



10	ES	11	NUMERO	454181	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	13 DIC 1976		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Serial 645.276	29-12-75	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar un analogo de prostaglandina.		
71 SOLICITANTE (S)		
THE UPJOHN COMPANY. (Sociedad de EE.UU.)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
KALAMAZOO, Michigan (EE.UU.) 301 Henrietta Street.		
72 INVENTOR (ES)		
Norman Allen NELSON. (Nacionalidad de EE.UU.)		
73 TITULAR (ES)		
THE UPJOHN COMPANY. (Sociedad de EE.UU.)		
74 REPRESENTANTE		
D. Carlos ROEB UNGEHEUER.		

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

1 Se revelan análogos de prostaglandina en donde el carboxilo
en C-2 se reemplaza por un aminometilo o aminometilo substituido junto
con intermediarios útiles en su preparación y procesos para su
preparación. Estos análogos son útiles para los mismos propósitos
5 farmacológicos que las prostaglandinas.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona nuevas composiciones de materia.
Esta invención además proporciona nuevos procesos para la producción
10 de esas composiciones de materia. Esta invención proporciona además
nuevos intermediarios químicos útiles en los procesos anteriores.

Particularmente esta invención proporciona nuevos análogos
de algunas de las prostaglandinas conocidas que difieren de las
15 prostaglandinas conocidas correspondientes en que están substituidas
en C-2 por un aminometilo o aminometilo substituido en contraposición
a las prostaglandinas que están substituidas en C-2' con un carboxilo.

Las prostaglandinas conocidas incluyen a los compuestos PGE
20 por ejemplo, prostaglandina E_1 (PGE_1), prostaglandina E_2 (PGE_2),
prostaglandina E_3 (PGE_3) y dihidroprostaglandina E_1 (dihidro- PGE_1).

Las prostaglandinas conocidas incluyen a los compuestos
PGF $_{\alpha}$, por ejemplo, prostaglandina $F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$), prostaglandina $F_{2\alpha}$
25 ($PGF_{2\alpha}$), prostaglandina $F_{3\alpha}$ ($PGF_{3\alpha}$) y dihidroprostaglandina $F_{1\alpha}$
(dihidro- $PGF_{1\alpha}$).

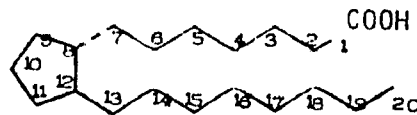
Las prostaglandinas conocidas incluyen a los compuestos
PGF $_{\beta}$, por ejemplo, prostaglandina $F_{1\beta}$ ($PGF_{1\beta}$), prostaglandina $F_{2\beta}$
30

1 (PGF_{2β}), prostaglandina F_{3β} (PGF_{3β}) y dihidroprostaglandina F_{1β}
(dihidro-PGF_{1β}).

Las prostaglandinas conocidas incluyen a los compuestos PGA,
por ejemplo, prostaglandina A₁ (PGA₁), prostaglandina A₂ (PGA₂),
5 prostaglandina A₃ (PGA₃) y dihidroprostaglandina A₁ (dihidro-PGA₁).

Cada una de las prostaglandinas conocidas antes mencionadas (PG)
es un derivado del ácido prostanico que tiene la siguiente estructura
y numeración de átomos de carbono:

10

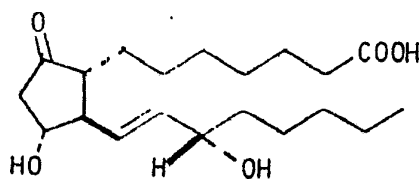


15

Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) y
las referencias allí citadas. Un nombre sistemático del ácido
20 prostanico es ácido 7-[(2β-octil)-ciclopent-1α-il]heptanoico.

La PGE₁ tiene la siguiente estructura:

25

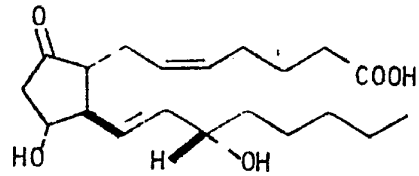


30

1

La PGE₂ tiene la siguiente estructura:

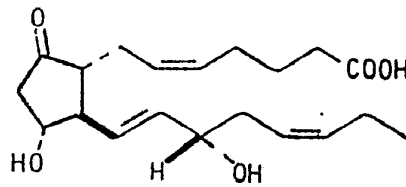
5



10

La PGE₃ tiene la siguiente estructura:

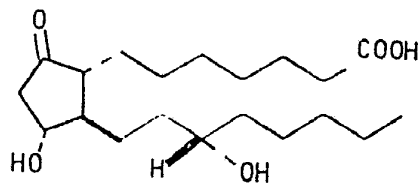
15



20

La dihidro-PGE₁ tiene la siguiente estructura:

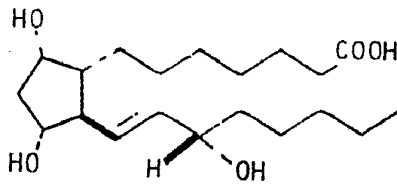
25



30

La PGF_{1α} tiene la siguiente estructura:

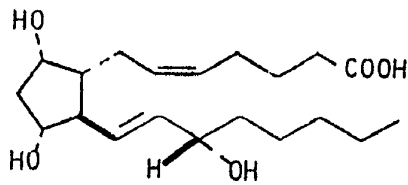
1



5

La PGF_{2α} tiene la siguiente estructura:

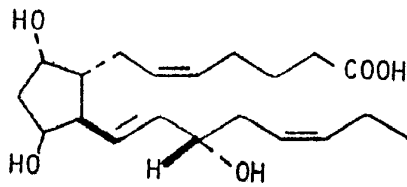
10



15

La PGF_{3α} tiene la siguiente estructura:

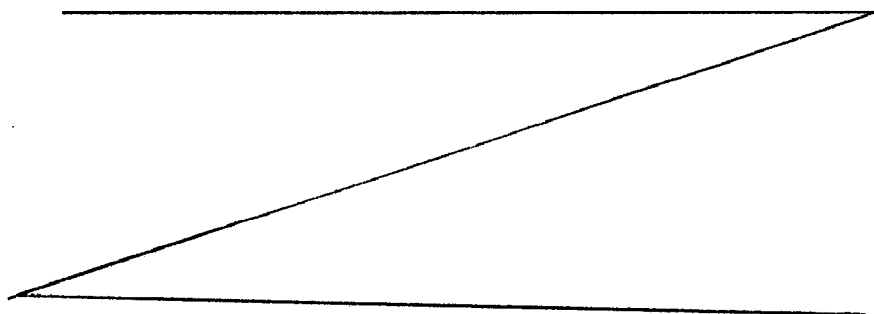
20



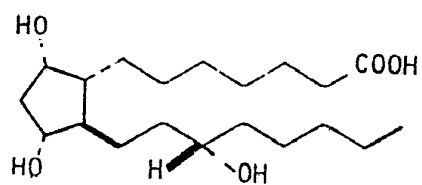
25

La dihidro-PGF_{1α} tiene la siguiente estructura:

30



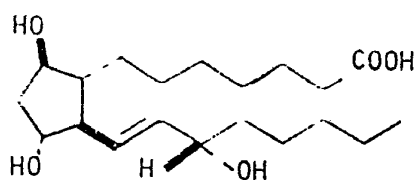
1



5

La PGF_{1β} tiene la siguiente estructura:

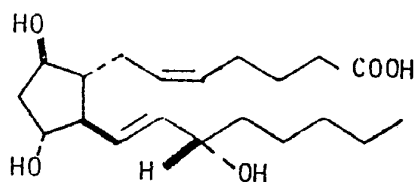
10



15

La PGF_{2β} tiene la siguiente estructura:

20

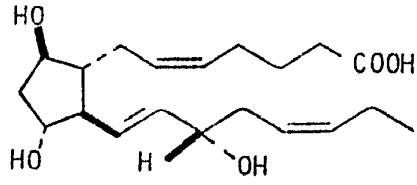


25

La PGF_{3β} tiene la siguiente estructura:

30

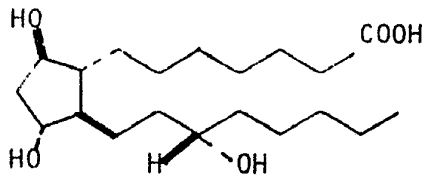
11



5

La dihidro-PGF_{1β} tiene la siguiente estructura:

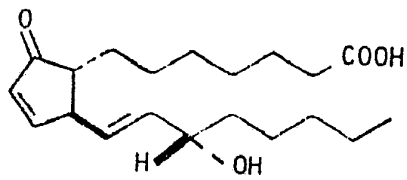
10



15

La PGA₁ tiene la siguiente estructura:

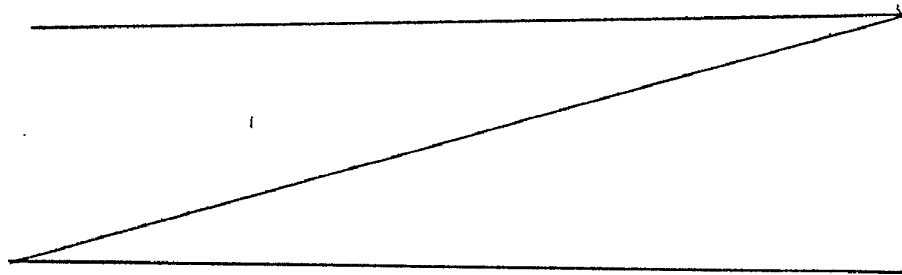
20



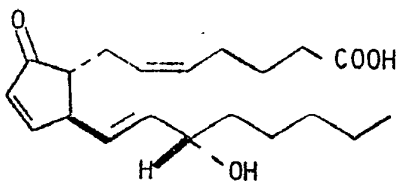
25

La PGA₂ tiene la siguiente estructura:

30



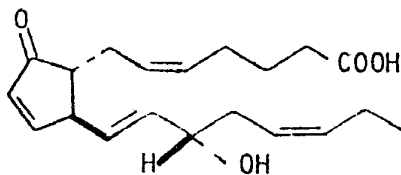
1



5

La PGA_3 tiene la siguiente estructura:

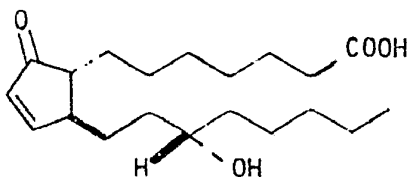
10



15

La dihidro- PGA_1 tiene la siguiente estructura:

20



25

En las fórmulas anteriores, como también en las fórmulas que aparecen más adelante, las uniones de línea punteada al anillo ciclopentano indican substituyentes en configuración alfa, es decir, debajo del plano del anillo ciclopentano. Las uniones de línea entera gruesa al anillo ciclopentano indican substituyentes en configuración

30

1 beta, es decir, encima del plano del anillo ciclopentano. El uso de
las líneas onduladas (~~~~) representarán unión de los sustituyentes
en ya sea configuración alfa o beta o unión en una mezcla de configura-
raciones alfa y beta.

5 El hidroxilo de la cadena lateral en C-15 en las fórmulas
anteriores está en la configuración S. Ver en Nature 212, 38 (1966)
la exposición de la estereoquímica de las prostaglandinas. Las
expresiones tales como C-2, C-15 y semejantes, se refieren al átomo
10 de carbono en el análogo de prostaglandina que se encuentra en la
posición correspondiente a la posición del mismo número en el ácido
prostanoico.

15 Las moléculas de las prostaglandinas conocidas tienen
cada una varios centros de asimetría y pueden presentarse en la forma
racémica (ópticamente inactiva) y en cada una de las dos formas
enantiómeras (ópticamente activas), es decir, las formas dextrógira
y levógira. En la forma como aparece en los dibujos, las fórmulas
20 anteriores representan cada una la forma ópticamente activa particular
de la prostaglandina tal como se obtiene de tejidos de mamíferos,
por ejemplo, glándulas vesiculares de oveja, pulmón de cerdo o plasma
seminal humano, de la reducción del carbonilo y/o doble enlace de la
25 prostaglandina así obtenida. Ver por ejemplo, Bergstrom y col.,
citado anteriormente. La imagen óptica de cada una de estas fórmulas
representa el otro enantiómero de esa prostaglandina. La forma
racémica de una prostaglandina contiene igual número de ambas moléculas
30 enantiómeras y se necesitan una de las fórmulas anteriores y la imagen

1 óptica de esa fórmula para representar correctamente la prostaglandina
racémica correspondiente.

 Por conveniencia, de aquí en adelante, el uso del término
prostaglandina o "PG" significará la forma ópticamente activa de esa
5 prostaglandina a la que se hizo referencia, con la misma configuración
absoluta que PGE_1 obtenida de tejidos de mamíferos. Cuando se quiera
hacer referencia a la forma racémica de una de esas prostaglandinas,
"dl" precederá al nombre de la prostaglandina o la palabra "racémica"
10 irá a continuación de la misma.

 El término producto "tipo prostaglandina" (tipo PG) aquí
usado, se refiere a cualquier derivado de ciclopentano que es útil
en por lo menos uno de los mismos propósitos farmacológicos que las
15 prostaglandinas aquí indicadas.

 El término intermediario tipo prostaglandina aquí usado,
se refiere a cualquier derivado de ciclopentano útil en la preparación
de un producto tipo prostaglandina.

20 Las fórmulas aquí dibujadas, que representan un producto
tipo prostaglandina o un intermediario útil en la preparación de un
compuesto tipo prostaglandina, representan cada una el estereoisómero
particular del producto tipo prostaglandina que tiene la misma
25 configuración estereoquímica relativa que la prostaglandina
correspondiente obtenida de tejidos de mamíferos o el estereoisómero
particular del intermediario que es útil en la preparación del estereo-
isómero anterior de los productos tipo prostaglandina.

30 El término "análogo de prostaglandina", en la forma aquí

1 usada, representa a aquel estereoisómero de un producto tipo prosta-
glandina que tiene la misma configuración estereoquímica relativa que
aquel de la prostaglandina correspondiente obtenida de tejidos de
mamíferos o una mezcla constituida de dicho estereoisómero y del
5 enantiómero del mismo. En particular, cuando se usa aquí una fórmula
para representar un producto tipo prostaglandina, el término análogo
de prostaglandinas se refiere al compuesto de esa fórmula o una
mezcla conteniendo dicho compuesto y el enantiómero del mismo.

10 Las distintas PG antes nombradas, sus ésteres, acilatos
y sales farmacológicamente aceptables, son extremadamente potentes
en producir varias respuestas biológicas. Por esta razón, estos
compuestos son útiles para propósitos farmacológicos. Ver por ejemplo,
15 Bergstrom y col., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) y las referencias allí
citadas.

Para los compuestos PGE estas respuestas biológicas
incluyen:

- 20 (a) estimulación del músculo liso (demostrado por ensayos,
por ejemplo, en íleo de cobayo, duodeno de conejo o colon de gerbo);
(b) influir en la actividad lipolítica (demostrada por
antagonismo de la liberación de glicerol inducida por la epinefrina
25 de panículos adiposos de rata aislados);
(c) inhibir la secreción gástrica y reducir los efectos
gastrointestinales indeseables de la administración sistémica de
inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina;
30 (d) controlar el espasmo y facilitar la respiración en

- 1 padecimientos asmáticos;
- (e) descongestionar los pasajes nasales;
 - (f) disminuir la adhesión de las plaquetas sanguíneas (como se demuestra por la adhesividad de las plaquetas a vidrio) e inhibir.
- 5 la aglutinación de las plaquetas sanguíneas y formación de trombo inducida por varios estímulos físicos (por ejemplo, daño arterial) o estímulos químicos (por ejemplo, ATP, ADP, serotonina, trombina y colágeno);
- (g) afectar los órganos reproductores de mamíferos como inductores de la labor del parto, abortivos, dilatadores cervicales, reguladores del estro y reguladores del ciclo menstrual; y
 - (h) acelerar el desarrollo de células epidérmicas y
- 15 queratina en animales.
- Para el compuesto PGF_{α} estas respuestas biológicas incluyen:
- (a) estimular el músculo liso (como se demuestra por ensayos en íleo de cobayo, duodeno de conejo y colon de gerbo);
 - (b) inhibir la secreción gástrica y reducir efectos
- 20 gastrointestinales indeseables de la administración sistémica de inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina;
- (c) descongestionar los pasajes nasales;
 - (d) disminuir la adhesión de las plaquetas sanguíneas (como
- 25 se demuestra por la adhesividad de plaquetas a vidrio) e inhibir la aglutinación de plaquetas sanguíneas y formación de trombos inducido por varios estímulos físicos (por ejemplo, daño arterial) o estímulo
- 30 químico (por ejemplo, ADP, ATP, serotonina, trombina y colágeno); y

1 (e) afectar los órganos reproductores de mamíferos como inductores de la labor del parto, abortivos, dilatadores cervicales, reguladores del estro y reguladores del ciclo menstrual.

5 Para los compuestos PGF_β estas respuestas biológicas incluyen:

- (a) estimular el músculo liso (como se demuestra por ensayos en íleo de cobayo, duodeno de conejo o colon de gerbo);
- (b) inhibir la secreción gástrica y reducir efectos gastro-intestinales indeseables de la administración sistémica de inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina;
- (c) controlar el espasmo y facilitar la respiración en padecimientos asmáticos;
- 15 (d) descongestionar los pasajes nasales;
- (e) disminuir la adhesión de las plaquetas sanguíneas (como se demuestra por la adhesividad de las plaquetas a vidrio) e inhibir la aglutinación de las plaquetas sanguíneas y formación de trombos
- 20 inducidos por varios estímulos físicos (por ejemplo, daño arterial) o estímulos químicos (por ejemplo, ADP, ATP, serotonina, trombina y colágeno); y
- (f) afectar los órganos reproductores de mamíferos como inductores de la labor del parto, abortivos, dilatadores cervicales,
- 25 reguladores del estro y reguladores del ciclo menstrual.

Para los compuestos PGA estas respuestas biológicas incluyen:

- (a) estimular el músculo liso (como se demuestra por ensayos en íleo de cobayo, duodeno de conejo o colon de gerbo);
- 30

1 (b) inhibir la secreción gástrica y reducir los efectos
gastrointestinales indeseables de la administración sistémica de
inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina;

(c) controlar el espasmo y facilitar la respiración en
5 padecimientos asmáticos;

(d) descongestionar los pasajes nasales; y

(e) aumentar el flujo de sangre renal.

Debido a estas respuestas biológicas, estas prostaglandinas
10 conocidas son útiles para estudiar, prevenir, controlar o aliviar una
amplia variedad de enfermedades y padecimientos fisiológicos indesea-
bles en aves y mamíferos, incluyendo seres humanos, animales
domesticados útiles, animales domésticos y especies de zoológico y en
15 animales de laboratorio, por ejemplo, ratones, ratas, conejos y
monos.

Los compuestos antes citados de ser extremadamente potentes
en producir estimulación del músculo liso son también sumamente
20 activos en potenciar otros estimulantes conocidos del músculo liso,
por ejemplo, agentes oxitócicos, por ejemplo, oxitocina y distintos
alcaloides del cornezuelo del centeno incluyendo derivados y análogos
del mismo. Por lo tanto, estos compuestos por ejemplo, son útiles
25 en lugar o en combinación con cantidades menores de las usuales de
estos estimulantes conocidos del músculo liso, por ejemplo, para
aliviar los síntomas del íleo paralítico o para controlar o evitar
el sangrado uterino atónico después del aborto o parto, para ayudar en
30 la expulsión de la placenta y durante el puerperio. Para los propósitos

1 recién mencionados, la prostaglandina se administra por infusión
intravenosa inmediatamente después del aborto o parto a una dosis que
oscila de 0.01 a 50 μ g aproximadamente por kg de peso corporal por
minuto hasta que se obtiene el efecto deseado. Las dosis subsiguientes
5 se administran por inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular
o infusión durante el puerperio en dosis que oscilan de 0.01 a 2 mg
por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la
edad, peso y padecimiento del paciente o animal.

10 Como se mencionó anteriormente, los compuestos PGE son
antagonistas potentes de la movilización de los ácidos grasos libres
inducidos por la epinefrina. Por esta razón, este compuesto es útil
en medicina experimental tanto para estudios in vitro como in vivo
15 en mamíferos, incluyendo el hombre, conejos y ratas, destinados a
guiar en el entendimiento, prevención, alivio de síntomas y cura de
enfermedades que implican la movilización anormal de los lípidos
y niveles elevados de ácidos grasos libres, por ejemplo, diabetes
20 melitus, enfermedades vasculares e hipertiroidismo.

Las prostaglandinas antes citadas como útiles en mamíferos
incluyendo el hombre y algunos animales útiles, por ejemplo, perros
y cerdos, para reducir y controlar la secreción gástrica excesiva,
25 reducen o evitan de este modo la formación de úlceras gastrointesti-
nales y aceleran la curación de dichas úlceras ya presentes en el
tracto gastrointestinal. Para este propósito, estos compuestos se
inyectan o infusionan por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular
30 en un margen de dosis de infusión de 0.1 μ g a 500 μ g aproximadamente

1 por kg de peso corporal por minuto o en una dosis diaria total por
inyección o infusión que oscila de 0.1 a 20 mg por kg aproximadamente
de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad,
peso y padecimiento del paciente o animal o de la frecuencia y vía
5 de administración.

Estos compuestos son también útiles en reducir los efectos
gastrointestinales indeseables que resultan de la administración
sistémica de inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina antiin-
10 flamatorias y se usan para ese propósito administrando concomitantemen-
te la prostaglandina y el inhibidor de la sintetasa de la prostaglandina
antiinflamatoria. Ver en Partridge y col., Patente de E.U.A. No.
3,781,429, una revelación de que el efecto ulcerogénico inducido por
15 algunos agentes antiinflamatorios no esteroideos en ratas se inhibe
con la administración oral concomitante de algunas prostaglandinas
de las series E y A incluyendo PGE₁, PGE₂, PGE₃, 13,14-dihidro-PGE₁
y los correspondientes compuestos 11-deoxi-PGE y PGA. Las prosta-
20 glandinas son útiles, por ejemplo, en reducir los efectos gastroin-
testinales indeseables que resultan de la administración sistémica
de indometacina, fenilbutazona y aspirina. Estas son sustancias
mencionadas específicamente en Partridge y col., como agentes anti-
25 inflamatorios no esteroideos. Estos son también conocidos de ser
inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina.

El inhibidor de la sintetasa antiinflamatoria, por ejemplo,
indometacina, aspirina o fenilbutazona se administra por cualquiera
30 de las vías conocidas en la materia para aliviar un padecimiento

1 inflamatorio, por ejemplo, en cualquier régimen posológico y
por cualquiera de las vías conocidas de administración sistémica.

5 La prostaglandina se administra junto con el inhibidor sinte-
tasa de la prostaglandina antiinflamatoria, ya sea por la misma vía de
administración o por una vía diferente. Por ejemplo, si se administra
oralmente la substancia antiinflamatoria, la prostaglandina también
se administra oralmente o alternativamente, se administra por vía
10 rectal en la forma de un supositorio o en el caso de mujeres por
vía vaginal en la forma de un supositorio o dispositivo vaginal para
liberación lenta, por ejemplo, el descrito en la Patente de E.U.A. No.
3,545,439. Alternativamente, si la substancia antiinflamatoria se
está administrando por vía rectal, la prostaglandina también se
15 administra por vía rectal o alternativamente, por vía oral o en el
caso de mujeres por vía vaginal. Es especialmente conveniente cuando
la vía de administración es la misma para la substancia antiinfla-
matoria y la prostaglandina, el combinar ambas en una forma posológica
única.
20

El régimen posológico para la prostaglandina de acuerdo con
este tratamiento dependerá de una variedad de factores, incluyendo el
tipo, peso, edad, sexo y condición médica del mamífero, la naturaleza y
25 régimen posológico del inhibidor sintetasa inflamatoria que se
administra al mamífero, la sensibilidad del mamífero individual
particular al inhibidor sintetasa particular en relación a los efectos
gastrointestinales y la prostaglandina particular que se administra.
30 Por ejemplo, no todos los seres humanos que necesitan una substancia

1 antiinflamatoria experimentan los mismos efectos gastrointestinales ad-
versos cuando se les administra la substancia. Los efectos gastroin-
testinales variarán frecuentemente en forma substancial en tipo y
grado. Pero está dentro de la pericia del médico o veterinario el
5 determinar que la administración de la substancia antiinflamatoria
está produciendo efectos gastrointestinales indeseables en el ser
humano o animal y prescribir una cantidad efectiva de la prostaglandina
para reducir y luego eliminar substancialmente esos efectos indeseables.

10 Las prostaglandinas antes citadas como útiles en el
tratamiento de asma, son útiles, por ejemplo, como broncodilatadores
o como inhibidores de mediadores, tales como SRS-A e histamina que
se liberan de las células activadas por un complejo antígeno-anticuerpo.
15 Por lo tanto, estos compuestos controlan el espasmo y facilitan la
respiración en padecimientos tales como asma bronquial, bronquitis,
bronquiectasia, neumonía y enfisema. Para estos propósitos, los
compuestos se administran en una variedad de formas posológicas, por
20 ejemplo, oralmente en la forma de tabletas, cápsulas o líquidos; por
vía rectal en la forma de supositorios; por vía parenteral, subcutánea,
o intramuscular; siendo preferida la administración intravenosa en
situaciones de urgencia; por inhalación en la forma de aerosoles o
25 soluciones para nebulizadores; o por insuflación en la forma de polvo.
Las dosis entre los márgenes de alrededor de 0.01 a 5 mg por kg de peso
corporal se usan una a 4 veces al día, dependiendo la dosis exacta
de la edad, peso y padecimiento del paciente y de la frecuencia y vía
30 de administración. Para el uso anterior, estas prostaglandinas pueden

1 mezclarse ventajosamente con otros agentes antiasmáticos, tales como
simpaticomiméticos (isoproterenol, fenilefrina, epinefrina, etc.);
derivados de xantina (teofilina y aminofilina); y corticosteroides
(ACTH y prednisona). En relación al uso de estos compuestos ver
5 M. E. Rosenthale, y col., Patente de E.U.A. No. 3,644,638.

Las prostaglandinas citadas anteriormente como descongestio-
nantes nasales útiles en mamíferos, incluyendo el hombre, se
usan para este propósito en una dosis que varía de 10 µg a 10 mg
10 aproximadamente por ml de un vehículo líquido farmacológicamente
adecuado o como un rociador en aerosol, ambos para aplicación tópica.

Las prostaglandinas antes citadas como útiles siempre que
se desea inhibir la aglutinación de plaquetas, reducen el carácter
15 adhesivo de las plaquetas y eliminan o evitan la formación de trombos
en mamíferos, incluyendo seres humanos, conejos y ratas. Por ejemplo,
estos compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de infartos
del miocardio, para tratar y prevenir trombosis postoperatorias, para
20 promover que los injertos vasculares se mantengan abiertos después
de la cirugía y para tratar padecimientos tales como aterosclerosis,
arteriosclerosis, defectos de la coagulación sanguínea debidos a
lipemia y otros padecimientos clínicos en los cuales la etiología
25 fundamental está asociada con el desequilibrio de los lípidos o
hiperlipemia. Para estos propósitos, estos compuestos se administran
en forma sistémica, por ejemplo, por las vías intravenosa, subcutánea
intramuscular y en la forma de implantaciones estériles para acción
30 prolongada. Para respuesta rápida, especialmente situaciones de

1 urgencia, se prefiere la vía de administración intravenosa. Se usan
dosis que oscilan de 0.005 a 20 mg aproximadamente por kg de peso
corporal, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y padecimiento
del paciente o animal y de la frecuencia y vía de administración.

5 Estos compuestos son además útiles como aditivos a sangre,
productos sanguíneos, substitutos sanguíneos u otros líquidos, los
cuales se usan en la circulación extracorpórea artificial o perfusión
de porciones aisladas del organismo, por ejemplo, extremidades y
10 órganos, ya sea unidas al organismo original, separadas y estando
preservadas o preparadas para transplante o unidas a un nuevo
organismo. Durante estas circulaciones y perfusiones, las plaquetas
aglutinadas tienden a bloquear los vasos sanguíneos y porciones del
15 aparato circulatorio. Este bloqueo se evita con la presencia de estos
compuestos. Para este propósito, el compuesto se agrega gradualmente
o en porciones únicas o múltiples a la sangre circulante, a la sangre
del animal donante, a la porción de organismo perfundida, unida o
20 separada, al receptor o a dos o todos ellos a una dosis total que
se mantiene constante, de alrededor de 0.001 a 10 mg por litro de
líquido circulante. Es especialmente útil usar estos compuestos en
animales de laboratorio, por ejemplo, gatos, perros, conejos, monos
25 y ratas para dichos propósitos, con el fin de desarrollar nuevos
métodos y técnicas para el transplante de órganos y extremidades.

 Las prostaglandinas antes citadas como útiles en lugar de
la oxitocina para inducir la labor del parto, se usan en animales
30 hembra preñadas incluyendo mujeres, vacas, ovejas y cerdas a o cerca

1 del término o en animales preñados con muerte intrauterina del feto
desde unas 20 semanas antes del término. Para este propósito, el
compuesto se infunde por vía intravenosa a una dosis de 0.01 a 50 µg
por kg de peso corporal por minuto hasta o cerca de la terminación
5 de la segunda etapa de la labor del parto, es decir, expulsión del
feto. Estos compuestos son especialmente útiles cuando la hembra se
encuentra en una o más semanas después del término y la labor natural
del parto no ha comenzado, o 12 a 60 horas después que se han roto las
10 membranas y la labor natural del parto aún no ha comenzado. Una
vía alternativa de administración es la vía oral.

Estos compuestos son útiles además, para controlar el ciclo
reproductivo de mamíferos hembra que menstruan incluyendo la mujer.
15 Por el término mamíferos hembra que menstruan se da a entender animales
que son suficientemente maduros para menstruar pero no tan viejos que
la menstruación regular haya cesado. Para este propósito, la prosta-
glandina se administra sistémicamente a un nivel de dosis que oscila
20 de 0.01 mg a alrededor de 20 mg por kg de peso corporal del mamífero
hembra, ventajosamente durante un lapso que comienza aproximadamente
en el momento de la ovulación y termina aproximadamente en el momento
de la menstruación siguiente o justo antes de ella. Las vías intra-
25 vaginal e intrauterina son métodos alternativos de administración.
Además, la expulsión de un embrión o feto se consigue con la admi-
nistración similar del compuesto durante el primero o segundo
trimestre del período de gestación normal del mamífero.

30 Estos compuestos son además útiles en producir la dilatación

1 cervical en mamíferos hembra preñadas y no preñadas para propósitos
ginecológicos y obstétricos. En la inducción de la labor del parto
y en el aborto clínico producido por estos compuestos, se observa
también dilatación cervical. En casos de infertilidad, la dilatación
5 cervical producida por estos compuestos es útil en ayudar a trasladar
el espermatozoos hacia el útero. La dilatación cervical causada por las
prostaglandinas también es útil en cirugía ginecológica tal como D y C
(Dilatación Cervical y Legrado Uterino), en donde la dilatación
10 mecánica puede producir perforación del útero, lágrimas cervicales o
infecciones. También es útil en procedimientos diagnósticos en donde
la dilatación es necesaria para el examen de tejidos. Para estos
propósitos la prostaglandina se administra localmente o por vía
15 sistémica.

Por ejemplo, la prostaglandina se administra por vía oral
o vaginal en dosis de unos 5 a 50 mg por tratamiento en una mujer
adulta, haciéndose uno a cinco tratamientos en un período de 24 horas.
20 Alternativamente la prostaglandina se administra por vía intramuscular
o subcutánea en dosis de alrededor de uno a 25 mg por tratamiento.
Las dosis exactas para estos propósitos dependen de la edad, peso
y padecimiento del paciente o animal.

25 Estos compuestos son útiles también en animales domésticos
como un abortivo (especialmente para novillas en corral de engorde),
como una ayuda en la detección del estro y para la regulación o
sincronización del estro. Animales domésticos incluyen caballos,
30 ganado, ovejas y cerdos. La regulación o sincronización del estro

1 permite el manejo más eficiente tanto de la concepción como de la labor
del parto, pudiendo el criador cruzar todas sus hembras en intervalos
pequeños y definidos previamente. Esta sincronización da como resul-
tado un porcentaje mayor de nacimientos vivos que el porcentaje
5 obtenido por el control natural. La prostaglandina se inyecta o se
aplica en el alimento en dosis de 0.1-100 mg por animal y puede
combinarse con otros agentes tales como esteroides. Los planes
posológicos dependerán de las especies tratadas. Por ejemplo, la
10 prostaglandina se administra a las yeguas cinco a 8 días después de
la ovulación y ellas vuelven al estro. El ganado se trata a inter-
valos regulares en un período de 3 semanas para llevar a todos al
estro ventajosamente al mismo tiempo.

15 Los compuestos PGA y derivados y sales de los mismos,
aumentan el flujo sanguíneo en el riñón de mamíferos aumentando de
este modo el volumen y el contenido de electrolitos de la orina.
Por esta razón, los compuestos PGA son útiles en tratar casos de
20 disfunción renal, especialmente aquellos que implican el bloqueo del
lecho vascular renal. Ilustrativamente, los compuestos PGA son útiles
para aliviar y corregir casos de edema que resultan, por ejemplo, de
quemaduras superficiales masivas y en el tratamiento del shock. Para
25 estos propósitos los compuestos PGA se administran preferiblemente
primero por inyección intravenosa a una dosis que oscila de 10 a
1000 µg por kg de peso corporal o por infusión intravenosa a una dosis
que oscila de 0.1 a 20 µg por kg de peso corporal por minuto hasta
30 que se obtiene el efecto deseado. Las dosis subsiguientes se administran

1 por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión en un margen de dosis de 0.05 a 2 mg por kg de peso corporal por día.

5 Los compuestos antes citados como promotores y aceleradores del desarrollo de células epidérmicas y queratina son útiles en animales incluyendo seres humanos, animales domesticados útiles, animales domésticos, especies de zoológico y animales de laboratorio para este propósito. Por esta razón, estos compuestos son útiles para promover y acelerar la curación de la piel que ha sido dañada, 10 por ejemplo, por quemaduras, heridas y abrasiones y después de la cirugía. Estos compuestos son también útiles para promover y acelerar la adherencia y crecimiento de autoinjertos de piel, especialmente los injertos pequeños y profundos (Davis) que se destinan para cubrir 15 áreas sin piel por crecimiento excéntrico subsiguiente en lugar de usar inicialmente un injerto grande y para retardar el rechazo de autoinjertos.

20 Para los propósitos anteriores, estos compuestos se administran preferiblemente en forma tópica en o cerca del sitio en donde se desea el desarrollo de células y formación de queratina, ventajosamente como un líquido en aerosol o pulverización de un polvo micro- 25 húmedos o como una loción, crema o ungüento en combinación con los diluentes farmacéuticamente aceptables usuales. En algunos casos por ejemplo, cuando hay una pérdida substancial de líquidos, como es el caso en quemaduras extensas o pérdidas de piel debidas a otras causas, 30 es ventajosa la administración sistémica, por ejemplo, por inyección

1 intravenosa o infusión, por sí sola o en combinación con las infu-
siones usuales de sangre, plasma o substitutos de los mismos. Vías
de administración alternativa son las vías subcutánea o intramuscular
cerca del sitio, oral, sublingual, bucal, rectal o vaginal. La dosis
5 exacta depende de factores tales como la vía de administración, edad,
peso y padecimiento del paciente. Para ilustrar, un apósito húmedo
para aplicación tópica a quemaduras de segundo y/o tercer grado de
áreas de piel de 5 a 25 centímetros cuadrados involucran ventajosa-
10 mente el uso de una solución acuosa isotónica que contiene 1 a 500 µg
por ml del compuesto de prostaglandina. Especialmente para uso
tópico, estas prostaglandinas son útiles en combinación con antibió-
ticos, por ejemplo, gentamicina, neomicina, polimixina, bacitracina,
15 espectinomycin y oxitetraciclina con otros antibacterianos, por
ejemplo, clorhidrato de mafenida, sulfadiazina, cloruro de furazolio
y nitrofurazona y con corticosteroides, por ejemplo, hidrocortisona,
prednisolona, metilprednisolona y fluprednisolona, usándose cada uno
20 de ellos en combinación a la concentración usual adecuada para su uso
por sí solo.

Algunos compuestos tipo prostaglandina, relacionados con
aquellos de la presente invención, son conocidos en los antecedentes
25 en la materia. Ver E. J. Corey, y col., J. Am. Chem. Soc. 90, 3245
(1968) que revela el ácido 9-amino-11,15-bis(tetrahidropiranyl)-
trans-13-prostanoico y la Patente de E.U.A. 3,835,179 que revela
algunos compuestos tipo 15-amino-prostaglandina.

30

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

1

Esta invención proporciona nuevos análogos de prostaglandina, ésteres de esos análogos y sales farmacológicamente aceptables de esos análogos.

5

Esta invención además proporciona nuevos procesos para la preparación de esos análogos.

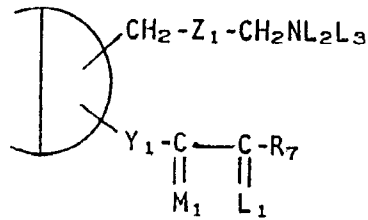
Esta invención proporciona además, nuevos intermediarios químicos útiles en la preparación de esos análogos.

10

En particular, esta especificación revela y reclama expresamente como parte de la presente invención:

un análogo de prostaglandina de la fórmula:

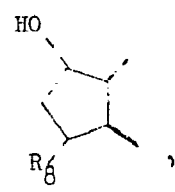
15



20

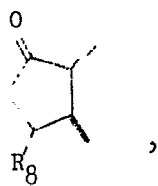
en donde D es

25

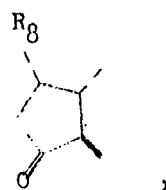


30

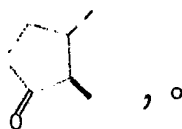
1



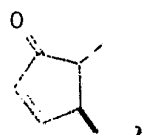
5



10



15

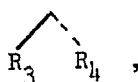


20

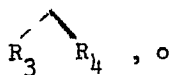
en donde R₈ es hidrógeno o hidroxilo;

en donde L₁ es

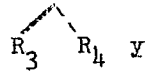
25



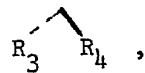
30



1 una mezcla de



5



en donde R_3 y R_4 son hidrógeno, metilo o fluoro, siendo iguales o diferentes, con la condición de que uno de R_3 y R_4 es metilo solamente cuando el otro es hidrógeno o metilo;

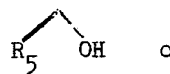
10

en donde L_2 y L_3 son hidrógeno, alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, o $-\text{COOR}_1$, en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de uno a 12 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo substituido con uno, 2 ó 3 cloro o alquilo de uno a 3 átomos de carbono inclusive; siendo iguales o diferentes, con la condición de que no más de uno de L_2 y L_3 sea $-\text{COOR}_1$;

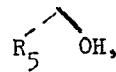
15

20

en donde M_1 es

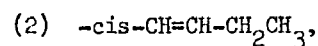
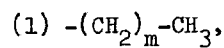


25



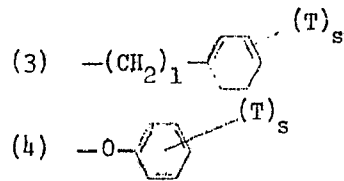
en donde R_5 es hidrógeno o metilo;

en donde R_7 es



30

1



en donde l es cero a tres inclusive,

5

en donde m es uno a 5 inclusive, s es cero, uno, 2 ó 3 y T es cloro, fluoro, trifluorometilo, alquilo de uno a 3 átomos de carbono y alcoxi de uno a 3 átomos de carbono, siendo las distintas T iguales o diferentes con la condición de que no más de dos T sean distintas de alquilo;

10

en donde Y_1 es

- (1) trans-CH=CH-
- (2) cis-CH=CH-,
- (3) $-CH_2CH_2-$, ó
- (4) $-C\equiv C-$; y

15

en donde Z_1 es

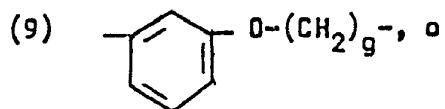
- (1) cis-CH=CH- $CH_2-(CH_2)_g-CH_2-$,
- (2) cis-CH=CH- $CH_2-(CH_2)_g-CF_2-$,
- (3) cis- $CH_2-CH=CH-(CH_2)_g-CH_2-$,
- (4) $-(CH_2)_3-(CH_2)_g-CH_2-$,
- (5) $-(CH_2)_3-(CH_2)_g-CF_2-$,
- (6) $-CH_2-O-CH_2-(CH_2)_g-CH_2-$,
- (7) $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_g-CH_2-$,
- (8) $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_g-$,

20

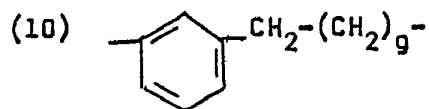
25

30

1



5



en donde g es cero, uno, dos o tres; y las sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

10

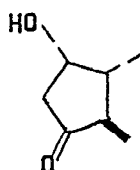
Dentro del alcance de los nuevos análogos de prostaglandina descritos en esta especificación, se encuentran representados anteriormente

(a) compuestos tipo PGD cuando



es:

15

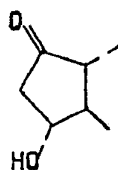


(b) compuestos tipo PGE cuando



es:

20

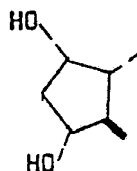


(c) compuestos tipo PGF_α cuando



es:

25

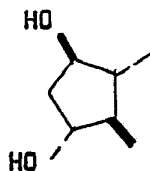


(d) compuestos tipo PGF_β cuando



es:

30



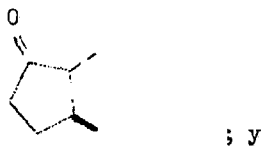
1

(e) compuestos tipo 9-deoxi-PGD cuando D es:



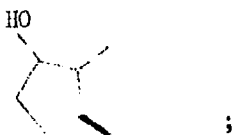
5

(f) compuestos tipo 11-deoxi-PGE cuando D es:



10

(g) compuestos tipo 11-deoxi-PGF $_{\alpha}$ cuando D es:



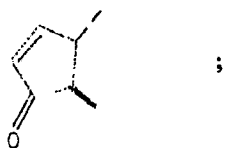
15

(h) compuestos tipo 11-deoxi-PGF $_{\beta}$ cuando D es:



20

(i) compuestos tipo 9-deoxi-9,10-didehidro-PGD cuando D es:



25

(j) compuestos tipo PGA cuando D es:



30

1 Aquellos análogos de prostaglandina aquí mencionados en donde
 Z_1 es $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ o $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$ se denominan
 5 compuestos "PG₂". Los últimos compuestos se caracterizan además como
 compuestos tipo "2,2-difluoro" PG. Cuando g es 2 ó 3, los análogos de
 prostaglandina así descritos son compuestos "2a-homo" o "2a,2b-dihomo",
 puesto que en este caso la cadena lateral terminada en carboxilo contiene
 8 ó 9 átomos de carbono, respectivamente, en lugar de los 7 átomos de
 carbono contenidos en PGE₁. Estos átomos de carbono adicionales se
 10 consideran como si estuvieran insertados entre las posiciones C-2 y C-3.
 En consecuencia, estos átomos de carbono adicionales se refieren como
 C-2a y C-2b, contando de la posición C-2 a la C-3. Cuando g es cero,
 estos compuestos se caracterizan como "2-nor", en donde el átomo de
 15 carbono C-2 se considera ausente. En consecuencia, el átomo de carbono
 C-3 se considera unido al átomo de carbono C-1.

Además cuando Z_1 es $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ o $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$,
 en donde g se define como anteriormente, los compuestos así descritos
 20 son compuestos "PG₁". Cuando g es cero, 2 ó 3, los compuestos "2-nor";
 "2a-homo" o "2a,2b-dihomo" se describen como se expuso en el párrafo
 precedente.

Cuando Z_1 es $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ los compuestos así des-
 25 critos se denominan compuestos "5-oxa-PG₁". Cuando g es cero, 2 ó 3,
 los compuestos así descritos son compuestos "2-nor", "2a-homo", o
 "2a,2b-dihomo" respectivamente, como se expuso antes.

Cuando Z_1 es $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$, en donde g es como se
 30 define anteriormente, los compuestos así descritos se denominan como

1 compuestos "4-oxa-PG₁". Cuando g es cero, 2 ó 3, los compuestos así descritos se caracterizan además como compuestos "2-nor", "2a-homo", o "2a,2b-dihomo", respectivamente, como se expuso antes.

5 Cuando Z₁ es -(CH₂)₃-O-(CH₂)_g-, en donde g se define anteriormente, los compuestos así descritos se denominan como compuestos "3-oxa-PG₁". Cuando g es cero, 2 o 3, los compuestos así descritos se caracterizan además como compuestos "2-nor", "2a-homo", o "2a,2b-dihomo", respectivamente, como se expuso antes.

10 Cuando Z₁ es cis-CH₂-CH=CH-(CH₂)_g-CH₂-, en donde g es como se define anteriormente, los compuestos así descritos se denominan compuestos "cis-4,5-didehidro-PG₁". Cuando g es cero, 2 ó 3, los compuestos así descritos se caracterizan además como compuestos "2-nor", "2a-homo", o "2a,2b-dihomo", respectivamente, como se expuso antes.

Para los nuevos compuestos de esta invención en donde Z₁ es



ó



se describen, respectivamente, compuestos tipo 3-oxa-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor o 3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PG cuando g es 1. Cuando g es cero, 2 ó 3, los compuestos anteriores se describen adicionalmente como compuestos tipo "2-nor", "2a-homo", o "2a,2b-dihomo"

30

1 PG, respectivamente.

Los nuevos análogos de prostaglandina de esta invención que contienen un grupo cis-CH=CH-, -CH₂CH₂- ó -C≡C- en la posición C-13 a C-14, se denominan en consecuencia como compuestos "cis-13", "13,14-dihidro" o 13,14-didehidro, respectivamente.

5 Cada uno de los nuevos análogos de PG aquí mencionados contienen un sustituyente aminometilo o aminometilo sustituido en C-2 en lugar del carboxilo. En consecuencia, cada uno de estos análogos PG se denomina como un compuesto "2-decarboxi-2-(opcionalmente sustituido) aminometilo". Por ejemplo cuando L₂ es -COOCH₃ y L₃ es metilo, los compuestos así definidos se caracterizan como compuestos "2-decarboxi-2-(carbometoximetil)aminometilo".

10 Cuando R₇ es -(CH₂)_m-CH₃, en donde m se define como anteriormente, los compuestos así descritos se denominan compuestos "19,20-dinor", "20-nor", "20-metil", o "20-etil" cuando m es uno, 2, 4 ó 5, respectivamente.

20 Cuando R₇ es

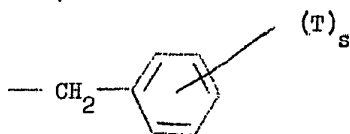


25 en donde T y s se definen como anteriormente, y ni R₃ ni R₄ es metilo, los compuestos así descritos se denominan como compuestos "16-fenil-17, 18,19,20-tetranor", cuando s es cero. Cuando s es uno, 2 ó 3, los compuestos correspondientes se denominan como compuestos "16-(fenil

30 sustituido)-17,18,19,20-tetranor". Cuando uno y sólo uno de R₃ y R₄

1 es metilo o tanto R_3 como R_4 son metilo, los compuestos correspon-
dientes en donde R_7 se define como en este párrafo, se denominan
compuestos "16-fenil o 16-(fenil sustituido)-18,19,20-trinor" o
compuestos "16-metil-16-fenil o 16-(fenil sustituido)-18,19,20-trinor",
5 respectivamente.

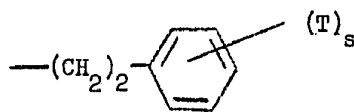
Cuando R_7 es



10

en donde T y s se definen como anteriormente, los compuestos así des-
critos se denominan como compuestos "17-fenil-18,19,20-trinor", cuando
s es cero. Cuando s es uno, 2 ó 3, los compuestos correspondientes se
15 denominan compuestos "17-(fenil sustituido)-18,19,20-trinor".

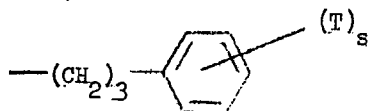
Cuando R_7 es



20

en donde T y s se definen como anteriormente, los compuestos así des-
critos se denominan compuestos "18-fenil-19,20-dinor", cuando s es
cero. Cuando s es uno, 2 ó 3, los compuestos correspondientes se deno-
25 minan compuestos "18-(fenil sustituido)-19,20-dinor".

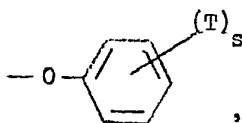
Cuando R_7 es



30

1 en donde T y s se definen como anteriormente, los compuestos así descritos se denominan compuestos "19-fenil-20-nor", cuando s es cero. Cuando s es uno, 2 ó 3, los compuestos correspondientes se denominan como compuestos "19(fenil substituido)-20-nor".

5 Cuando R_7 es



10 en donde T y s se definen como anteriormente, y ni R_3 ni R_4 son metilo, los compuestos así descritos se denominan compuestos "16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor", cuando s es cero. Cuando s es uno, 2 ó 3, los compuestos correspondientes se denominan compuestos "16-(fenoxi substituido)-17,18,19,20-tetranor". Cuando uno y sólo uno de R_3 y R_4 es metilo o tanto R_3 como R_4 son metilo, entonces los compuestos correspondientes en donde R_7 se define como en este párrafo, se denominan como compuestos "16-fenoxi o 16-(fenoxi substituido)-18,19,20-trinor" o compuestos "16-metil-16-fenoxi o 16-(fenoxi substituido)-18,19,20-trinor", respectivamente.

25 Cuando R_7 es $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_3$, los compuestos así descritos son compuestos "Pg₃" o "cis-17,18-didehidro" dependiendo si Z_1 es $\text{cis-CH=CH-(CH}_2\text{)}_g\text{-C(R}_2\text{)}_2$, en donde R_2 es hidrógeno o fluoro, u otro grupo, respectivamente.

30 Cuando por lo menos uno de R_3 y R_4 no es hidrógeno entonces (excepto para los compuestos 16-fenil 16-fenoxi antes expuestos) se describen los compuestos "16-metil" (uno y sólo uno de R_3 y R_4 es metilo),

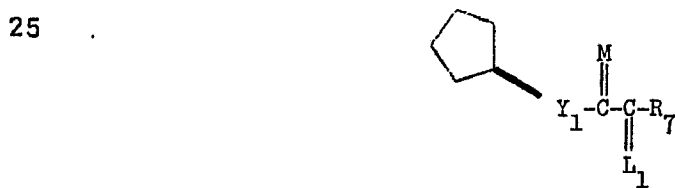
1 "16,16-dimetil" (R_3 y R_4 son ambos metilo), "16-fluoro" (uno y sólo uno
 de R_3 y R_4 es fluoro), "16-16,difluoro" (R_3 y R_4 son ambos fluoro).
 Para aquellos compuestos en donde R_3 y R_4 son distintos, los análogos
 de prostaglandina así representados contienen un átomo de carbono
 5 asimétrico en C-16. En consecuencia, son posibles dos configuraciones
 epímeras: "(16S)" y "(16R)". Además, se describen con esta inversión
 la mezcla epímera C-16: "(16RS)".

10 Cuando R_5 es metilo, los compuestos así descritos se denominan
 como compuestos "15-metilo".

Algunas fórmulas de los derivados 13-cis-ciclopentano des-
 critos más adelante contienen un grupo de la fórmula:



en donde el anillo ciclopentano está substituido de distintas maneras,
 en donde M se define de varias maneras de acuerdo con los índices aquí
 20 proporcionados; en donde L_1 y R_7 se definen como anteriormente; y en
 donde Y_1 es cis-CH=CH-. Opcionalmente la fórmula anterior se representa
 con uno o ambos de L_1 y M encima del átomo de carbono al cual están
 adheridos, p. ej. como sigue:



30 Cuando se emplea la representación anterior, se define por este medio

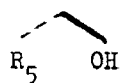
1 para indicar la convención siguiente respecto a la representación del
doble enlace cis-13:



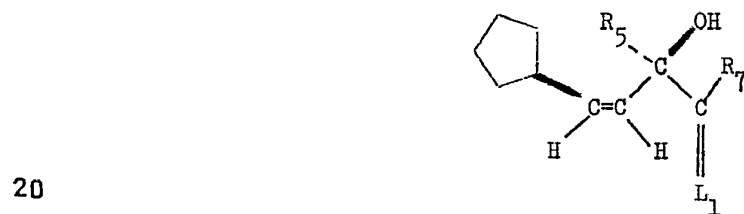
Además al emplear esta convención cuando M es, por ejemplo,



ó



15 entonces se tiene en mente las representaciones correspondientes:

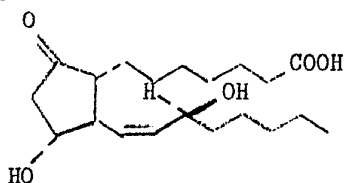


ó



30 respectivamente. En consecuencia todas las fórmulas que representan
aquí los derivados de ciclopentano 13-cis se representan por la misma
convención que aquella para la cis-13-PGE₁ cuando se dibuja de la

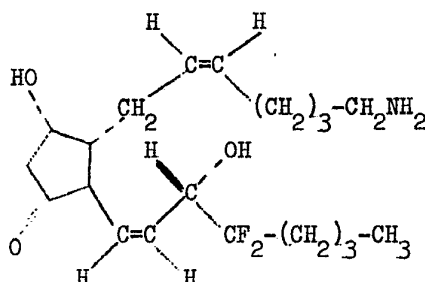
1 manera siguiente:



5 De este modo, por esta convención el (15S)-hidroxi de cis-13-PGE₁ está en la configuración beta.

Los compuestos tipo cis-13-PG en la forma aquí dibujada que tienen un hidroxilo o metoxi en C-15 en la configuración alfa, tienen la configuración estereoquímica relativa opuesta en C-15 a aquella de la cis-13-PGE₁ y por lo tanto se denominan compuestos "15-epi". Cuando se encuentra presente la configuración hidroxilo beta, no se proporciona una designación especial de esta estereoquímica.

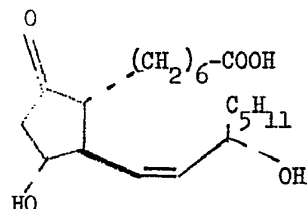
15 En consecuencia, la 2-decarboxi-2-aminometil-15-epi-16,16-difluoro-cis-13-PGD₂ se representa aquí de la manera siguiente:



25 Las representaciones alternativas de cis-13-PGE₁ afectan la representación en C-15 como un hidroxilo alfa o beta. De este modo, por una representación contraria a la convención aquí empleada, cis-13-PGE₁ aparece como sigue:

30

1



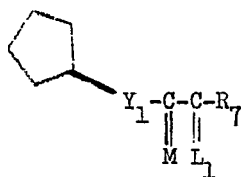
5

En consecuencia, debe tenerse cuidado de representar aquí consistentemente las fórmulas de los compuestos tipo cis-13-PG de tal modo que el átomo de carbono C-15 esté representado adecuadamente, es decir, todos los cis-13-15-epi-PG son de la configuración 15 α -hidroxi.

10

Los derivados de ciclopentano 13,14-trans o saturados que contienen el grupo

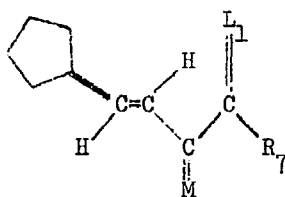
15



20

en donde el anillo ciclopentano está distintamente substituido, en donde M se define distintamente de acuerdo a los subíndices aquí proporcionados; en donde L₁ y R₇ se definen como anteriormente y donde Y₁ es trans-CH=CH- o -CH₂CH₂-; indican la convención siguiente con respecto a la representación del grupo C-13 en relación al C-14:

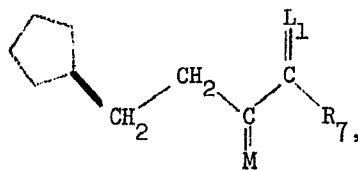
25



ó

30

1



respectivamente. Así mismo empleando esta convención cuando M es,

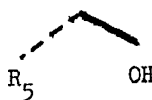
5

por ejemplo



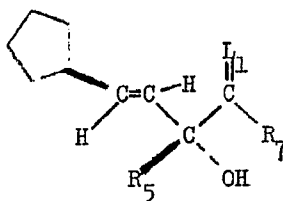
6

10



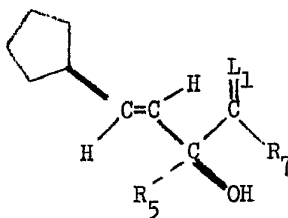
entonces se tiene en mente la representación correspondiente para el trans-13:

15



20

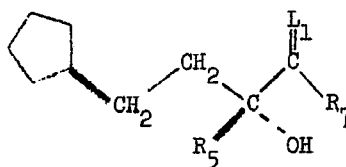
6



25

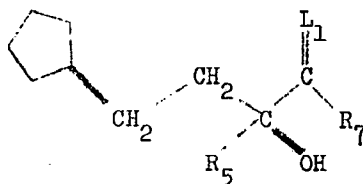
y el 13,14 saturado:

30



1

6

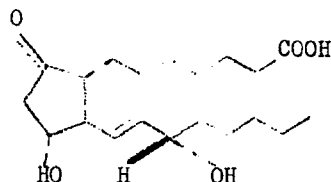


5

respectivamente. En consecuencia todas las fórmulas que aquí representan a los derivados de ciclopentano trans-13 o 13,14-saturados se representan por la misma convención que para PGE₁ cuando se dibuja como anteriormente,

10

es decir,



15

De este modo, para todos los compuestos tipo trans-13 o 13,14-dihidro-PG en la forma aquí representada, la configuración 15 α -hidroxi corresponde a la configuración estereoquímica C-15 relativa de PGE₁ como la obtenida de tejidos de mamíferos. No se proporciona designación especial para la estereoquímica de C-15 al nombrar estos compuestos. Para compuestos de la configuración estereoquímica opuesta en C-15 (es decir, 15 β -hidroxi), se empleará la descripción "15-epi".

20

25

Para una descripción general de la nomenclatura aquí empleada ver N. A. Nelson, J. Med. Chem. 17, 911 (1974).

30

Ejemplos de alquilo de uno a 12 átomos de carbono inclusive, son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y formas isómeras de los mismos.

Ejemplos de cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive

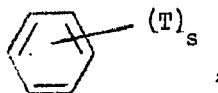
1 que incluyen cicloalquilo substituido con alquilo, son ciclopropilo,
 2-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 2,3-dietilciclopropilo,
 2-butilciclopropilo, ciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 3-propilciclo-
 butilo, 2,3,4-trietilciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilciclopentilo,
 5 2-pentilciclopentilo, 3-t-butilciclopentilo, ciclohexilo, 4-t-butil-
 ciclohexilo, 3-isopropilciclohexilo, 2,2-dimetilciclohexilo, cicloheptilo,
 ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.

Ejemplos de aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive,
 10 son bencilo, 2-fenetilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo,
 3-fenilbutilo, 2-(1-naftiletilo), y 1-(2-naftilmetilo).

Ejemplos de fenilo substituido con uno a 3 cloro o alquilo de
 uno a 4 átomos de carbono inclusive, son p-clorofenilo, m-clorofenilo,
 15 2,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, p-tolilo, m-tolilo, o-tolilo,
 p-etilfenilo, p-t-butilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo,
 y 2,4-dicloro-3-metilfenilo.

Ejemplos de

20



en donde T es alquilo de uno a 3 átomos de carbono inclusive, fluoro,
 cloro, trifluorometilo o alcoxi de uno a 3 átomos de carbono inclusive;
 25 y s es cero, uno, 2 ó 3, con la condición de que no más de dos T sean
 distintas de alquilo, son fenilo, (o-, m-, o p-)tolilo, (o-, m-, o p-)-
 etilfenilo, 2-etil-p-tolilo, 4-etil-o-tolilo, 5-etil-m-tolilo, (o-, m-,
 o p-)propilfenilo, 2-propil-(o-, m-, o p-)tolilo, 4-isopropil-2,6-xililo,
 30 3-propil-4-etilfenilo, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, o 2,4,5)trimetilfenilo,

1

5

10

(o-, m-, o p-)fluorofenilo, 2-fluoro-(o-, m-, o p-)tolilo, 4-fluoro-2,5-xililo, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, - 3,5-)di-fluorofenilo, (o-, m-, o p-)clorofenilo, 2-cloro-p- tolilo, (3-, 4-, 5-, o 6-)cloro-o-tolilo, 4-cloro-2-propilfenilo, 2-isopropil-4-clorofenilo, 4-cloro-3,5-xililo, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o hasta 3,5-)diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, (2-, o hasta 4-)cloro-2-fluorofenilo, o-, m-, o p-trifluorometilfenilo, (o-, m-, o p-)metoxifenilo, (o-, m-, o p-)etoxifenilo, (4- o 5-)cloro-2-metoxifenilo, y 2,4-dicloro(5- ó 6-)metilfenilo.

15

Los nuevos análogos de prostaglandina de esta invención se corresponden con las prostaglandinas antes descritas en que los nuevos análogos de prostaglandina presentan actividad tipo prostaglandina.

20

Específicamente los compuestos tipo PGE y 11-deoxi-PGE de esta invención se corresponden con los compuestos PGE descritos anteriormente, en que estos nuevos compuestos tipo PGE y 11-deoxi-PGE son útiles para cada uno de los propósitos antes descritos para los cuales se usan los compuestos PGE y se usan de la misma manera que los compuestos PGE, antes descritos.

25

Los compuestos tipo PGF_{α} y 11-deoxi- PGF_{α} de esta invención se corresponden a los compuestos PGF_{α} antes descritos en que estos nuevos compuestos tipo PGF_{α} y 11-deoxi- PGF_{α} son útiles para cada uno de los propósitos antes descritos para los cuales se usan los compuestos PGF_{α} y se usan de la misma manera que los compuestos PGF_{α} antes descritos.

30

Los compuestos tipo PGD, 9-deoxi-PGD, y 9,10-didehidro-9-deoxi-PGD de esta invención corresponden a los compuestos PGE o PGF_{α} antes descritos en que estos nuevos compuestos tipo PGD, 9-deoxi-PGD, _____

1 o 9-deoxi-9,10-didehidro-PGD son útiles para cada uno de los propósitos
antes descritos para los cuales se usan los compuestos ya sea PGE o
PGF_α, y son usados de la misma manera que los compuestos PGE o PGF_α
anteriormente descritos.

5 Los compuestos tipo PGA de esta invención corresponden a los
compuestos PGA antes descritos, en que estos nuevos compuestos tipo PGA son
útiles para cada uno de los propósitos antes descritos para los cuales
se usan los compuestos PGA, y son usados de la misma manera que los
10 compuestos PGA descritos anteriormente.

Las prostaglandinas anteriormente descritas son todas potentes
en producir múltiples respuestas biológicas aún a dosis bajas. Además,
en muchas aplicaciones, estas prostaglandinas tienen una duración de
15 actividad biológica inconvenientemente corta. En contraste sorprendente,
los nuevos análogos de prostaglandina de esta invención son substancial-
mente más selectivos en relación a la potencia de producir respuestas
biológicas tipo prostaglandina, y tienen una duración de actividad
20 biológica substancialmente más prolongada. En consecuencia, cada uno
de estos nuevos análogos de prostaglandina es sorprendente e inesperada
más útil que una de las prostaglandinas correspondientes descritas antes
en por lo menos uno de los propósitos farmacológicos antes indicados
25 para el último, debido a que tiene un espectro de potencia biológica
diferente y más estrecho que el de la prostaglandina conocida y por lo
tanto, es más específico en su actividad y produce menos y menos intensos
efectos secundarios que cuando se usa la prostaglandina para el mismo
30 propósito. Además debido a su actividad prolongada, frecuentemente son

1 efectivas menos dosis y más pequeñas del análogo de prostaglandina para
obtener el resultado deseado.

5 Otra ventaja de los nuevos análogos de prostaglandina de esta
invención, especialmente los análogos preferidos PG que se definirán más
abajo, en comparación con las prostaglandinas correspondientes, es que
10 estos nuevos análogos PG se administran eficazmente por vía oral, sub-
lingual, intravaginal, bucal o rectal en aquellos casos en donde la
prostaglandina correspondiente es eficaz solamente por métodos de
15 administración por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea
o infusión indicados anteriormente como usos de esas prostaglandinas.
Estas vías alternativas de administración son ventajosas debido a que
facilitan el mantenimiento de niveles uniformes de estos compuestos en
20 el organismo con menos dosis, más pequeñas o menos prolongadas y hace
posible la autoadministración por el paciente.

 En consecuencia, los nuevos análogos de prostaglandina de esta
invención se administran de distintas maneras para los varios propósitos:
25 por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral, intra-
vaginal, rectal, bucal, sublingual, tópica y para acción prolongada
en la forma de implantaciones estériles. Para inyección intravenosa o
infusión, se prefieren soluciones acuosas isotónicas estériles. Para
30 inyección subcutánea o intramuscular, se usan soluciones o suspensiones
estériles. Para administración oral se usan tabletas, cápsulas y
preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y soluciones simples
con los vehículos farmacéuticos usuales. Para la administración rectal
o vaginal, se preparan supositorios de la manera conocida en la materia.

1 Para implantaciones en el tejido, se usa una tableta o cápsula de caucho
de silicona estéril u otro objeto que contiene o está impregnado con la
substancia.

5 Los nuevos análogos PG de esta invención usados para los
propósitos antes descritos en la forma hidroxilo libre o también en la
forma en donde los grupos hidroxilo están transformados en grupos alca-
noato inferiores son acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi, hexa-
noiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi, e isómeros alcanoiloxi de cadena
10 ramificada de esos grupos. Especialmente preferidos entre esos alca-
noatos para los propósitos antes descritos son los compuestos acetoxi.

15 Para obtener la combinación óptima de especificidad, potencia,
y duración de la actividad de la respuesta biológica, se prefieren
algunos compuestos dentro del alcance de esta invención como se expondrá
más abajo.

20 Especialmente preferidos son aquellos compuestos que satisfa-
cen dos o más de las preferencias. Además, aquí las preferencias se
intentan expresamente para describir los compuestos preferidos dentro
del alcance de cualquier fórmula genérica de los nuevos análogos de
prostaglandina aquí expuestos. Por lo tanto, por ejemplo las preferen-
cias describen aquí compuestos preferidos dentro del alcance de cada
25 fórmula de un análogo de prostaglandina proporcionado en las Tablas
que aparecerán más adelante.

30 En otro aspecto de la interpretación de las preferencias, las
varias estructuras de anillo ciclopentano de prostaglandina aquí
empleadas, son cada una representativas de una "estructura original" que

1 es útil en nombrar y categorizar los nuevos análogos de prostaglandinas
aquí expuestos. Además, cuando una fórmula representa un género de
análogos PG aquí expuestos evidenciando una estructura de un solo
anillo ciclopentano, entonces cada género correspondiente de análogos
5 PG que evidencian una de las estructuras de anillo ciclopentano restantes
aquí citadas para los nuevos análogos de prostaglandina, intenta repre-
sentar un género igualmente preferido de compuestos. Por lo tanto, por
ejemplo, para cada género de productos tipo PGF_α representados aquí
10 por una fórmula, los correspondientes géneros de productos tipo PGD, PGE
y 11-deoxi- PGF_α son formas igualmente preferidas de la invención como
el género de productos tipo PGF_α .

15 Finalmente, cuando aquí se describen agrupaciones subgenéricas
de análogos PG de cualquier estructura de anillo ciclopentano, entonces
los agrupamientos subgenéricos correspondientes de los análogos de PG
de cada una de las estructuras de anillo ciclopentano restantes inten-
tan representar formas igualmente preferidas de la presente invención.

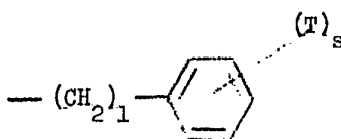
20 Se prefiere que en la cadena lateral terminada en carboxilo, g
sea uno ó 3; se prefiere especialmente que g sea uno, es decir, la cadena
tenga el largo de la cadena natural de las prostaglandinas. Además cuando
 R_7 es $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, se prefiere que m sea 3. Para aquellos compuestos en
25 donde R_7 es



30

6

1



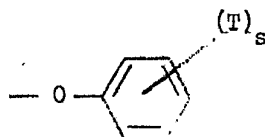
5

se prefiere que s y l sean cero o uno y T es cloro, fluoro o trifluoro-
metilo.

10

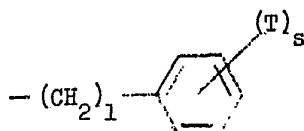
Para aquellos compuestos en donde por lo menos uno de R_3 y R_4
es metilo o fluoro, se prefiere que R_5 sea hidrógeno. Para aquellos
compuestos en donde R_5 es metilo, se prefiere que R_3 y R_4 sean ambos
hidrógeno. Para aquellos compuestos en donde R_7 es

15



6

20



se prefiere que R_3 y R_4 sean hidrógeno.

25

Para aquellos compuestos en donde un metileno se substituye
por un oxa (p. ej., $-CH_2-$ por $-O-$), se prefiere que dicha substitución
ocurra en C-5, en preferencia a C-4 y C-3, y cuando g es cero y L_2 y L_3
son hidrógeno o alquilo, que dicha substitución no esté presente en C-3.

30

Se prefiere además que el 15-hidroxi sea de configuración
alfa, es decir, que el hidroxilo esté en configuración 15-epi en los

1 nuevos análogos cis-13-PG como se representan aquí y no es-
tén en la configuración 15-epi cuando se consideran análo-
gos no-cis-13-PG.

5 Finalmente para aquellos análogos PG con un anillo
ciclopentano conteniendo carbonilo, se prefiere especialmen-
te que uno de L_2 y L_3 sea $-COOR_1$, de modo que impartir esta-
bilidad a los productos así obtenidos.

Los Cuadros describen métodos por los cuales se pre-
paran los análogos de prostaglandina aquí revelados.

10 Con respecto a los cuadros que aparecen mas adelan-
te;

T, g y s se definen como anteriormente; n es uno o
dos.

15 R_1 se define como anteriormente.

R_2 es hidrógeno o fluoro. R_{53} es hidrógeno o metilo.

R_3 , R_4 , R_5 y R_7 se definen como anteriormente.

R_8 es hidrógeno o hidroxilo.

R_9 es un grupo protector acilo.

20 R_{10} es un grupo bloqueador.

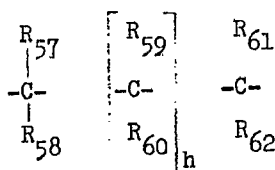
R_{16} es hidrógeno o $-OR_9$; R_{18} es hidrógeno o $-OR_{10}$.

25 R_{22} y R_{26} son hidrocarbilo, por ejemplo, alquilo,
cicloalquilo, aralquilo y semejantes. Preferiblemente R_{22} y
 R_{26} son alquilo, siendo mas preferiblemente alquilo inferior
(por ejemplo, metilo o etilo).

R_{51} es $R_{30}-SO_2$, en donde R_{30} es alquilo, cicloalqui-
lo, aralquilo, fenilo o fenilo substituido con alquilo o haló-
geno. Preferiblemente R_{30} es metilo o p-tolilo.

30 R_{55} y R_{56} son alquilo de uno a 4 átomos de carbono
inclusive, siendo iguales o diferentes o cuando se toman en
conjunto representan un _____

1 grupo de la fórmula



5

en donde R_{57} , R_{58} , R_{59} , R_{60} , R_{61} , y R_{62} son hidrógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive, o fenilo, siendo iguales o diferentes, con la condición de que no más que uno de R_{57} , R_{58} , R_{59} , R_{60} , R_{61} y R_{62} sea fenilo y que el número total de átomos de carbono en R_{57} , R_{58} , R_{59} , R_{60} , R_{61} , y R_{62} sea de 2 a 10 inclusive, y h sea cero o uno.

10

R_{63} es carboxiacilo de la fórmula

15



20

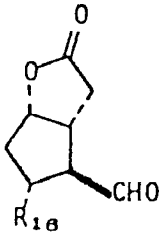
en donde R_{64} es hidrógeno, alquilo de uno a 19 átomos de carbono inclusive, o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, en donde el alquilo o aralquilo anterior está sustituido con cero a 3 fluoro, cloro, bromo o yodo. R_{66} es hidrógeno o un grupo bloqueador de acuerdo con R_{65} . Los grupos bloqueadores de acuerdo con R_{65} útiles para los propósitos de esta invención incluyen todos los grupos bloqueadores de acuerdo con R_{10} , aquí enumerados y además $-\text{Si}(G_1)_3$, en donde G_1 es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido con uno o 2 fluoro, cloro, o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive. Al usar estos grupos bloqueadores sililados,

25

30

CUADRO A

1

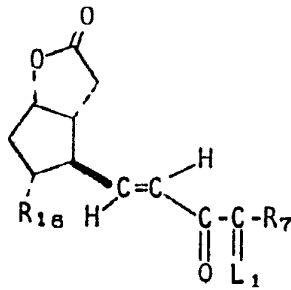


XXI

5



10

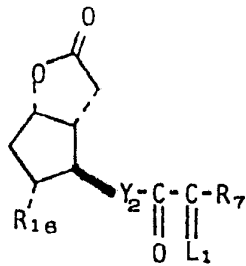


XXII

15



20

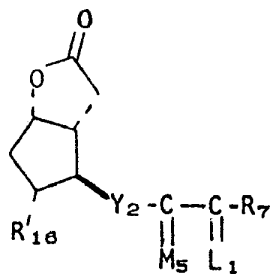


XXIII

25



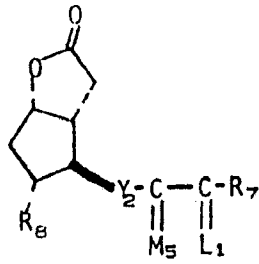
30



XXIV

CUADRO A (cont.)

1

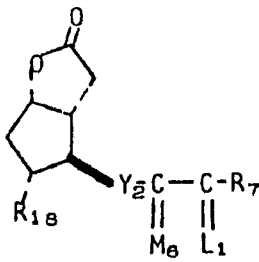


XXV

5



10

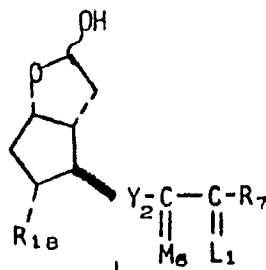


XXVI

15

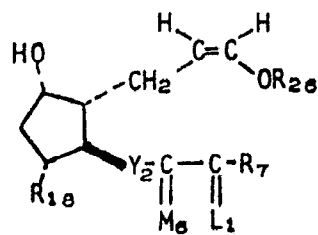


20



XXVII

25



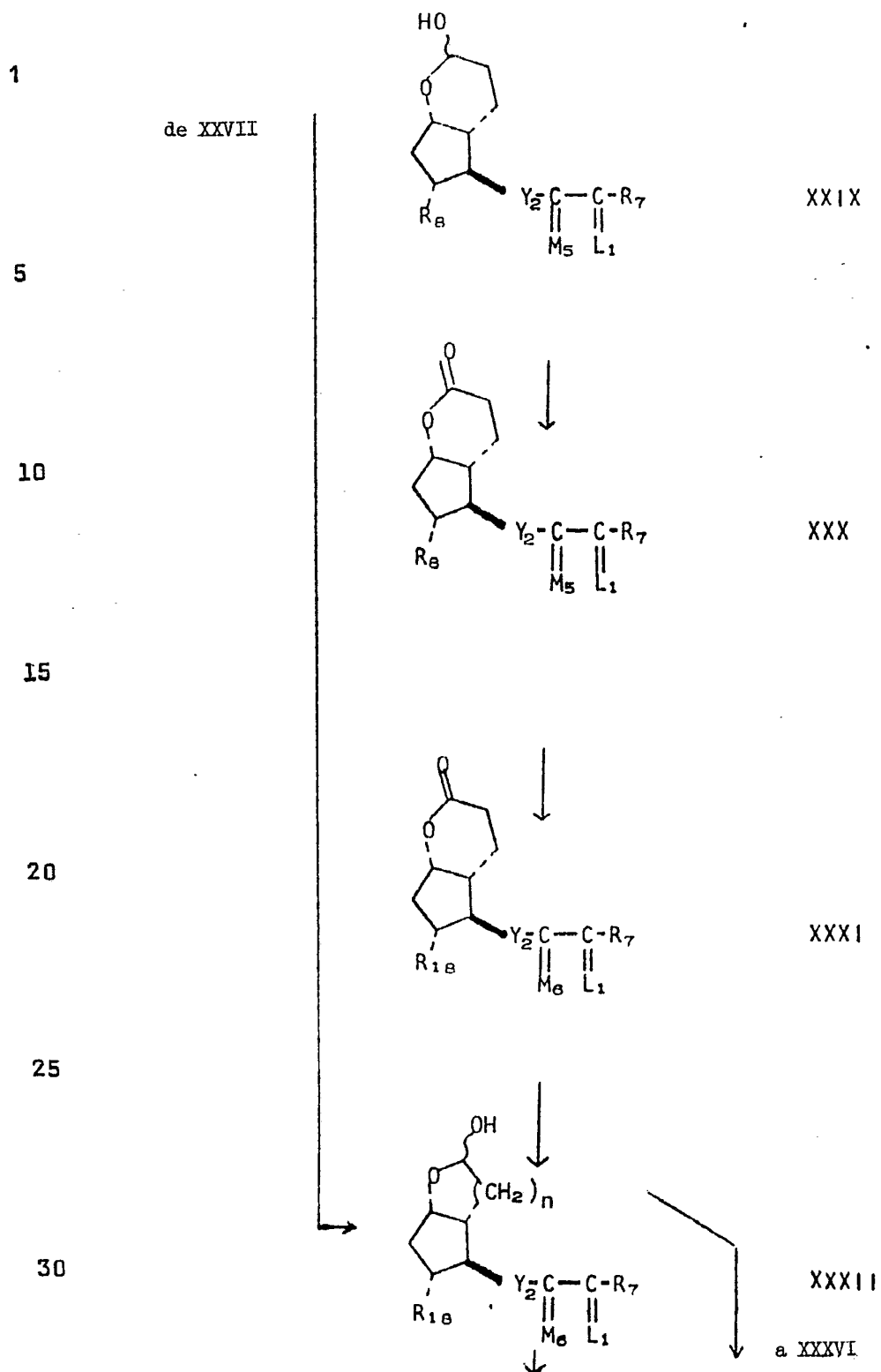
XXVIII

30

a XXXII



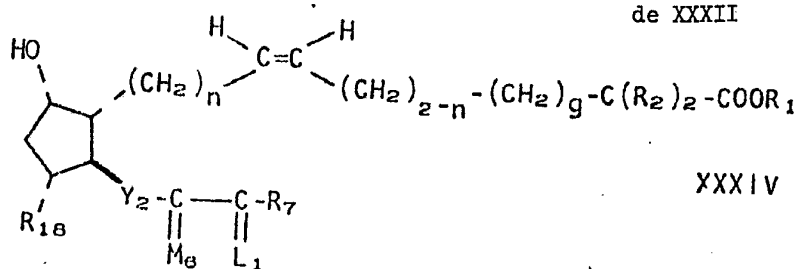
CUADRO A (cont.)



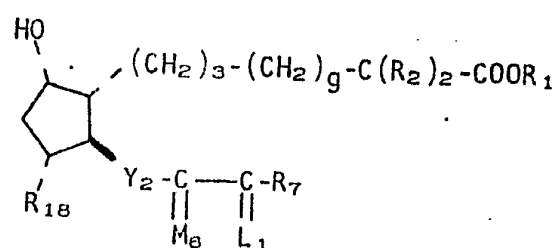
CUADRO A (cont.)

1
5
10
15
20
25
30

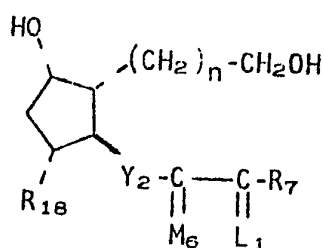
de XXXII



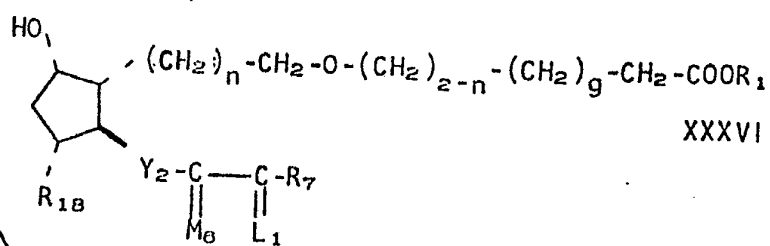
XXXIV



XXXV



XXXVI



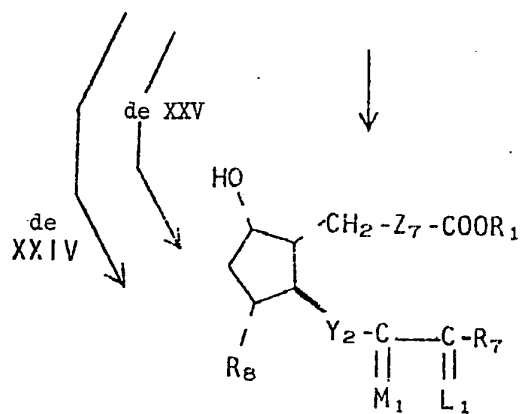
XXXVII

a XXXVIII

CUADRO A (cont.)

1

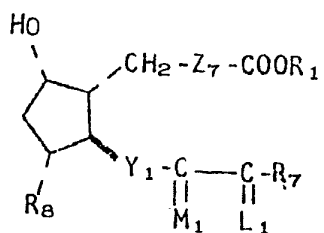
5



XXXVIII

10

15



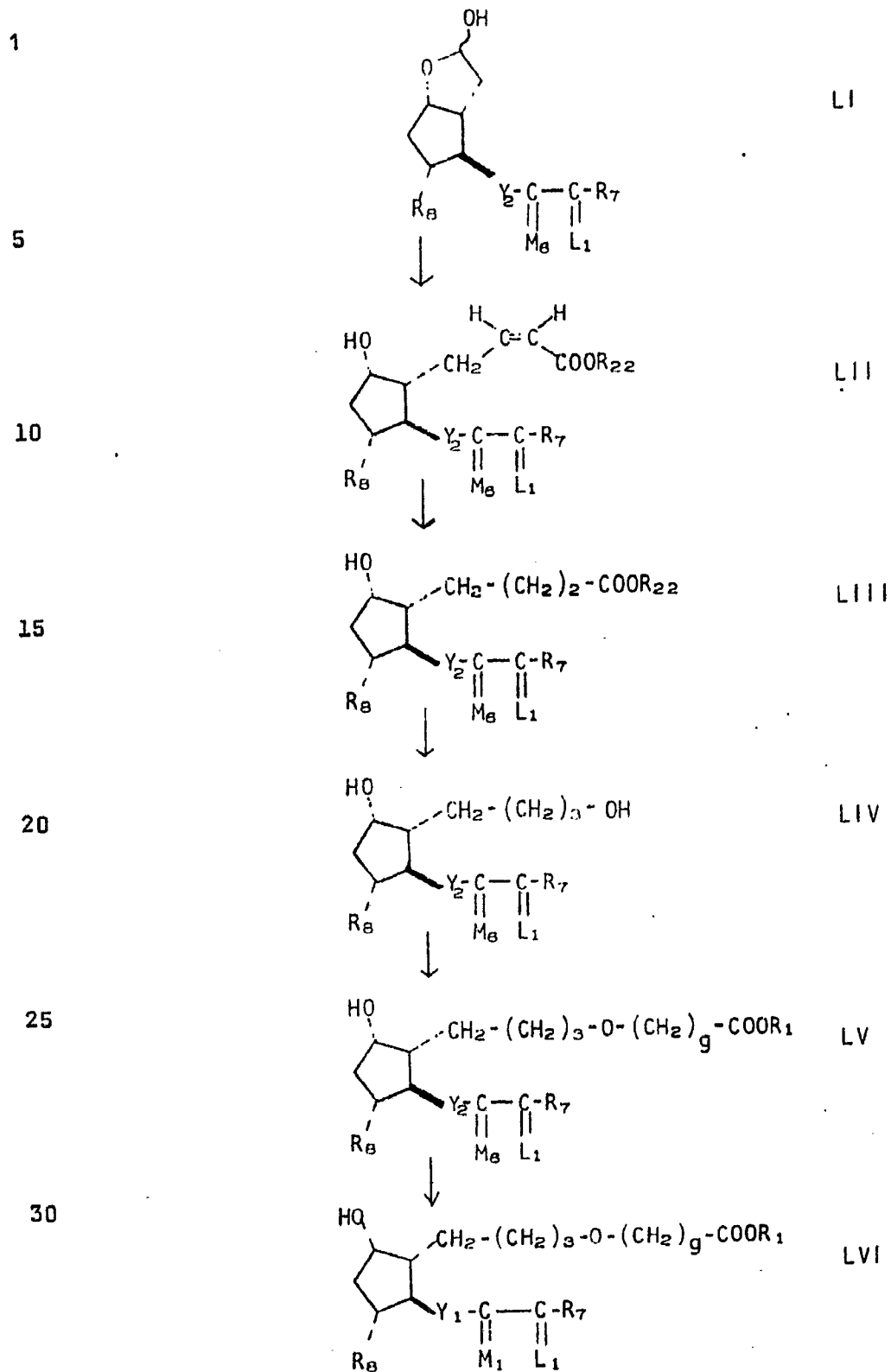
XXXIX

20

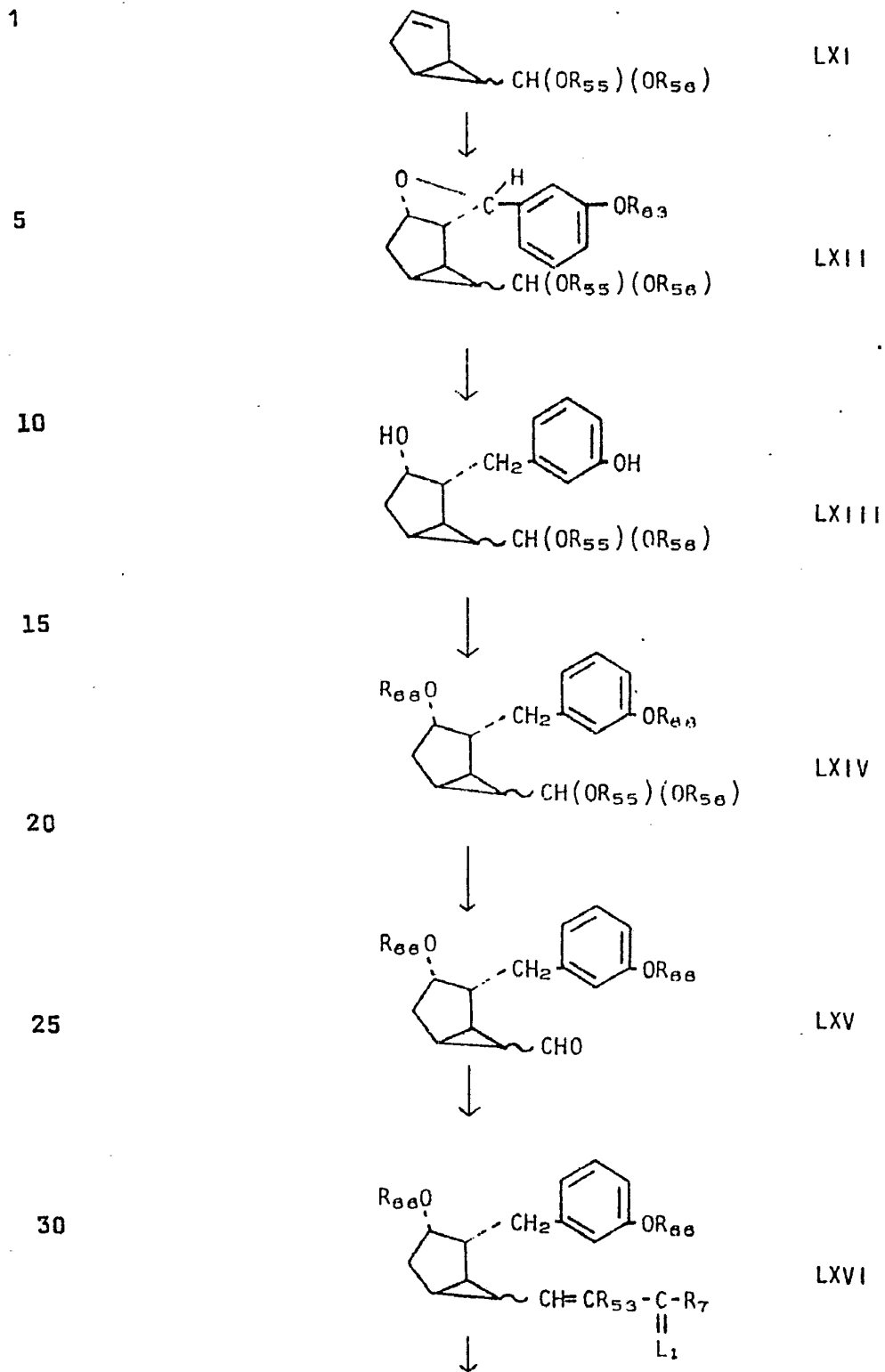
25

30

CUADRO B

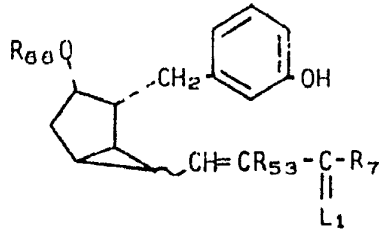


QUADRO C



CUADRO C (cont.)

1.

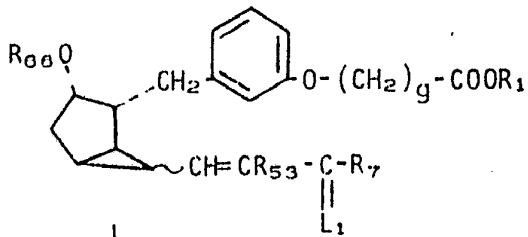


LXVII

5



10

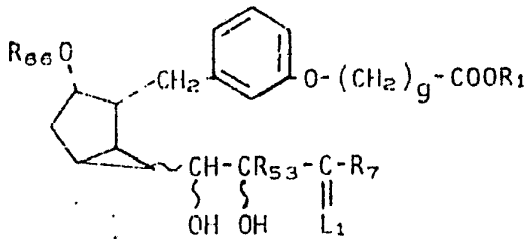


LXVIII

15



20

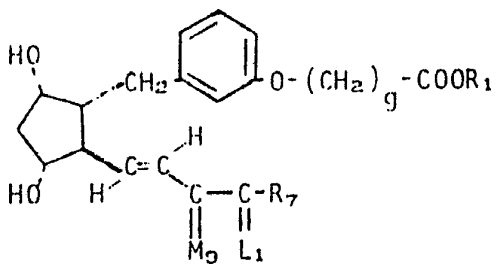


LXIX

25



30



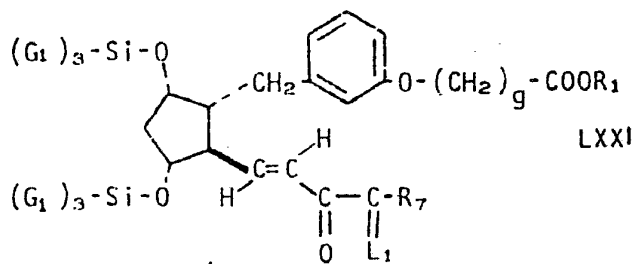
LXX

a LXXIII

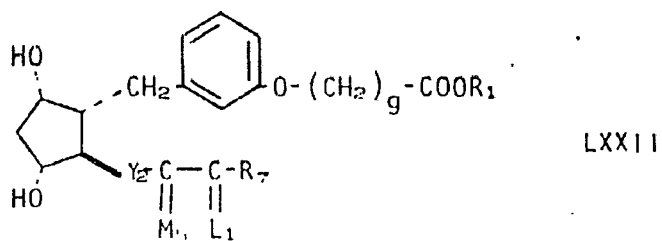
CUADRO C (cont.)

1

5

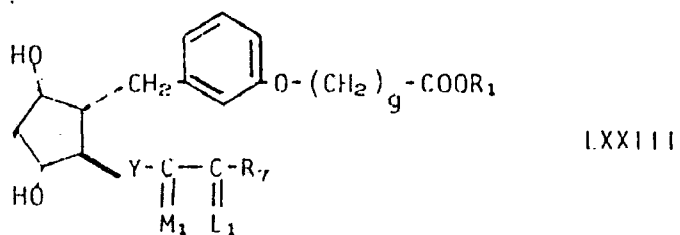


10



15

20

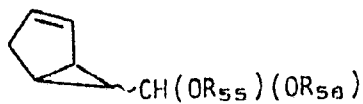


25

30

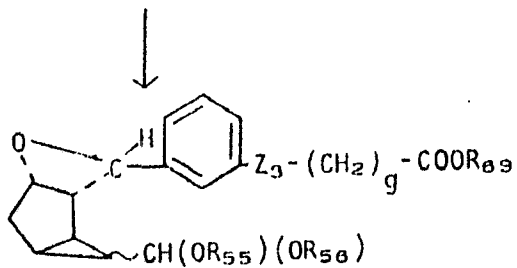
CUADRO D

1



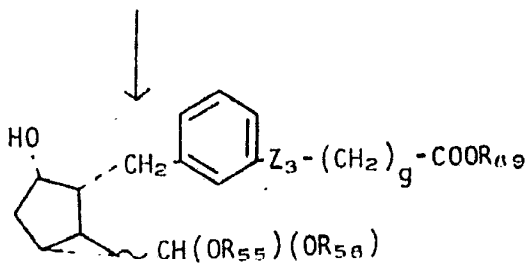
LXXVI

5



LXXVII

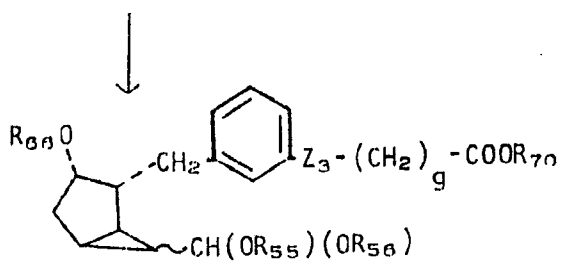
10



LXXVIII

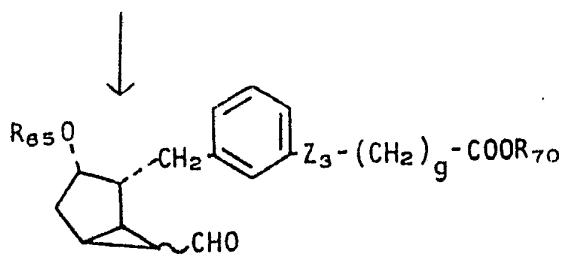
15

20



LXXIX

25



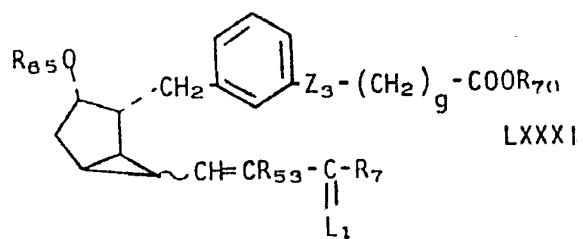
LXXX

30



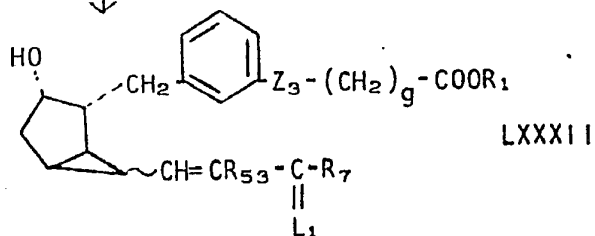
CUADRO D (cont.)

1



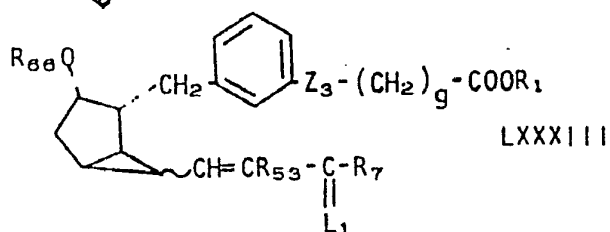
5

10

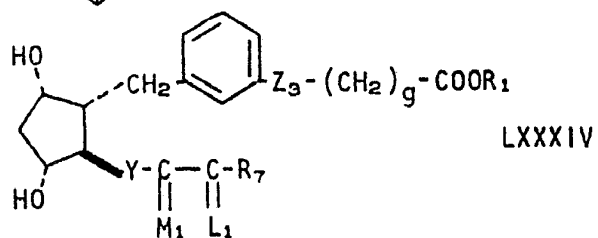


15

20



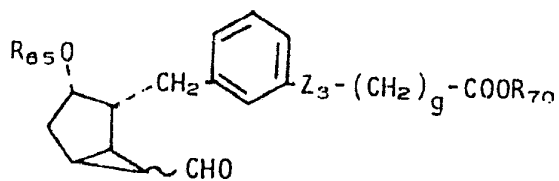
25



30

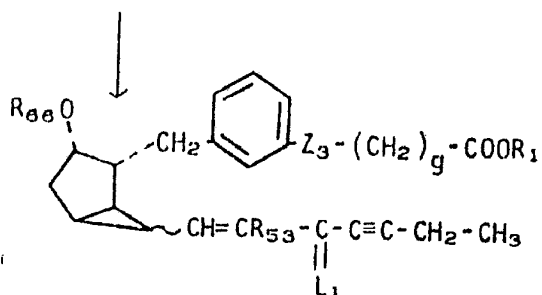
CUADRO E

1



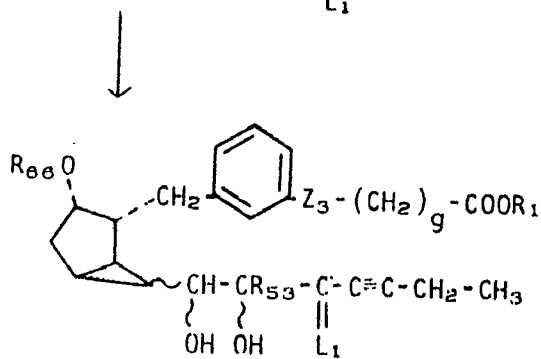
LXXXVI

5



LXXXVII

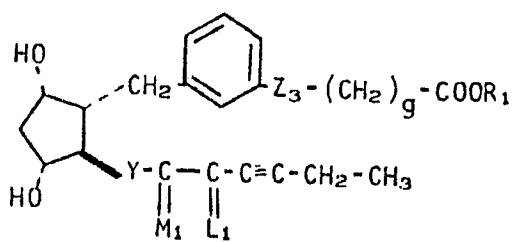
10



LXXXVIII

15

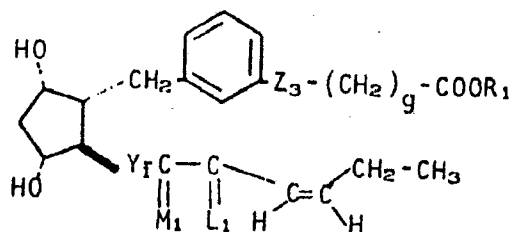
20



LXXXIX

25

30



XC

CUADRO F

1

5

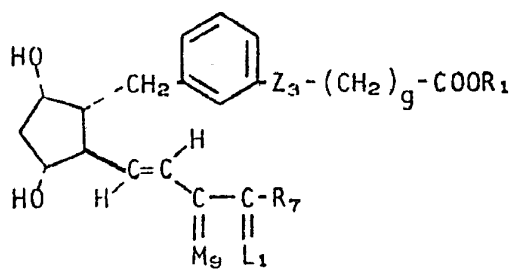
10

15

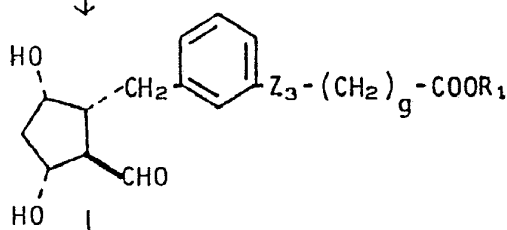
20

25

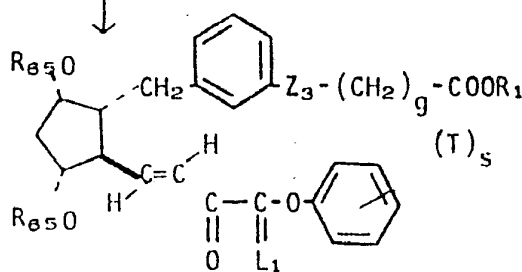
30



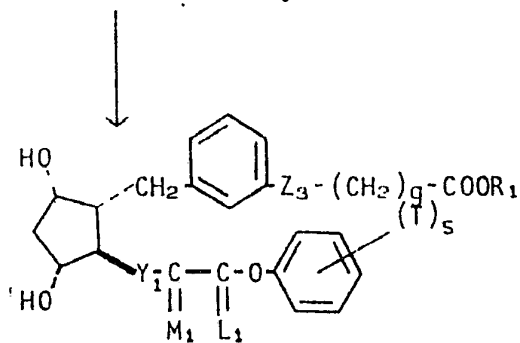
XCI



XCII

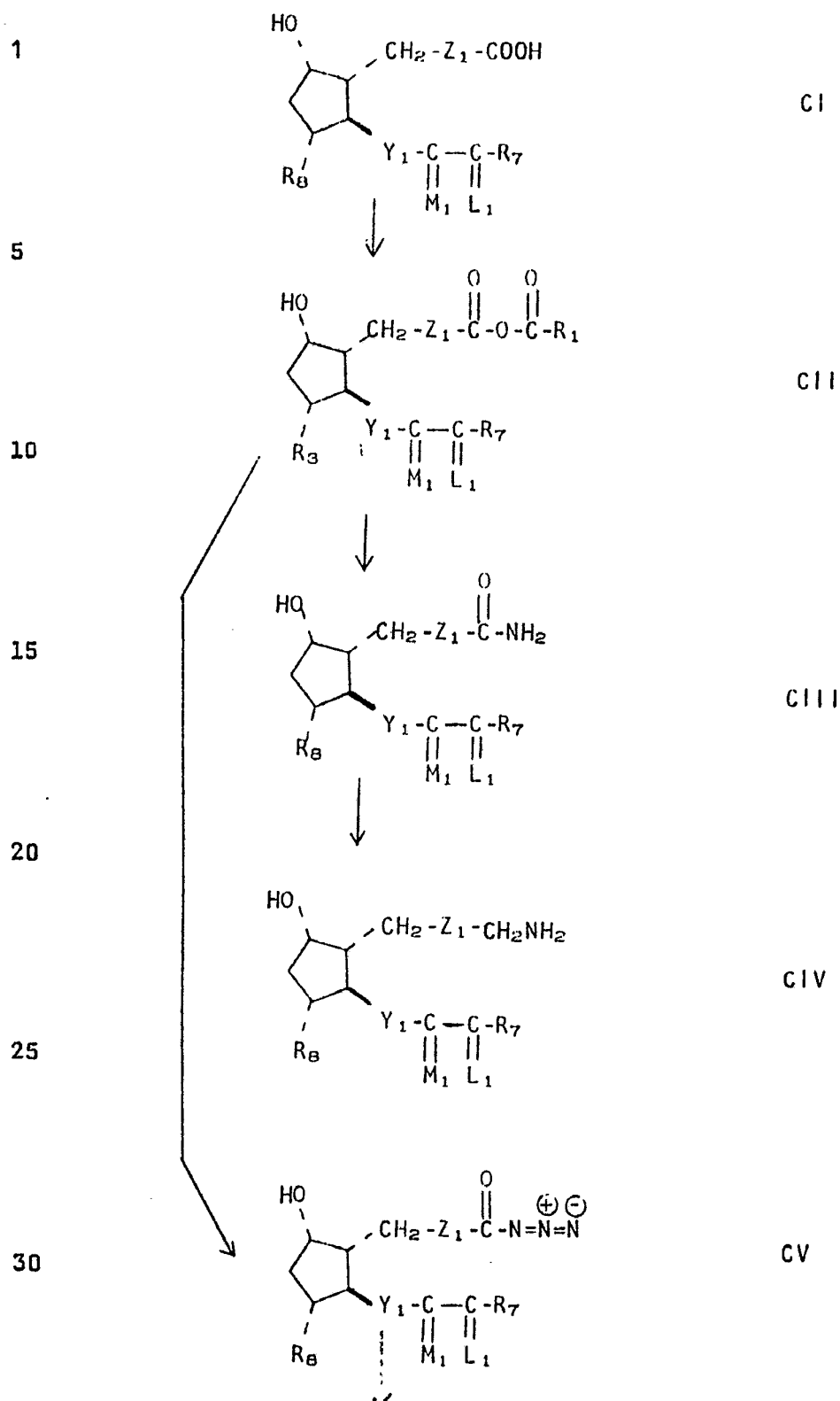


XCIII

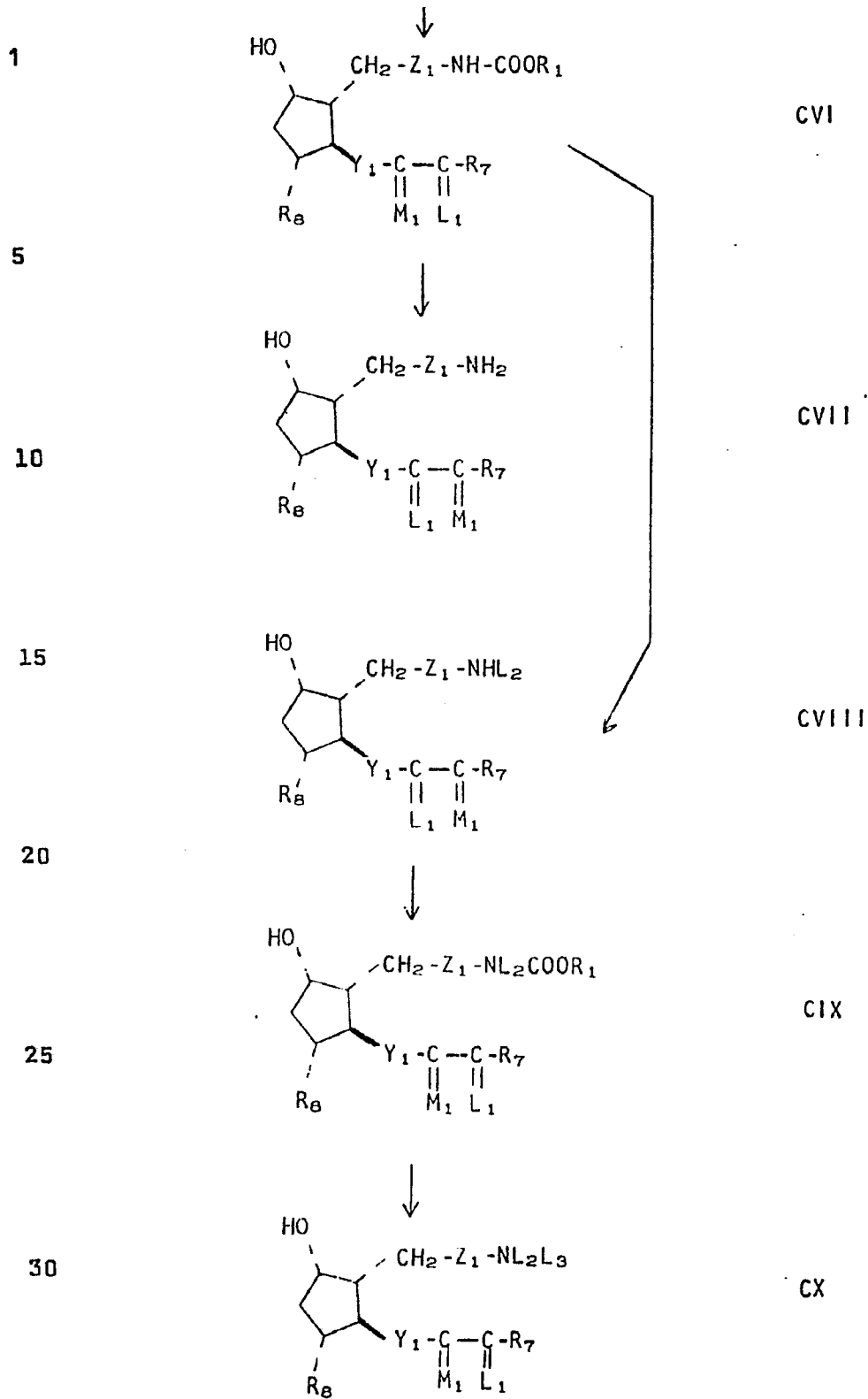


XCIV

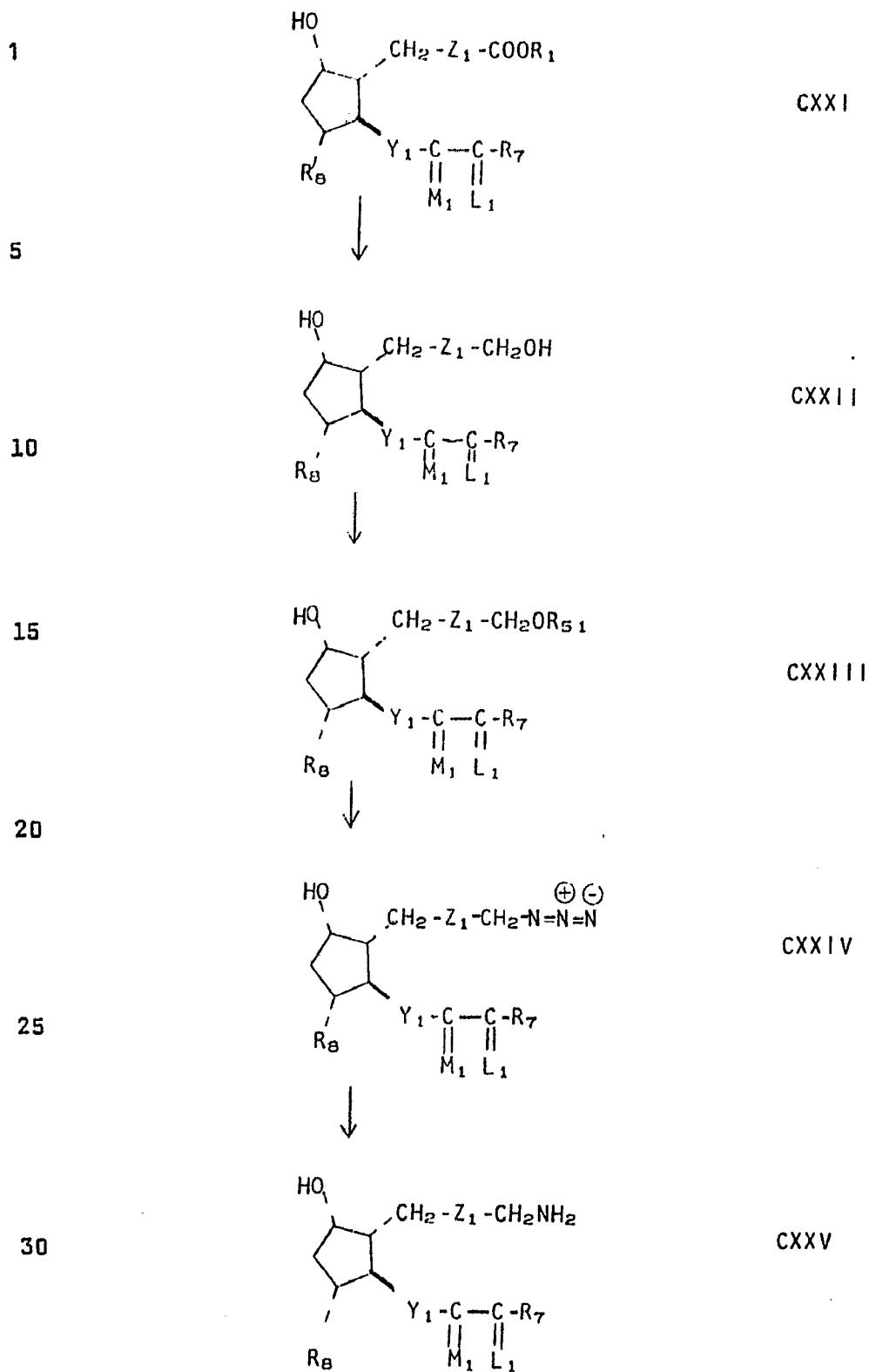
CUADRO G



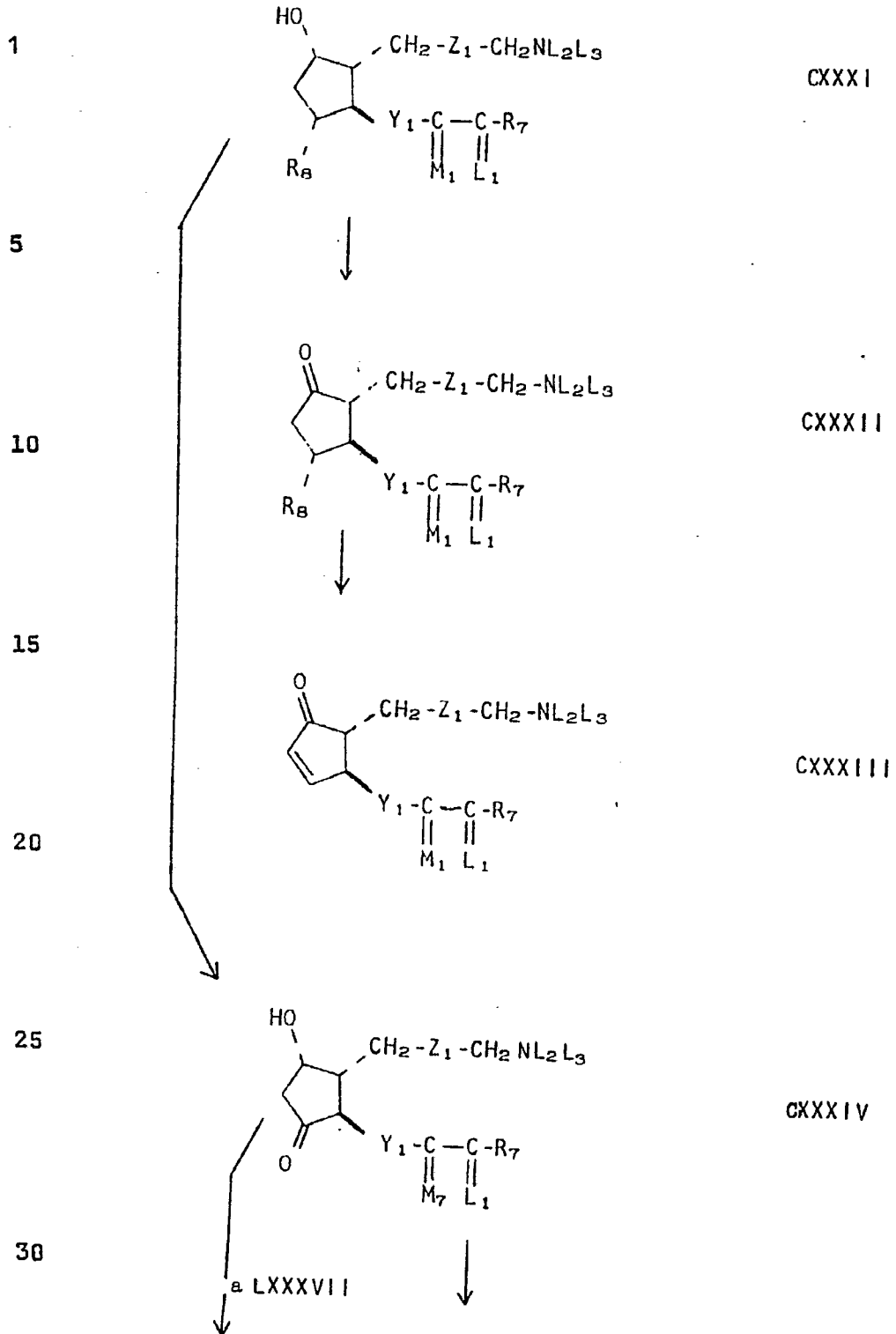
CUADRO G (cont.)



CUADRO II



CUADRO I



CUADRO I (cont.)

1

5

10

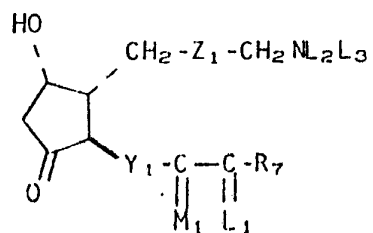
15

20

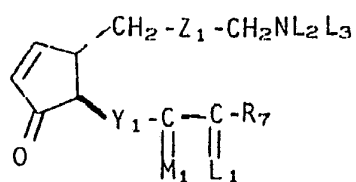
25

30

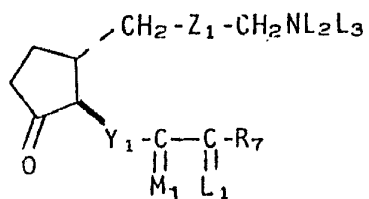
de LXXXIV



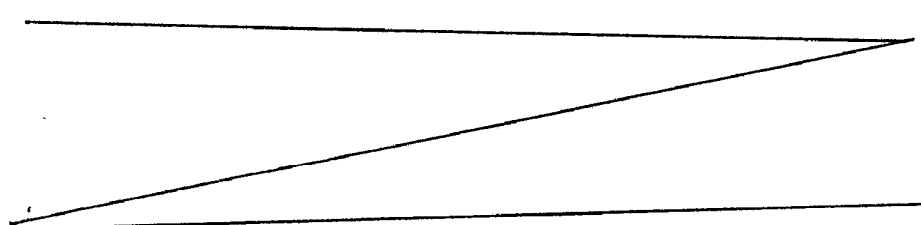
CXXXV



CXXXVI



CXXXVII



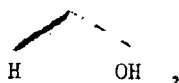
1 de acuerdo con R₆₅, se emplean métodos conocidos en la materia para
 la preparación de los reactivos necesarios y condiciones de reacción
 apropiadas para reemplazar los hidrógenos del hidroxilo con estos
 grupos bloqueadores sililados y subsecuentemente hidrolizar estos
 5 grupos bloqueadores sililo. R₆₈ es hidrógeno, carboxiacilo de acuerdo
 con R₆₃, o un grupo protector acilo de acuerdo con R₉. R₆₉ es hidró-
 geno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive. R₇₀ es hidró-
 geno, alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive o sililo de la
 10 fórmula -Si(G₁)₃, en donde G₁ se define como anteriormente.

Y₁ se define como anteriormente. Y₂ es cis-CH=CH-, trans-
 CH=CH-, -CH₂CH₂-, o trans-CH=C(Hal)- en donde Hal es cloro o bromo.

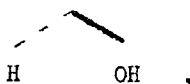
Z₁ se define como anteriormente. Z₇ es cis-CH=CH-CH₂-
 15 (CH₂)_g-C(R₂)₂-, cis-CH₂-CH=CH-(CH₂)_g-CH₂-, -(CH₂)₃-(CH₂)_g-C(R₂)₂-,
 CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-, o -(CH₂)₂-O-CH₂-(CH₂)_g-, en donde R₂ y g se
 definen como anteriormente. Z₃ es oxa o metileno, por ejemplo, -O-
 o -CH₂-, respectivamente.

20 L₁, L₂ y L₃ se definen como anteriormente.

M₅ es



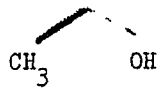
25



o una mezcla de

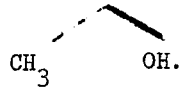
30

1

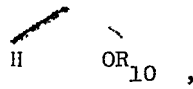


y

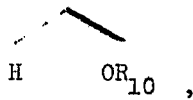
5



M₆ es

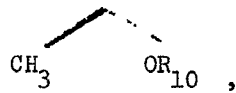


10



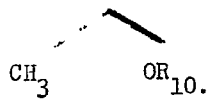
o una mezcla de

15

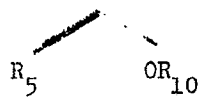


y

20



M₇ es



25

6



en donde R₅ y R₁₀ se definen como anteriormente.

30

1

M_g es



ó



5

Los grupos protectores acilo, de acuerdo con R_g,
incluyen:

(a) benzoílo;

10

(b) benzoílo substituido con uno, 2, 3, 4 ó 5 al-
quilos de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fenilalquilo
de 7 a 10 átomos de carbono inclusive o nitro, con la condi-
ción de que no mas de 2 substituyentes son distintos de al-
quilo, y de que el número total de átomos de carbono en los
substituyentes no excede a 10 átomos de carbono, y con la
condición adicional de que los substituyentes pueden ser
iguales o diferentes;

15

(c) benzóilo substituido con alcoxicarbonilo en
donde el grupo alcoxicarbonilo tiene de 2 a 5 átomos de car-
bono inclusive;

20

(d) naftoílo;

25

(e) naftoílo substituido con uno a 9 substituyen-
tes inclusive, por ejemplo, alquilo de uno a 4 átomos de car-
bono inclusive, fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono in-
clusiva, o nitro, con la condición de que no mas de 2 subs-
tituyentes sean otros que alquilo, y que el número total de
substituyentes en cualquiera de los anillos naftilo no exce-
da de 10 átomos de carbono y con la condición adicional de
que los distintos substituyentes son iguales o diferentes; o

30

(f) alcanóilo de 2 a 12 átomos de carbono inclusive.

1 Al preparar estos derivados acilo de los compuestos que con-
tienen hidroxilo se emplean aquí métodos generalmente conocidos en la
materia. Así, por ejemplo, un ácido aromático de la fórmula R_9OH , en
donde R_9 se define como anteriormente (por ejemplo, ácido benzoico),
5 se hace reaccionar con el compuesto que contiene hidroxilo en presencia
de un agente deshidratante, por ejemplo, ácido sulfúrico o cloruro de
cinc; o alternativamente se usa un anhídrido del ácido aromático de la
fórmula $(R_9)_2O$ (por ejemplo, anhídrido benzoico).

10 Sin embargo, preferiblemente, el proceso descrito en el
párrafo anterior se practica usando el haluro de acilo apropiado, por
ejemplo, R_9Hal , en donde Hal es cloro, bromo o yodo. Por ejemplo,
se hace reaccionar cloruro de benzoílo con el compuesto que contiene
15 hidroxilo en presencia de un agente que elimina cloruro de hidrógeno,
por ejemplo, una amina terciaria tal como piridina, trietilamina
o semejantes. La reacción se lleva a cabo en una variedad de condiciones,
usando procedimientos generalmente conocidos en la materia. En general
20 se emplean condiciones moderadas: 20-60° C, poniendo en contacto los
reactivos en un medio líquido (por ejemplo, exceso de piridina o un
solvente inerte tal como benceno, tolueno o cloroformo). El agente
acilante se usa ya sea en cantidades estequiométricas o en un exceso
25 estequiométrico substancial.

Como ejemplos de R_9 , los siguientes compuestos se encuentran
disponibles como ácidos (R_9OH), anhídridos $(R_9)_2O$, o cloruros de acilo
(R_9Cl): benzoílo; benzoílo sustituido, por ejemplo, (2-, 3- ó 4-)-
30 metilbenzoílo, (2-, 3- ó 4-)-etilbenzoílo, (2-, 3- ó 4-)-isopropilbenzoílo,

1 (2-, 3- ó 4-)-t-butilbenzoílo, 2,4-dimetilbenzoílo, 3,5-dimetil-
benzoílo, 2-isopropiltoluilo, 2,4,5-trimetilbenzoílo, pentametilbenzoílo,
alfa-fenil-(2-,3- ó 4-)-toluilo, (2-, 3- ó 4-)-fenetilbenzoílo, (2-,
3-, ó 4-)-nitrobenzoílo, (2,4-, 2,5-, ó 2,3-)-dinitrobenzoílo, 2,3-
5 dimetil-2-nitrobenzoílo, 4,5-dimetil-2-nitrobenzoílo, 2-nitro-6-fenetil-
benzoílo, 3-nitro-2-fenetilbenzoílo, 2-nitro-6-fenetilbenzoílo, 3-nitro-
2-fenetilbenzoílo; ftaloílo, isoftaloílo o tereftaloílo monoesterifi-
cado; 1- o 2-naftoílo; naftoílo substituido, por ejemplo (2-, 3-, 4-,
10 5-, 6- ó 7-)-metil-1-naftoílo, (2- ó 4-)-etil-1-naftoílo, 2-isopropil-1-
naftoílo, 4,5-dimetil-1-naftoílo, 6-isopropil-4-metil-1-naftoílo, 8-
bencil-1-naftoílo, (3-, 4-, 5- ó 8-)-nitro-1-naftoílo, 4,5-dinitro-1-
naftoílo, (3-, 4-, 6-, 7-, ó 8-)-metil-1-naftoílo, 4-etil-2-naftoílo
15 y (5- ó 8-)-nitro-2-naftoílo; y acetilo.

Por lo tanto, puede emplearse cloruro de benzoílo, cloruro
de 4-nitrobenzoílo, cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo o semejantes, es
decir compuestos R_9Cl correspondientes a los grupos R_9 anteriores.
20 Si el cloruro de acilo no se encuentra disponible, se prepara a partir
del ácido correspondiente y pentacloruro de fósforo de una manera conocida
en la materia. Se prefiere que el reactivo R_9OH , $(R_9)_2O$ o R_9Cl no tenga
substituyentes obstructivos voluminosos, por ejemplo, butilo terciario,
25 en ambos átomos de carbono del anillo adyacentes al sitio de unión del
carbonilo.

Los grupos protectores acilo de acuerdo con R_9 , se separan
por desacilación. Para este propósito se emplean eficazmente los
30 carbonatos de metal alcalino a la temperatura ambiente. Por ejemplo,

1 se emplea ventajosamente carbonato de potasio en metanol a alrededor
de 25° C.

Aquellos grupos bloqueadores dentro del alcance de R₁₀ son
cualquier grupo que reemplaza un hidrógeno del hidroxilo y no es
5 atacado ni es reactivo respecto a los reactivos usados en las trans-
formaciones aquí usadas como lo es el hidroxilo y que es reemplazable
a continuación por hidrógeno en la preparación de los compuestos tipo
prostaglandina. Varios grupos bloqueadores son conocidos en la materia,
10 por ejemplo, tetrahidropiraniilo y tetrahidropiraniilo sustituido. Ver
para referencia E. J. Corey, Proceedings of the Robert A. Welch Founda-
tion Conferences on Chemical Research, 12, Organic Synthesis, pág.
51-79 (1969). Aquellos grupos bloqueadores que han sido encontrados
15 útiles incluyen:

- (a) tetrahidropiraniilo;
- (b) tetrahidrofuranilo; y
- (c) un grupo de la fórmula

20
$$-C(OR_{11})(R_{12})-CH(R_{13})(R_{14}),$$

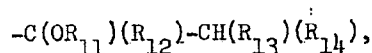
en donde R₁₁ es alquilo de uno a 18 átomos de carbono inclusive, ciclo-
alquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 12
átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido con uno a 3
25 alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, en donde R₁₂ y R₁₃ son
alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fenilo, fenilo substi-
tuido con uno, 2 ó 3 alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, o
cuando R₁₂ y R₁₃ se toman en conjunto $-(CH_2)_a-$ ó $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$,
30 en donde a es 3, 4 ó 5, o b es uno, 2 ó 3, y c es uno, 2 ó 3, con la

1. condición de que b más c es 2, 3 ó 4, y con la condición adicional de que R_{12} y R_{13} pueden ser iguales o diferentes y en donde R_{14} es hidrógeno o fenilo.

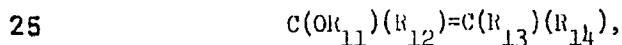
5 Cuando el grupo bloqueador R_{10} es tetrahidropiraniilo, el derivado tetrahidropiraniil éter de cualesquiera grupos hidroxilo de los intermediarios tipo PG se obtienen haciendo reaccionar el compuesto conteniendo hidroxilo con 2,3-dihidropirano en un solvente inerte, por ejemplo, diclorometano, en presencia de un agente condensador de ácido 10 tal como ácido p-toluenosulfónico o clorhidrato de piridina. El dihidropirano se usa en gran exceso a la cantidad estequiométrica, preferiblemente 4 a 100 veces la cantidad estequiométrica. La reacción se completa normalmente en menos de una hora de 20 a 50° C.

15 Cuando el grupo bloqueador es tetrahydrofuranilo, se usa 2,3-dihydrofurano en lugar del 2,3-dihidropirano, como se describe en el párrafo precedente.

20 Cuando el grupo bloqueador es de la fórmula



en donde R_{11} , R_{12} , R_{13} , y R_{14} se definen como anteriormente, el reactivo apropiado es un vinil éter, por ejemplo, isobutil vinil éter o cualquier vinil éter de la fórmula



en donde R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se definen como anteriormente; o un compuesto cíclico o heterocíclico no saturado, por ejemplo 1-ciclohexen-1-il metil éter, o 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-pirano. Ver C.

30 B. Reese, y col., Journal of the Chemical Society 89, 3366 (1967).

1 Las condiciones de reacción para dichos vinil éteres y compuestos no saturados son similares a aquellos indicados anteriormente para dihidropirano.

5 Los grupos bloqueadores de acuerdo con R₁₀ se separan por hidrólisis ácida moderada. Por ejemplo, se obtiene la hidrólisis de grupos bloqueadores haciendo reaccionar con (1) ácido clorhídrico en metanol; (2) una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano, o (3) ácido cítrico acuoso o ácido fosfórico acuoso en tetrahidrofurano,
10 a temperaturas inferiores a 55° C.

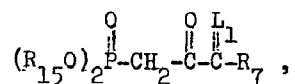
Los Cuadros describen los métodos por los cuales se preparan los nuevos compuestos revelados en esta especificación. Respecto al material de partida de cada uno de los Cuadros, dichos
15 compuestos se encuentran disponibles ya sea en forma enantioméricamente pura o como una mezcla de enantiómeros; o pueden prepararse como tales por métodos disponibles en la materia.

Con respecto al Cuadro A, se proporciona un método por el cual se prepara un lactol bicíclico intermediario útil en la preparación
20 de los compuestos tipo PGF₂α o 11-deoxi-PGF₂α aquí revelados.

El material de partida de fórmula XXI se conoce en la materia o se prepara fácilmente por métodos conocidos en ella.

25 El compuesto de fórmula XXII se prepara a partir del compuesto de fórmula XXI por una alquilación de Wittig. Se emplean reactivos conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. La transenona lactona se obtiene estereoespecíficamente. Ver por referencias
30 D. H. Wadsworth, y col., Journal of Organic Chemistry 30, 680 (1965).

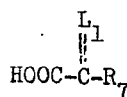
1 En la preparación del compuesto de fórmula XXII, se emplean
algunos fosfonatos en la reacción de Wittig. Esos fosfonatos responden
a la fórmula general



en donde L_1 y R_7 se definen como anteriormente (pero R_7 no es $cis-CH=$
 $CH-CH_2-CH_3$) y R_{15} es alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive.

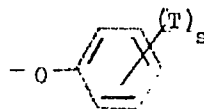
10 Los fosfonatos de la fórmula general anterior se preparan por
métodos conocidos en la materia. Ver Wadsworth, y col., citado anterior-
mente.

En forma conveniente se condensa el éster de ácido alifático
apropiado con el anión del metilfosfonato de dimetilo producido usando
15 n-butillitio. Para este propósito se emplean ácidos de la fórmula
general



20 en la forma de sus ésteres alquílicos inferiores, preferiblemente metílico
o etílico. Por ejemplo los ésteres metílicos se obtienen fácilmente haciendo
reaccionar los ácidos correspondientes con diazometano.

Por ejemplo, cuando R_7 es



25 en donde T y s se definen como anteriormente, y R_3 y R_4 del grupo L_1
son ambos hidrógeno, los correspondientes ácidos fenoxiacéticos o

30

1 fenoxiacéticos substituidos son conocidos en la materia o se prepara
fácilmente en la materia. Aquellos conocidos en la materia incluyen
aquellos en donde el grupo R_7 es: fenoxi-, (o-, m-, o p-)toliloxi-,
(o-, m-, o p-)etilfenoxi-, 4-etil-o-toliloxi-, (o-, m-, o p-)propil-
5 fenoxi-, (o-, m-, o p-)-t-butilfenoxi-, (o-, m-, o p-)fluorofenoxi-,
4-fluoro-2,5-xililoxi-, (o-, m-, o p-)clorofenoxi-, (2,3-, 2,4-,
2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-)diclorofenoxi-, (o-, m-, o p-)trifluorometil-
fenoxi-, o (o-, m-, o p-)metoxifenoxi-.

10 Además, muchos ácidos 2-fenoxipropiónicos o fenoxipropi-
nicos substituidos, se encuentran disponibles fácilmente y son útiles en
consecuencia para la preparación de los ácidos de la fórmula anterior
en donde uno y sólo uno de R_3 y R_4 del grupo L_1 es metilo y R_7 es fenoxi
15 o fenoxi substituido. Estos ácidos 2-fenoxipropiónicos o 2-fenoxipro-
piónicos substituidos incluyen aquellos en donde el grupo R_7 es
p-fluorofenoxi-, (o-, m-, o p-)clorofenoxi-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-,
3,4-, o 3,5-)diclorofenoxi-, (4- ó 6-)cloro-o-toliloxi-, fenoxi-, (o-,
20 m-, o p-)toliloxi, 3,5-xililoxi-, ó m-trifluorometilfenoxi-.

Finalmente se encuentran disponibles muchos ácidos 2-metil-
2-fenoxi-propiónicos o (2-fenoxi substituido propiónicos), que son
útiles en la preparación de los ácidos anteriores en donde R_3 y R_4 en
25 el grupo L_1 son ambos metilo y R_7 es fenoxi o fenoxi substituido. Estos
ácidos 2-metil-2-fenoxi-propiónicos o (2-substituido)fenoxipropiónicos,
incluyen aquellos en donde R_7 es: fenoxi-, (o-, m-, o p-)clorofenoxi-,
(2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-)diclorofenoxi-.

30 Otros ácidos fenoxi substituidos se encuentran disponibles

1 fácilmente por métodos conocidos en la materia, por ejemplo, por
síntesis de Williamson de éteres usando un ácido o éster α -halo alifá-
tico con fenóxido de sodio o un fenóxido de sodio sustituido. De
esta manera, el fenóxido de sodio sustituido con $(T)_s$ se hace
5 reaccionar, por ejemplo, con ácido α -cloro-alifático, o el derivado
éster alquílico del mismo con calentamiento para dar el ácido de la
fórmula general anterior, el cual se recupera de la mezcla de reacción
por técnicas de purificación convencionales.

10 Además se encuentran disponibles ácidos fenil sustituidos de
la fórmula anterior en donde R_7 es bencilo o bencilo sustituido.

Por ejemplo, cuando R_3 y R_4 en el grupo L_1 son ambos hidrógeno
se encuentran disponibles los siguientes ácidos fenil-propiónicos o
15 fenilpropiónicos sustituidos: (o-, m-, o p-)-clorofenil-, p-fluorofenil-,
m-trifluorometilfenil-, (o-, m-, o p-)metilfenil-, (o-, m-, o p-)metoxi-
fenil-, (2,4-, 2,5-, o 3,4-)diclorofenil-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, o
3,4-)dimetilfenil-, o (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-)dimetoxifenil-.

20 Cuando uno y sólo uno de R_3 y R_4 en el grupo L_1 es metilo
se encuentran disponibles, por ejemplo, los siguientes ácidos 2-metil-
3-fenilpropiónicos o fenilpropiónicos sustituidos: fenil, o-cloro-
fenil-, (o-, o p-)metilfenil-, (o-, m-, o p-)metoxifenil-, (2,4- o 3,4-)
25 difluorofenil-, 2,3-dimetilfenil-, y (2,3-, 3,4-, o 4,5-)dimetoxifenil-.

Cuando tanto R_3 como R_4 son metilo se encuentran disponibles,
por ejemplo, los siguientes ácidos 2,2-dimetil-3-fenilpropiónicos o
fenilpropiónicos sustituidos: fenil- y p-metilfenil.

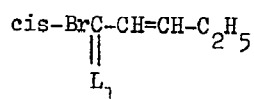
30 Cuando uno y sólo uno de R_3 y R_4 es fluoro, se encuentran

1 alcanóicos: butírico, pentanoico, hexanoico, heptanoico y octanoico.

Por ejemplo, cuando uno de R_3 y R_4 en el grupo L_1 es fluoro, se encuentran disponibles los siguientes ácidos 2-fluoro-alcanóicos: butírico, pentanoico, hexanoico, heptanoico y octanoico.

5 Los ácidos de la fórmula general anterior en donde R_7 es alquilo y R_3 y R_4 en el grupo L_1 son fluoro, se preparan convenientemente a partir de los ácidos 2-oxo-alcanóicos correspondientes, es decir, butírico, pentanoico, hexanoico, heptanoico y octanoico. La transformación de estos ácidos 2-oxo-alcanóicos en los correspondientes ácidos 2,2-difluoro-alcanóicos se efectúa por métodos conocidos en la materia, usando agentes fluorantes cetónicos conocidos. Por ejemplo, se emplea ventajosamente en la fluoración $M_oF_6 \cdot BF_3$.

15 Cuando R_7 es 1-butenilo, el compuesto de fórmula XXII se prepara a partir del compuesto de fórmula XXI transformando el 2 β -carboxaldehído de fórmula XXI en un compuesto 2 β -(2-formil-trans-1-etenil) correspondiente seguido por una reacción de Grignard empleando un reactivo preparado con



25 Luego se prepara el compuesto (3RS)-3-hidroxi correspondiente a la fórmula XXII, el cual se oxida opcionalmente en el compuesto de fórmula XXII con el reactivo de Collins, o se transforma en un compuesto de fórmula XXIV en donde Y_2 es trans-CH=CH- y R_5 es hidrógeno.

30 El compuesto de fórmula XXIII en donde Y_2 es cis-CH=CH- se prepara a partir del compuesto de fórmula XXII por fotoisomerización,

1 seguido por separación de la mezcla de isómeros trans-cis resultante.
La fotoisomerización se efectúa usando una fuente generadora de fotones
convencional que es capaz de producir fotones cuya longitud de onda
es entre alrededor de 2800 y 4000 Angstroms. Se prefiere usar una
5 fuente generadora de fotones convencional que sea capaz de producir
fotones cuya longitud de onda es de alrededor de 3500 Angstroms.
La irradiación continúa hasta que se obtiene una mezcla en equilibrio
de isómeros cis y trans. El progreso de la fotoisomerización se
10 controla convenientemente por métodos convencionales, por ejemplo
cromatografía en capa delgada sobre sílica gel. La mezcla en equi-
librio de isómeros cis y trans resultante luego se separa usando
métodos convencionales. Por ejemplo, se emplea ventajosamente la
15 cromatografía sobre sílica gel.

La fórmula XXIII en donde Y es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ se prepara ventajoso-
samente por métodos de hidrogenación catalítica.

El compuesto de fórmula XXIII en donde Y_2 es trans- $\text{CH}=\text{C}(\text{Hal})-$
20 se prepara a partir del compuesto de fórmula XXII por uno de dos métodos.
Por el primer método la halogenación de C-14 produce directamente el
compuesto de fórmula XXIII. Este método emplea cloruro de sulfurilo
en piridina como se describe en C. Gandolfi, y col., II Farmaco, 27,
25 1125 (1972).

Por un segundo método el compuesto de fórmula XXIII se prepara
a partir del compuesto de fórmula XXII por dihalogenación, seguido por
deshidrohalogenación. La halogenación se efectúa por métodos conocidos
30 en la materia, convenientemente haciendo reaccionar el compuesto de

1 fórmula XXII con un reactivo tal como una N-halosuccinimida. La
reacción se efectúa lentamente hasta completarse, generalmente en
tres a 10 días. Alternativamente se emplea en esta dihalogenación
la forma molecular del haluro (Hal_2) en un diluyente (por ejemplo,
5 tetracloruro de carbono o una mezcla de ácido acético y acetato de
sodio). Luego la deshidrohalogenación se efectúa agregando al dicloro-
ruro una base orgánica, preferiblemente una base amina. Por ejemplo,
la piridina o un diazobicicloalqueno es una base amina especialmente
10 útil, aunque pueden emplearse asimismo bases no amínicas tales
como acetato de sodio metanólico.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula XXIII se prepara direc-
tamente a partir del compuesto de fórmula XXI usando un reactivo de
15 Wittig derivado de un l-halofosfonato correspondiente al fosfonato des-
crito anteriormente para la preparación del compuesto de fórmula XXII.
Esos fosfonatos son conocidos en la materia o se preparan fácilmente
por métodos conocidos en ella. Por ejemplo, un fosfonato como el
20 descrito anteriormente se transforma en el l-halofosfonato correspon-
diente goteando el halógeno molecular en una solución del fosfonato y
una base orgánica fuerte, por ejemplo metóxido de sodio.

El l-halofosfonato preparado como anteriormente, luego se
25 hace reaccionar con el compuesto de fórmula XXI de una manera descrita
para la preparación del compuesto de fórmula XXII a partir del
compuesto de fórmula XXI para preparar el compuesto de fórmula XXIII.

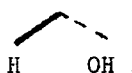
En cada uno de los métodos antes descritos para la preparación
30 del compuesto de fórmula XXIII, el producto de fórmula XXIII deseado

1 se contamina a menudo con su isómero cis correspondiente. Al practicar
las etapas sucesivas es deseable obtener el producto de fórmula XXIII
isoméricamente puro con el fin de evitar la creación de mezclas compli-
cadas de estereoisómeros. En consecuencia, el compuesto de fórmula
5 XXIII se somete a técnicas de separación convencionales (por ejemplo,
cromatografía sobre sílica gel) para obtener el producto puro.

El compuesto de fórmula XXIV se prepara a partir de la
lactona 3-oxo bicíclica de fórmula XXIII por transformación del grupo
10 3-oxo en el grupo M_5 .

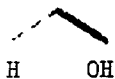
La lactona 3-oxo bicíclica anterior se transforma en la
correspondiente lactona 3α o 3β -hidroxi bicíclica, en donde M_5 es

15



6

20



25

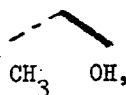
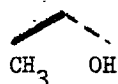
30

por reducción del grupo 3-oxo, seguido por separación de los epímeros
 3α - y 3β -hidroxi. Para esta reducción se usan los agentes reductores
conocidos del carbonilo cetónico que no reducen los grupos éster o ácido o
dobles enlaces carbono-carbono (cuando dicha reducción es indeseable).
Ejemplos de estos agentes son los borohidruros metálicos, especialmente
borohidruros de sodio, potasio y cinc, hidruro de (tri-t-butoxi)aluminio
y litio, trialquilborohidruros metálicos, por ejemplo trimetoxiboro-
hidruro de sodio, borohidruro de litio y semejantes. En aquellos casos

1 en los que no es necesario evitar la reducción del doble enlace
carbono-carbono, se pueden emplear alternativamente los boranos, por
ejemplo disiamilborano (bis-3-metil-2-butil-borano).

5 Para la producción de prostaglandinas C-15 epiméricamente
puras, el compuesto 15-epi se separa de la mezcla por métodos
conocidos en la materia. Por ejemplo, se emplea ventajosamente la
cromatografía sobre sílica gel.

10 La lactona 3-oxo bicíclica se transforma en la lactona (3RS)-
3-metil bicíclica correspondiente en donde M_3 es una mezcla de



20 haciendo reaccionar la lactona 3-oxo bicíclica con un reactivo de
Grignard, CH_3MgHal , en donde Hal es cloro, bromo o yodo. El complejo
de Grignard luego se hidroliza, por ejemplo, usando cloruro de amonio
acuoso saturado de una manera conocida en la materia. Un método
25 alternativo para transformar el compuesto 3-oxo en el compuesto 3(RS)-
3-metilo es hacer reaccionar la lactona 3-oxo bicíclica con trimetil-
aluminio.

30 El método preferido para la separación de estos epímeros
(3RS)-3-metilo es por separación de los correspondientes epímeros

1 C-15 de los ésteres metílicos del tipo PG, usando cromatografía sobre
sílica gel o cromatografía líquida de alta presión.

El compuesto de fórmula XXV se prepara a partir del compuesto
de fórmula XXIV por desacilación como se describió anteriormente. El
5 compuesto de fórmula XXVI luego se prepara a partir del compuesto de
fórmula XXV reemplazando cualesquiera grupos hidroxilo libre por grupos
bloqueadores de acuerdo con R₁₀ por el procedimiento descrito anterior-
mente. El compuesto de fórmula XXVII se prepara luego a partir del
10 compuesto de fórmula XXVI por reducción de la lactona de fórmula XXVI
en un lactol. Se emplean métodos conocidos en la materia. Por ejemplo,
se emplea hidruro de diisobutilaluminio de -70 a -80° C.

Luego el compuesto de fórmula XXVII se transforma ya sea en
15 el compuesto de fórmula XXVIII o XXXII.

El compuesto de fórmula XXVII se somete a la condensación
para formar el enol de fórmula XXVIII. Para este propósito, es
útil un hidrocarbiloxi y preferiblemente un alcoximetilentrifenil-
20 fosforano. Ver para referencia, Levine, Journal of the American
Chemical Society 80, 6150 (1958). El reactivo se prepara conveniente-
mente a partir de un haluro de fosfonio cuaternario correspondiente
en una base, por ejemplo, butillitio o fenillitio a baja temperatura,
25 por ejemplo, preferiblemente debajo de -10° C. El lactol de fórmula
XXVII se mezcla con el reactivo anterior y la condensación se efectúa
en forma normal dentro del margen de temperatura de -30° C a + 30° C.
A temperaturas mayores, el reactivo es inestable, mientras que a tempe-
30 raturas bajas, el índice de condensación es indeseablemente lento.

1 Ejemplos de alcoximetilentrifenilfosforanos preferidos para los
propósitos anteriores son metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-,
butoxi-, isobutoxi-, s-butoxi- y t-butoxi-metilentrifenilfosforano.
Varios hidrocarbiloxi-metilentrifenilfosforanos que se usan opcional-
5 mente en lugar de los alcoximetilentrifenilfosforanos y en consecuencia
son útiles para la preparación de intermediarios de fórmula XXVIII en
donde R_{26} es hidrocarbilo, incluyen alcoxi-, aralcoxi-, cicloalcoxi-
y ariloximetilentrifenilfosforanos. Ejemplos de estos hidrocarbiloxi-
10 trifenilfosforanos son 2-metilbutiloxi-, isopentiloxi-, heptiloxi-,
octiloxi-, noniloxi-, trideciloxi-, octadeciloxi-, benciloxi-, feneti-
loxi-, p-metilfenetiloxi-, 1-metil-3-fenilpropiloxi-, ciclohexiloxi-,
fenoxi- y p-metilfenoxi-, fenoximetilentrifenilfosforano. Ver para
15 referencia Organic Reactions, Vol. 14, pág. 346-348, John Wiley y
Sons, Nueva York, Nueva York, (1965). Los intermediarios enol de fórmula
XXVIII luego se hidrolizan en los lactoles de fórmula XXIX. Esta hidró-
lisis se efectúa en condiciones ácidas por ejemplo con ácido perclórico
20 o ácido acético. El tetrahidrofurano es un diluyente adecuado para
esta mezcla de reacción. Se emplean temperaturas de reacción de 10°
a 100° C. El tiempo requerido para la hidrólisis se determina en parte
por la temperatura de hidrólisis y usando ácido acético-agua-tetrahidro-
25 furano a unos 60° C, son suficientes varias horas para efectuar la
hidrólisis.

El compuesto de fórmula XXX luego se prepara a partir del
compuesto de fórmula XXIX por oxidación del lactol de fórmula XXIX
30 en una lactona. Esta transformación se lleva a cabo usando por ejemplo,

1 óxido de plata como un reactivo oxidante seguido por tratamiento con
 clorhidrato de piridina.

 La lactona de fórmula XXX puede luego convertirse en el
 éter de fórmula XXXI por transformación de cualesquiera grupos hidroxilo
5 libre en grupos bloqueadores, de acuerdo con R_{10} , siguiendo los procedi-
 mientos aquí descritos para esas transformaciones.

 Luego el compuesto de fórmula XXXII (en donde n es 2)
 se prepara a partir del compuesto de fórmula XXXI por reducción de la
10 lactona de fórmula XXXI en un lactol. Por ejemplo, se emplea hidruro
 de diisobutilaluminio como se describe anteriormente para la reducción
 de lactonas en lactoles. El lactol de fórmula XXXII se representa
 alternativamente por el compuesto de fórmula XXVII cuando n es uno.

15 El compuesto de fórmula XXXIV se prepara a partir del compuesto
 de fórmula XXXII por una alquilación de Wittig, usando el bromuro de
 (ω -carboxialquil)trifenilfosfonio apropiado. La reacción se efectúa
 de una manera generalmente conocida en la materia mezclando primero
20 el bromuro de (ω -carboxialquil)-trifenilfosfonio apropiado con dimetil-
 sulfinilcarbanida sódica, a la temperatura ambiente, y agregando
 a esta mezcla el lactol de fórmula XXXII. Luego el hidrógeno del carboxilo
 del compuesto así formado se transforma en un grupo R_1 por métodos y
25 procedimientos que se describen más adelante. En consecuencia, se
 prepara el compuesto tipo cis-4,5-didehidro-PGF $_{1\alpha}$, ó 11-deoxi-PGF $_{1\alpha}$,
 ó 11-deoxi-PGF $_{2\alpha}$, ó PGF $_{2\alpha}$ de fórmula XXXIV.

 El compuesto de fórmula XXXV luego se prepara a partir del
30 compuesto de fórmula XXXIV por hidrogenación catalítica del doble

1

enlace cis-5,6. Se emplean métodos de hidrogenación conocidos en la materia. Las mezclas de compuestos producidas de este modo se separan convenientemente por cromatografía sobre sílica gel.

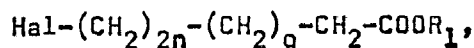
5

10

15

20

Opcionalmente el lactol de fórmula XXXII se transforma en el correspondiente intermediario tipo 5-oxa o 4-oxa-PG de fórmula XXXVII. Primero, el alcohol de fórmula XXXVI se obtiene abriendo el anillo de lactol de fórmula XXXII transformándolo en la forma hidroxialdehído seguido por reducción del aldehído así obtenido por ejemplo, con borohidruro de sodio metanólico o etanólico acuoso en el alcohol primario de fórmula XXXVI. Alternativa y preferiblemente, el compuesto de fórmula XXXVI se obtiene por una reducción en una etapa de la lactona de fórmula XXVI o XXXI, por ejemplo, con hidruro de aluminio y litio o hidruro de diisobutilaluminio a una temperatura que oscila de 0 a 35°C. Para preparar el compuesto de fórmula XXXVII se emplea una síntesis de Williamson. Por ejemplo, el compuesto de fórmula XXXVI se condensa con un ácido haloalcanoico o éster halogenado apropiado dentro del alcance de



25

en donde Hal es cloro, bromo o yodo y g y n son como se define anteriormente. Normalmente la reacción se efectúa en presencia de una base tal como n-butillitio, fenillitio, hidruro de sodio o t-butóxido de potasio.

30

Alternativa y preferiblemente, se emplea un orto-4-bromoalcanoato. Dichos reactivos se encuentran disponibles o se preparan por _____

1 métodos conocidos en la materia, por ejemplo, a partir del
halonitrilo apropiado por medio del correspondiente halohi-
drato de imino éster como se ilustrará mas adelante.

5 La condensación se efectúa convenientemente en un
solvente, tal como tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido o,
especialmente si se emplea un compuesto organolitio, prefe-
riblemente en dimetilformamida o hexametilfosforamida. La
reacción se efectúa normalmente de -20 a 50°C, pero se prac-
tica preferiblemente a la temperatura ambiente.

10 En consecuencia, los procesos anteriores producen
el compuesto de fórmula XXXIV, XXXV o XXXVIII, cual se trans-
forma en el compuesto de fórmula XXXVIII por hidrólisis de
cualesquiera grupos bloqueadores seguido por separación de
cualesquiera 15-epímeros mezclados. La hidrólisis se efec-
15 túa por métodos antes descritos y la mezcla de epímeros en
C-15 se separa, por ejemplo, por medios cromatográficos. Pa-
ra la separación de epímeros 15-metilo, se prefiere que R₁
sea metilo.

20 Finalmente el compuesto de fórmula XXXVIII se trans-
forma en el compuesto de fórmula XXXIX por deshidrohalogena-
ción con base. Se prefieren las bases amina particularmente
1,5-diazobiciclo-[5.4.0]-undeceno-5. Ver Fieser y Fieser,
Vol. 2, página 101 (1969).

25 El Cuadro B proporciona un método por el cual el
lactol de fórmula LI, preparado de acuerdo con el Cuadro A,
se transforma en un intermediario tipo 3-oxa-PC de fórmula
LVI correspondiente.

30 El compuesto de fórmula LII se obtiene a partir del
lactol de fórmula LI por reacción de Wittig, con un (hidrocar-
boximetilen)trifenilfosforano R₂₂OOC-CH=P(C₆H₅)₃ en donde R₂₂
se define como anterior-

1 mente. La reacción se efectúa convenientemente a 25° C usando métodos
y reactivos conocidos en la materia.

El compuesto de fórmula LIII se obtiene luego por reducción
del grupo etilénico de la cadena lateral que contiene carboxilo. Para
5 este propósito se usa un agente reductor que no reduce a Y₂ o R₇, cuando
no se desea dicha reducción, por ejemplo hidrógeno en presencia de un
catalizador tal como paladio en carbón o rodio en alúmina. Son
suficientes condiciones moderadas y las mezclas de productos se
10 separan convenientemente por cromatografía.

El alcohol de fórmula LIV se obtiene a partir del compuesto
de fórmula LIII por reducción, por ejemplo con hidruro de aluminio y
litio o hidruro de trimetoxialuminio y litio. Se usa conveniente-
15 mente un solvente tal como éter dietílico o tetrahidrofurano.

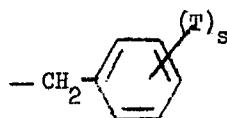
El compuesto de fórmula LV se obtiene por una síntesis de
Williamson, condensando el alcohol de fórmula LIV con un haloalcanoato,
Hal(CH₂)_gCOOR₁ en donde Hal es cloro, bromo o yodo y R₁ se define
20 como anteriormente en presencia de una base. Como base, se usa
por ejemplo n-butillitio, fenillitio, trifenilmetillitio, hidruro de
sodio o t-butóxido de potasio. Se prefiere usar solamente un equiva-
lente molecular de la base. El alcanoato se emplea en alrededor del
25 100% de exceso de la cantidad estequiométrica. En lugar de un éster
del ácido haloalcanoico, es útil una sal, por ejemplo cloroacetato de
litio. Después de la condensación, la sal se transforma en el compuesto
de fórmula LV por métodos conocidos en la materia. La condensación
30 se efectúa convenientemente en un solvente tal como dimetilformamida,

1 tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o hexametilfosforamida.

Finalmente el compuesto de fórmula LV se transforma en el compuesto de fórmula LVI empleando los métodos del Cuadro A para la transformación de análogos (por ejemplo, deshidrohalogenación).

5 Los Cuadros C, D, E y F proporcionan métodos por los cuales se preparan los intermediarios tipo 3-oxa-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor o 3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_α. Con respecto a los Cuadros C y D, R₇ se prefiere que sea $-(CH_2)_m-CH_3$, o

10

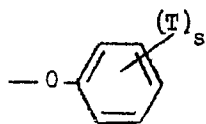


en donde m, T y s se definen como anteriormente. En los Cuadros E o F

15

se proporciona un método para preparar aquellos nuevos compuestos de esta especificación en donde R₇ es preferiblemente $cis-CH=CH-CH_2-CH_3$, o

20



en donde T y s se definen como antes, respectivamente. En consecuencia los Cuadros C-F proporcionan métodos por los cuales se preparan intermediarios útiles en la preparación de todos los compuestos tipo inter-m-fenilen-PG.

25

En el Cuadro C se encuentran disponibles tanto las formas endo como exo del biciclohexeno LXI o se preparan por métodos conocidos en la materia, ya sea en sus formas racémicas o enantioméricamente puras.

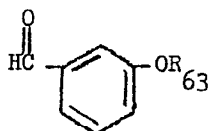
30

Ver Patente E.U.A. Número 3,711,515. Tanto el material de partida endo

1 como exo producirá los intermediarios finales de fórmula LXXIII por el proceso del Cuadro C.

El oxetano LXII se obtiene haciendo reaccionar el biciclohexeno de fórmula LXI con un aldehído de la fórmula

5



en donde R₆₃ es carboxiacilo de la fórmula

10

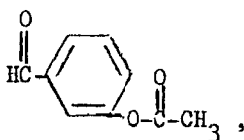


en donde R₆₄ es hidrógeno, alquilo de uno a 19 átomos de carbono inclusive, o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, en donde alquilo o aralquilo están substituídos con cero a 3 átomos de halógeno.

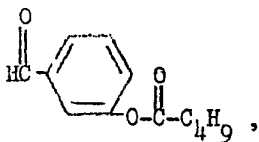
15

Los bencilaldehídos anteriores se encuentran disponibles o se preparan fácilmente por métodos conocidos en la materia. Ejemplos de dichos compuestos dentro de este alcance son:

20



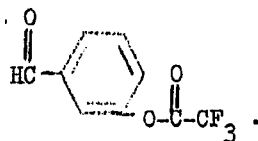
25



30

y

1



5

10

15

20

25

30

La formación del oxetano LXII se efectúa por fotólisis de una mezcla del biciclo-hexeno y el aldehído en un solvente. El biciclo hexeno se usa preferiblemente en exceso sobre el equivalente molar, por ejemplo 2 a 4 veces la cantidad estequiométrica equivalente. El solvente es un líquido orgánico fotoquímicamente inerte, por ejemplo hidrocarburos líquidos, incluyendo benceno o hexano, 1,4-dioxano y éter dietílico. La reacción se efectúa convenientemente en condiciones ambientes, por ejemplo 25° C, pero puede efectuarse en un amplio margen de temperaturas, de alrededor de -78° C hasta el punto de ebullición del solvente. La irradiación se efectúa con lámparas de vapor de mercurio del tipo de presión baja o mediana, por ejemplo aquellos con pico a 3500 Angstroms. Dichas fuentes se encuentran disponibles de The Southern New England Ultraviolet Co., Middletown, Conn. Alternativamente, también pueden usarse aquellas lámparas que emiten un amplio espectro de longitudes de onda y que pueden filtrarse para transmitir solamente luz de $\lambda \sim 3000-3700 \text{ \AA}$. Para una revisión de fotólisis ver D. R. Arnold en "Advances in Photochemistry", Vol. 6, W. A. Noyes y col., Wiley-interscience, Nueva York, 1968, pág. 301-423.

La escisión del anillo oxetano para dar el compuesto de fórmula LXIII a partir del compuesto de fórmula LXII se consigue con un metal alcalino en presencia de una amina primaria o un alcohol.

1 Se prefiere litio en etilamina o sodio en alcohol butílico. Ver
L. J. Altman y col., Synthesis 129 (1974). La transformación por
escisión puede también efectuarse por hidrogenación catalítica sobre
un catalizador de metal inerte, por ejemplo paladio en carbón, en
5 acetato de etilo o etanol.

El compuesto de fórmula LXIV se prepara a partir del diol
de fórmula LXIII bloqueando preferiblemente los dos grupos hidroxilo
con grupos carboxiacilo de acuerdo con R_{63} , por ejemplo

10



definido anteriormente. Por ejemplo, el diol se trata con un anhídrido
de ácido tal como anhídrido acético, o con un haluro de acilo en una
15 amina terciaria. Especialmente preferido es el cloruro de pivaloflo
en piridina.

Otros agentes carboxiacilantes útiles para esa transformación
son conocidos en la materia o se obtienen fácilmente por métodos
20 conocidos en ella, e incluyen haluros de carboxiacilo, preferiblemente
cloruros, bromuros o fluoruros, por ejemplo, $R_{64}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $R_{64}\text{C}(\text{O})\text{Br}$, o
 $R_{64}\text{C}(\text{O})\text{F}$ y anhídridos de ácido carboxílico, $(R_{64}\text{C}-)_2\text{O}$, en donde R_{64}
se define como anteriormente. El reactivo preferido es un anhídrido
25 de ácido. Ejemplos de anhídridos de ácido útiles para este propósito
son anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico,
anhídrido pentanoico, anhídrido nonanoico, anhídrido tridecanoico,
anhídrido esteárico, anhídrido (mono, di, o tri)cloroacético, anhídrido
30 3-clorovalérico, anhídrido 3-(2-bromoetil)-4,8-dimetilnonanoico,

1 anhidrido ciclopropanoacético, anhidrido 3-cicloheptanopropiónico,
anhidrido 13-ciclopentanotridecanoico, anhidrido fenilacético, anhidrido
(2 ó 3)-fenilpropiónico, anhidrido 13-feniltridecanoico, anhidrido
fenoxiacético, anhidrido benzoico, anhidrido (o, m, o p)-bromobenzoico,
5 anhidrido 2,4(o 3,4)-diclorobenzoico, anhidrido p-trifluorometilbenzoico,
anhidrido 2-cloro-3-nitrobenzoico, anhidrido (o, m, o p)-nitrobenzoico,
anhidrido (o, m, o p)-toluico, anhidrido 4-metil-3-nitrobenzoico, anhidrido
4-octilbenzoico, anhidrido (2, 3, o 5)-bifenilcarboxílico, anhidrido
10 3-cloro-4-bifenilcarboxílico, anhidrido 5-isopropil-6-nitro-3-bifenil-
carboxílico, y anhidrido (1 ó 2)naftoico. La elección del anhidrido
depende de la identidad de R₆₄ en el producto acilado final, por ejemplo
cuando R₆₄ debe ser metilo, se usa anhidrido acético; cuando R₆₄ debe
15 ser 2-clorobutilo, se usa anhidrido 3-clorovalérico.

Cuando R₆₄ es hidrógeno,



20 es formilo. La formilación se lleva a cabo por procedimientos conocidos
en la materia, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto hidroxilado
con el anhidrido mixto de ácidos acético y fórmico o con formilimidazol.
25 Ver, por ejemplo, Fieser y col., Reactivos para Síntesis Orgánicas,
John Wiley and Sons, Inc., pág. 4 y 407 (1967) y las referencias allí
citadas. Alternativamente el diol de fórmula LXIII se hace reaccionar
con dos equivalentes de hidruro de sodio y luego con exceso de formiato
30 de etilo.

1 En la fórmula LXIV, R_{68} puede también representar un grupo
bloqueador incluyendo benzóilo, benzóilo substituido, ftaloíilo mono-
esterificado y naftoíilo substituido o no substituido. Para introducir
5 De este modo, un ácido aromático de la fórmula $R_{63}OH$, en donde R_{63} se
define como anteriormente, por ejemplo ácido benzoico, se hace
reaccionar con el compuesto de fórmula LXIII en presencia de un agente
deshidratante, por ejemplo cloruro de cinc; o se usa un anhídrido del
10 ácido aromático de la fórmula $(R_{63})_2O$, por ejemplo anhídrido benzoico.

 Sin embargo, preferiblemente, se hace reaccionar un haluro de
acilo, por ejemplo $R_{63}Cl$, por ejemplo cloruro de benzóilo, con el
compuesto de fórmula LXII en presencia de una amina terciaria tal como
15 piridina, trietilamina y semejantes. La reacción se lleva a cabo en
una variedad de condiciones usando procedimientos generalmente cono-
cidos en la materia. En general, se emplean condiciones moderadas,
por ejemplo $20-60^{\circ}C$, poniendo en contacto los reactivos en un medio
20 líquido, por ejemplo exceso de piridina o un solvente inerte tal como
benceno, tolueno o cloroformo. El agente acilante se usa ya sea en
cantidad estequiométrica o en exceso.

 Como ejemplos de reactivos que proporcionan R_{63} para los pro-
25 pósitos de esta invención, ver la exposición anterior relacionada con
el uso de grupos protectores acilo.

 El acetal de fórmula LXIV se convierte en aldehído LXV por
hidrólisis ácida, de una manera conocida en la materia, usando ácidos
30 minerales diluidos, ácidos acético o fórmico y semejantes. Se usan

1 solventes tales como acetona, dioxano y tetrahidrofurano.

Para la conversión de LXV a LXIX, es opcional si R_{66} es hidrógeno o un "grupo bloqueador" definido más adelante. Para la utilización eficiente del reactivo de Wittig se prefiere que R_{66} sea un grupo bloqueador. Si se usa el compuesto de fórmula LXIV en donde R_{68} es hidrógeno, el intermediario de fórmula LXV tendrá hidrógeno en R_{66} . Si R_{66} debe ser un grupo bloqueador, esto puede obtenerse antes de la conversión de LXV en LXVI por reacción con reactivos adecuados como se expondrá más adelante.

El grupo bloqueador R_{65} , es cualquier grupo que reemplaza el hidrógeno de los grupos hidroxilo, el cual no es atacado ni reacciona con los reactivos usados en las transformaciones respectivas al grado en el cual es el grupo hidroxilo, y que es reemplazable posteriormente por hidrógeno en una etapa posterior de la preparación de los productos tipo prostaglandina.

Varios grupos bloqueadores son conocidos en la materia, por ejemplo, tetrahidropiraniilo, acetilo y p-fenilbenzoílo [ver Corey y col., J. Am. Chem. Soc. 93, 1491 (1971)].

Aquellos que se han encontrado útiles incluyen (a) carboxiacilo dentro del alcance de R_{63} anterior, por ejemplo, acetilo y también benzoílo, naftoílo y semejantes; (b) grupos bloqueadores de acuerdo con R_{10} ; y (c) $-\text{Si}(G_1)_3$ en donde G_1 se define como anteriormente.

Para reemplazar los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo por un grupo bloqueador carboxiacilo, se usan métodos conocidos en la materia. Los reactivos y condiciones se exponen anteriormente para

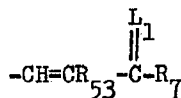
1 R₆₈ en el compuesto de fórmula LXIV.

Cuando el grupo bloqueador es de acuerdo con R₁₀ las condiciones y reactivos apropiados son como los definidos anteriormente.

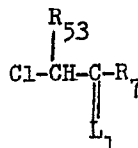
5 Cuando el grupo bloqueador es sililo de la fórmula $-\text{Si}(\text{G}_1)_3$, el compuesto de fórmula LXV se transforma en un derivado sililado de la fórmula LXV por procedimientos conocidos en la materia. Ver, por ejemplo, Pierce, "Silylation of Organic Compounds," Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois (1968). Los agentes sililantes necesarios para esas transformaciones son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, Post "Silicones and 10 Other Silicon Compounds," Reinhold Publishing Corp., Nueva York, Nueva York (1949). Estos reactivos se usan en presencia de una base terciaria tal como piridina a temperaturas que oscilan de alrededor de 0° a +50° C. Ejemplos de mono-clorosilanos trisubstituidos adecuados para este propósito incluyen clorotrimetilsilano, clorotrisobutilsilano, clorotri- 15 fenilsilano, clorotris(p-clorofenil)silano, clorotri-m-tolilsilano y tribencilclorosilano. Alternativamente, se usa un clorosilano con un disilazano correspondiente. Ejemplos de otros agentes sililantes adecuados para formar los intermediarios de fórmula LXV incluyen penta- 20 metilsililamina, pentaetilsililamina, N-trimetilsilildietilamina, 1,1,1-trietil-N,N-dimetilsililamina, N,N-diisopropil-1,1,1-trimetilsililamina, 1,1,1-tributil-N,N-dimetilsililamina, N,N-dibutil-1,1,1-trimetilsililamina, 1-isobutil-N,N,1,1-tetrametilsililamina, N-bencil-N-etil,1,1,1-trimetilsililamina, N,N,1,1-tetrametil-1-fenilsililamina, N,N-dietil- 25 1,1-dimetil-1-fenilsililamina, N,N-dietil-1-metil-1,1-difenilsililamina,

1 N,N-dibutil-1,1,1-trifenilsililamina y 1-metil-N,N,1,1-tetrafenil-
sililamina.

Al transformar el compuesto de fórmula LXV en el compuesto de
fórmula LXVI, el grupo aldehído se transforma por reacción de Wittig en
5 un grupo de la fórmula

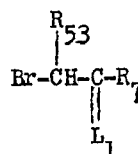


10 Para este propósito se emplea una sal de fosfonio preparada a partir
de un cloruro o bromuro orgánico de la fórmula



15

6



20

en donde L₁, R₇ y R₅₃ son como se definen anteriormente. Estos cloruros
o bromuros orgánicos son conocidos en la materia o se preparan fácil-
25 mente por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, el German
Offenlegungsschrift Número 2,209,990 antes identificado. Respecto a
la reacción de Wittig, ver por ejemplo, Patente de E.U.A. Número
3,776,941 y las referencias allí citadas.

30 El compuesto de fórmula LXVII se obtiene por desbloqueo

1 si fuera necesario. Cuando R_{66} es un carboxiacilo obstruido, el R_{66}
sobre el hidroxilo fenólico se reemplaza selectivamente con hidrógeno
por hidrólisis con hidróxido o carbonato de sodio o potasio en etanol-
5 agua. Puede substituirse por otros solventes hidrosolubles por ejemplo,
1,4-dioxano, tetrahidrofurano, o 1,2-dimetoxietano. La hidrólisis
selectiva se lleva a cabo preferiblemente de -15° a $+25^{\circ}$ C. Pueden
usarse temperaturas mayores pero con alguna disminución en la selec-
tividad.

10 Se consigue la hidrólisis total de los grupos bloqueadores
 R_{66} en el compuesto de fórmula LXVI cuando R_{66} es carboxiacilo,
con un alcóxido alcalino en un solvente alcohólico, preferiblemente
metóxido de sodio en metanol a una temperatura de 25° C a 50° C. Cuando
15 R_{66} es trialkilsililo, se usan ya sea ácido o base acuosa de 25° a 50° C.

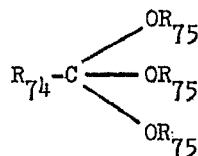
Continuando con el Cuadro C, se emplea una síntesis de William-
son para obtener el compuesto de fórmula LXVIII. El fenol de fórmula
LXVII se condensa con un haloalcanoato dentro del alcance de $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_g-$
20 COOR_1 en donde Hal es cloro, bromo o yodo y g y R_1 se definen como
anteriormente. Normalmente la reacción se efectúa en presencia de una
base tal como n-butillitio, fenillitio, trifenilmetillitio, hidruro de
sodio, t-butóxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

25 La transformación del compuesto de fórmula LXVIII en el de
fórmula LXIX se consigue por cualquiera de varias vías conocidas en
la materia. Ver Patente de E.U.A. Número 3,711,515. De esta manera,
el alqueno LXVIII se hidroxila en glicol LXIX. Para este propósito
30 un reactivo adecuado es tetróxido de osmio, por ejemplo en conjunción

1 con complejo óxido de N-metilmorfolina-peróxido de hidrógeno [ver
 Fieser y col., "Reagents for Organic Synthesis", pág. 690, John Wiley
 y Sons, Inc., Nueva York (1967)]. Luego, hay disponibles varios métodos
 para obtener el producto de fórmula LXX. Por un método, el glicol se
 5 convierte en un bis(éster de ácido alcanosulfónico) y seguidamente se
 hidroliza en el compuesto de fórmula LXX por métodos conocidos en la
 materia (ver, por ejemplo German Offenlegungsschrift Número 1,936,676
 Derwent Farmdoc Número 6862R). Otro método es por medio de un difor-
 10 miato por formolisis del glicol (ver Patente de E.U.A. Número 3,711,515).

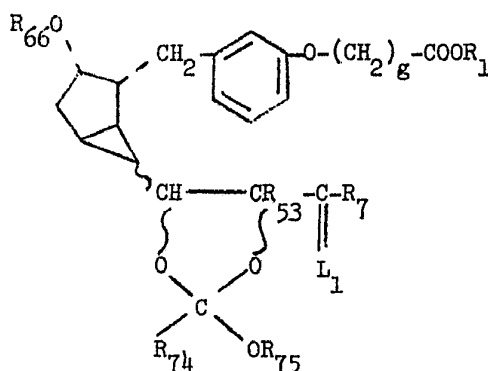
Otro método aún más es por medio de un ortoéster cíclico.
 Para este propósito, el glicol LXIX se hace reaccionar con un orto-
 éster de la fórmula

15



en donde R_{74} es hidrógeno, alquilo de uno a 19 átomos de carbono inclu-
 20 sive, o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, substituido
 con cero a 3 átomos de halógeno; y R_{75} es metilo o etilo. Se forma
 entonces un ortoéster cíclico de la fórmula

25



30

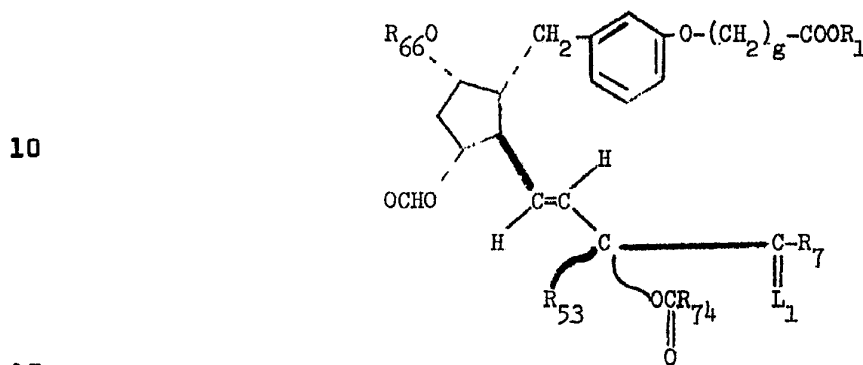
1 en donde g , R_1 , R_{53} , R_{66} , R_{74} , R_{75} , L_1 y R_7 son como se definen anterior-
mente. La reacción se efectúa normalmente en un margen de temperatura
de -50°C a $+100^\circ\text{C}$, aunque por conveniencia generalmente se prefiere 0°C
a $+50^\circ\text{C}$. Se emplean de 1.5 a 10 equivalentes molares del ortoéster
5 junto con un catalizador ácido. La cantidad de catalizador es general-
mente una pequeña fracción del peso del glicol, por ejemplo, alrededor
de 1%, y catalizadores típicos incluyen clorhidrato de piridina, ácido
fórmico, cloruro de hidrógeno, ácido p-toluenosulfónico, ácido tricloro-
10 acético o ácido trifluoroacético. La reacción se efectúa preferible-
mente en un solvente, por ejemplo, benceno, diclorometano, acetato de
etilo o éter dietílico. Se completa generalmente en unos minutos y
se sigue convenientemente por cromatografía en capa delgada sobre
15 placas de sílica gel básicas.

Los reactivos ortoéster son conocidos en la materia o se pre-
paran fácilmente por métodos conocidos en ella. Ver por ejemplo, S.
M. McElvain y col., J. Am. Chem. Soc. 64, 1925 (1942), comenzando con
20 un nitrilo apropiado. Ejemplos de ortoésteres útiles incluyen:

- ortoformiato de trimetilo,
- ortoacetato de trietilo,
- ortopropionato de trietilo,
- 25 ortobutirato de trimetilo,
- ortovalerato de trimetilo,
- ortooctanoato de trimetilo,
- ortofenilacetato de trimetilo, y
- 30 orto(2,4-diclorofenil)acetato de trimetilo.

1 Se prefieren aquellos ortoésteres en donde R_{74} es alquilo de uno a 7
 átomos de carbono; especialmente preferido son aquellos en donde R_{74}
 es alquilo de uno a 4.

5 A continuación, el ortoéster cíclico representado anterior-
 mente se hace reaccionar con ácido fórmico anhidro para dar un diol
 diéster de la fórmula



en donde g , R_1 , R_7 , R_{53} , R_{66} y L_1 se definen como anteriormente.

El término ácido fórmico anhidro se refiere a ácido fórmico
 que contiene no más de 0.5% de agua. La reacción se efectúa con un
 20 exceso de ácido fórmico, el cual puede servir como el solvente de
 reacción. Pueden estar presentes solvente, por ejemplo, diclorometano,
 benceno o éter dietílico, generalmente en no más del 20% en volumen del
 ácido fórmico. Pueden estar presente también anhídridos de ácido
 25 orgánico, por ejemplo anhídrido acético o ortoésteres de alquilo, por
 ejemplo, ortoformiato de trimetilo, los cuales son útiles como agentes
 desecadores para el ácido fórmico. Aunque la reacción tiene lugar
 en un amplio margen de temperaturas, se efectúa convenientemente a
 30 alrededor de 20-30° C y se completa en general en alrededor de 10 minutos.

1 Finalmente, el diéster diol anterior se convierte en el
producto LXX por métodos conocidos en la materia, por ejemplo, por
hidrólisis en presencia de una base en un medio alcohólico. Ejemplos
de la base son carbonato de sodio o potasio o alcóxidos de sodio o potasio
5 incluyendo metóxidos o etóxidos. La reacción se efectúa conveniente-
mente en un exceso del reactivo de solvolisis, por ejemplo metanol o
etanol. El margen de temperatura es de -50° C a 100° C. El tiempo
para completar la reacción varía con la naturaleza de R_{74} y la base,
10 efectuándose en el caso de los carbonatos alcalinos en unos minutos
cuando R_{74} es hidrógeno, pero tomando, por ejemplo, hasta varias horas
cuando R_{74} es etilo.

Cuando la solvolisis se efectúa en un tiempo demasiado largo
15 o cuando las condiciones son demasiado severas, a menudo se separa un
grupo éster (R_1). Sin embargo, se reemplazan fácilmente por métodos
conocidos en la materia. Ver la discusión más adelante.

El compuesto de fórmula LXXI se prepara a partir del compuesto
20 de fórmula LXX por oxidación del hidroxilo C-15 en un 15-oxo. En
consecuencia, como es conocido en la materia, se emplea ventajosamente
2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, dióxido de manganeso activado
o peróxido de níquel (Ver Fieser y col., "Reagents for Organic Synthesis",
25 John Wiley y Sons, Nueva York, Nueva York, pag. 215, 637 y 731).
Luego, el compuesto de fórmula LXXI se prepara a partir del compuesto
15-oxo transformando los hidrógenos del hidroxilo en C-9 y C-11 en
derivados sililados. Se emplean procedimientos conocidos en la materia.
30 Por referencias, ver Pierce, "Silylation of Organic Compounds," Pierce

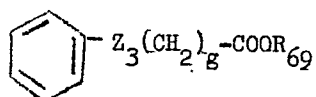
1 Chemical Company, Rockford, Illinois (1968). Para hacer la sililación,
debe usarse suficiente reactivo sililante de modo que la reacción
continúe hasta completarse. Los reactivos sililantes necesarios para
estas transformaciones son conocidos en la materia o se preparan por
5 métodos conocidos en ella. Ver por referencia, Post, "Silicones and
Other Silicone Compounds," Reinhold Publishing Corp., Nueva York,
Nueva York, (1949).

El compuesto de fórmula LXXII en donde Y_2 es cis-CH=CH-
10 luego se prepara a partir del compuesto de fórmula LXXI transformando
primero opcionalmente el grupo trans-CH=CH- en el grupo Y_2 siguiendo
el procedimiento del Cuadro A para la transformación de análogos
y luego transformando el oxo en C-15 en un grupo M_5 , por ejemplo
15 usando un reactivo de Grignard o trimetilaluminio (cuando se quieren
preparar intermediarios 15-metilo) o reducción de un carbonilo en
un alcohol (cuando se quieren preparar compuesto 15-hidroxi). Luego,
los grupos sililo se hidrolizan, usando, por ejemplo, ácido acético
20 acuoso diluido en un solvente miscible en agua, tal como etanol
(suficiente para dar una mezcla de reacción homogénea). A 25° C,
la hidrólisis se completa generalmente en 2 a 12 horas. Además,
la hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera inerte,
25 por ejemplo, nitrógeno o argón.

El compuesto de fórmula LXXIII está representado por el
compuesto de fórmula LXX cuando Y_2 es trans-CH=CH y M_1 y M_2 son
iguales. Alternativamente, el compuesto de fórmula LXXIII se prepara
30 a partir del compuesto de fórmula LXXII por separación de los epímeros

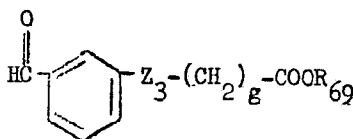
1 C-15 y una deshidrohalogenación opcional cuando Y_1 es $-C\equiv C-$. Dicha
separación se efectúa por métodos expuestos en el Cuadro A para
conseguir este propósito (por ejemplo, cromatografía en capa delgada
o cromatografía líquida de alta presión) y la deshidrohalogenación
5 se efectúa haciendo reaccionar con una base, como en el Cuadro A.

Observando el Cuadro D se observa las etapas del proceso
por las cuales el biciclo hexeno de fórmula LXXVI se transforma primero
en un oxetano (fórmula LXXVII) con una cadena lateral completamente
10 desarrollada, por ejemplo



en donde Z_3 es oxa o metileno y finalmente en el compuesto de fórmula
15 LXXXIV. En el Cuadro D, R_{69} es hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos
de carbono inclusive, y R_{70} es hidrógeno, alquilo de uno a 4 átomos de
carbono inclusive, o sililo de la fórmula $(G_1)_3Si-$ en donde G_1 se
define como anteriormente.

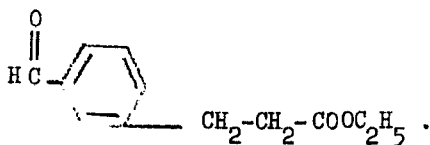
20 Al transformar LXXVI en LXXVII en el Cuadro D, se emplea
un aldehído de la fórmula



25 en donde Z_3 y R_{69} se definen como anteriormente. Dichos aldehídos se
encuentran disponibles o se preparan fácilmente por métodos conocidos
en la materia, por ejemplo

30

1



5

10

Las condiciones para esa transformación son esencialmente las mismas que para la etapa del Cuadro C correspondiente (es decir, LXI a LXII). Luego, la preparación del compuesto de fórmula LXXXI se efectúa por métodos análogos a las etapas correspondientes del Cuadro C (es decir, LXII a LXVI) con la preferencia de que LXXVII a LXXVIII se efectúa catalíticamente.

15

Las etapas para transformar LXXXI en LXXXII luego se efectúan en forma similar empleando reactivos y condiciones iguales o similares a las etapas correspondientes del Cuadro C antes expuesto.

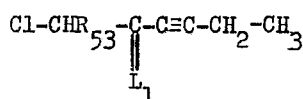
20

Observando a continuación el Cuadro E, se muestran las etapas del proceso por las cuales el aldehído LXXX del Cuadro D se transforma en un intermediario 17,18-tetradehidro-PG (fórmula LXXXIX) y el intermediario 17,18-didehído-PG (fórmula XC).

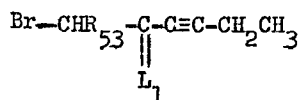
En el Cuadro E, se emplea un reactivo de Wittig que se prepara a partir de una sal de fosfonio de un haloalquino de la fórmula

25

6



30



1 en donde R_{53} y L_1 se definen como anteriormente, (ver, por ejemplo,
U. Axen y col., Chem. Comm. 1969, 303, e ibid. 1970, 602] para trans-
formar LXXXVI en LXXXVII.

5 Luego, en transformaciones subsiguientes que producen el
compuesto 17,18-tetrahidro LXXXIX, los reactivos y condiciones son
similares a aquellos empleados para las reacciones correspondientes
mostradas en el Cuadro E.

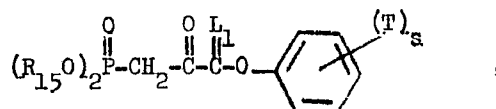
10 La transformación del compuesto de fórmula LXXXIX en el
compuesto de fórmula XC se consigue por hidrogenación de LXXXIX usando
un catalizador que cataliza la hidrogenación de $-C=C-$ solamente hasta
cis- $CH=CH-$, de una manera conocida en la materia. Ver, por ejemplo,
Fieser y col, "Reagents for Organic Syntheses", pág. 566-567, John
15 Wiley y Sons, Inc., Nueva York (1967). Se prefiere el catalizador
Lindlar en presencia de quinolina. Ver Axen, de las referencias
antes citadas.

20 Como se expuso antes, el Cuadro F proporciona un método por
el cual el intermediario tipo PG de fórmula XCI, preparado de acuerdo
con el Cuadro G o el Cuadro D, se transforma en los correspondientes
intermediarios tipo 16-fenoxi-PG de fórmula XCIV.

25 El compuesto de fórmula XCII se prepara a partir del compuesto
de fórmula XCI por escisión del doble enlace 13,14-trans convenientemente
por ozonolisis. La ozonolisis se efectúa burbujeando oxígeno
seco, conteniendo unos 3% de ozono, por una mezcla de un compuesto de la
fórmula XCI en un diluyente no reactivo adecuado. Por ejemplo, se emplea
30 ventajosamente n-hexano. El ozono puede generarse usando métodos

1 conocidos en la materia. Ver, por ejemplo, Fieser, y col., "Reagents
for Organic Synthesis," John Wiley y Sons, Inc. (1967), pág. 773-777.
Las condiciones de reacción se mantienen hasta que la reacción muestra
estar completa, por ejemplo, por cromatografía en capa delgada sobre
5 sílica gel o cuando la mezcla de reacción no decolora rápidamente más
a una solución diluida de bromo en ácido acético.

El compuesto de fórmula XCIII luego se prepara a partir del
compuesto de fórmula XCII bloqueando con un grupo bloqueador R_{65} y
10 luego empleando un fosfonato de la fórmula:



15 en donde R_{15} , L_1 , T y s se definen como anteriormente. Los fosfonatos
de esta fórmula general se preparan por métodos conocidos en la materia.
Ver el texto anterior que acompaña al Cuadro A para la discusión
de la preparación y las condiciones de reacción apropiadas por las
cuales se efectúa la reacción de Wittig. El compuesto de fórmula XCIV
20 se prepara a partir del compuesto de fórmula XCIII transformando el
grupo 15-oxo en un grupo M_1 . Se emplean métodos anteriormente indicados,
particularmente aquellos expuestos en los Cuadros C y D anteriores.

25 Opcionalmente el método del Cuadro F se usa para introducir
los distintos otros grupos R_7 al compuesto de fórmula XCII usando el
fosfonato apropiado.

En consecuencia, los procedimientos de los Cuadros A a F
30 anteriores proporcionan métodos por los cuales se preparan compuestos

1 tipo PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α . Por el procedimiento descrito en los Cuadros que aparecen más abajo (Cuadros G, H e I) se proporcionan métodos por los cuales los compuestos tipo PGF_α y 11-deoxi- PGF_α antes descritos, se transforman en los distintos compuestos tipo 2-decarboxi-
5 2-amino-metil- ó 2-(amino substituido)metil- PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α de esta invención o métodos por los cuales los compuestos PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α se transforman en compuestos tipo prostaglandina de distintas estructuras del anillo ciclopentano (por ejemplo, compuestos tipo
10 PGD ó 11-deoxi-PGE) y luego en los distintos nuevos análogos de prostaglandina de la presente invención.

Con respecto al Cuadro G se proporciona un método por el cual se transforma el ácido libre tipo $\text{PGF}_{2\alpha}$ ó 11-deoxi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ de fórmula CI
15 en los distintos compuestos tipo 2-decarboxi-2-aminometil ó 2-decarboxi-2-(amino substituido)metil- PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α de fórmulas CIV, CVI, CVII, CVIII, CIX o CX.

Por el procedimiento del Cuadro G el compuesto de fórmula CI
20 se transforma en un anhídrido de ácido mixto de fórmula CII. Estos anhídridos mixtos se preparan convenientemente a partir del correspondiente cloroformiato de alquilo, aralquilo, fenilo o fenilo substituido en presencia de una base orgánica (por ejemplo, trietilamina). Los
25 diluentes de reacción incluyen agua en combinación con solventes orgánicos miscibles con agua (por ejemplo, tetrahidrofurano). Este anhídrido mixto luego se transforma ya sea en la amida tipo PG de fórmula CIII o la azida tipo PG de fórmula CV.

30 Para la preparación de la amida tipo $\text{PGF}_{2\alpha}$ (fórmula CIII),

1 el anhídrido de ácido mixto de fórmula CII se hace reaccionar con amoníaco líquido o hidróxido de amonio.

Alternativamente, el compuesto de fórmula CIII se prepara a partir del ácido libre de fórmula CI por métodos conocidos en la materia para la transformación de carboxiácidos en las carboxiamidas correspondientes. Por ejemplo, el ácido libre se transforma en un éster metílico correspondiente (empleando métodos conocidos en la materia; 5 por ejemplo, exceso de diazometano etéreo), y un éster metílico así preparado se transforma en la amida de fórmula CIII empleando los métodos descritos para la transformación del anhídrido de ácido mixto de 10 fórmula CII en la amida de fórmula CIII.

Luego el compuesto tipo 2-decarboxi-2-aminometil-PGF_{2α} ó 11-deoxi-PGF_{2α} de fórmula CIV se prepara a partir del compuesto de 15 fórmula CIII por reducción del carbonilo. Se emplean métodos conocidos en la materia para esta transformación. Por ejemplo, se emplea convenientemente hidruro de aluminio y litio.

20 El compuesto de fórmula CII se usa alternativamente para preparar la azida de fórmula CV. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente empleando azida de sodio por métodos conocidos en la materia. Ver por ejemplo, Fieser y Fieser, Reagents for Organic 25 Synthesis vol. 1, pág. 1041-1043, en donde se exponen los reactivos y condiciones de reacción para la formación de azidas.

Finalmente, el uretano de fórmula CVI se prepara a partir de la azida de fórmula CV por reacción con un alcohol, alcohol, fenol o 30 fenol sustituido. Por ejemplo, cuando se emplea metanol se prepara

1 el compuesto de fórmula CVI en donde R_1 es metilo. Este producto tipo PG de fórmula CVI luego se emplea en la preparación de ya sea el producto de fórmula CVII o CVIII.

5 En la preparación de la amina primaria de fórmula CVII a partir del uretano de fórmula CVI, se emplean métodos conocidos en la materia. Así, por ejemplo, se emplea el tratamiento del uretano de fórmula CVII con una base fuerte a temperaturas superiores a 50° C. Por ejemplo, se emplea hidróxido de sodio, potasio o litio.

10 Alternativamente, el compuesto de fórmula CVI se emplea en la preparación del compuesto de fórmula CVIII. Así, cuando L_1 es alquilo se prepara el compuesto de fórmula CVIII por reducción del uretano de la fórmula CVI en donde R_1 es alquilo. Para este propósito, 15 se emplea convenientemente como agente reductor el hidruro de aluminio y litio.

Luego, el producto de fórmula CVIII se usa para preparar el uretano CIX correspondiente por reacción de la amina secundaria de 20 fórmula CVIII (en donde L_2 es alquilo) con un cloroformiato de alquilo. La reacción se efectúa por métodos conocidos en la materia para la preparación de carbamatos a partir de las aminas secundarias correspondientes. Finalmente, el producto de fórmula CX en donde L_2 y L_3 25 son ambos alquilo, se prepara por reducción de la carbamida de fórmula CIX. En consecuencia, se usan métodos anteriormente descritos para la preparación del compuesto de fórmula CVIII a partir del compuesto de fórmula CVI. De este modo, el Cuadro A proporciona un método por el 30 cual se prepara cada uno de los distintos productos tipo PGF_{2 α} ó 11-deoxi-

1 PGF_{2α} de esta invención. Opcionalmente, las distintas etapas de reacción
pueden efectuarse empleando grupos bloqueadores de acuerdo con R₁₀, nece-
sitando así su hidrólisis subsiguiente para preparar cada uno de los dis-
tintos productos anteriores. Se emplean métodos antes descritos para la
5 introducción e hidrólisis de grupos bloqueadores de acuerdo con R₁₀.

Finalmente, los procesos antes descritos para convertir el
compuesto de fórmula CII en el compuesto de fórmula CV y los distintos
compuestos que aparecen a continuación, dan como resultado el acorta-
10 miento en un átomo de carbono de la cadena lateral β_α del compuesto
de fórmula CI. En consecuencia, el material de partida de fórmula CI
debe seleccionarse de tal modo para compensar el grupo metileno que
se consume en las etapas de la síntesis anterior. Por lo tanto, cuando
15 se desea un producto 2a-homo debe emplearse un material de partida
2a,2b-dihomo de fórmula CI correspondiente. Los materiales de partida
que contienen un grupo metileno adicional en el compuesto de fórmula CI
entre el grupo Z₁ y el carboxilo, se preparan por métodos conocidos en la
20 materia o procedimientos descritos en los Cuadros A a F. Por ejemplo,
los reactivos de Wittig conteniendo un metileno adicional son conocidos
en la materia o se preparan por métodos descritos anteriormente.

El Cuadro H proporciona un método que es alternativamente
25 útil para la preparación de productos tipo PG de la presente invención.
El compuesto de fórmula CXXI del Cuadro H es conocido en la materia
o se prepara por métodos antes descritos. El alcohol primario de
fórmula CXXII se prepara a partir del compuesto de fórmula CXXI por
30 reducción del carboxilo. Esta reducción se lleva a cabo convenientemente

1 empleando métodos conocidos en la materia. Así, se emplea para efectuar
esta reducción, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio como es conocido
en la materia, en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, tetra-
hidrofurano). Luego, el éster de ácido sulfónico CXXIII se prepara a
5 partir del alcohol primario de fórmula CXXII haciendo reaccionar con
el cloruro de sulfonilo correspondiente. Por ejemplo, se prefiere
usar cloruros de sulfonilo fácilmente disponibles, tales como cloruro
de p-toluenosulfonilo. La reacción se efectúa en presencia de una
10 base amina (por ejemplo, piridina o trietilamina) y a temperaturas
de o alrededor de 0° a 5° C, para asegurar la sulfonilación selectiva
del alcohol primario.

Luego, el compuesto de fórmula CXXIII se transforma en la
15 azida de fórmula CXXIV haciendo reaccionar con una suspensión revuelta
de azida de sodio en dimetilformamida.

Luego, el compuesto de fórmula CXXIV se transforma en la
amina primaria de fórmula CXXV por reducción con hidruro de aluminio
20 y litio.

En consecuencia, en los Cuadros precedentes se proporcionan
métodos por los cuales se preparan los distintos nuevos análogos de PGF_α
ó 11-deoxi-PGF_α de la presente invención. Sin embargo, para las dis-
25 tintas etapas del proceso de los Cuadros G y H, el uso de hidruro de
aluminio y litio puede reducir el triple enlace acetilénico de C-13 a
C-14. En consecuencia, cuando se emplean dichas reducciones, se
prefiere que en lugar del material de partida 13-acetilénico se emplee
30 un compuesto correspondiente 14-halo (por ejemplo cloro o bromo).

1 Este compuesto luego se deshidrohalogena siguiendo el procedimiento del Cuadro A después de la reducción con hidruro de aluminio y litio.

5 El Cuadro I proporciona un método por el cual el producto tipo PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α de fórmula CXXXI se transforma en un producto tipo PGE ó 11-deoxi-PGE, PGA, PGD, 9-deoxi-PGD, ó 9-deoxi-9,10-didehidro-PGD correspondiente. Los procedimientos para las transformaciones del Cuadro I son generalmente conocidas en la materia y comprenden aquellos métodos para transformar productos tipo PGF_α en productos tipo PG de distintas estructuras de anillo. En las transformaciones del Cuadro I se prefiere que por lo menos uno de L_2 y L_3 sea $-\text{COOR}_1$. En consecuencia, estos compuestos preferidos en donde R_1 es $-\text{COOR}_1$ se transforma en productos tipo PG en donde R_2 y R_3 se definen como anteriormente por las transformaciones descritas en el Cuadro G. Al efectuar la transformación de aquellos compuestos en donde uno de L_2 y L_3 es $-\text{COOR}_1$ en los análogos de prostaglandina más generales de la presente invención, se prefiere para aquellos compuestos con un anillo ciclopentano conteniendo carbonilo que antes de la transformación del carboxilo en C-2 que dicho carbonilo se proteja reemplazando el carbonilo por un alquilenocetal. Por ejemplo, se encuentran fácilmente disponibles en la materia procedimientos y reactivos para transformar compuestos que contienen carbonilo en etilenocetales, como se describe en Fieser y Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1, pág. 376-377. Los alquilenocetales producidos luego se transforman en los correspondientes análogos de prostaglandina que contienen carbonilo en donde R_2 y R_3 se definen como anteriormente y

1 finalmente los alquilencetales se hidrolizan de una manera conocida en la materia. Ver la referencia inmediatamente antes citada.

De este modo, la transformación del compuesto de fórmula CXXXI en el compuesto de fórmula CXXXII se efectúa por métodos conocidos en la materia para la transformación de compuestos tipo PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α en compuestos tipo PGE. Por ejemplo, los compuestos tipo PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α se sililan selectivamente en C-11 y C-15 o en C-15 de preferencia a la sililación en C-9, y este compuesto selectivamente sililado se oxida con un reactivo de Jones o Collins en la manera conocida en la materia, y finalmente los grupos sililo se hidrolizan en condiciones ácidas, preparando de este modo un producto tipo PGE ó 11-deoxi-PGE de acuerdo con la fórmula CXXXII. Este producto de fórmula CXXXII luego se deshidrata en condiciones ácidas de una manera conocida en la materia para las transformaciones de los compuestos tipo PGE (fórmula CXXXII, en donde R_8 es hidroxilo) en los correspondientes compuestos tipo PGA.

20 Alternativamente, el compuesto de fórmula CXXXI se transforma en el de fórmula CXXXIV por reemplazo selectivo del hidrógeno del hidroxilo en C-15 con un grupo bloqueador de acuerdo con R_{10} . Este bloqueo selectivo en C-15 se consigue preparando un 9,11-alquilboronato del compuesto de fórmula CXXXI por métodos conocidos en la materia; luego se eterifica en C-15; se hidroliza el 9,11-boronato; y finalmente se oxida selectivamente el hidroxilo C-11 en un oxo. Este compuesto de fórmula CXXXIV luego se transforma ya sea en un compuesto de fórmula CXXV (hidrólisis) o en el compuesto de fórmula CXXXVII.

1 También el compuesto de fórmula CXXXV se transforma en el
compuesto de fórmula CXXXVI por deshidratación ácida moderada. Se
emplea exitosamente en esta deshidratación ácidos orgánicos diluidos,
tales como ácido acético, o alternativamente, el compuesto de fórmula
5 CXXXV se deja en reposo sobre una columna de sílica gel, con lo cual
se produce la deshidratación espontáneamente en uno a 5 días.

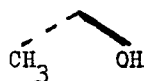
Finalmente, la transformación del compuesto de fórmula CXXXIV
en el compuesto de fórmula CXXXVII se efectúa deshidratando primero
10 el compuesto de fórmula CXXXIV (como se describió en la transformación
del compuesto de fórmula CXXXV en el de fórmula CXXXVI) seguido por
una reducción con borohidruro de sodio de la 11-cetona y el doble
enlace endocíclico. Para esto se emplean métodos conocidos en la
15 materia para la transformación de compuestos PGA en los correspondientes
compuestos 11-deoxi-PGF. Finalmente, el compuesto de fórmula CXXXVII
se prepara a partir del compuesto deshidratado y reducido de fórmula
CXXXV por oxidación del 11-hidroxilo en una cetona, e hidrólisis del
20 grupo bloqueador en C-15. La oxidación se efectúa como la transforma-
ción anterior del compuesto tipo PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α en compuestos tipo
 PGE ó 11-deoxi- PGE y la hidrólisis por métodos anteriormente descritos
para separar grupos bloqueadores de acuerdo con R_{10} .

25 En el empleo de los procesos anteriores, cuando se quieren pre-
parar 11-deoxi-15-alcoholes terciarios (R_5 es metilo), no es requerido
el uso de grupos bloqueadores en C-15. En consecuencia, por el pro-
ceso preferido, se omiten de este modo en las etapas de los cuadros
30 anteriores la introducción e hidrólisis de los grupos bloqueadores.

1 Algunas (3RS)-3-metil lactonas del Cuadro A pueden separarse
en sus epímeros (3R) y (3S), respectivos, por separación cromatográfica
sobre sílica gel o técnicas de cromatografía líquida de alta presión.
Cuando es posible dicha separación, esta vía es la preferida. En
5 consecuencia, en estos casos se efectúa la separación y M₅ es

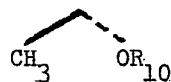


10

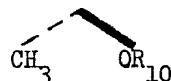


y M₆ es

15



6



20

en donde R₁₀ es un grupo bloqueador. En consecuencia, se omiten los
procedimientos de separación correspondientes cuando se emplea la
separación opcional de lactona.

25

Los productos tipo PG ópticamente activos se obtienen a
partir de intermediarios ópticamente activos de acuerdo con las etapas
del proceso de los cuadros anteriores. Asimismo se obtienen compuestos
tipo PG enantiómeros a partir de los correspondientes intermediarios
tipo PG enantiómeros siguiendo los procedimientos de los cuadros
anteriores. Cuando se usan intermediarios racémicos en las reacciones

30

1. anteriores, se obtienen productos racémicos.

En todas las reacciones antes descritas, los productos se separan del material de partida e impurezas por medios convencionales. Por ejemplo, con el uso de cromatografía sobre sílica gel controlado por cromatografía en capa delgada, los productos de las distintas etapas de los cuadros anteriores se separan de los materiales de partida e impurezas correspondientes.

Las sales por adición de ácido de los análogos 2-decarboxi-2-aminometil ó 2-(aminometil substituido)-PG proporcionadas por esta invención son los clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos, ciclohexanosulfamatos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y semejantes, que se preparan haciendo reaccionar el análogo de PG con un equivalente estequiométrico del ácido correspondiente a la sal por adición de ácido farmacológicamente aceptable.

DESCRIPCION DE LAS FORMAS PREFERIDAS

20 La invención puede entenderse más completamente con los siguientes ejemplos y preparaciones.

Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

25 Los espectros de absorción infrarroja se registran en un espectrofotómetro infrarrojo Perkin-Elmer Modelo 421. Excepto cuando se especifica lo contrario, se usan muestras sin diluir (puras).

Los espectros ultravioletas se registran en un espectrofotómetro Cary Modelo 15.

30 Los espectros de resonancia magnética nuclear se registran

1 en un espectrofotómetro Varian A-60, A-60D o T-60 en soluciones de
deuterocloroformo con tetrametilsilano como standard interno (hacia
abajo en el campo magnético).

5 Los espectros de masa se registran en un Espectrómetro de Masa
de Alta Resolución y Doble Foco CEG Modelo 110B o un Espectrómetro de
Masa para Cromatografía Gaseosa LKB Modelo 9000. Se usan derivados
trimetilsililados excepto cuando se indica lo contrario.

10 "Salmuera" se refiere aquí a una solución acuosa saturada de
cloruro de sodio.

El sistema solvente A-IX usado en la cromatografía en capa
delgada está compuesto por acetato de etilo-ácido acético-2,2,4-
trimetilpentano-agua (90:20:50:100) de acuerdo con M. Hamberg y B.
15 Samuelsson, J. Biol. Chem. 241, 257 (1966).

Skellysolve-B se refiere a hexanos isómeros mezclados.

20 Cromatografía sobre sílica gel, en la forma aquí usada,
da a entender que incluye la elución, recolección de fracciones y
combinación de aquellas fracciones que muestran por cromatografía en
capa delgada contener el producto puro (es decir, libre de material
de partida e impurezas).

25 Los puntos de fusión se determinan en un aparato para punto
de fusión Fisher-Johns o Thomas-Hoover.

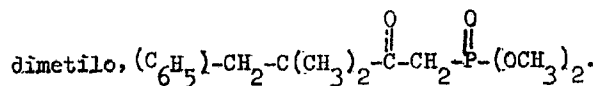
DDQ se refiere a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

THF se refiere al tetrahidrofurano.

30 Las Rotaciones Específicas $[\alpha]$, se determinan en soluciones
de un compuesto en el solvente especificado a la temperatura ambiente con

1 un Polarímetro Automático Perkin-Elmer Modelo 141.

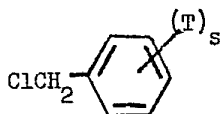
Preparación 1 3,3-dimetil-2-oxo-4-fenilbutilfosfonato de



- 5 A. A una solución de 101.2 g de diisopropilamina en 125 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a 0° C, se agrega gota a gota con enfriamiento (usando un baño de hielo-metanol) 625 ml de n-butil-litio en hexano. A la solución resultante se agrega gota a gota con
- 10 enfriamiento 46.5 ml de ácido isobutírico. Esta mezcla luego se revuelve a 0° C durante 90 minutos, y luego se enfría hasta -15° C. Se agrega cloruro de bencilo (60 ml) con agitación a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción debajo de -5° C. La mezcla
- 15 resultante luego se revuelve a la temperatura ambiente durante 4 horas. Esta mezcla revuelta luego se diluye con éter dietílico y exceso de ácido clorhídrico diluido frío. La capa orgánica se lava con solución salina y luego se seca, se concentra y el residuo se destila al vacío.
- 20 De esta manera, se prepara ácido 2,2-dimetil-3-fenilpropiónico.
- B. Una mezcla de 48 g del producto de parte A de este ejemplo y 82 g de cloruro de tionilo se calientan con agitación en un baño de vapor durante 2 horas. La mezcla luego se concentra al vacío. Luego se
- 25 agrega benceno seco y la mezcla resultante se concentra nuevamente, eliminando todas las trazas de cloruro de tionilo. La destilación de este residuo produce 48.2 g de cloruro de 2,2-dimetil-3-fenilpropionilo.
- C. A una solución de 63 g de metilfosfonato de dimetilo en 600 ml
- 30 de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a -75° C se agrega con agitación 312 ml

1 de n-butillitio en hexano 1.6 molar. La velocidad de agregado se
ajusta de tal modo que la temperatura de reacción permanece debajo de
55° C. Diez minutos después de completar el agregado, se agregan
gota a gota 48.2 g del producto de reacción de parte B de este ejemplo
5 y 50 ml de tetrahidrofurano a una velocidad que mantenga la temperatura
de reacción debajo de -60° C. La mezcla resultante luego se revuelve
a -75° C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante la
noche. Se agrega luego ácido acético (20 ml) y la mezcla resultante
10 se destila al vacío, eliminando de este modo la mayor parte del tetra-
hidrofurano. El residuo luego se agita con éter dietílico en cloruro
de metileno (3:1 en volumen) y una solución fría de bicarbonato de
sodio diluida. La capa orgánica luego se lava con salmuera, se seca
15 y se concentra. El residuo se cristaliza de éter dietílico, produciendo
54 g de 3,3-dimetil-2-oxo-4-fenilbutilfosfonato de dimetilo, el compuesto
del título. El punto de fusión es 48-50° C.

20 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, pero usando
en lugar del cloruro de bencilo, cloruros de bencilo substituidos
de la fórmula



25 en donde T es fluoro, cloro, trifluorometilo, alquilo de uno a 3
átomos de carbono inclusive, o alcoxi de uno a 3 átomos de carbono
inclusive, y en donde s es cero, uno, 2 ó 3, con la condición de que
no más de dos T sean distintas de alquilo, y con la condición adicional
30 de que las distintas T pueden ser iguales o diferentes, se preparan

1 los correspondientes 3,3-dimetil-2-oxo-4-(fenil sustituido)butilfosfonatos de dimetilo. Por ejemplo, se prepara por este procedimiento 3,3-dimetil-2-oxo-4-(p-fluorofenil)butilfosfonato de dimetilo.

5 Además, siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, pero usando en lugar del ácido isobutírico de la Preparación 1, parte A, el ácido propiónico, se prepara el 3-metil-2-oxo-4-fenilbutilfosfonato de dimetilo. Siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, pero usando los cloruros de bencilo sustituidos descritos anteriormente
10 en lugar del cloruro de bencilo y el ácido propiónico en lugar del ácido isobutírico se preparan los distintos 3-metil-2-oxo-4-(fenil sustituido)-butilfosfonatos de dimetilo en donde la substitución del fenilo es como se describe anteriormente.

15 Además, siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, pero usando ácido acético en lugar de ácido isobutírico como se usa en la Preparación 1, parte A, se prepara 2-oxo-4-fenilbutilfosfonato de dimetilo. Usando ácido acético en combinación con varios cloruros de
20 bencilo sustituidos, descritos anteriormente de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1, se preparan los distintos 2-oxo-4-(fenil sustituido)butilfosfonatos de dimetilo en donde la substitución del fenilo es como se describe anteriormente.

25 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, pero usando el ácido 2,2-difluoroacético en lugar del ácido isobutírico como se usa en parte A de la Preparación 1, se prepara el 3,3-difluoro-2-oxo-4-fenilbutilfosfonato de dimetilo. Además, siguiendo el procedimiento de
30 la Preparación 1, pero usando ácido 2,2-difluoroacético en combinación

1 con los cloruros de bencilo substituidos antes descritos, se preparan los correspondientes 3,3-difluoro-2-oxo-4-(fenil substituido)butilfosfonato de dimetilo, en donde la substitución del fenilo es como se describe anteriormente.

5 Además, siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, pero usando el ácido 2-fluoroacético en lugar del ácido isobutírico se prepara 3-fluoro-2-oxo-4-fenilbutilfosfonato de dimetilo.

10 Usando el ácido 2-fluoroacético y los distintos cloruros de bencilo substituidos descritos anteriormente de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1, se preparan los distintos 3-fluoro-2-oxo-4-(fenil substituido)butilfosfonatos de dimetilo, en donde la substitución del fenilo es como se describe anteriormente.

15 Preparación 2 Sal trifenilfosfonio del ácido 2,2-difluoro-5-bromopentanoico, $\text{Br}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-(\text{CH}_2)_3-\text{CF}_2-\text{COOH}$.

A. Se disuelve furato de metilo en 180 ml de metanol. Luego se agrega 1 g de paladio en carbón al 5%. Esta mezcla luego se hidrogena a 1-3 atmósferas. Después de 45 horas se consumen 0.79 mol de hidrógeno. La mezcla negra luego se filtra por Celite usando 50 ml de metanol para lavar el matraz de reacción y el filtro. La evaporación del filtrado a presión reducida a una temperatura del baño de 40-45° C produce 51 g de un aceite amarillo que luego se destila y se recoge aquella fracción que hierve a 32-35° C. De esta manera, se prepara tetrahidrofuroato de metilo (46.7 g).

25 B. Se burbujea ácido bromhídrico anhidro por 50 ml de anhídrido acético con enfriamiento hasta que se obtiene un peso específico de 1.3.

30

1 Este reactivo luego se agrega a 25 g del producto de reacción de la
etapa A de este ejemplo, con exclusión de la humedad mientras se enfría
y se revuelve. Se continúa revolviendo en el baño de agua helada
5 durante 15 minutos; luego la mezcla se deja en reposo a la temperatura
ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se vierte
sobre 600 g de hielo molido y agua con agitación y se extrae con
éter dietílico. El extracto etéreo se lava con hidróxido de sodio
acuoso, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se evapora
10 a presión reducida para dar 38 g de un aceite amarillo pálido, que
luego se destila a alto vacío, produciendo 31.6 g de 2-acetoxi-5-bromo-
pentanoato de metilo.

C. A una solución de 60 g del producto de reacción de parte B
15 de este ejemplo en 200 ml de metanol se agregan 100 ml de metanol, el
cual está saturado con ácido bromhídrico a 0° C y peso específico 1.3
antes del agregado. La mezcla de reacción luego se deja en reposo a la
temperatura ambiente durante la noche. El solvente luego se evapora a
20 presión reducida a una temperatura del baño de 35° C y se agregan luego
400 ml de tolueno. El solvente se evapora nuevamente. Este residuo
luego se disuelve en 2 litros de acetato de etilo, se lava con solución
acuosa al 5% de hidróxido de sodio y solución de cloruro de sodio
25 antes de secarse sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación
del solvente a presión reducida a 45° C producen 42 g de aceite que se
destila a alto vacío, produciendo 28.8 g de 2-hidroxi-5-bromopentanoato
de metilo.

30 D. A una solución de 34.4 g del producto de reacción de parte C

1 de este ejemplo y 400 ml de acetona se agregan con agitación y
enfriamiento 75 ml del reactivo de Jones (26.73 g de CrO_3 en 23 ml de
ácido sulfúrico concentrado y diluido hasta 100 ml con agua) a una
velocidad tal que la temperatura de reacción se mantenga entre 30 y 40° C.
5 La reacción se completa en aproximadamente 20 minutos. Luego la mezcla
de reacción se revuelve durante 1.5 horas. Luego se agrega lentamente
150 ml de alcohol isopropílico con agitación en un período de 30
minutos. La mezcla de reacción luego se diluye con 1.8 litros de
10 agua y se extrae con 2.4 litros de cloruro de metileno. Estos extractos
se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La filtración
y evaporación del solvente a presión reducida produce 30.8 g de un aceite
amarillo pálido, que contiene 2-oxo-5-bromopentanoato de metilo. Este
15 aceite se usa en las siguientes etapas de este ejemplo sin mayor
purificación.

E. En un baño de hielo seco-acetona, se enfrían 195 ml de $\text{MoF}_6 \cdot \text{RF}_3$
en ausencia de humedad y en una atmósfera de nitrógeno. Una solución
20 de 30.8 g del producto de reacción de la etapa D de este ejemplo y 40 ml
de cloruro de metileno se agregan gota a gota con agitación en un período
de 15 minutos. La temperatura de reacción se mantiene entre -35 y -45° C.
Se continúa revolviendo en el baño de hielo seco-acetona durante una
25 hora, el baño de enfriamiento luego se retira y la mezcla de reacción
se diluye luego con 200 ml de cloruro de metileno y 400 ml de agua.
Las capas orgánica y acuosa se separan, la capa acuosa se extrae con
cloruro de metileno y los extractos de cloruro de metileno mezclados se
30 lavan con 250 ml de agua, 250 ml de bicarbonato de potasio acuoso al 5%,

1 250 ml de salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. La fil-
tración y evaporación del solvente produce 31.1 g de un aceite castaño
oscuro, el cual cuando se destila a alto vacío produce 2,2-difluoro-5-
bromopentanoato de metilo (14 g).

5 F. El producto de reacción de parte E de este ejemplo (28 g)
se revuelve en 175 ml de ácido bromhídrico acuoso (peso específico
1.71) durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
luego se enfría en un baño de hielo, y se diluye con 1300 ml de éter
10 dietílico. Las capas orgánica y acuosa se separan y la capa acuosa se
extrae con éter dietílico. Los extractos etéreos combinados se
lavan con agua y la fase acuosa se vuelve a lavar con 400 ml de éter
dietílico. Las soluciones etéreas combinadas luego se secan sobre
15 sulfato de sodio. La filtración y evaporación del solvente produce
27.7 g de un aceite amarillo pálido, ácido 2,2-difluoro-5-bromo-
pentanoico, el cual se usa en la etapa siguiente de este ejemplo sin
mayor purificación.

20 G. Una mezcla de 15.2 g del producto de reacción de parte F de
este ejemplo, 80 ml de acetonitrilo y 22 g de trifenilfosfina se
calienta a reflujo con agitación durante 30 horas. La mezcla de
reacción luego se calienta hasta 110° C, se diluye con 160 ml de
25 tolueno y la mezcla se deja enfriar lentamente a la temperatura
ambiente durante 12 horas con agitación. La mezcla de reacción luego
se conserva a 5° C durante 24 horas. Se recoge un precipitado, el cual
se lava con 50 ml de tolueno, y se seca al vacío a la temperatura
30 ambiente. Se obtiene de esta manera el compuesto del título (20.9 g)

1 de este ejemplo.

Preparación 3 Bromuro de (6-Carboxihexil)trifenilfosfonio.

5 Una mezcla de 63.6 g de ácido 7-bromoheptanoico, 80 g de trifenilfosfina y 300 ml de acetonitrilo, se refluja durante 68 horas. Luego se eliminan 200 ml de acetonitrilo por destilación. Después el resto de la solución se enfría hasta la temperatura ambiente, se agregan 30 ml de benceno con agitación. La mezcla luego se deja en reposo durante 12 horas. Se separa un sólido que se recoge por
10 filtración, produciendo 134.1 g de producto con un punto de fusión de 185-187° C.

15 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 3, pero usando ácido 3-bromopropiónico, ácido 4-bromobutanoico, ácido 5-bromopentanoico o ácido 6-bromohexanoico en lugar del ácido 7-bromoheptanoico, se preparan los bromuros de (ω -carboxialquil)trifenilfosfonio correspondientes.

20 Preparación 4 γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxioctanoico (Fórmula XXII: R₇ es n-butilo, R₁₆ es benzoiloxi y R₃ y R₄ del grupo L₁ son fluoro).

25 Observar el Cuadro A.

30 A. Una solución de 24.3 g de etóxido talioso en 125 ml de benceno seco se enfría en un baño de hielo y luego se le agrega una solución de 25.3 g de 3,3-difluoro-2-oxo-heptilfosfonato de dimetilo en 75 ml de benceno y luego se enjuaga con 50 ml de benceno. La solución se revuelve durante 30 minutos a 5° C y luego se agregan

1 rápidamente 22.1 g de γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-
2 β -carboxaldehído-1 α -ciclopentanoacético cristalino. Esta mezcla de
reacción luego se revuelve durante 13 horas a la temperatura ambiente
produciendo una solución castaña de pH 9-10. Se agrega ácido acético
5 (6 ml) y la mezcla se transfiere a un vaso de bohemia con 600 ml de
éter dietílico. Se agrega celite y 500 ml de agua, seguido por el
agregado de 30 ml (unos 33 g) de yoduro de potasio saturado. La mezcla
(conteniendo un precipitado amarillo brillante de yoduro talioso) se
10 revuelve durante unos 45 minutos y luego se filtra por un lecho de
Celite. La capa orgánica luego se lava con agua, bicarbonato de
potasio acuoso y salmuera. Luego la mezcla resultante se seca sobre
sulfato de magnesio y se evapora a presión reducida, produciendo
15 33.6 g de un aceite que se cromatografía luego sobre 600 g de sílica
gel cargado en acetato de etilo al 20% en ciclohexano. La elución,
recogiendo fracciones de 500 ml, con 2 litros de acetato de etilo
al 20%, 2 litros al 25% y 4 litros al 30% en ciclohexano, produce 20.3 g
20 de producto impuro, el cual por recristalización de 240 ml de éter
dietílico en pentano (2:1) produce 13.3 g de γ -lactona del ácido
3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-4,4-difluoro-trans-1-octenil)-1 α -
ciclopentanoacético.

25 Alternativamente este producto se prepara agregando γ -lactona
del ácido 3 α -benzoiloxi-2 β -carboxaldehído-5 α -hidroxi-1 α -ciclopentano-
acético (3 g) en 30 ml de diclorometano a una solución de 2-oxo-3,3-
difluoro-heptilfosfonato de dimetilo (6.69 g) e hidruro de sodio (1.35 g)
30 en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante luego

1 se revuelve durante 2 horas a una 25° C, se acidifica con ácido
acético y se concentra a presión reducida. El residuo se divide por
partición entre diclorometano y agua y la fase orgánica se concentra.
El residuo se cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de
5 etilo en Skellysolve B (1:1).

Si guiendo el procedimiento del ejemplo 4, pero usando en
lugar de la γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -carboxal-
dehído-1 α -ciclopentanoacético, la γ -lactona del ácido 5 α -hidroxi-
10 2 β -carboxaldehído-1 α -ciclopentanoacético, se obtiene la γ -lactona
del ácido 5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-4,4-difluoro-trans-1-octenil)-1 α -
ciclopentanoacético.

Además, siguiendo el procedimiento de la Preparación 4,
15 pero usando en lugar del 2-oxo-3,3-difluoroheptilfosfonato de dimetilo,
cualquiera de los distintos fosfonatos del dimetilo anteriormente
descritos, se preparan las correspondientes γ -lactonas del ácido 3 α -
benzoiloxi-5 α -hidroxi-1 α -ciclopentanoacético o γ -lactonas del ácido
20 5 α -hidroxi-1 α -ciclopentanoacético con un substituyente 2 β -(3-oxo-trans-
1-alquenoil) opcionalmente substituido como sigue:

4,4-difluorohexenilo; 4,4-difluoroheptenilo; 4,4-difluoro-
nonenilo; 4,4-difluorodecenilo; 4-fluorohexenilo; 4-fluoroheptenilo,
25 4-fluorooctenilo; 4-fluorononenilo; 4-fluorodecenilo; 4,4-dimetil-
hexenilo; 4,4-dimetilheptenilo, 4,4-dimetiloctenilo; 4,4-dimetilnonenilo;
4,4-dimetildecenilo; 4-metilhexenilo; 4-metilheptenilo; 4-metiloctenilo;
4-metilnonenilo; 4-metildecenilo; hexenilo; heptenilo; octenilo; none-
30 nilo; decenilo; 5-fenilpentenilo; 5-(*m*-trifluorometilfenil)-pentenilo;

1 5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 5-(m-clorofenil)-pentenilo; 5-(p-trifluoro-
metilfenil)-pentenilo; 5-(p-fluorofenil)-pentenilo; 5-(p-clorofenil)-
pentenilo; 4-metil-5-fenilpentenilo; 4-metil-5-(m-trifluorometilfenil)-
pentenilo; 4-metil-5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 4-metil-5-(p-trifluoro-
5 metilfenil)-pentenilo; 4-metil-5-(p-fluorofenil)-pentenilo; 4-metil-
5-(p-clorofenil)-pentenilo; 4,4-dimetil-5-(m-trifluorometilfenil)-
pentenilo; 4,4-dimetil-5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-
10 (m-clorofenil)-pentenilo; 4,4-dimetil-5-(p-trifluorometilfenil)-pen-
tenilo; 4,4-dimetil-5-(p-fluorofenil)-pentenilo; 4,4-dimetil-5-(p-cloro-
fenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-fenilpentenilo; 4-fluoro-5-(m-trifluoro-
metilfenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 4-fluoro-
15 5-(m-clorofenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-(p-trifluorometilfenil)-pentenilo;
4-fluoro-5-(p-fluorofenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-(p-clorofenil)-
pentenilo; 4,4-difluoro-5-fenilpentenilo; 4,4-difluoro-5-(m-trifluoro-
metilfenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-(m-fluorofenil)-pentenilo;
4,4-difluoro-5-(m-clorofenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-(p-trifluoro-
20 metilfenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-(p-fluorofenil)-pentenilo;
4,4-difluoro-5-(p-clorofenil)-pentenilo; 4-fenoxibutenilo; 4-(m-tri-
fluorometilfenoxi)-butenilo; 4-(p-fluorofenoxi)-butenilo; 4-(m-
clorofenoxi)-butenilo; 4-(m-trifluorometilfenoxi)-butenilo; 4-(p-fluoro-
25 fenoxi)-butenilo; 4-(p-clorofenoxi)-butenilo; 4-metil-4-fenoxibutenilo;
4-metil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-butenilo; 4-metil-4-(m-fluorofenoxi)-
butenilo; 4-metil-4-(m-clorofenoxi)-butenilo; 4-metil-4-(p-trifluorometil-
fenoxi)-butenilo; 4-metil-4-(p-fluorofenoxi)-butenilo; 4-metil-4-
30 (p-clorofenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-4-fenoxibutenilo; 4,4-dimetil-4-

1 (trifluorometilfenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-4-(m-fluorofenoxi)-
butenilo; 4,4-dimetil-4-(m-clorofenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-4-(p-
trifluorometilfenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-4-(p-fluorofenoxi)-
butenilo; 4,4-dimetil-4-(p-clorofenoxi)-butenilo; y semejantes.

5 Preparación 5 γ -lactona del ácido 3 α -(benzoiloxi)-5 α -
hidroxi-2 β -(3-oxo-cis-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético. (Fórmula XXIII:
R₃ y R₄ del grupo L₁ son hidrógeno, R₇ es n-butilo, R₁₆ es benzoiloxi,
e Y₂ es cis-CH=CH-).

10 Observar el Cuadro A.

Una solución de 16.3 g del producto de reacción de la
Preparación 4 en un litro de acetona (agitado burbujeando nitrógeno
a través de la solución] se irradia durante 3 horas en un Reactor
15 Fotoquímico Raynot (RPR-208, usando 8 lámparas] en donde el espectro
de fotoemisión presenta intensidad substancial a una longitud de onda a
o alrededor de 3500 Angstroms. El solvente luego se evapora y el
residuo se cromatografía sobre 1.5 kg de sílica gel cargado en acetato
20 de etilo al 10% en ciclohexano. La elución, recogiendo fracciones de
1.5 litros, con 4.5 litros cada uno de acetato de etilo al 10%, 15%,
20%, 25%, 30%, 35% y 40% en ciclohexano, produce material de partida
y γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β (3-oxo-cis-1-octenil)-
25 1 α -ciclopentanoacético. Además, la purificación cromatográfica
produce el isómero cis puro.

30 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 4 y Preparación
5, pero usando en lugar del 2-oxo-heptilfosfonato de dimetilo empleado
de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4, cualquiera de los

1

distintos fosfonatos de dimetilo anteriormente descritos, se preparan las correspondientes γ -lactonas del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxil- α -ciclopentanoacético con un substituyente 2 β -(3-oxo-cis-1-alkenilo) opcionalmente substituido como sigue:

5

4,4-difluorohexenilo; 4,4-difluoroheptenilo; 4,4-difluorooctenilo; 4,4-difluorononenilo; 4,4-difluorodecenilo; 4-fluorohexenilo; 4-fluoroheptenilo; 4-fluorooctenilo; 4-fluorononenilo; 4-fluorodecenilo; 4,4-dimetilhexenilo; 4,4-dimetilheptenilo; 4,4-

10

dimetiloctenilo; 4,4-dimetilnonenilo; 4,4-dimetildecenilo; 4-metilhexenilo; 4-metilheptenilo, 4-metiloctenilo; 4-metilnonenilo; 4-metildecenilo; hexenilo; heptenilo; nonenilo; decenilo; 5-fenilpentenilo;

15

5-(m-trifluorometilfenil)-pentenilo; 5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 5-(m-clorofenil)-pentenilo; 5-(p-trifluorometilfenil)-pentenilo; 5-(p-fluorofenil)-pentenilo; 5-(p-clorofenil)-pentenilo; 4-metil-5-

20

fenilpentenilo; 4-metil-5-(m-trifluorometilfenil)-pentenilo; 4-metil-5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 4-metil-5-(p-trifluorometilfenil)-pentenilo; 4-metil-5-(p-fluorofenil)-pentenilo; 4-metil-5-(p-clorofenil)-pentenilo;

25

4,4-dimetil-5-(m-trifluorometilfenil)-pentenilo; 4,4-dimetil-5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-(m-clorofenil)-pentenilo; 4,4-dimetil-5-(p-trifluorometilfenil)-pentenilo; 4,4-dimetil-5-(p-fluorofenil)-pentenilo; 4,4-dimetil-5-(p-clorofenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-

30

fenilpentenilo; 4-fluoro-5-(m-trifluorometilfenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-(m-clorofenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-(p-trifluorometilfenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-(p-fluorofenil)-pentenilo; 4-fluoro-5-(p-clorofenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-fenilpentenilo;

1 4,4-difluoro-5-(m-trifluorometilfenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-
5-(m-fluorofenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-(m-clorofenil)-pentenilo;
4,4-difluoro-5-(p-trifluorometilfenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-
(p-fluorofenil)-pentenilo; 4,4-difluoro-5-(p-clorofenil)-pentenilo;
5 4-fenoxibutenilo; 4-(m-trifluorometilfenoxi)-butenilo; 4-(p-fluoro-
fenoxi)-butenilo; 4-(m-clorofenoxi)-butenilo; 4-(m-trifluorometil-
fenoxi)-butenilo; 4-(p-fluorofenoxi)-butenilo; 4-(p-clorofenoxi)-butenilo;
4-metil-4-fenoxibutenilo; 4-metil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-butenilo;
10 4-metil-4-(m-fluorofenoxi)-butenilo; 4-metil-4-(m-clorofenoxi)-butenilo;
4-metil-4-(p-trifluorometilfenoxi)-butenilo; 4-metil-4-(p-fluorofenoxi)-
butenilo; 4-metil-4-(p-clorofenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-4-fenoxibutenilo;
15 4,4-dimetil-4-(trifluorometilfenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-4-(m-fluoro-
fenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-4-(m-clorofenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-
4-(p-trifluorometilfenoxi)-butenilo; 4,4-dimetil-4-(p-fluorofenoxi)-
butenilo; 4,4-dimetil-4-(p-clorofenoxi)-butenilo y semejantes.

20 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 5, pero usando
lactonas bicíclicas conteniendo 2 β -(3-oxo-trans-1, cis-5-octadienilo)
en lugar del material de partida de la Preparación 5 se prepara la
 γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-cis,cis-1,5-
25 octadienil)-1 α -ciclopentanoacético. Este compuesto cis,cis-1,5-octa-
dienilo se separa de la mezcla de isómeros cis,cis-1,5 y trans-1-cis-
5-geométrico producida por la fotoisomerización descrita en la Prepara-
ción 5, por el método de separación cromatográfica allí descrito. Las
30 otras distintas γ -lactonas del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-1 α -ciclo-
pentanoacético con substituyentes 2 β -(3-oxo-cis, cis-1,5-octadienilo)

1 se preparan de la misma manera, por ejemplo 4-fluoro; 4-metilo; 4,4-di-
metilo y 4,4-difluoro.

5 Preparación 6 γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-
2 β -(3-oxo-4,4-difluorooctil)-1 α -ciclopentanoacético (Fórmula XXIII:
R₃ y R₄ del grupo L₁ son fluoro, R₇ es n-butilo, Y₂ es -CH₂CH₂- y R₁₆
es benzoiloxi).

Observar el Cuadro A.

10 Una mezcla del producto de reacción de la Preparación 4,
un catalizador paladio en carbón al 5% y 400 ml de acetato de etilo se
revuelve en hidrógeno durante una hora; cuando cesa el consumo de
hidrógeno, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora para dar el
compuesto del título.

15 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 6, pero usando
cualquiera de los distintos productos descritos a continuación de
la Preparación 5, se preparan las correspondientes γ -lactonas del
ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-1 α -ciclopentanoacético con un sustitu-
20 yente 2 β -(3-oxo-alquilo) opcionalmente substituido como sigue:

4,4-difluoroheptilo; 4,4-difluorooctilo; 4,4-difluorononilo;
4,4-difluorodecilo; 4-fluorohexilo; 4-fluoroheptilo; 4-fluorooctilo;
4-fluorononilo; 4-fluorodecilo; 4,4-dimetilhexilo; 4,4-dimetilheptilo;
25 4,4-dimetiloctilo; 4,4-dimetilnonilo; 4,4-dimetildecilo; 4-metilhexilo;
4-metilheptilo, 4-metiloctilo, 4-metilnonilo; 4-metildecilo; hexilo;
heptilo; nonilo; decilo; 5-fenilpentilo; 5-(m-trifluorometilfenil)-pen-
tilo; 5-(m-fluorofenil)-pentilo; 5-(m-clorofenil)-pentilo; 5-(p-tri-
30 fluorometilfenil)-pentilo; 5-(p-fluorofenil)-pentilo; 5-(p-clorofenil)-

1 pentilo; 4-metil-5-fenilpentilo; 4-metil-5-(m-trifluorometilfenil)-
pentilo; 4-metil-5-(m-fluorofenil)-pentilo; 4-metil-5-(p-trifluoro-
metilfenil)-pentilo; 4-metil-5-(p-fluorofenil)-pentilo; 4-metil-5-
5 (p-clorofenil)-pentilo; 4,4-dimetil-5-(m-trifluorometilfenil)-pentilo;
4,4-dimetil-5-(m-fluorofenil)-pentilo; 4,4-difluoro-5-(m-clorofenil)-
pentilo; 4,4-dimetil-5-(p-trifluorometilfenil)-pentilo; 4,4-dimetil-5-
(p-fluorofenil)-pentilo; 4,4-dimetil-5-(p-clorofenil)-pentilo; 4-fluoro-
5-fenilpentilo; 4-fluoro-5-(m-trifluorometilfenil)-pentilo; 4-fluoro-
10 5-(m-fluorofenil)-pentilo; 4-fluoro-5-(m-clorofenil)-pentilo; 4-fluoro-
5-(p-trifluorometilfenil)-pentilo; 4-fluoro-5-(p-fluorofenil)-pentilo;
4-fluoro-5-(p-clorofenil)-pentilo; 4,4-difluoro-5-fenilpentilo; 4,4-
difluoro-5-(m-trifluorometilfenil)-pentilo; 4,4-difluoro-5-(m-fluoro-
15 fenil)-pentilo; 4,4-difluoro-5-(m-clorofenil)-pentilo; 4,4-difluoro-5-
(p-trifluorometilfenil)-pentilo; 4,4-difluoro-5-(p-fluorofenil)-pentilo;
4,4-difluoro-5-(p-clorofenil)-pentilo; 4-fenoxibutilo; 4-(m-trifluoro-
metilfenoxi)-butilo; 4-(p-fluorofenoxi)-butilo; 4-(m-clorofenoxi)-
20 butilo; 4-(m-trifluorometilfenoxi)-butilo; 4-(p-fluorofenoxi)-butilo;
4-(p-clorofenoxi)-butilo; 4-metil-4-fenoxi-butilo; 4-metil-4-(m-trifluoro-
metilfenoxi)-butilo; 4-metil-4-(m-fluorofenoxi)-butilo; 4-metil-4-(m-
clorofenoxi)-butilo; 4-metil-4-(p-trifluorometilfenoxi)-butilo; 4-metil-
25 4-(p-fluorofenoxi)-butilo; 4-metil-4-(p-clorofenoxi)-butilo; 4,4-dimetil-
4-fenoxibutilo; 4,4-dimetil-4-(trifluorometilfenoxi)-butilo; 4,4-dimetil-
4-(m-fluorofenoxi)-butilo; 4,4-dimetil-4-(m-clorofenoxi)-butilo; 4,4-
dimetil-4-(p-trifluorometilfenoxi)-butilo; 4,4-dimetil-4-(p-fluoro-
30 fenoxi)-butilo; 4,4-dimetil-4-(p-clorofenoxi)-butilo; y semejantes.

1 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 5, pero usando
los compuestos 2 β -(3-oxo-trans-1,cis-5-octadienilo) anteriormente
descritos, se prepara la γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-
2 β -(3-oxo-cis-5-octenil)-1 α -ciclopentanoacético. Este compuesto
5 cis-5-octenilo se separa de la mezcla de lactonas no saturadas que
se producen por la hidrogenación descrita en la Preparación 6, por
separación cromatográfica. Las distintas γ -lactonas del ácido 5 α -
10 hidroxi-1 α -ciclopentanoacético con substituyentes 2 β -(3-oxo-cis-5-
octenilo) se preparan de la misma manera, por ejemplo, el 4-fluoro-
4-metil-4,4-dimetilo y el compuesto no substituido 2 β -(3-oxo-cis-5-
octenilo) a partir del compuesto de fórmula XXII en donde R₁₆ es
hidrógeno.

15 Preparación 7 γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-
2 β -(2-cloro-3-oxo-4,4-dimetil trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético
(Fórmula XXIII: R₁₆ es benzoiloxi, R₃ y R₄ del grupo L₁ son metilo,
R₇ es n-butilo e Y₂ es trans-CH=CCl-).

20 Una solución de la γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -
hidroxi-2 β -(3-oxo-4,4-dimetil-trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético
preparada de acuerdo con la Preparación 4 (1.15 g) en dioxano (35 ml)
se trata con N-clorosuccinimida (9.7 g) y se revuelve durante 6 días.
25 La solución resultante luego se diluye con cloruro de metileno, se
lava con solución salina y una solución de sulfato de sodio, se seca
y se evapora para dar un residuo viscoso. El residuo en benceno se
somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con hexano y
30 acetato de etilo (9:1), luego de lo cual se recupera la γ -lactona

1 del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(1,2-dicloro-3-oxo-4,4-dimetil-
octil)-1 α -ciclopentanoacético puro (como una mezcla de isómeros).
Luego los dicloruros así obtenidos se diluyen con piridina (20 ml) y
se calientan a 100^o C durante 4.5 horas. La solución resultante
5 luego se diluye con éter dietílico y se lava con ácido clorhídrico
diluido helado y salmuera. La mezcla resultante luego se seca y se
somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con hexano y
acetato de etilo (9:1), produciendo 0.765 g de producto puro. Las
10 absorciones de resonancia magnética nuclear se observan a 0.85, 1.22,
1.0-1.9, 1.9-3.5, 4.8-5.1, 5.35, 5.28, 7.2-7.6 y 7.8-8.1 δ . El
espectro de masa muestra picos a 432, 396, 376, 378, 254 y 255.

Alternativamente, el material de partida anterior (0.190 g)
15 en piridina seca (5 ml) a 0^o C se trata con cloruro de sulfurilo
recientemente destilado (0.386 g) y la reacción se mantiene durante
5 horas. Luego se agrega cloruro de sulfurilo (0.667 g) adicional y
piridina (5 ml) y la reacción se continúa durante 12 horas a la
20 temperatura ambiente. La solución oscura resultante luego se diluye
con cloruro de metileno, se lava con ácido fosfórico diluido helado,
solución de bicarbonato de sodio, se seca y se evapora. El residuo
se cromatografía sobre sílica gel eluyendo con hexano y acetato de
25 etilo (9:1). Se obtiene producto puro idéntico con aquel recuperado
en el párrafo precedente.

Continuando con el procedimiento de la Preparación 7,
se preparan las correspondientes γ -lactonas del ácido 3 α -benzoiloxi-
30 5 α -hidroxi-1 α -ciclopentanoacético o γ -lactonas del ácido 5 α -hidroxi-

1 α -ciclopentanoacético con un substituyente 2β -(2-cloro-3-oxo-trans-1-
alqueno) opcionalmente substituido como se indica en la Preparación 4
o en el texto que aparece a continuación de la Preparación 4.

5 Preparación 8 γ -lactona del ácido 3α -benzoiloxi- 5α -hidroxi-
 2β -(3-oxo-4,4-difluoro-trans-1, cis-5-octadienil)- o 2β [(3R)- o (3S)-
3-hidroxi-4,4-difluoro-trans-1, cis-5-octadienil]- α -ciclopentanoacético
(Fórmula XXIII ó XXIV: R_{16} es benzoiloxi, R_3 y R_4 del grupo L_1 son
fluoro, R_7 es butenilo, Y_2 es trans-CH=CH- y R_5 del grupo M_5 de la
10 fórmula XXIV es hidrógeno).

Observar el Cuadro A.

A. Siguiendo el procedimiento de la Solicitud de Patente Japonesa
Número 0018-459, se transforma la γ -lactona del ácido 3α -benzoiloxi-
15 5α -hidroxi- 2β -carboxaldehído- α -ciclopentanoacético en γ -lactona del
ácido 3α -benzoiloxi- 5α -hidroxi- 2β -(2-formil-trans-1-etenil)- α -ciclo-
pentanoacético.

B. Los reactivos de Grignard se preparan haciendo reaccionar
20 virutas de magnesio con 1-yodo-1,1-difluoro-cis-2-penteno. El 1-yodo-
1,1-difluoro-cis-2-penteno se prepara como sigue:

Se esterifica ácido 2,2-difluoroacético con exceso de
diazometano etéreo. Luego el 2,2-difluoroacetato de metilo resultante
25 se trata con yodo para dar 2,2-difluoro-2-yodo-acetato de metilo por el
procedimiento de Tetrahedron Lett. 3995 (1971) (por ejemplo, agregando
litiodiisopropilamina al material de partida, seguido por tratamiento
con yodo). Este producto luego se reduce en el aldehído correspondiente
30 2,2-difluoro-2-yodo-acetaldehído, empleando hidruro de diisobutilaluminio

1 a -78° C. Este aldehído luego se alquila por una alquilación de Wittig, empleando el ilido-etil-trifenilfosforano, $(C_6H_5)_3P=CH-CH_3$, produciendo de este modo el yoduro del título.

5 C. El reactivo de Grignard de parte B se hace reaccionar con la γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(2-formil-trans-1-etenil)-1 α -ciclopentanoacético, preparándose de este modo un compuesto 2 β -[(3RS)-3-hidroxi-trans-1, cis-5-octadienilo] correspondiente, el cual se separa en los epímeros (3R) y (3S) de fórmula XXIV del
10 título por cromatografía sobre sílica gel.

D. El producto de reacción de parte B de este Ejemplo se oxida con reactivo de Collins para preparar el compuesto del título de fórmula XXIII.

15 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 8, pero empleando los siguientes reactivos de Grignard en parte A:

1-bromo-cis-2-penteno;

1-bromo-1-metil-cis-2-penteno;

20 1-bromo-1,1-dimetil-cis-2-penteno; o

1-bromo-1-fluoro-cis-2-penteno

se preparan respectivamente las correspondientes γ -lactonas del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-1 α -ciclopentanoacético o γ -lactonas del
25 ácido 5 α -hidroxi-1 α -ciclopentanoacético con cadenas laterales 2 β -[3 oxo- o (3R)- o (3S)-3-hidroxi-trans-1, cis-5-octadienilo] no substituidas o substituidas opcionalmente como sigue:

4-metilo;

30 4,4-dimetilo; o

1 4-fluoro.

Cuando se preparan las γ -lactonas del ácido 5 α -hidroxi-1 α -ciclopentanoacético, se emplea una γ -lactona del ácido 5 α -hidroxi-2 β -(2-formil-trans-etnil)-1 α -ciclopentanoacético correspondiente.

5 Además, usando las lactonas substituidas con oxo descritas en la Preparación 8 y a continuación de la misma, se preparan 2 β -(3-oxo-cis-1,cis-5-octadienil); 2 β -(3-oxo-cis-5-octenil); o 2 β -(2-cloro-trans-1,cis-5-octadienil) lactonas substituidas opcionalmente correspondientes a las lactonas descritas en la Preparación 8 y lo que le sigue, siguiendo el procedimiento de las Preparaciones 5, 6 y 7, respectivamente.

10 Preparación 9 γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-1 α -ciclopentanoacético (Fórmula XXIV: R₃ y R₄ del grupo L₁ son hidrógeno, R₅ y R₆ del grupo M₅ son hidrógeno, R₇ es n-butilo, R₁₆ es benzoiloxi, e Y es trans-CH=CH-) o su epímero (3R)-hidroxi.

20 Se agrega lentamente borohidruro de sodio (2.86 g) a una suspensión revuelta de 12.6 g de cloruro de cinc anhidro en 78 ml de éter dimetílico del etilenglicol (glime) con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se revuelve durante 20 horas a la temperatura ambiente y luego se enfría hasta -20° C. Se agrega en un período de 25 15 minutos, una solución de 8.0 g de la γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-cis-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético (preparada de acuerdo con la Preparación 4) en 80 ml de glime. Se continúa revolviendo durante 24 horas a -20° C y luego se agregan con cautela 30 60 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura

1 ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con sal-
muera. Las capas acuosas se extraen con acetato de etilo. Los
extractos orgánicos mezclados se secan sobre sulfato de sodio y se
evaporan para dar un aceite, el cual cuando se cromatografía sobre
5 900 g de sílica gel cargado con acetona al 1% en cloruro de metileno y
se eluye con acetona del uno al 15% en cloruro de metileno, se
obtiene el producto del título epiméricamente puro y su epímero
puro.

10 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 9, pero usando
en lugar del material de partida, la γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-
5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-trans-1-octenil)-ciclopentanoacético allí
empleado, las distintas γ -lactonas del ácido 5 α -hidroxi- ó 3 α -benzoiloxi-
15 5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-cis-1- ó trans-1-alquenil o alquenil substituido)-,
2 β -(3-oxo-alquil o alquil substituido)-, ó 2 β -(3-oxo-trans-1, cis-5-
octadienil o octadienil substituido)-1 α -ciclopentanoacético, se preparan
los productos (3R)- o (3S) hidroxi correspondientes.

20 Por ejemplo, se obtienen las γ -lactonas del ácido 3 α -benzoiloxi-
5 α -hidroxi- ó 5 α -hidroxi-1 α -ciclopentanoacético antedicho en donde la
cadena lateral 2 β , ya sea en la forma 3R o 3S, consiste de 2-cloro-3-hidroxi-
trans-1-hexenilo; 2-cloro-3-hidroxi-trans-1-heptenilo; 2-cloro-3-hidroxi-
25 trans-1-nonenilo; 2-cloro-3-hidroxi-trans-1-decenilo; 2-cloro-3-hidroxi-
4-metil-trans-1-octenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-dimetil-trans-1-octenilo;
2-cloro-3-hidroxi-4-fluoro-trans-1-octenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-
difluoro-trans-1-octenilo; 2-cloro-3-hidroxi-5-fenil-trans-1-pentenilo;
30 2-cloro-3-hidroxi-5-(p-fluorofenil)-trans-1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-

1 5-(m-clorofenil)-trans-1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-(m-trifluoro-
metilfenil)-trans-1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenil-
trans-1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(p-fluorofenil)-
trans-1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(m-clorofenil)-
5 trans-1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(m-trifluorometil-
fenil)-trans-1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-difluoro-5-fenil-trans-
1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-difluoro-5-(p-fluorofenil)-trans-1-
pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-difluoro-5-(m-clorofenil)-trans-1-
10 pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-difluoro-5-(m-trifluorometilfenil)-
trans-1-pentenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4-fenoxi-trans-1-butenilo; 2-cloro-
3-hidroxi-4-(p-fluorofenoxi)-trans-1-butenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4-
(m-clorofenoxi)-trans-1-butenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4-(m-trifluorometil-
15 fenoxi)-trans-1-butenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-dimetil-4-fenoxi-trans-
1-butenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-dimetil-4-(p-fluorofenoxi)-trans-1-
butenilo; 3-hidroxi-trans-1-hexenilo; 3-hidroxi-trans-1-heptenilo; 3-
hidroxi-trans-1-nonenilo; 3-hidroxi-trans-1-decenilo; 3-hidroxi-trans-1,
20 cis-5-octadienilo; 3-hidroxi-4-metil-trans-1-octenilo; 3-hidroxi-4,4-
dimetil-trans-1,cis-5-octadienilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-trans-1,cis-
5-octadienilo; 3-hidroxi-4-fluoro-trans-1-octenilo; 3-hidroxi-4,4-
difluoro-trans-1-octenilo; 3-hidroxi-5-fenil-trans-1-pentenilo; 3-
25 hidroxi-5-(p-fluorofenil)-trans-1-pentenilo; 3-hidroxi-5-(m-clorofenil)-
trans-1-pentenilo; 3-hidroxi-5-(m-trifluorometilfenil)-trans-1-pentenilo;
3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenil-trans-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-
5-(p-fluorofenil)-trans-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(m-cloro-
30 fenil)-trans-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(m-trifluorometil-

1 fenil)-trans-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-5-fenil-trans-1-
 pentenilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-5-(p-fluorofenil)-trans-1-pentenilo;
 3-hidroxi-4,4-difluoro-5-(m-clorofenil)-trans-1-pentenilo; 3-hidroxi-
 4,4-difluoro-5-(m-trifluorometilfenil)-trans-1-pentenilo; 3-hidroxi-
5 4-fenoxi-trans-1-butenilo; 3-hidroxi-4-(p-fluorofenoxi)-trans-1-
 butenilo; 3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-trans-1-butenilo; 3-hidroxi-4-
 (m-trifluorometilfenoxi)-trans-1-butenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-4-
 fenoxi-trans-1-butenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-4-(p-fluorofenoxi)-
10 trans-1-butenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-4-(m-clorofenoxi)-trans-1-
 butenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-trans-1-
 butenilo; 3-hidroxi-cis-1-hexenilo; 3-hidroxi-cis-1-heptenilo; 3-hidroxi-
 cis-1-octenilo; 3-hidroxi-cis-1-nonenilo; 3-hidroxi-cis-1-decenilo;
15 3-hidroxi-cis-1,5-octadienilo; 3-hidroxi-4-metil-cis-1-octenilo; 3-
 hidroxi-4,4-dimetil-cis-1-octenilo; 3-hidroxi-4-fluoro-cis-1-octenilo;
 3-hidroxi-4,4-difluoro-cis-1-octenilo; 3-hidroxi-5-fenil-cis-1-pentenilo;
 3-hidroxi-5-(p-fluorofenil)-cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-5-(m-clorofenil)-
20 cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-5-(m-trifluorometilfenil)-cis-1-pentenilo;
 3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenil-cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-5-
 (p-fluorofenil)-cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(m-clorofenil)-
 cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(m-trifluorometilfenil)-cis-1-
25 pentenilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-5-fenil-cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-
 4,4-difluoro-5-(p-fluorofenil)-cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-
 5-(m-clorofenil)-cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-5-(m-trifluoro-
 metilfenil)-cis-1-pentenilo; 3-hidroxi-4-fenoxi-cis-1-butenilo; 3-
30 hidroxi-4-(p-fluorofenoxi)-cis-1-butenilo; 3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-

1 cis-1-butenilo; 3-hidroxi-4-(m-trifluorometilfenoxi)-cis-1-butenilo;
3-hidroxi-4,4-dimetil-4-fenoxi-cis-1-butenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-
4-(p-fluorofenoxi)-cis-1-butenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-4-(m-cloro-
fenoxi)-cis-1-butenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-4-(m-trifluorometil-
5 fenoxi)-cis-1-butenilo; 3-hidroxi-hexilo; 3-hidroxi-heptilo; 3-hidroxi-
octilo; 3-hidroxi-nonilo; 3-hidroxi-decilo; 3-hidroxi-cis-5-octenilo;
3-hidroxi-4-metil-octilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-cis-5-octenilo; 3-
hidroxi-4,4-difluoro-cis-5-octenilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-octilo:
10 3-hidroxi-4-fluoro-octilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-octilo; 3-hidroxi-
5-fenil-pentilo; 3-hidroxi-5-(p-fluorofenil)-pentilo; 3-hidroxi-5-
(m-clorofenil)-pentilo; 3-hidroxi-5-(m-trifluorometilfenil)-pentilo;
3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenil-pentilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(p-
15 fluorofenil)-pentilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(m-clorofenil)-pentilo;
3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(m-trifluorometilfenil)-pentilo; 3-hidroxi-
4,4-difluoro-5-fenil-pentilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-5-(p-fluorofenil)-
pentilo; 3-hidroxi-4,4-difluoro-5-(m-clorofenil)-pentilo; 3-hidroxi-
20 4,4-difluoro-5-(m-trifluorometilfenil)-pentilo; 3-hidroxi-4-fenoxi-
butilo; 3-hidroxi-4-(p-fluorofenoxi)-butilo; 3-hidroxi-4-(m-cloro-
fenoxi)-butilo; 3-hidroxi-4-(m-trifluorometilfenoxi)-butilo; 3-hidroxi-
4,4-dimetil-4-fenoxi-butilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-4-(p-fluorofenoxi)-
25 butilo; 3-hidroxi-4,4-dimetil-4-(m-clorofenoxi)-butilo; 3-hidroxi-4,4-
dimetil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-butilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-
dimetil-4-(m-clorofenoxi)-trans-1-butenilo; 2-cloro-3-hidroxi-4,4-
dimetil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-trans-1-butenilo y semejantes.

30 Preparación 10 γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-

1 2β-[(3RS)-3-hidroxi-3-metil-trans-1-octenil]-1α-ciclopentanoacético.

Observar el Cuadro A.

Una solución de 18 g de la γ-lactona del ácido 3α-benzoiloxi-
5α-hidroxi-2β-(3-oxo-trans-1-octenil)-1α-ciclopentanoacético en 890 ml
5 de benceno seco se enfría hasta 9° C en una atmósfera de nitrógeno.
Una solución de 60 ml de trimetilaluminio en tolueno se agrega en
un período de 4 minutos a la mezcla resultante. Esta mezcla luego
se revuelve durante 1.5 horas a 20-25° C, luego se enfría hasta 10° C.
10 Después de esto, se agrega lentamente 370 ml de cloruro de amonio
saturado a una velocidad tal para mantener la mezcla de reacción a
la temperatura ambiente. Después de 0.5 hora, la mezcla de reacción
se diluye con acetato de etilo y agua y se filtra, el residuo seco
15 del filtro se lava con el solvente acetato de etilo-agua. La capa
acuosa se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos
mezclados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio,
y se evaporan para dar un aceite, el cual se cromatografía sobre un kg
20 de sílica gel cargado en acetato de etilo al 10% en Skellysolve B.
La elución se efectúa con acetato de etilo de 10 al 16% en Skellysolve
B (18 litros), acetato de etilo al 28% en Skellysolve B (8 litros),
produciendo el compuesto del título. Se mezclan aquellas fracciones
25 que muestran por cromatografía en capa delgada contener el producto
puro. Se vuelve a cromatografiar en la forma descrita anteriormente
para obtener el epímero (3S) o (3R).

Omitiendo la separación cromatográfica anteriormente descrita,
30 la mezcla de epímeros 3RS, obtenida por alquilación con trimetilaluminio,

1 se separa en gran rendimiento como productos tipo prostaglandina.

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 10, pero usando en lugar del material de partida 3-oxo lactona allí descrito, las distintas lactonas descritas a continuación de la Preparación 4, 5, 5 6 ó 7, se obtienen los compuestos 3-hidroxi-3-metilo correspondientes a cada uno de los compuestos 3-hidroxi nombrados a continuación de la Preparación 9.

10 Preparación 11 Bis-(tetrahidropiranyl éter) del γ -lactol del 5 α -hidroxi-2 β -[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-1 α -ciclopentano-acetaldehido (Fórmula XXVII ó XXXII: R₃ y R₄ del grupo L₁ son hidrógeno, M₆ es

15



R₇ es n-butilo, R₁₈ es tetrahidropiran-2-iloxi-, Y₂ es trans-CH=CH- y n es uno en la Fórmula XXXII) o su epímero (3R).

20

Observar el Cuadro A.

A. Una solución de 5 g del producto de reacción de la Preparación 9 en 150 ml de metanol se purga con nitrógeno. Luego, se agrega carbonato de potasio (2.02 g) y la mezcla resultante se revuelve a la 25 temperatura ambiente hasta que el análisis cromatográfico en capa delgada muestra que la solvolisis es completa (alrededor de 1.5 horas). El metanol luego se evapora a presión reducida. El residuo luego se agita con acetato de etilo (250 ml), salmuera (250 ml), y 8 g de bisulfato de potasio. La capa acuosa luego se extrae dos veces con 125 ml 30

1 de acetato de etilo y los extractos orgánicos se secan sobre sulfato
de magnesio y se evaporan para dar un aceite. Este aceite luego se
disuelve en cloroformo y se agregan unos pocos cristales de ácido p-
toluenosulfónico. Cuando la cromatografía en capa delgada indica
5 que la acción es completa (unas 2 horas) la mezcla de reacción luego
se lava con bicarbonato de potasio acuoso, se seca y se evapora para
dar un aceite que luego se cromatografía usando sílica gel cargado
en etanol al 1% en cloruro de metileno para purificación. De este
10 modo, se prepara la lactona desacilada de fórmula XXV.

B. Una solución de 1.57 g del producto de reacción de parte
A anterior, en 35 ml de cloruro de metileno (conteniendo 2.5 ml de
dihidropirano y 100 mg de clorhidrato de piridina) se deja en reposo
15 durante 23 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
luego se lava con agua, bicarbonato de potasio acuoso, se seca sobre
sulfato de magnesio y se evapora, dando un aceite, el cual luego se
cromatografía sobre 200 g de sílica gel cargado en acetona al 1%
20 en cloruro de metileno. La elución se efectúa con acetona del uno
al 10% en cloruro de metileno produciendo el bis-tetrahidropiranyl
éter de la lactona de fórmula XXVI correspondiente al producto de
reacción lactona de parte A anterior.

25 C. Una solución del producto de reacción de parte B anterior
en 20 ml de tolueno se enfría hasta -70° C y luego se le agrega
lentamente 10 ml de hidruro de diisobutilaluminio al 10% en tolueno.
La mezcla de reacción luego se revuelve a -70° C hasta que el análisis
30 cromatográfico en capa delgada indica que la reducción es completa

1 (unos 30 minutos). Luego se retira el baño de enfriamiento y se agregan
 lentamente 9 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (2:1).
 La mezcla de reacción luego se revuelve y se deja calentar hasta la
 temperatura ambiente y luego se filtra por Celite. El residuo seco
 5 del filtro se enjuaga con benceno, los extractos orgánicos mezclados
 se secan luego sobre sulfato de magnesio y se evaporan para dar el
 compuesto del título.

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 11, pero usando
 10 como material de partida la γ -lactona del ácido 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-
 2 β -[(3R) o (3S)-3-hidroxi-3-metil-trans-1-octenil]-1 α -ciclopentanoacético,
 se obtiene el bis-tetrahidropiranyl éter correspondiente.

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 11, se transforma
 15 cada γ -lactona del ácido 5 α -hidroxi ó 3 α -benzoiloxi-5 α -hidroxi-1 α -
 ciclopentanoacético descrita en las Preparaciones 9 y 10 y a continuación
 de las mismas en el lactol correspondiente.

Preparación 12 Bis(tetrahidropiranyl éter) del δ -lactol
 20 del 3 α ,5 α -dihidroxi-2 α -[(3S)-3-hidroxi trans-1-octenil]-1 α -ciclopropional-
 dehído (Fórmula XXXII: n es 2, R₃ y R₄ del grupo L₁ son hidrógeno,
 M₆ es

25



R₇ es n-butilo, R₁₈ es tetrahidropiranyloxi, e Y es trans-CH=CH-).

Observar el Cuadro A.

30

A. Una suspensión de cloruro de metoximetiltrifenilfoafonio (32.4 g)

1 en 150 ml de tetrahidrofurano se enfría hasta -15° C. A la suspensión
se agregan 69.4 ml de n-butillitio en hexano (1.6 molar) en 45 ml
de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos, se agrega una solución
de bis-(tetrahidropiranyl)éter del γ -lactol del $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- 2β -
5 [(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]- 1α -ciclopentanoacetaldehído, Prepa-
ración 11 (10 g), en 90 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se revuelve
durante 1.5 horas mientras se calienta hasta 25° C. La solución
resultante luego se concentra a presión reducida. El residuo se
10 divide por partición entre diclorometano y agua, la fase orgánica
se seca y se concentra. Este residuo seco luego se somete a la
cromatografía sobre sílica gel eluyendo con ciclohexano y acetato de
etilo (2:1). Se mezclan aquellas fracciones que muestran por cromatografía
15 en capa delgada contener el producto de fórmula XXVIII
en forma pura.

B. El producto de reacción de parte A anterior en 20 ml de
tetrahidrofurano se hidroliza con 50 ml de ácido acético acuoso al 66%
20 a alrededor de 57° C durante 2.5 horas. La mezcla resultante luego
se concentra a presión reducida. Se agrega tolueno al residuo y
la solución se concentra de nuevo. Finalmente el residuo se somete a
la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con cloroformo y metanol
25 (6:1). Se obtiene de este modo el compuesto del título mezclando y
concentrando fracciones, como se vió anteriormente, por cromatografía
en capa delgada para obtener el producto puro. De este modo, se
obtiene el δ -lactol de fórmula XXIX correspondiente.

30 C. Se prepara el óxido de plata agregando nitrato de plata (1.14 g)

1 en agua (3 ml) gota a gota a una solución 2 normal de hidróxido de sodio (6.8 ml). Se forma un precipitado. Se agrega al precipitado, en baño de agua helada, el δ -lactol de parte B anterior (1 g) en tetrahidrofurano (4 ml). Cuando se completa el agregado, el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Cuando se completa la reacción, como se muestra por cromatografía en capa delgada (cloroformo y metanol, 9:1), la mezcla se filtra. El filtrado entonces se extrae con éter dietílico.

5 La capa acuosa luego se enfría en un baño de hielo y se acidifica con solución al 10% de bisulfato de potasio hasta un pH menor de 2. Esta mezcla acuosa luego se extrae con éter dietílico. Los extractos etéreos luego se mezclan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a presión reducida para dar la lactona de fórmula XXX.

10

15

D. La lactona de fórmula XXX preparada en parte C anterior luego se transforma en su derivado bis-tetrahidropiranyl éter siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 11 parte B.

20

E. El compuesto de fórmula XXXI preparado en parte D anterior luego se reduce en el correspondiente bis-tetrahidropiranyl éter del δ -lactol del título por el procedimiento descrito en la Preparación 11, parte C.

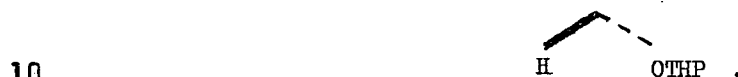
25

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 12, pero usando el material de partida (3R) correspondiente en lugar del material de partida (3S), se obtiene el producto (3R) γ -lactol correspondiente.

30 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 12, pero usando

1 en lugar del lactol de fórmula XXVII los distintos lactoles de
fórmula XXVII descritos a continuación de la Preparación 11, se
obtienen los lactoles de fórmula XXXII correspondientes en donde n es 2.

5 Preparación 13 11,15-Bis(tetrahidropiranyl éter) de
cis-4,5-didehidro-PGF_{1 α} , (Fórmula XXXIV: g es uno, n es dos, R₂ y R₄
del grupo L₁ son hidrógeno, M₆ es



R₁ es hidrógeno, R₇ es n-butilo, R₁₈ es tetrahidropiranyloxi, e Y₂
es trans-CH=CH-) o su 15-epímero.

Observar el Cuadro A.

15 Se agregan 106 g de bromuro de 3-carboxipropiltrifenil-
fosfonio (preparado calentando ácido 4-bromobutírico y trifetil-
fosfina en benceno a reflujo durante 18 horas, y luego purificar)
a sodiomethylsulfonilcarbanida preparada a partir de hidruro de sodio
20 (2.08 g, 57%) y 30 ml de dimetilsulfóxido. El reactivo de Wittig
resultante se combina con el lactol de fórmula XXXII de la Preparación
12 y 20 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se revuelve durante la
noche, se diluye con alrededor de 200 ml de benceno y se lava con
25 solución de sulfato ácido de potasio. Las dos capas inferiores se
lavan con diclorometano, las fases orgánicas se mezclan, se lavan
con salmuera, se secan y se concentran a presión reducida. El
residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel lavado con
30 ácido, eluyendo con acetato de etilo.

1 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 13, pero empleando bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio y el producto de la Preparación 11, se prepara 11,15-bis(tetrahidropiranyl éter) de $\text{PGF}_{2\alpha}$.

5 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 13, pero usando el (3R)-lactol de la Preparación 11 se obtiene el 11,15-bis-tetrahidropiranyl éter de 15-epi- $\text{PGF}_{2\alpha}$.

10 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 13, pero usando el bromuro de 5-carboxipentiltrifenilfosfonio o bromuro de 6-carboxihexiltrifenilfosfonio o bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio en combinación opcional con el producto de la Preparación 11, se obtiene el 11,15-bis(tetrahidropiranyl éter) de 2a-homo ó 2a,2b-dihomo- $\text{PGF}_{2\alpha}$ o su isómero cis-4,5-didehidro.

15 Finalmente, siguiendo el procedimiento de la Preparación 13 y empleando cada uno de los γ - ó δ -lactoles descritos a continuación de la Preparación 11 ó 12, se preparan cada uno de los correspondientes
20 productos tipo 11-deoxi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ o $\text{PGF}_{2\alpha}$ o cis-4,5-didehidro-11-deoxi- $\text{PGF}_{1\alpha}$ o cis-4,5-didehidro- $\text{PGF}_{1\alpha}$, respectivamente.

Preparación 14 11,15-bis(tetrahidropiranyl éter) de $\text{PGF}_{1\alpha}$.

25 Una solución de 11,15-bis(tetrahidropiranyl éter) de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en acetato de etilo, se agita con hidrógeno a una presión de alrededor de una atmósfera a la temperatura ambiente en presencia de un catalizador paladio en carbón al 5%. La hidrogenación se detiene cuando se absorbe un equivalente de hidrógeno por equivalente de material de partida.
30 El catalizador se separa por filtración y el filtrado luego se concentra

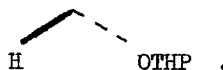
1 a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo y Skellysolve B. Las fracciones que muestran contener el producto puro se mezclan produciendo el compuesto del título.

5 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 14, pero usando el 11,15-bis(tetrahidropiranyl éter) de 2a-homo- ó 2a,2b-dihomo-PGF_{2α}, se prepara el 11,15-bis(tetrahidropiranyl éter) de 2a-homo- ó 2a,2b-dihomo-PGF_{1α}.

10 Además, siguiendo el procedimiento de la Preparación 14, pero usando los distintos compuestos tipo PGF_{2α} ó 11-deoxi-PGF_{2α} descritos a continuación de la Preparación 14, se prepara cada uno de los compuestos tipo 11-deoxi-PGF_{1α} o PGF_{1α} correspondientes.

15 Preparación 15 11,15-bis-(tetrahidropiranyl éter) del éster metílico de 5-oxa PGF_{1α} (Fórmula XXXVII: q y n son uno, R₃ y R₄ del grupo L₁ son hidrógeno, M₆ es

20



R₁₈ es tetrahidropiranylóxi, R₁ es metilo, R₇ es n-butilo e Y₂ es trans-CH=CH-) o su 15-epímero.

25

Observar el Cuadro A.

A. Una mezcla del bis-(tetrahidropiranyl éter) del γ-lactol del 3α,5α-dihidroxi-2β-[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-1α-ciclopentano-acetaldehído o su epímero (3R) (6.3 g) y 50 ml de etanol al 95%, se trata a 0° C con agitación con una solución de borohidruro de sodio

30

1 en 10 ml de agua (agregado en un período de un minuto). La mezcla
resultante luego se revuelve a 0° C durante 10 minutos y luego se
agita con 10 ml de agua, 250 ml de acetato de etilo y 150 ml de
salmuera. La fase orgánica luego se lava con salmuera, se seca
5 y se concentra a presión reducida para dar el 11,15-bis-(tetrahidro-
piranil éter) de 2-decarboxi-2-hidroximetil-2,3,4,5,6-pentanor-PCF_{1a},
un compuesto de fórmula XXXVI o su epímero (15R).

B. Una solución de butóxido de potasio terciario (1.77 g) en
10 30 ml de tetrahidrofurano se mezcla a 0° C, con agitación, con una
solución del producto de reacción de parte A (5.8 g) en 30 ml de
tetrahidrofurano. La mezcla resultante luego se revuelve a 0° C
durante 5 minutos y luego se agregan 5 ml de orto-4-bromobutirato de
15 trimetilo. Se continúa revolviendo a 0° C durante 2 horas y a unos
25° C durante 16 horas. A esta mezcla se agregan 30 ml de dimetil-
formamida y 0.5 g de butóxido de potasio terciario. La mezcla
resultante luego se revuelve durante 20 horas. Algo del solvente
20 luego se elimina a presión reducida y el residuo luego se agita con
agua y una mezcla de éter dietílico y diclorometano (3:1). La
fase orgánica luego se lava con agua y salmuera, se seca y se con-
centra. El residuo, conteniendo el ortoéster, se disuelve en 60 ml
25 de metanol a 0° C y se trata con 15 ml de agua fría conteniendo 2
gotas de ácido acético. La mezcla resultante luego se revuelve a 0° C
durante 5 minutos, se agita con 200 ml de éter dietílico, 50 ml de
diclorometano y 200 ml de salmuera. La fase orgánica luego se lava
30 con salmuera, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo

1 se somete a la cromatografía sobre sílica gel, produciendo los ésteres metílicos del título.

C. El orto-4-butirato de trimetilo se prepara como sigue:

5 Referirse a S. M. McElvain, y col., Journal of the American Chemical Society 64, 1825 (1942). Una mezcla de 4-bromo-butironitrilo (74 g), 21 ml de metanol y 150 ml de éter dietílico se trata a 0° C con agitación con bromuro de hidrógeno (40 g). La mezcla luego se revuelve durante 4 horas adicionales a 0° C y se agregan 100 ml de hexano.

10 El bromhidrato de imino éster precipitado se separa del líquido por filtración y se lava con 400 ml de éter dietílico en hexano (1:1). La sal imino éster se trata en 250 ml de éter dietílico con 150 ml de metanol y 25 ml de ortoformiato de metilo, con agitación a unos 25° C
15 durante 24 horas. La mezcla resultante luego se enfría hasta unos 10° C y la solución orgánica se separa del bromuro de amonio formado de este modo. Se agrega entonces éter dietílico (100 ml). La solución resul-
20 tante luego se lava de inmediato y rápidamente con una solución helada preparada a partir de carbonato de potasio (20 g) y 300 ml de sal-
muera. La fase orgánica se lava con salmuera, se trata con 3 gotas de piridina y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución
25 luego se concentra a presión reducida, se diluye con 150 ml de benceno y se concentra nuevamente. El residuo luego se destila para dar el
orto-4-bromobutirato del título.

30 Siguiendo el procedimiento de parte C de la Preparación 15 pero usando 4-bromobutanonitrilo, 5-bromopentanonitrilo ó 6-bromo-
hexanonitrilo se prepara el orto-4-bromobutanoato de trimetilo, el

1 orto-5-bromopentanoato de trimetilo ó el orto-6-bromohexanoato de trimetilo.

5 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 15 pero usando cada uno de los distintos lactoles descritos en las Preparaciones 11 ó 12 o a continuación de los mismos, se prepara un 11,15-bis- ó 15-(tetrahidropiranyl éter) del éster metílico de tipo 5-oxa- ó 4-oxa PGF_{1α} ó 11-deoxi-PGF_{1α} correspondiente.

10 Además, siguiendo el procedimiento de la Preparación 15, pero usando el orto-6-bromohexanoato de trimetilo se prepara, en la forma (15R) o (15S), el correspondiente 11,15-bis- ó 15-(tetrahidropiranyl éter) del éster metílico tipo 4-oxa- ó 5-oxa-PGF_{1α} ó 11-deoxi-PGF_{1α}, en donde g es 2 ó 3.

15 Preparación 16 11,15-bis(tetrahidropiranyl-éter) del éster metílico de 3-oxa-PGF_{1α} (Fórmula LV: R₁ es metilo, g es uno, R₃ y R₄ del grupo L₁ son hidrógeno, M₆ es

20



R₇ es n-butilo, R₈ es tetrahidropiranylóxi e Y₂ es trans-CH=CH-), o su 15-epímero, o los correspondientes ácidos libres.

25

Observar el Cuadro B.

30 A. Se disuelve bis-(tetrahidropiranyl éter) del γ-lactol del 3α,5α-dihidroxi-2β-[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-1α-ciclopentano-acetaldehido (10.0 g) en 150 ml de etanol absoluto (conteniendo 3 gotas de ácido acético). A esta solución se agrega carbetoimetilentrifenil-

1 fosforano (10 g) y la mezcla se revuelve a la temperatura ambiente
durante 72 horas. La mezcla resultante se concentra a presión reducida
hasta un volumen de unos 35 ml, se mezcla con hielo y solución de
bicarbonato de sodio diluido y se agita con acetato de etilo. La
5 fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio
y se concentra para dar un residuo. El residuo se suspende en 100 ml
de éter dietílico y se filtra. El filtrado se concentra hasta un
residuo, el cual se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo
10 con acetato de etilo del 20 al 40% en Skellysolve B. Se obtiene
el 11,15-bis-(tetrahidropiranyl éter) del éster etílico de 2,3,4-
trinox-PGF_{2α}, un compuesto de fórmula LII.

15 B. El producto de reacción de la etapa A anterior se mezcla con
un catalizador paladio en carbón al 5% (0.3 g) en 30 ml de acetato de
etilo y se hidrogena a la presión atmosférica. Cuando se consumen
alrededor de 41 ml de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración
y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el 11,15-bis-
20 (tetrahidropiranyl éter) del éster etílico de 2,3,4-trinox-PGF_{1α}, un
compuesto de fórmula LIII.

25 C. El producto de reacción de la etapa B anterior (1.1 g) en
30 ml de éter dietílico se agrega con agitación a una mezcla de
hidruro de aluminio y litio (0.3 g) en 60 ml de éter dietílico a 0° C.
El agregado se efectúa en un período de 10 minutos. La mezcla se
calienta hasta la temperatura ambiente durante 2 horas, luego se
enfria hasta 0° C y se trata con 0.35 ml de agua agregada cautelo-
30 samente. Luego se agrega 0.35 ml de hidróxido de sodio acuoso al 15%,

1 y luego un ml de agua. Los sólidos se separan por filtración y el
filtrado se concentra a presión reducida para dar 11,15-bis-(tetra-
hidropiranyl éter) de 2-decarboxi-2-hidroximetil-2,3,4-trinor-PGF_{1α}.

5 D. El producto de reacción de parte C anterior (1.7 g) junto con
15 ml de dimetilsulfóxido y 5 ml de tetrahidrofurano se trata con
2.28 ml de n-butillitio 1.6 molar en hexano, con agitación y enfria-
miento. Después de 5 minutos, se agregan 5 ml de dimetilformamida.
La solución resultante luego se revuelve y se enfría hasta 0° C. Luego
10 se agrega cloroacetato de litio (0.7 g). La mezcla luego se revuelve
a 0° C durante 2 horas y a alrededor de 25° C durante 22 horas. Luego
la solución resultante se diluye con 200 ml de agua helada, se
acidifica con una solución fría de 3 ml de ácido acético diluido en
15 50 ml de agua, y se extrae luego con diclorometano. La fase orgánica
se lava con agua fría y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio.
De este modo, se prepara el 11,15-bis-(tetrahidropiranyl éter) de 3-
oxa-PGF_{1α}.

20 E. A la solución anterior (parte D) se agrega exceso de diazome-
tanq etéreo y después de unos minutos, el exceso de reactivo se destruye
con ácido acético. La mezcla se lava luego con una mezcla de solución
de bicarbonato de sodio y salmuera y luego con salmuera. La solución
25 resultante luego se seca y se concentra a presión reducida. El residuo
así obtenido se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo
con acetato de etilo y Skellysolve B para dar el éster metílico del
título.

30 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 16, pero usando

1 el material de partida (3R) se obtienen los productos 15-epi.
correspondientes.

Finalmente, siguiendo el procedimiento de la Preparación
16, pero usando cada uno de los distintos lactoles descritos a
5 continuación de la Preparación 11 ó 12, se preparan los compuestos tipo
3-oxa-PGF_{1α} ó 11-deoxi-PGF_{1α}.

Preparación 17 3-oxa-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α}
ó 3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α} (Fórmula LXXIII ó LXXXIV:
10 R₁, R₃ y R₄ del grupo L₁ y R₅ del grupo M₁ son todos hidrógeno; R₇ es
n-butilo, Z₃ de fórmula LXXXIV es metileno; e Y₁ es trans-CH=CH-) o
los compuestos cis-13-; 13,14-dihidro-; ó 14-cloro correspondientes.

Observar los Cuadros C, D, E y F.

15 A. Biciclo[3.1.0]-hex-2-en-6-endocarboxaldehído ópticamente
activo.

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 1 de la Patente
de E.U.A. Número 3,711,515, se prepara el biciclo[3.1.0]-hex-2-en-6-
20 endo-carboxaldehído racémico a partir de biciclo[2.2.1]-hepta-2,5-
dieno y ácido peracético.

El compuesto racémico se resuelve por el procedimiento del
Ejemplo 13 de la Patente de E.U.A. Número 3,711,515, formando una
25 oxazolidina de la manera siguiente:

Se disuelven biciclo[3.1.0]-hex-2-en-6-endo-carboxaldehído
racémico (12.3 g) y 1-efedrina (16.5 g) en alrededor de 150 ml de
benceno. El benceno se elimina al vacío y el residuo se toma en
30 alrededor de 150 ml de éter isopropílico. La solución se filtra,

1 luego se enfría hasta -13° C para dar cristales de 2-endo-biciclo[3.1.0]-
 hex-2-en-6-il-3,4-dimetil-5-fenil-oxazolidina, 11.1 g, P.F. $90-92^{\circ}$ C.
 Tres recrystalizaciones de éter isopropílico, enfriando cada vez hasta
 unos -2° C, producen 2.2 g de cristales de la oxazolidina de F.F. $100-$
 5 103° C ahora prácticamente de una sola forma isómera, como se demuestra
 por resonancia magnética nuclear.

La oxazolidina recrystalizada anterior (1.0 g) se disuelve
 en unos ml de diclorometano, se carga en una columna con 20 g de síli-
 10 ca gel y se eluye con diclorometano. El sílica gel es de tipo cromatográfico (Merck), tamaño de partícula 0.05-0.2 mm, con alrededor de
 4-5 g de agua por 100 g. Las fracciones del eluido se recogen, y aquellas
 que muestran por cromatografía en capa delgada contener el compuesto
 15 deseado se mezclan y evaporan hasta un aceite (360 mg). Este aceite
 demuestra por resonancia magnética nuclear ser el compuesto del
 título deseado, substancialmente libre de la efedrina, en prác-
 ticamente una sola forma isómera ópticamente activa. Los puntos
 20 en la curva de dicroísmo circular son (λ en nm., θ): 350, 0; 322.5,
 4,854; 312, -5,683; 302.5, -4,854; 269, 0; 250, 2,368; 240, 0; y
 210, -34,600.

B. Neopentil Glicol Acetal del 1-biciclo[3.1.0]-hex-2-en-6-endo-
 25 carboxaldehído (Fórmula LXI: R_{55} y R_{56} tomados en conjunto son $-\text{CH}_2-\text{C}-$
 $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ y ν es endo).

Se calienta a reflujo una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-propano-
 diol (900 g), 5 litros de benceno y 3 ml de ácido fosfórico al 85%.
 30 A esto se agrega, en 1.5 horas, una solución de biciclo[3.1.0]-hex-2-

1 en-6-endo-carboxaldehído ópticamente activo (parte A, 500 g) en un
litro de benceno. Se toman las precauciones necesarias para eliminar
azeotrópicamente el agua destilada con una trampa Dean-Stark. Después
de 3 horas, la mezcla se enfría y se extrae con 2 litros de bicarbonato
5 de sodio al 5%. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se
concentra a presión reducida. El residuo semisólido resultante
se toma en metanol y se recristaliza, usando un total de 1200 ml de
metanol al cual se agregan 600 ml de agua, luego se enfría hasta -13° C
10 para dar 300 g de compuesto del título, P.F. $52-55^{\circ}$ C y teniendo
picos de resonancia magnética nuclear a 0.66, 1.20, 0.83-2.65, 3.17-
3.8, 3.96 y 5.47-5.88 δ , $[\alpha]_D^{227}$ ($C=0.8976$ en metanol) y R_f 0.50
(cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo
15 al 25% en hexanos isómeros mezclados). El procesamiento posterior
de los licores madre produce 50-100 g de producto adicional.

C. Neopentil Glicol Acetal de d-8-(m-acetoxifenil)-7-oxa-
tricyclo-[4.2.0.0^{2,4}]-octan-6-endo-carboxaldehído (Fórmula LXII: R_{55} y
20 R_{56} tomados en conjunto son $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, R_{63} es

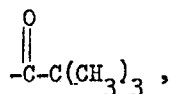


y R_{64} es endo).

25 Una solución del Neopentil Glicol Acetal de 1-bicyclo[3.1.0]-
hex-2-en-6-endo-carboxaldehído de fórmula LXI (Parte B, 5.82 g) y m-
acetoxi-benzaldehído (1.64 g) en 25 ml de benceno se carga en un reci-
piente para fotólisis de Pyrex provisto con un condensador sumergible
30 con forma de dedo y enfriado con agua y un tubo para entrada de gas de

1 vidrio aglutinado. El oxígeno disuelto se elimina burbujeando nitrógeno
 a través de la solución. La mezcla luego se irradia a 350 nm con
 un Reactor Fotoquímico Preparativo Rayonet Tipo RB (The Southern
 New England Ultraviolet Company, Middletown, Connecticut) provisto
 5 con seis lámparas RUL de 3500 Å. Después de 24 horas, el fotolizado
 se concentra a presión reducida hasta un aceite de color amarillo
 pálido, 10 g, el cual se somete a la cromatografía sobre sílica gel.
 La elución con acetato de etilo al 10-70% en Skellysolve B (mezcla de
 10 hexanos isómeros) produce fracciones separadas de los materiales de
 partida recuperados y del compuesto del título de fórmula LXII, 0.86 g
 de un aceite amarillo pálido que tiene picos de resonancia magnética
 nuclear a 0.68, 1.20, 0.8-2.5, 2.28, 2.99, 3.12-3.88, 3.48, 4.97-5.52
 15 y 6.78-7.60 δ ; bandas de absorción infrarroja a 3040, 2950, 2860, 2840,
 1765, 1610, 1590, 1485, 1470, 1370, 1205, 1115, 1020, 1005, 990, 790
 y 700 cm^{-1} ; picos en el espectro de masa a 358, 357, 116, 115, 108,
 107, 79, 70, 69, 45, 43 y 41; $[\alpha]_D^{+55}$ ($C=0.7505$ en etanol al 95%); y
 20 R_f 0.18 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de
 etilo al 25% en hexanos isómeros mezclados).

D. Neopentil Glicol Acetal del \underline{d} -2-exo-[\underline{m} -(pivaloiloxi)bencil]-3-
 exo-pivaloiloxi)-biciclo-[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehído (Fórmula
 25 LXIV: R_{55} y R_{56} tomados en conjunto son $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, R_{68} es



y \sim es endo).

30 Una mezcla de litio (0.25 g) en 70 ml de etilamina se prepara

1 a 0° C y se enfría hasta -78° C. Una solución del Neopentil Glicol Acetal de d-8-(m-acetoxifenil)-7-oxa-triciclo-[4.2.0.0^{2,4}]-octan-6-endo-carboxaldehído de fórmula LXII (parte C, 1.83 g) en 10 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a gota en alrededor de 5 minutos.

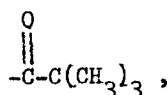
5 Después de revolver a -78° C durante unas 3.5 horas, la reacción se extingue con cloruro de amonio sólido y agua-tetrahidrofurano.

La mezcla se calienta lentamente hasta unos 25° C y se elimina la etilamina. El residuo se neutraliza con ácido acético diluido, se mezcla con 200 ml de salmuera y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y una mezcla de salmuera y bicarbonato de sodio acuoso saturado (1:1) y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida produce el diol de fórmula LXIII como 1.64 g de un aceite moreno pálido que tiene R_f 0.03 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo al 25% en hexanos isómeros mezclados).

20 El producto del párrafo precedente se disuelve en 30 ml de piridina y se trata con 1.5 ml de cloruro de pivalofilo en un período de 22 horas a unos 25° C. La mezcla de reacción se mezcla con agua, luego con salmuera y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con salmuera, agua, sulfato de cobre (II) acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida produce 2.53 g de un residuo, que se somete a la cromatografía sobre sílica gel para dar 1.87 g de compuesto del título de fórmula LXIV, teniendo 30 picos de resonancia magnética nuclear a 0.71, 1.20, 1.33, 0.9-3.1,

1 3.28-4.00, 4.17, 4.7-5.2 y 6.77-7.53 δ; picos en el espectro de masa
 a 486, 485, 115, 73, 72, 57, 44, 43, 42, 41, 30, 29, 15; $[\alpha]_D^{+19^\circ}$
 (C=0.9340 en etanol); y R_f 0.50 (cromatografía en capa delgada sobre
 sílica gel en acetato de etilo al 25% en hexanos isómeros mezclados).

5 E. 2-exo-[m-(pivaloiloxi)bencil]-3-exo-(pivaloiloxi)-biciclo
 [3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehido (Fórmula LXV: R_{66} es

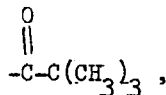


10 y ~ es endo).

El acetal de fórmula LXIV, es decir el Neopentil Glicol
 Acetal del d-2-exo-[m-(pivaloiloxi)-bencil]-3-exo-(pivaloiloxi)-
 biciclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehido (parte D, 0.48 g) se trata
 15 a 0° C con 25 ml de ácido fórmico al 88% durante 4 horas. La mezcla
 se diluye con 200 ml de salmuera y se extrae con acetato de etilo.
 La fase orgánica se lava con salmuera y bicarbonato de sodio acuoso
 saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. La concentración a
 20 presión reducida produce 0.55 g de un aceite, el cual se somete a la
 cromatografía sobre sílica gel. La elución con acetato de etilo al
 5-15% en Skellysolve B produce el compuesto del título de fórmula
 LXV como 0.37 g de un aceite, que tiene picos de resonancia magnética
 25 nuclear a 1.20, 1.33, 0.6-3.2, 5.1-5.5, 6.6-7.5 y 9.73 δ y R_f 0.50
 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo al
 25% en hexanos isómeros mezclados).

30 F. 2-exo-[m-(pivaloiloxi)bencil]-3-exo-(pivaloiloxi)-6-endo-
 (cis-1-heptenil)-biciclo[3.1.0]hexano (Fórmula LXVI; R_3 y R_4 del grupo

1 L_1 son ambos hidrógeno, R_7 es n-butilo, R_{66} es



5 R_{53} es hidrógeno, y ν es endo); y 2-exo-(m-hidroxi-bencil)-3-exo-hidroxi-6-endo(cis-1-heptenil)bicild[3.1.0]-hexano (Fórmula LXVII:

R_3 y R_4 del grupo L_1 son ambos hidrógeno, R_7 es n-butilo, R_{53} y R_{66} son hidrógeno, y ϵ es endo).

10 Se prepara un reactivo ilida de Wittig en 10 ml de benceno a partir de bromuro de n-hexiltrifenilfosfonio (0.79 g) y n-butillitio (0.6 ml de solución 2.32 M en hexano) a unos 25° C durante 0.5 horas. Después que se asienta el precipitado de bromuro de litio, la solución

15 Después que se asienta el precipitado de bromuro de litio, la solución se separa y se agrega a una suspensión fría (0° C) del aldehído de fórmula LXV (parte E, 0.37 g). Después de 15 minutos se agrega 1.0 ml de acetona y la mezcla se calienta hasta 60° C durante 10 minutos. La mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se lava con acetato de etilo al 10% en Skellysolve B y estos lavados se concentran

20 hasta el compuesto del título de fórmula LXVI, 0.33 g de un aceite, que tiene picos de resonancia magnética nuclear a 1.18, 1.33, 0.6-3.2, 4.5-6.0 y 6.67-7.62 δ y R_f 0.78 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo al 25% en Skellysolve B).

25 El producto anterior del párrafo precedente se transforma en el diol de fórmula LXVII tratando con metóxido de sodio (2.5 ml de una solución al 25% en metanol) durante 4 horas, seguido por el agregado de 0.5 g de metóxido de sodio sólido y se continúa revolviendo durante

30 15 horas a 25° C, luego a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfría,

1 se mezcla con 300 ml de salmuera, se acidifica y se extrae con acetato
de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sul-
fato de magnesio y se concentra a presión reducida hasta un residuo,
0.27 g. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel,
5 eluyendo con acetato de etilo al 25-35% en Skellysolve B, para dar
el compuesto del título de fórmula LXVII como 0.21 g de un aceite
que tiene picos de resonancia magnética nuclear a 0.87, 0.6-3.25,
3.88-4.35, 4.82-5.92 y 6.47-7.33 δ y R_f 0.13 (cromatografía en capa
10 delgada sobre sílica gel en acetato de etilo al 25% en Skellysolve B).

G. 2-exo [m-(carboxi)metoxi]-3-exo-hidroxi-6-endo-(cis-1-
heptenil)biciclo[3.1.0]hexano (Fórmula LXVIII: R_3 y R_4 del grupo L_1
son ambos hidrógeno, g es uno, R_7 es n-butilo, R_1 , R_{53} y R_{66} son
15 hidrógeno, y ν es endo).

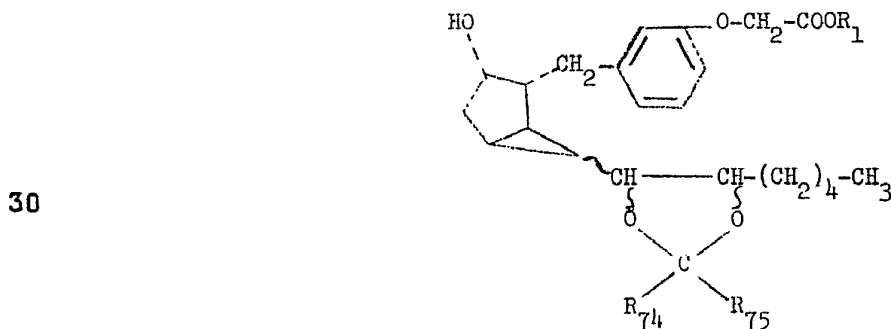
El diol de fórmula LXVII, es decir 2-exo(m-hidroxibencil)-3-
exo-hidroxi-6-endo-(cis-1-heptenil)biciclo[3.1.0]hexano (parte F,
0.19 g) se trata en 8 ml de dioxano con ácido bromoacético (0.61 g) y
20 6 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. Después que la mezcla se ha
calentado a reflujo durante 3 horas con solución de hidróxido de sodio,
agregado cuando es necesario para mantener un pH de alrededor de 10,
la mezcla se enfría, se diluye con 100 ml de agua y se extrae con
25 éter dietílico. La fase acuosa se acidifica hasta pH 1-2 y se extrae
con acetato de etilo para dar el compuesto del título de fórmula LXVIII,
0.20 g de un aceite amarillo pálido. El diol de fórmula LXVIII, recu-
perado se obtiene a partir de la fase orgánica de éter dietílico por
30 secado y concentración, 0.025 g.

1 H. 3-oxa-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α} (Fórmula LXXIII:
R₃ y R₄ del grupo L₁ y R₅ y R₆ del grupo L₁ son todos hidrógeno, R₇
es n-butilo, g es uno, Y₁ es trans-CH=CH- y R₁ es hidrógeno).

5 El alqueno de fórmula LXVIII se transforma en el compuesto
del título aplicando los procedimientos expuestos en la Patente de
E.U.A. Número 3,711,515. De este modo, el compuesto LXVIII (parte G)
se hidroxila por los procedimientos del ejemplo 6 de esta patente en
el glicol de fórmula LXIX del Cuadro G, usando tetróxido de osmio, ya
10 sea solo o en combinación con complejo de óxido de N-metilmorfolina-
peróxido de hidrógeno.

El glicol luego ya sea (1) se sulfona, por ejemplo para dar
el bismesilato y luego se hidroliza en una mezcla del compuesto del
15 título y su 15-epímero, aplicando los procedimientos del Ejemplo 7
de esta patente, ó (2) se trata con ácido fórmico substancialmente al
100%, para formar el diformiato de LXIX y luego se hidroliza en una
mezcla del compuesto del título y su 15-epímero, aplicando los proce-
20 dimientos de los Ejemplos 20 y 21 de esta patente. Los epímeros se
separan por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del
título y su 15-epímero.

25 Una tercera vía para obtener el compuesto LXXIII a partir
del glicol LXIX es por medio de un ortoéster cíclico

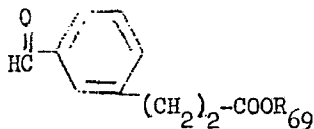


1 en donde R_{74} , R_{75} y \sim son como se definen anteriormente. El glicol
se trata como una solución al 1-20% en benceno con ortoformiato de
trimetilo (1.5-10 equivalentes molares) y una cantidad catalítica
5 (1% del peso del glicol) de clorhidrato de piridina a unos 25° C. La
reacción se sigue por cromatografía en capa delgada y se completa en
unos minutos. Se obtiene de este modo el ortoéster cíclico con un
rendimiento de 100%.

10 El éster cíclico luego se trata con 20 volúmenes de ácido
fórmico al 100% a unos 25° C. En unos 10 minutos, la mezcla de
reacción se extingue en agua o solución acuosa de bicarbonato alcalino
y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se agita con bicarbonato
de sodio acuoso al 5%, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra
15 para dar el diéster correspondiente. El diéster se pone en contacto
con 10-50 volúmenes de metanol anhidro y 10-20% de su peso de carbonato
de potasio a unos 25° C hasta que se separan los grupos éster. La
mezcla de 15-epímeros así obtenida luego se separa para dar el com-
20 puesto de fórmula LXXIII o su 15-epímero.

I. 2-exo[m-(2-carboxietil)encil]-3-exo-hidroxi-6-endo(cis-1-
heptenil)biciclo-[3.1.0]hexano (Fórmula LXXXII, Z_3 es metileno, g es
25 uno, R_3 y R_4 del grupo L_1 son hidrógeno, R_7 es n-butilo, R_{11} y R_{53} son
hidrógeno y \sim es endo).

Con respecto al Cuadro D, se prepara primero el oxetano de
fórmula LXXVI. Siguiendo el procedimiento de parte C, pero reempla-
zando el m-acetoxibenzaldehído de parte C por un aldehído de la
30 fórmula



5 en donde R_{69} se define como anteriormente, obteniéndose los oxetanos correspondientes a la fórmula LXXVII con una cadena lateral completamente desarrollada.

10 Luego, siguiendo los procedimientos de partes D, E y F, pero reemplazando el oxetano de fórmula LXII de parte D por el oxetano obtenido por el procedimiento del párrafo precedente de esta parte, se obtienen los productos de fórmula LXXXI correspondientes.

15 Finalmente, se separan los grupos bloqueadores de cada compuesto LXXXI por métodos aquí expuestos o conocidos en la materia para dar el compuesto de fórmula LXXXII.

J. 3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α} (Fórmula LXXXIV: R_1 es hidrógeno, R_2 y R_3 del grupo L_1 y R_5 y R_6 del grupo M_1 son hidrógeno, R_7 es n-butilo, g es uno, Y_1 es trans-CH=CH- y Z_3 es -CH₂-).

20 Siguiendo los procedimientos de parte H, el alqueno de fórmula LXXXII se transforma en varias etapas en el compuesto de fórmula LXXXIV.

25 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 17, pero empleando en la transformación del compuesto de fórmula LXV en el compuesto de fórmula LXVI las distintas sales de fosfonio descritas en el texto que acompaña al Cuadro C, o empleando opcionalmente el procedimiento del Cuadro E o F, se preparan cada uno de los distintos
30 compuestos tipo 3-oxa-3,7-inter-m-fenilen- ó 3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-

1 trinor-PGF_{1α} correspondientes a cada uno de los 11,15-bis-(tetrahidro-
piranil éteres) de tipo 3-oxa-PGF_{1α} descritos a continuación de la
Preparación 16.

5 K. El producto de reacción de fórmula LXX de parte H se oxida
selectivamente en C-15 en un compuesto de fórmula LXXI correspondiente
empleando la 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona.

10 L. Siguiendo el procedimiento de la Preparación 5, el producto
de reacción de parte K se fotoisomeriza en el compuesto tipo 13-cis-PGF_{1α}
correspondiente.

M. Siguiendo el procedimiento de la Preparación 6, el producto de
reacción de parte K se hidrogena en el compuesto tipo 13,14-dihidro-
PGF_{1α} correspondiente.

15 N. Siguiendo el procedimiento de la Preparación 7, el producto
de reacción de parte K se halogena en el producto tipo 14-cloro-PGF_{1α}
correspondiente.

20 O. Siguiendo el procedimiento de la Preparación 9, los productos
de reacción de partes L, M y N se reducen en los compuestos tipo (15S)-
o (15R)-15-hidroxi-PGF_{1α} correspondientes, en donde Y₂ de fórmula LXXII
es cis-CH=CH-; -CH₂CH₂- ó trans-CH=CCl-, respectivamente.

Preparación 18 Ester metílico de 15-metil-PGF_{2α}

25 A. El 11,15-bis-(tetrahidropiranil éter) del éster metílico de
(15RS)-15-metil-PGF_{2α}, preparado por esterificación del 11,15-bis-
(tetrahidropiranil éter) de (15RS)-15-metil-PGF_{2α} con exceso de
diazometano etéreo, se separa en sus epímeros (15S) y (15R)
30 por cromatografía sobre sílica gel.

1 B. Se hace reaccionar bis(tetrahidropiranyl éter) del éster
metílico de 15-metil-PGF_{2α}, (0.60 g) con 30 ml de tetrahidrofurano,
agua y ácido acético (1:3:6) a 40° C durante 4 horas. Luego, la
mezcla resultante se diluye con 60 ml de agua y se liofiliza. El
5 residuo luego se extrae con éter dietílico y se lava con bicarbonato
de potasio acuoso y salmuera. El extracto de éter dietílico luego se
seca usando sulfato de magnesio y se evapora para dar un aceite, el
cual se cromatografía para dar producto puro.

10 Usando el material de partida (15R) correspondiente en parte
B, se prepara el producto 15-epímero correspondiente.

 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 18, pero omitiendo
opcionalmente la separación cromatográfica y empleando cada uno de los
15 distintos 11,15-bis- ó 15-(tetrahidropiranyl éteres) de tipo PGF_α,
descritos a continuación de las Preparaciones 13, 14, 15 ó 16, se obtienen
los productos PGF_α correspondientes.

Preparación 19 13,14-didehidro-PGF_{2α} o su 15-epímero.

20 Observar el Cuadro A.

 Se trata butóxido de potasio terciario (6.79 g) en butanol
terciario (45 ml) y metanol (8 ml) con 11,15-bis(tetrahidropiranyl éter)
de 14-cloro-PGF_{2α} y la reacción se deja continuar durante 25 horas. La
25 mezcla resultante luego se diluye con éter dietílico, se lava con ácido
fosfórico al 8% helado y las fases se separan. La fase acuosa luego
se extrae con benceno y luego se extrae con acetato de etilo. Los
extractos orgánicos mezclados luego se lavan con solución de cloruro
30 de sodio, se secan y se evaporan para dar el producto del título.

1 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 19, cada uno
de los compuestos descritos en la Preparación 18 y lo que le sigue,
en donde Y_2 es trans-CH=C(Cl)-, se transforma en un compuesto tipo
13,14-didehidro-PGF_{1 α} ó 11-deoxi-PGF α correspondiente en donde Y_1 es
5 -C \equiv C-.

En consecuencia las Preparaciones anteriores proporcionan
material de partida PGF α útil en los Ejemplos que aparecen a continua-
ción para preparar cada uno de los nuevos productos tipo 2-decarboxi-
10 2-aminometil- ó 2(amino substituido)metil-PG de la presente invención.

Ejemplo 1 Amida de 15-metil-PGF_{2 α} , (Fórmula CIII: Z_1 es
cis-CH=CH-CH₂CH₂-CH₂-, R_8 es hidroxilo, Y_1 es trans-CH=CH-, R_3 y R_4 del
grupo L_1 y R_5 del grupo M_1 son todos hidrógeno y R_7 es n-butilo).

15 Observar el Cuadro G.

A. A una mezcla fría (0° C) de 3.68 g de 15-metil-PGF_{2 α} , tetrahi-
drofurano (60 ml), agua (5 ml) y trietilamina (1.11 g) se agrega con
agitación cloroformiato de isobutilo (1.5 g) en un período de 5 minutos.
20 De esta manera, se prepara el anhídrido de ácido mixto de fórmula CII,
en donde R_1 es isobutilo correspondiente al material de partida de
fórmula CI.

B. La mezcla de reacción de parte A se revuelve a 0° C durante 25
minutos y luego se agrega amoníaco líquido. La temperatura de esta
mezcla se deja luego elevar hasta 0° C y la mezcla se revuelve a 0° C
durante 3 horas. La mezcla resultante luego se concentra al vacío
(a temperaturas inferiores a 30° C). El residuo luego se disuelve en
30 125 ml de acetato de etilo y 7.5 ml de etanol, se lava con salmuera

1 saturada y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se
 concentra a presión reducida. Este residuo luego se diluye con
 tolueno y la solución se concentra a presión reducida para dar 3.6 g
 de la amida de 15-metil-PGF_{2α}. Las absorciones de resonancia magnética
 5 nuclear características se observan a 5.3-5.6, 6.3 y 5.59 δ.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero empleando
 cada uno de los distintos compuestos tipo PGF_α descritos a continuación
 de la Preparación 18 ó 19, se preparan cada una de las amidas de tipo
 10 PGF_{2α} ó 11-deoxi-PGF_{2α} correspondientes. Así mismo, siguiendo el
 procedimiento del Ejemplo 1, parte A, se preparan cada uno de los anhídridos
 isobutíricos de PGF_α ó 11-deoxi-PGF_α correspondientes.

Ejemplo 2 2-decarboxi-2-azidometil-PGF_{2α} ó azida de 2-nor
 15 PGF_{2α} (Fórmula CV: Z₁ es CH=CH-(CH₂)₃ ó CH=CH-(CH₂)₂, respectivamente,
 R₈ es hidroxilo, Y₁ es trans-CH=CH-, R₃ y R₄ del grupo L₁ y R₅ del
 grupo M₁ son todos hidrógeno, y R₇ es n-butilo).

A. A una solución fría (0° C) de PGF_{2α} (7.1 g), 125 ml de acetona,
 20 10 ml de agua y 2.2 g de trietilamina se agregan con agitación 3.01 g
 de cloroformiato de isobutilo. La mezcla se revuelve a 0° C durante
 unos 30 minutos, en cuyo momento se agrega una solución fría de 7 g
 de azida de sodio en 35 ml de agua. La mezcla luego se revuelve a 0° C
 25 durante una hora, en cuyo momento se diluye con 300 ml de agua y se
 extrae con éter dietílico. Las capas orgánicas luego se mezclan,
 se lavan con agua, solución acuosa diluida de carbonato de sodio,
 solución salina saturada, se seca y se concentra a presión reducida,
 30 manteniendo la temperatura del baño debajo de 30° C, para dar azida de

1 2-nor-PGF_{2α}.

B. La 2-decarboxi-2-azidometil-PGF_{2α} se prepara por la siguiente secuencia de reacción:

5 (1) Una solución de cloruro de t-butildimetilsililo (10 g), imidazol (9.14 g) y PGF_{2α} (3 g) en 12 ml de dimetilformamida se revuelve magnéticamente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla resultante luego se enfría en un baño de hielo y la reacción se extingue con el agregado de agua helada. La mezcla resultante luego se diluye con 150 ml de agua y se extrae con éter dietílico. Los extractos etéreos mezclados luego se lavan con agua, cloruro de amonio saturado, una solución de cloruro de sodio y luego se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío produciendo el 10 9,11,15-tris-(t-butildimetilsilil éter) del éster t-butildimetilsilílico de PGF_{2α}. Las absorciones de resonancia magnética nuclear se observan a 0.20, 0.30, 0.83, 0.87, 0.89, 1.07-2.50, 3.10-4.21 y 5.38 δ. Se observan absorciones infrarrojas características a 970, 1000, 1060, 1250, 1355, 1460, 1720 y 2950 cm⁻¹.

20 (2) A una suspensión magnéticamente revuelta de hidruro de aluminio y litio (7.75 g) en 18 ml de éter dietílico se agrega gota a gota a la temperatura ambiente en período de 12 minutos, 8.71 g del producto de reacción de parte (1) anterior en 40 ml de éter dietílico. Después de revolver a la temperatura ambiente durante una hora, el producto resultante se enfría en un baño de agua helada y se agrega gota a gota sulfato de sodio saturado hasta la aparición de una suspensión lechosa. El producto resultante se coagula con sulfato de 25 30

1 sodio, se tritura con éter dietílico y el solvente se elimina por
filtración con succión. La concentración del éter dietílico al vacío
produce 7.014 g de 9,11,15-tris-(t-butildimetilsilil éter) de 2-decar-
boxi-2-hidroximetil-PGF_{2α}. Se observan absorciones de resonancia
5 magnética nuclear a 0.03, 0.82, 0.87, 1.10-2.60, 3.30-4.30 y 5.27 δ.
Se observan absorciones infrarrojas características a 775, 840, 970, 1065,
1250, 1460, 2895, 2995 y 3350 cm⁻¹.

(3) Se colocan en un refrigerador a -20° C durante 3 días,
10 cloruro de p-toluenosulfonilo (3.514 g), piridina (44 ml) y el
producto de reacción de subparte (2), 7.014 g. Luego, se recuperan
7.200 g de 9,11,15-tris-(t-butildimetilsilil éter) de 2-decarboxi-2-
p-toluenosulfoniloximetil-PGF_{2α}. Las absorciones de resonancia mag-
15 nética nuclear se observan a 0.10, 0.94, 0.97, 1.10, 2.50, 2.50, 4.03,
3.80-4.80, 5.45, 7.35 y 7.80 δ. Las absorciones infrarrojas se observan
a 775, 970, 1180, 1190, 1250, 1360, 1470, 2900 y 2995 cm⁻¹.

(4) El producto de reacción de subparte (3) (2.13 g) se coloca en
20 42 ml de ácido acético, tetrahidrofurano y agua (3:1:1) conteniendo
0.25 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se
vuelve homogénea después de agitación vigorosa durante 16 horas a la
temperatura ambiente. La solución resultante luego se diluye con 500 ml
25 de acetato de etilo, se lava con cloruro de sodio saturado y acetato
de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión redu-
cida, produciendo 1.301 g de un aceite. El producto impuro se cromatografía sobre 150 g de sílica gel cargado con acetato de etilo.
30 La elución con acetato de etilo produce 0.953 g de 2-decarboxi-2-p-

1 toluenosulfoniloximetil-PGF_{2α}.

(5) El producto de reacción de subparte (4) (0.500 g) en 5.0 ml de dimetilformamida se agrega a una suspensión revuelta de azida de sodio (1.5 g) en 20 ml de dimetilformamida. Se continúa revolviendo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se diluye con agua (75 ml), se extrae con éter dietílico (500 ml) y los extractos etéreos se lavan sucesivamente con agua, cloruro de sodio saturado y se secan sobre sulfato de sodio. La eliminación del éter dietílico a presión reducida produce 0.364 g de 2-decarboxi-2-azidometil-PGF_{2α}. La absorción infraroja característica del azido se observa a 2110 cm⁻¹.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero empleando cualquiera de los compuestos tipo PGF_α ó 11-deoxi-PGF_α descritos a continuación de la Preparación 18 ó 19, se preparan los correspondientes compuestos tipo 2-decarboxi-2-azidometil-PGF_{2α} ó 11-deoxi-PGF_{2α}.

20 Ejemplo 3 2-decarboxi-2-aminometil-PGF_{1α} (Fórmula CIV: Z₁ es -(CH₂)₅-, R₈ es hidroxilo, Y₁ es trans-CH=CH-, R₃ y R₄ del grupo L₁ y R₅ del grupo M₁ son todos hidrógeno y R₇ es n-butilo).

A. Se trata PGF_{1α} (150 mg) con exceso de diazometano etéreo y se evapora para dar éster metílico de PGF_{1α}. Este residuo luego se disuelve en un ml de etanol al 95%. La mezcla resultante luego se transfiere a una bomba de acero Parr, se enjuaga con 2 alícuotas de medio ml de etanol al 95% y se agregan 200 mg de cloruro de amonio. Luego la mezcla se enfría en un baño de hielo seco-acetona y se agrega amoníaco hasta que se condensan unos 5 a 10 ml. La bomba luego se

1 sella y se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Luego la
bomba se coloca en una estufa a 50° C durante 2 días, se enfría en
un baño de hielo seco-acetona y se abre. Luego el amoníaco residual
se evapora con nitrógeno y el producto se extrae con acetato de etilo,
5 se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se eva-
pora para dar amida de PGF_{1α}.

B. Se prepara una solución de hidruro de aluminio y litio (100 mg)
en 5 ml de tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno. Luego, se agrega
10 lentamente una solución del producto de reacción de parte A (estando
disuelto en una pequeña cantidad de tetrahidrofurano seco). La mezcla
resultante luego se revuelve a la temperatura ambiente durante 48 horas
y luego se agrega 0.10 ml de agua mientras se enfría la mezcla en un
15 baño de hielo. Luego se agrega 0.1 ml de hidróxido de sodio al 15%
y 0.3 ml de agua. La suspensión luego se filtra, se seca sobre sul-
fato de magnesio, se lava con acetato de etilo y se evapora para dar
un residuo cristalino, 40 mg del producto del título. El espectro de
20 absorción infrarroja presenta una absorción característica a 2700-
3400 cm⁻¹. El espectro de masa presenta picos a 450, 449, 408, 407, 390
389, 348, 347 y 329.

Ejemplo 4 2-decarboxi-2-aminometil-PGF_{2α} (Fórmula CXXV:
25 Z₁ es cis-CH=CH-(CH₂)₃-, R₈ es hidroxilo, Y₁ es trans-CH=CH-, R₃ y R₄
del grupo L₁ y R₅ del grupo M₁ son todos hidrógeno y R₇ es n-butilo).
Observar el Cuadro H.

Se agrega 2-decarboxi-2-azidometil-PGF_{2α} impuro (Ejemplo 2,
30 0.364 g) en 12 ml de éter dietílico a una suspensión agitada magnética-

1 mente de hidruro de aluminio y litio (0.380 g) en 20 ml de éter
 dietílico. La temperatura de reacción se mantiene a unos 0° C y el agre-
 gado del hidruro de aluminio y litio se efectúa gota a gota en un
 período de 4 minutos. Después de completar el agregado, la mezcla
 5 resultante se revuelve a la temperatura ambiente durante 1.5 horas
 y luego se coloca en un baño de hielo (0-5° C). El exceso de agente
 reductor se destruye luego con el agregado de sulfato de sodio satu-
 rado. Después que cesa el desprendimiento de gas, el producto resultante
 10 se coagula con sulfato de sodio, se tritura con éter dietílico y las
 sales sólidas se separan por filtración. El filtrado se seca luego
 con sulfato de sodio y se evapora a presión reducida para dar 0.304 g
 de un aceite ligeramente amarillo. Este aceite (100 mg) luego se puri-
 15 fica por cromatografía en capa delgada preparativa, produciendo 42 g
 de producto del título. Se observan absorciones de resonancia magné-
 tica nuclear a 0.90, 1.10-2.80, 3.28, 3.65-4.25 y 5.45 δ . Se observan
 absorciones infrarrojas características a 970, 1060, 1460, 2995 y 3400
 20 cm^{-1} . El espectro de masa presenta el pico original a 699.4786 y
 otros picos a 628, 684, 595, 217 y 274.

25 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 2 y 4, cada
 uno de los distintos compuestos tipo PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α descritos
 en las preparaciones, se transforma en los productos tipo 2-decarboxi-
 2-aminometil- PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α correspondientes.

30 Ejemplo 5 2-decarboxi-2-carbometoxiaminometil-2-nor- $\text{PGF}_{2\alpha}$
 (Fórmula CVI: R_1 es metilo, Z_1 es cis- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, R_8 es hidroxilo,
 Y_1 es trans- $\text{CH}=\text{CH}-$, R_3 y R_4 del grupo L_1 y R_5 del grupo M_1 son todos

1 hidrógeno y R_7 es n-butilo).

Observar el Cuadro G.

5 Una solución de azida de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (el producto del Ejemplo 2, parte A) en 200 ml de metanol se calienta a reflujo durante 2 horas y luego se concentra a presión reducida para dar 7.7 g de 2-decarboxi-2-carbometoxi-aminometil-2-nor- $\text{PGF}_{2\alpha}$ contaminado con una traza de material menos polar. Este producto impuro luego se cromatografía sobre una columna cargada en seco de sílica gel desactivado por el agregado de unos 8% de agua. La columna se eluye con acetona en cloruro de metileno (1:1) y se recuperan 4.92 g de compuesto puro del título. El espectro de absorción de resonancia magnética nuclear indica absorciones características a 5.2-5.7, 3.0 y 3.63 δ . El espectro de masa presenta un pico original a 599.3864 y otros picos a 584, 527, 509, 438, 217, 173 y 88.

10 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 2 y 5, cada uno de los distintos compuestos $\text{PGF}_{2\alpha}$ descritos en las preparaciones anteriores se transforma en un producto tipo 2-decarboxi-2-carbometoxi-aminometil-2-nor- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ó 11-deoxi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ correspondiente. Además, empleando el procedimiento de los Ejemplos anteriores, pero usando 15 varios otros alcoholes en lugar del metanol del Ejemplo 5, se preparan los productos tipo 2-decarboxi-2-carbalcoxiaminometil- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ó 11-deoxi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ correspondiente. Por lo tanto, empleando por ejemplo un material de partida tipo 2 α -homo- PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α de fórmula CI en el Cuadro G, se prepara un producto tipo 2-decarboxi-2-carbalcoxiamino- 20 metil- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ó 11-deoxi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ en donde la cadena lateral 8α contiene 25 30

1 7 átomos de carbono (excluyendo cualesquiera átomos de carbono contenidos en el grupo carboalcoxi).

Ejemplo 6 2-decarboxi-2-aminometil-2-nor-PGF_{2α} (Fórmula CVII: Z₁ es cis-CH=CH-(CH₂)₃-, R₈ es hidroxilo, Y₁ es trans-CH=CH-, R₃ y R₄ del grupo L₁ y R₅ del grupo M₁ son todos hidrógeno y R₇ es n-butilo).

5 Observar el Cuadro G.

Una mezcla de 2-decarboxi-2-carbometoxiaminometil-2-nor-PGF_{2α} (Ejemplo 5, 900 mg) en 10 ml de metanol y 5 ml de solución acuosa al 10 50% de hidróxido de sodio se calienta a reflujo durante 8 horas. La mezcla luego se enfría y se agita con agua y acetato de etilo. La capa orgánica luego se lava con salmuera, se seca y se concentra a 15 presión reducida para dar 0.75 g de un residuo. Este residuo luego se cromatografía sobre 100 g de sílica gel cargado en seco y acondicionado con 5 ml de agua y 5 ml de hidróxido de amonio al 5% en metanol. La columna se eluye con hidróxido de amonio al 1% en metanol y las 20 fracciones que contienen el producto puro se mezclan y se concentran a presión reducida. El residuo así obtenido se trata con acetato de etilo y se filtra para separar trazas de sílica gel. Finalmente, la concentración a presión reducida produce 0.25 g de producto del 25 título. Se observan absorciones de resonancia magnética nuclear características a 5.25-5.60, 3.22 y 2.55-2.84 δ. El espectro de masa presenta un pico original a 685.4607 y otros picos a 614, 217 y 174.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, pero empleando cada uno de los distintos productos tipo 2-decarboxi-2-carbometoxi-

1 aminometil-PGF_{2α} ó 11-deoxi-PGF_{2α} descritos a continuación del Ejemplo
5, se prepara cada uno de los productos tipo 2-decarboxi-2-aminometil-
PGF_{2α} ó 11-deoxi-PGF_{2α} correspondientes. Por ejemplo, el 2-decarboxi-
2-carbometoxiaminometil-PGF_{2α} produce el 2-decarboxi-2-aminometil-PGF_{2α}.

5 Ejemplo 7 2-decarboxi-2-metilaminometil-2-nor-PGF_{2α}
(Fórmula CVII: L₂ es metilo, Z₁ es cis-CH=CH-(CH₂)₃-, R₈ es hidroxilo,
Y₁ es trans-CH=CH-, R₃ y R₄ del grupo L₁ y R₅ del grupo M₁ son todos
hidrógeno y R₇ es n-butilo).

10 Observar el Cuadro G.

A. Una mezcla de 2-carbometoxiaminometil-2-decarboxi-2-nor-PGF_{2α}
(Ejemplo 5, 3.17 g), 30 ml de cloruro de metileno, 10 ml de dihidro-
pirano (redestilado), en 2 ml de cloruro de metileno saturado con
15 clorhidrato de piridina se deja en reposo durante 16 horas a la
temperatura ambiente. La mezcla luego se diluye con éter dietílico
y se lava rápidamente con una solución helada de ácido clorhídrico
acuoso diluido, carbonato de potasio diluido y salmuera. Luego, la
20 mezcla resultante se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a
presión reducida para dar 5.3 g de un residuo. El residuo luego se
cromatografía sobre una columna cargada en seco de sílica gel (500 g)
conteniendo 100 ml de acetato de etilo al 30% en Skellysolve B. La
25 columna luego se eluye con acetato de etilo al 30-50% en Skellysolve B.
De este modo se obtiene 4.4 g de tris-(tetrahidropiranyl éter) de 2-
decarboxi-2-carbometoxiaminometil-2-nor-PGF_{2α} puro. Se observan
absorciones de resonancia magnética nuclear características a 5.26-
30 5.69, 4.52-4.8, 3.64 y 2.97-2.38 δ.

1 B. A una suspensión de 5 g de hidruro de aluminio y litio en
250 ml de tetrahidrofurano se agregan 12 g del producto de reacción de
parte A en 50 ml de benceno. La mezcla resultante se revuelve y se
calienta a reflujo durante 24 horas y luego se enfría. Luego se
5 agrega cuidadosamente con agitación, una solución de 5 ml de agua en
20 ml de tetrahidrofurano seguido por el agregado de 20 ml de una solución
acuosa al 10% de hidróxido de sodio. La mezcla resultante luego se
filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 10.7 g de
10 tris-(tetrahidropiranyl éter) de 2-decarboxi-2-metilaminometil-2-nor-
PGF_{2α}.

 C. Una mezcla del producto de reacción de parte B (0.6 g), 7 ml
de ácido acético y 3 ml de agua se revuelve y se calienta hasta 45° C
15 durante unas 20 horas. La mezcla resultante luego se enfría y se
agita con 50 ml de acetato de etilo y una mezcla de 7 ml de hidróxido
de sodio acuoso al 50% y 30 ml de agua helada. La capa orgánica luego
se lava con salmuera, se seca y se concentra a presión reducida para
20 dar 0.3 g de un residuo. El residuo luego se cromatografía sobre una
columna de sílica gel cargado en húmedo con una solución de hidróxido de
amonio al 1% en metanol. Se eluye con el mismo solvente (hidróxido de
amonio al 1% en metanol) y se obtiene un residuo concentrando las
25 fracciones que contienen el producto puro a presión reducida. Este
residuo luego se mezcla con acetato de etilo, se filtra para separar
trazas de sílica gel y el filtrado se concentra a presión reducida
para dar 2 g de 2-decarboxi-2-metilaminometil-2-nor-PGF_{2α}. Se observan
30 absorciones de resonancia magnética nuclear características a 5.23-5.61,

1 3.4-3.7, 2.45-2.73 y 2.38 δ . El espectro de masa presenta un pico original a 627.4370 y otros picos a 555, 484, 466, 394, 217 y 173.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, pero usando en lugar de la 2-decarboxi-2-carbometoxiaminometil-2-nor-PGF_{2 α} , los otros distintos compuestos tipo 2-decarboxi-2-carbometoxiaminometil-2-nor-PGF _{α} , ó 11-deoxi-PGF _{α} descritos a continuación del Ejemplo 5, se preparan los productos tipo 2-decarboxi-2-metilaminometil-PGF _{α} ó 11-deoxi-PGF _{α} correspondientes a cada uno de los compuestos tipo 10 2-decarboxi-2-aminometil-PGF _{α} ó 11-deoxi-PGF _{α} descritos a continuación del Ejemplo 6.

15 Además, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, pero usando cada uno de los distintos productos tipo 2-decarboxi-2-carboalcoxi-aminometil-PGF _{α} ó 11-deoxi-PGF _{α} descritos a continuación del Ejemplo 5, se preparan cada uno de los productos tipo 2-decarboxi-2-alkilamino- metil-PGF _{α} ó 11-deoxi-PGF _{α} correspondientes.

20 Ejemplo 8 2-decarboxi-2-carbometoximetilaminometil-2-nor-PGF_{2 α} (Fórmula CIX: R₁ es metilo, L₂ es metilo, Z₁ es cis-CH=CH-(CH₂)₃-, R₈ es hidroxilo, Y₁ es trans-CH=CH-, R₃ y R₄ del grupo L₁ y R₅ del grupo M₁ son todos hidrógeno y R₇ es n-butilo).

Observar el Cuadro G.

25 A. Una mezcla de tris-(tetrahidropiraniil éter) de 2-decarboxi-2-metilaminometil-2-nor-PGF_{2 α} (2.17 g obtenidos en el Ejemplo 7, parte B), 25 ml de acetona, 3 ml de agua y 3 ml de trietilamina se revuelve a 0° C. Luego se agrega, en un período de 5 minutos, 2.0 ml 30 de cloroformiato de metilo. La mezcla resultante luego se revuelve

1 a 0° C durante una hora y luego se agita con acetato de etilo y agua.
La capa orgánica luego se lava con ácido clorhídrico diluido frío,
hidróxido de potasio acuoso diluido y salmuera. La mezcla luego se
5 seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 2.3 g de un
material que contiene una impureza menos polar. El material se cromatografía sobre una columna cargada en seco de sílica gel (200 g)
acondicionada con 25 ml de acetato de etilo al 30% en Skellysolve B.
La columna luego se eluye con el mismo solvente. Se obtiene así el
10 tris-(tetrahidropiranyl éter) del producto del título (2.08 g). Se observan absorciones de resonancia magnética nuclear características a 5.22-5.7, 4.54-4.83, 3.67, 3.10-3.60 y 2.88 δ.

B. El producto de reacción de parte A (1.3 g), 20 ml de ácido
15 acético, 10 ml de agua y 5 ml de tetrahidrofurano se calientan a 40° C durante 16 horas. La mezcla luego se enfría, se diluye con acetato de etilo y se agita con una mezcla de 20 ml de hidróxido de sodio acuoso al 50% y 100 ml de agua y hielo. La capa orgánica luego se lava con
20 salmuera, se seca y se concentra a presión reducida para dar 0.95 g de un residuo. El residuo luego se cromatografía sobre 125 g de sílica gel, 5 ml de agua y 25 ml de acetona al 50% en cloroformo, produciéndose 0.55 g del producto del título. Las absorciones características de
25 resonancia magnética nuclear se observan a 5.28-5.26, 3.67, 3.10-3.42 y 2.88 δ. El espectro de masa presenta un pico original a 613.4013 y otros picos a 582, 542, 523, 452, 433, 217 y 173 δ.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y empleando en lugar del material de partida del Ejemplo 7, parte B, los otros distintos

1 tetrahidropiranyl éteres de compuestos tipo PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α
descritos a continuación del Ejemplo 7, se preparan los productos
tipo 2-decarboxi-2-carbometoximetilaminometil- PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α .

5 Ejemplo 9 2-decarboxi-2-dimetilaminometil-2-nor- $\text{PGF}_{2\alpha}$
(Fórmula CX: L_2 y L_3 son metilo, Z_1 es cis- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, R_8 es
hidroxilo, Y_1 es trans- $\text{CH}=\text{CH}-$, R_3 y R_4 del grupo L_1 y R_5 del grupo M_1
son todos hidrógeno y R_7 es n-butilo).

Observar el Cuadro G.

10 A. A una mezcla de 1.0 g de hidruro de aluminio y litio en 100 ml
de tetrahidrofurano se agrega con agitación una solución de 2.08 g
del producto de reacción del Ejemplo 8, parte A en 10 ml de benceno.
15 La mezcla luego se calienta a reflujo durante 20 horas, después de lo
cual se enfría. Se agrega luego cuidadosamente con agitación una solu-
ción de un ml de agua y 10 ml de tetrahidrofurano seguido por el agre-
gado de 4 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio.
20 La mezcla luego se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida
para dar 1.95 g de tris-(tetrahidropiranyl éter) de 2-decarboxi-2-
dimetilaminometil-2-nor- $\text{PGF}_{2\alpha}$ esencialmente puro. Las absorciones
características de resonancia magnética nuclear se observan a 5.25-
5.67, 4.52-4.80 y 2.18 δ .

25 B. Una mezcla de 8.6 g del producto de reacción de parte A, 90 ml
de ácido acético, 45 ml de agua y 20 ml de metanol se revuelven a 40° C
durante 20 horas. La mezcla luego se enfría, se diluye con acetato de
30 etilo (800 ml) y la mezcla resultante se agita con una mezcla de 90 ml
de solución al 50% de hidróxido de sodio y 400 ml de hielo y agua. La

1 capa orgánica luego se lava con salmuera, se seca y se concentra para
dar 5.3 g de un residuo. Este residuo luego se cromatografía en una
columna cargada en seco de 500 g de sílica gel acondicionada con una
solución de 10 ml de hidróxido de amonio concentrado, 50 ml de metanol
5 y 50 ml de cloroformo. La columna luego se eluye con hidróxido de
amonio concentrado al uno por ciento y metanol al 15% en cloroformo,
luego con hidróxido de amonio acuoso al 1% y metanol al 25% en cloro-
formo. Luego de lo cual, se obtiene el producto del título en forma
10 pura (3.85 g). Las absorciones características de resonancia magnética
nuclear se observan a 5.23-5.60, 4.48 y 2.21 δ . El espectro de masa
muestra un pico original a 569.4130 y otros picos a 498, 479, 217, 173
y 58.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, pero empleando
cada uno de los distintos tetrahidropiranyl éteres de los compuestos
tipo PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α descritos a continuación del Ejemplo 8, se
preparan cada uno de los productos tipo 2-decarboxi-2-dimetilaminometil-
20 PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α correspondientes.

Por lo tanto, siguiendo el procedimiento de los ejemplos
anteriores, se preparan cada uno de los productos tipo 2-decarboxi-2-
aminometil ó 2-decarboxi-2-(amino substituido)metil- PGF_α ó 11-deoxi- PGF_α
25 correspondientes de esta invención.

Sin embargo, en el Ejemplo anterior que emplea reactivo
hidruro de aluminio y litio, se evita la reducción de los grupos aceti-
lénicos (Y_1 es $-\text{C}\equiv\text{C}-$) siguiendo el procedimiento de cada uno de los
30 Ejemplos anteriores, que emplean los intermediarios 14-cloro- PGF_α ó

1 11-deoxi-PGF_α anteriormente descritos y luego deshidrohalogenando con
base el intermediario tipo 2-decarboxi-2-aminometil ó 2-decarboxi-2-
(amino sustituido)metil-14-cloro-PGF_α ó 11-deoxi-PGF_α como se describió
en la Preparación 19.

5 También, los productos del ejemplo anterior en donde se emplean
grupos bloqueadores tetrahidropirano, se preparan opcionalmente por
procedimientos antes descritos, con la excepción de que se omiten la
introducción e hidrólisis subsiguiente de los grupos bloqueadores.

10 Ejemplo 10 2-decarboxi-2-aminometil-2-nor-16,16-dimetil-
PGF_{2α} (fórmula CVII: Z₁ es cis-CH=CH-(CH₂)₃-, R₈ es hidroxilo, Y₁ es
trans-CH=CH-, R₃ y R₄ del grupo L₁ son ambos metilo, R₅ es hidrógeno
y R₇ es n-butilo).

15 A. Se disuelve 16,16-dimetil-PGF_{2α} (750 mg) en 12.5 ml de
acetona. Se agrega agua (1.0 ml) y trietilamina (0.23 g) en 1 ml
de acetona. La mezcla luego se enfría hasta 0° C en un baño de hielo
y se agrega 0.311 g de cloroformiato de isobutilo en 1 ml de acetona.
20 La mezcla de reacción luego se revuelve durante 30 minutos a 0° C. Se
agrega luego una solución helada de 0.73 g de azida de sodio en 3.5 ml
de agua y la mezcla de reacción se revuelve a 0° C durante una hora
y luego se diluye con 30 ml de agua y el producto se extrae con acetato
25 de etilo. El extracto de acetato de etilo luego se lava con hielo,
bicarbonato de sodio diluido frío, salmuera y se seca sobre sulfato
de magnesio. La mezcla resultante luego se concentra a presión reducida
a 28° C y el residuo se toma en 20 ml de metanol y se refluja durante
30 2 horas. Esta solución luego se enfría parcialmente y se concentra a

1 presión reducida hasta una solución la cual se mezcla con benceno y
se calienta para eliminar trazas de agua. De este modo, se recupera
670 mg de tris-(tetrahidropirani)l éter) de 2-decarboxi-2-carbometoxi-
aminometil-2-nor-16,16-dimetil-PGF_{2α}. Se observan absorciones de
5 resonancia magnética nuclear características a 3.65, 3.33, 3.21, 2.09,
3.98, 0.90 y 0.86 δ.

B. El producto de reacción de parte A (670 mg) se disuelve en
15 ml de metanol y se purga el aire de la solución resultante con
10 nitrógeno. Luego se agrega a la mezcla una solución de 7 ml de
hidróxido de sodio acuoso al 30% que ha sido purgado de idéntica manera
y la solución resultante se refluja en una atmósfera de nitrógeno
durante 6 horas. Luego, la mezcla de reacción se deja en reposo durante
15 la noche a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante
luego se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava con agua
desionizada y salmuera. La mezcla luego se seca sobre sulfato de
magnesio y se concentra a presión reducida para dar 0.49 g de producto
20 impuro, que se cromatografía sobre 75 g de sílica gel mezclado con 3 ml
de agua y 15 ml de hidróxido de amonio al 5% en metanol. La columna
se carga en seco y se humedece con metanol que contiene 1% de
solución de hidróxido de amonio concentrado. La columna luego se
25 eluye con metanol que contiene 1% de solución de hidróxido de amonio
concentrado. De este modo se obtienen 240 g de producto puro del
título. Se observan absorciones de resonancia magnética nuclear
características a 5.63-5.28, 3.49, 0.86 y 0.83 δ. El espectro de
30 masa muestra un pico original a 713.4939.

1 Ejemplo 11 2-decarboxi-2-aminometil-16,16-dimetil-PGF_{2α}
(Fórmula CXXV: Z₁ es cis-CH=CH-(CH₂)₃-, R₈ es hidroxilo, Y₁ es trans-
CH=CH-, R₃ y R₄ del grupo L₁ son ambos metilo, R₅ del grupo M₁ es
hidrógeno y R₇ es n-butilo).

5 Observar el Cuadro H.

 A. Se disuelven 5 g de 11,15-(bis-tetrahidropiranyl éter) de
16,16-dimetil-PGF_{2α} en 16 ml de cloruro de metileno y se trata con
5 ml de dihidropirano recientemente destilado y 300 mg de clorhidrato
10 de piridina a la temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla
de reacción luego se lava con bicarbonato de sodio acuoso diluido
helado, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra a
presión reducida para dar 6.2 g de tetrahidropiranyl éster del tris-
15 (tetrahidropiranyl éter) de 16,16-dimetil-PGF_{2α}. Se observan absor-
ciones de resonancia magnética nuclear características a 5.63-5.33,
4.67, 0.90, 0.86 y 0.83 δ.

 B. El producto de reacción de parte A (6.2 g) en 100 ml de
20 éter dietílico anhidro se agrega gota a gota a una mezcla de 1.5 g
de hidruro de aluminio y litio en 15 ml de éter dietílico. La mezcla
de reacción se revuelve a la temperatura ambiente durante unos 30
minutos y luego el exceso de agente reductor se descompone agregando
25 cuidadosamente alrededor de 25 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua,
respectivamente. Las sales orgánicas luego se separan por filtración y el
residuo se enjuaga con acetato de etilo. El filtrado luego se con-
centra a presión reducida para dar 5.95 g de tris-(tetrahidropiranyl
30 éter) de 2-decarboxi-2-hidroximetil-16,16-dimetil-PGF_{2α} esencialmente

1 puro. Se observan absorciones de resonancia magnética nuclear características a 5.67-5.33, 0.93, 0.88 y 0.84 δ .

C. El producto de reacción de parte B (2.28 g) se disuelve en 50 ml de piridina y se enfría hasta -18° C en un baño de hielo-metanol. Se agregan 1.26 g de cloruro de p-toluenosulfonilo y la mezcla se revuelve a -18° C durante 5 minutos. La mezcla resultante luego se enfría a -12° C durante 20 horas. La mezcla de reacción luego se vierte en hielo y agua y el producto se extrae con éter dimetílico. El extracto etéreo luego se lava con bisulfato de potasio acuoso diluido helado hasta que la fase acuosa se acidifica (pH 3). El extracto luego se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para dar 2.42 g de tris-(tetrahidropirranil éter) de 2-decarboxi-2-p-toluenosulfoniloximetil-16,16-dimetil-PGF_{2 α} impuro. Este material impuro luego se purifica por cromatografía usando 240 g de sílica gel parcialmente desactivado con 90 ml de acetato de etilo (cargado en seco y humedecido con acetato de etilo al 15% en Skellysolve B). Eluyendo con acetato de etilo al 25-30% en Skellysolve B, se obtienen 1.74 g de producto purificado. Se observan absorciones de resonancia magnética nuclear características a 7.95, 7.72, 7.39, 7.23, 5.67, 5.22, 4.69, 2.48, 0.93, 0.88 y 0.85 δ .

D. El producto de reacción de parte C (1.74 g) se disuelve en 25 ml de dimetilformamida. Se agrega una suspensión de 5.2 g de azida de sodio y 61 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción luego se revuelve durante 3.5 horas a la temperatura ambiente, protegiéndose de la humedad atmosférica. La mezcla de reacción luego se vierte en 300 ml

1 de agua y se extrae 5 veces con porciones de 150 ml de éter dietílico.
Este extracto etéreo luego se lava con agua desionizada y salmuera
antes de secar sobre sulfato de magnesio. El extracto seco luego se
concentra a presión reducida produciendo 1.22 g de tris-(tetrahidro-
5 piranil éter) de 2-decarboxi-2-azidometil-16,16-dimetil-PGF_{2α}. Se
observan absorciones infrarojas características a 2130 y 1500-1600 cm⁻¹.

E. Se prepara una suspensión de 0.5 g de hidruro de aluminio y
litio en 20 ml de éter dietílico revolviendo la mezcla en una atmósfera
10 de nitrógeno durante varios minutos. La azida preparada en parte D se
disuelve en 30 ml de éter dietílico y se agrega lentamente gota a gota
al agente reductor antes preparado. La mezcla de reacción luego se
reynuelve durante una hora a la temperatura ambiente y el exceso de
15 agente reductor se descompone luego con el agregado cuidadoso de agua.
Las sales inorgánicas luego se eliminan por filtración y el residuo se
enjuaga bien con éter dietílico. El filtrado combinado luego se con-
centra a presión reducida para dar producto impuro (1.28 g). Este
20 producto impuro luego se cromatografía sobre 200 g de sílica gel
pretratado con 3 ml de agua, 15 ml de hidróxido de amonio al 5% en
metanol y luego cargado en seco y humedecido con una mezcla (1:1) de
metanol y cloruro de metileno. Se obtienen 1.27 g de 9,11,15-tris-
25 (tetrahidropiranil éter) de 2-decarboxi-2-aminometil-16,16-dimetil-
PGF_{2α}.

F. El producto de reacción de parte E (1.27 g) se toma en 15 ml
de ácido acético y 7.5 ml de agua. La mezcla resultante luego se
30 calienta hasta 40° C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de

1 reacción luego se diluye con 40 ml de acetato de etilo y se enfría
hasta -15° C en un baño de hielo-metanol. La solución luego se basi-
fica con el agregado de 14 ml de una solución acuosa al 50% de hidróxido
de sodio en 30 ml de hielo molido y agua. La capa de acetato de etilo
5 luego se separa y la capa acuosa se extrae tres veces con acetato de
etilo. Los extractos de acetato de etilo mezclados luego se secan sobre
sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida para dar 6.78 g
de producto impuro. Este material luego se purifica por cromatografía
10 sobre 100 g de sílica gel pretratado con 5 ml de agua y 20 ml de una
solución al 5% de hidróxido de amonio concentrado en metanol. La
columna luego se carga en seco y se humedece con una mezcla de metanol
y cloruro de metileno (1:1). La columna luego se eluye en fracciones
15 de 10 ml empleando las siguientes mezclas solventes; 100 ml de metanol
en cloruro de metileno (1:1), 200 ml de metanol, 200 ml de una solución
de hidróxido de amonio al 1% en metanol y 200 ml de una solución de
hidróxido de amonio al 2% en metanol. Luego de lo cual se obtienen
20 200 mg de producto puro del título. Se observan absorciones de
resonancia magnética nuclear características a 5.70-5.27, 3.35, 0.96,
0.86 y 0.83 δ . El espectro de masa del derivado trimetilsililado
presenta un pico original a 527.5032.

25 Ejemplo 12 2-decarboxi-2-aminometil-15-metil-PGF_{2 α} .

Observar el Cuadro G.

A. A una mezcla fría (0° C) de 3.68 g de 15-metil-PGF_{2 α} , 16 ml de
tetrahidrofurano, 5 ml de agua y 1.11 g de trietilamina se agrega con
30 agitación 1.50 g de cloroformiato de isobutilo en un período de 5 minutos.

1 Después de revolver la mezcla a 0° C durante 25 minutos adicionales,
se agrega exceso de amoníaco líquido. La temperatura de la mezcla
de reacción luego se deja elevar hasta 0° C y la mezcla se revuelve
5 durante 3 horas adicionales. La mezcla resultante luego se concentra
a presión reducida, manteniendo la temperatura del baño debajo de 30° C
y el residuo se toma en 125 ml de acetato de etilo y 7.5 ml de etanol,
se lava con salmuera, se seca y se concentra a presión reducida. El
10 residuo resultante luego se diluye con tolueno y la solución se concen-
tra al vacío para dar 3.6 g de amida de 15-metil-PGF_{2α}. Se observan
absorciones de resonancia magnética nuclear características a 3.6,
3.59 y 5.3-5.6 δ.

15 B. A una mezcla de 5.0 g de hidruro de aluminio y litio en 400 ml
de tetrahidrofurano seco se agrega gota a gota con agitación una
solución de 3.6 g del producto de reacción de parte A en 50 ml de
tetrahidrofurano. La mezcla luego se calienta a reflujo durante 16
horas y luego se enfría hasta 0° C. Luego se agrega cuidadosamente
20 (gota a gota) con agitación una solución de 5 ml de agua y 40 ml de
tetrahidrofurano, seguido por el agregado de 20 ml de hidróxido de sodio
acuoso al 10%. La mezcla luego se filtra y el residuo seco del filtro
se lava con tetrahidrofurano y se concentra a presión reducida. El
25 residuo (3.9 g) luego se cromatografía en una columna cargada en seco
de 300 g de sílica gel pretratado con 10 ml de agua y 40 ml de
hidróxido de amonio concentrado al 5% en metanol. Se eluye con
hidróxido de amonio concentrado al 1% en metanol, obteniéndose 2.91 g
30 de 2-decarboxi-2-aminometil-15-metil-PGF_{2α}. El punto de fusión es

1 66-67° C. Una muestra analítica, cristalizada de éter dietílico,
tiene un punto de fusión de 68-69° C. El espectro de masa presenta
un pico original a 713.4943 y otros picos a 698, 642, 608, 217 y 174.
Se observan absorciones de resonancia magnética nuclear a 5.2-5.7, 3.7-
5 4.25, 3.0, 2.5-2.8 y 1.26 δ.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, parte A, 3.1 g de
16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α} y 15 ml de tetrahidrofurano, 4.5
ml de agua y 0.885 g de trietilamina a 0° C se tratan con 1.19 g de
10 cloroformiato de isobutilo seguido por exceso de amoníaco líquido. Se
obtiene de este modo amida de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}
(3.13 g). También, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, parte B,
el producto de reacción de la cláusula precedente (3.13 g) se reduce
15 con 4.0 g de hidruro de aluminio y litio y 340 ml de tetrahidrofurano
seco y se purifica, produciendo 2.25 g de 2-decarboxi-2-aminometil-16-
fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α} como un aceite. El espectro de masa
presenta un pico original a 735.4359 y absorciones de resonancia
20 magnética nuclear se observan a 6.75, 7.15, 5.2-5.73, 4.30-4.60, 3.70-
4.20 y 3.60 δ.

Ejemplo 13 2-decarboxi-2-aminometil-15-metil-PGE₂ (Fórmula
CXXXII: R₃ y R₄ del grupo L₁ son hidrógeno, L₂ y L₃ son hidrógeno, R₅
25 del grupo M₁ es metilo, R₇ es n-butilo, Y₁ es trans-CH=CH-(CH₂)₃-, y R₈
es hidroxilo).

Observar el Cuadro I.

A. Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1, 2 y 3 de la
30 Patente de E.U.A. 3,822,303, se transforma el éster metílico de 15-

11 metil-PGF_{2α} en éster metílico de 15-metil-PGE₂. El éster metílico luego se hidroliza por métodos enzimáticos conocidos en la materia.

5 B. El ácido libre preparado anteriormente (1.0 g), 20 ml de etilenglicol recientemente destilado y 100 ml de benceno se calientan a reflujo en una atmósfera de nitrógeno con agitación vigorosa durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae perfectamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas mezcladas luego se lavan con agua, salmuera y se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida. El producto impuro se toma en 50 ml de metanol y se trata bajo nitrógeno con 20 ml de solución acuosa de hidróxido de potasio 3 N. La mezcla luego se deja en reposo durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego se concentra a presión reducida, eliminando la mayor parte del metanol. El residuo luego se diluye con hielo y agua, se acidifica con 35 ml de solución de bisulfato de potasio acuoso 1.2 N y se extrae perfectamente con acetato de etilo.

10 Los extractos de acetato de etilo mezclados luego se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida produciendo un residuo que se cromatografía sobre 90 g de sílica gel, eluyendo con acetato de etilo al 50-80% en Skellysolve B.

15 Se obtiene de este modo el producto puro, etilencetal de 15-metil-PGE₂.

20 C. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, el producto de reacción de parte B se transforma en etilencetal de 2-decarboxi-2-aminometil-15-metil-PGE₂.

30 D. El producto de reacción de parte C luego se descetaliza

1 con ácido acético acuoso diluido produciendo el producto del título.
Este producto luego se transforma opcionalmente en la sal amina
(por ejemplo clorhidrato) para aumentar la estabilidad.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, pero empleando
cada uno de los distintos compuestos PGE ó 11-deoxi-PGE, pre-
parados de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, parte A, o
preparados por métodos conocidos en la materia a partir de cada uno de
los compuestos antes descritos tipo PGF_{α} ó 11-deoxi- PGF_{α} correspon-
10 dientes, se preparan cada uno de los productos tipo 2-decarboxi-2-
aminometil ó 2-(amino substituido)metil-PGE ó 11-deoxi-PGE correspon-
dientes de acuerdo con la fórmula CXXXII.

También, siguiendo el procedimiento del Ejemplo anterior, pero
15 empleando cada uno de los distintos compuestos tipo PG con un anillo
ciclopentano conteniendo carbonilo, se preparan cada uno de los
distintos análogos 2-aminometil-PG de la presente invención. Cada
uno de los distintos compuestos tipo PGA se preparan a partir de los
20 compuestos respectivos tipo PGE (R_9 es hidroxilo) por hidratación
ácida, empleando métodos conocidos en la materia. Cada uno de los
compuestos tipo PGD, 9-deoxi-9,10-didehidro-PGD ó 9-deoxi-PGD, se
prepara por métodos descritos en los Procedimientos 1, 2 ó 3, respec-
25 tivamente, como se indica a continuación:

Procedimiento 1 PGD_2 o éster metílico de PGD_2 .

Observar el Cuadro I.

30 A. Se tratan $PGF_{2\alpha}$ (2.0 g) y cloruro de metileno (50 ml) con 688 mg
de ácido n-butilborónico. La mezcla de reacción luego se revuelve

1 vigorosamente y se calienta a reflujo, agregando alícuotas de 5 ml
de cloruro de metileno para reemplazar las cantidades perdidas por
evaporación. El procedimiento se continúa durante unos 25 minutos,
agregando alrededor de 20 a 25 ml de cloruro de metileno. El destilado
5 resultante se vuelve límpido. Luego se agregan a la mezcla 10 ml de
dihidropirano seguido por el agregado de clorhidrato de piridina (150 mg).
Después de 20 horas, la reacción es completa y el cloruro de metileno
se elimina a presión reducida y el residuo se combina con 30 ml de
10 metanol y 13 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio 3 N.
La solución resultante se deja en reposo durante 2 horas y luego se
trata con 5 ml de peróxido de sodio al 30% y 30 ml de agua. El metanol
luego se elimina a presión reducida y el residuo acuoso se diluye con
15 100 ml de agua y se extrae dos veces con éter dietílico. La capa
acuosa luego se acidifica con 25 ml de bisulfato de potasio acuoso 2 N
y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos
luego se mezclan, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de
20 sodio anhidro. La eliminación del solvente a presión reducida produce
3.3 g de un aceite que se cromatografía sobre 100 g de sílica gel
lavado con ácido. La columna se carga y se eluye con acetato de
etilo al 75% en hexano. Se obtiene de este modo 15-(tetrahidropiranyl
25 éter) de $\text{PGF}_{2\alpha}$.

B. 15-(tetrahidropiranyl éter) de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (2 g) en acetona (75 ml)
se enfría hasta -45°C y luego se trata con 1.2 ml de reactivo de Jones.
La mezcla se revuelve durante 30 minutos de -35 a -45°C y luego se
30 trata con 0.5 ml de isopropanol y se revuelve durante 15 minutos más.

1 La mezcla de reacción luego se vierte sobre una mezcla de hielo,
agua y éter dietílico. La mezcla luego se extrae con éter dietílico
y los extractos etéreos mezclados se lavan con salmuera y se secan
sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la eliminación del
5 solvente se efectúa en un evaporador rotatorio. El producto impuro
(1.8 g) obtenido de este modo se cromatografía sobre 360 g de sílica
gel, eluyendo con acetato de etilo al 45% en hexano. Se obtiene de
este modo 15-(tetrahidropiranyl éter) de PGD₂ (800 mg).

10 C. Se calienta a 40° C durante 2 horas 15-(tetrahidropiranyl
éter) de PGD₂ (800 mg) en 20 ml de ácido acético y 10 ml de agua y luego
se diluye con 100 ml de acetato de etilo al 45% en hexano (800 mg).
Después de la purificación se obtiene el producto puro del título.

15 Procedimiento 2 9-deoxi-9,10-didehidro-PGD₂

Observar el Cuadro I.

Se someten a la cromatografía sobre sílica gel cantidades
de PGD₂ hasta que se obtienen unos 3.9 g de impurezas menos polares
20 (que PGD₂) de las fracciones de eluido.

Los 3.9 g de impurezas menos polares luego se cromatografían
sobre 11.2 g de sílica gel cargado con acetona al 5% en cloruro de
metileno eluyendo con acetona al 10-15% en cloruro de metileno. El
25 producto del título parcialmente purificado (1.2 g), obtenido de
este modo, se cromatografía sobre 200 g de sílica gel neutro cargado
con acetato de etilo, metanol y cloroformo (1:1:18). Esta columna
se lava con 800 ml de acetato de etilo, metanol y cloroformo (1:1:48)
30 y el producto parcialmente purificado anterior luego se agrega a la

1 columna. Eluyendo con acetato de etilo, metanol y cloroformo (1:1:48)
se obtiene el producto puro del título.

Procedimiento 3 9-deoxi-PGD₂

Observar el Cuadro I.

5 A. Siguiendo el procedimiento 2 anterior, el producto de reacción
del Procedimiento 1, parte A se deshidrata para dar 15-(tetrahidropirani-
nil éter) de 9,10-didehidro-9-deoxi-PGD₂.

10 B. A una solución revuelta del producto de reacción de la etapa
A disuelto en metanol a -20° C en una atmósfera de nitrógeno, se agrega
una solución de borohidruro de sodio en agua y metanol. La mezcla
resultante se revuelve durante 20 minutos y luego se agrega cautelosa-
mente ácido acético. La mezcla resultante luego se concentra, se agrega
15 agua y el pH se ajusta a alrededor de 3 con el agregado de ácido cítrico.
La mezcla se extrae con diclorometano y los extractos orgánicos mezcla-
dos se lavan con agua y salmuera y se secan y concentran para dar
el 15-(tetrahidropiraniil éter) de 9-deoxi-PGF_{2α}.

20 C. A una solución del producto de reacción de la etapa B disuelto
en acetona a -20° C, se agrega gota a gota con agitación en un período
de un minuto reactivo de Jones (trióxido de cromo, agua y ácido sul-
fúrico concentrado). La mezcla resultante luego se revuelve a -20° C
25 durante 20 minutos y luego se agrega isopropanol y la mezcla se
revuelve a -20° C durante 10 minutos adicionales. La mezcla luego
se diluye con agua y se extrae con éter dietílico. Los extractos
etéreos luego se lavan con agua y salmuera, se secan y se concentran.

30 El residuo luego se cromatografía sobre sílica gel produciendo el

1 15-(tetrahidropiranyl éter) de 9-deoxi-PGD₂ puro.

D. El compuesto del título luego se prepara por hidrólisis del grupo bloqueador en C-15 por los procedimientos antes indicados.

5 Siguiendo el procedimiento de los ejemplos anteriores, se obtienen cada uno de los distintos compuestos tipo 2-decarboxi-PGF_α descritos en las Tablas siguientes. Además, siguiendo el procedimiento de los Ejemplos anteriores se obtienen los compuestos tipo 11-deoxi-PGF_α, PGE, 11-deoxi-PGE, PGA, PGD, 9-deoxi-PGD y 9-deoxi-9,10-dide-
10 hidro-PGD correspondientes a cada uno de los compuestos tipo PGF_α de las Tablas.

Al interpretar estas Tablas, cada fórmula que aparece en la Tabla representa un producto tipo prostaglandina cuyo nombre completo
15 se obtiene combinando el nombre proporcionado en las leyendas respectivas debajo de la fórmula con el prefijo encontrado en la columna "Nombre" en la sección tabular de las Tablas para cada ejemplo.

20

25

30

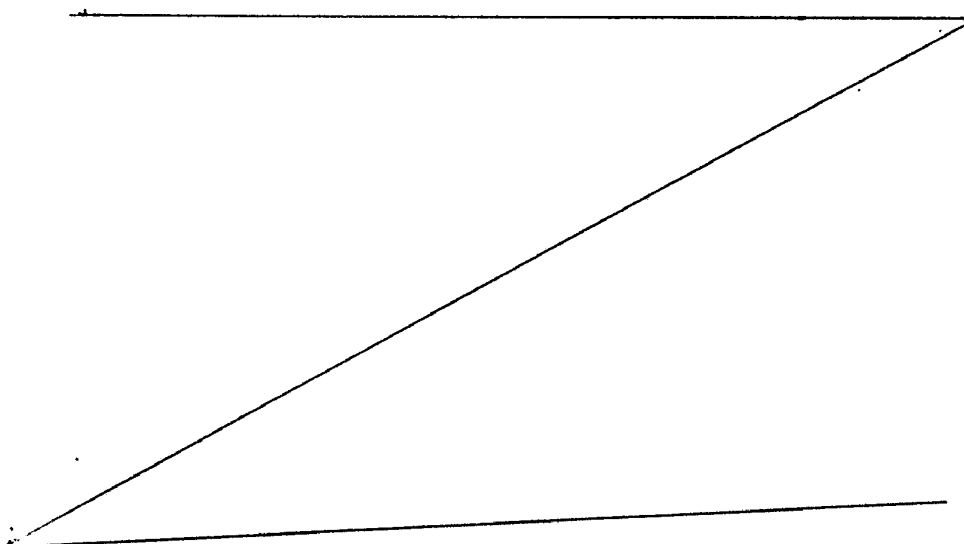
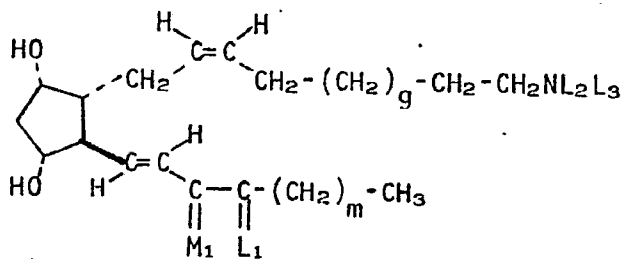


TABLA A

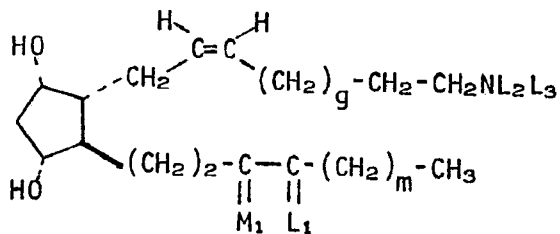
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-PGF_{2α}

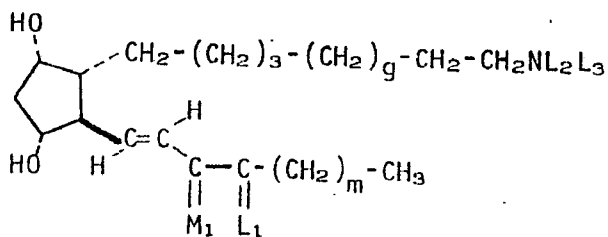
10



15

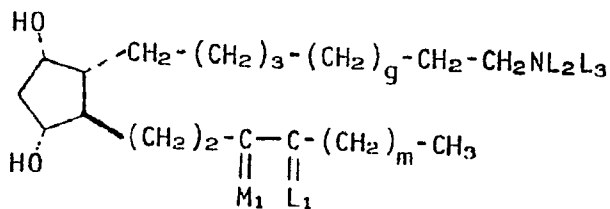
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-PGF_{2α}

20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-PGF_{1α}

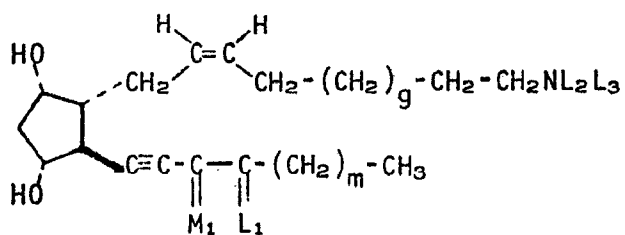


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA A (pág. 2)

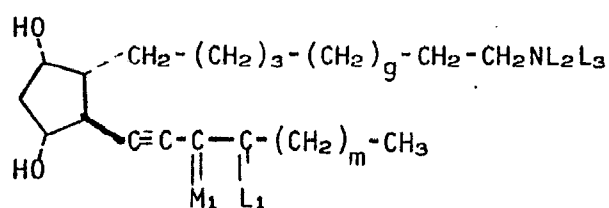
1



5

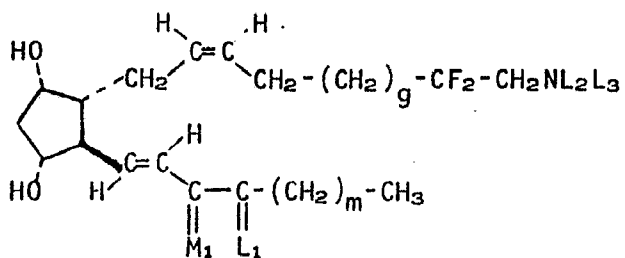
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-PGF_{2α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro PGF_{1α}

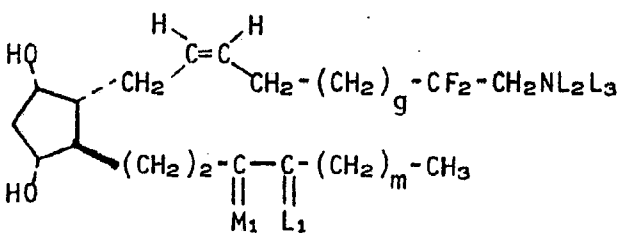
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-PGF_{2α}

25

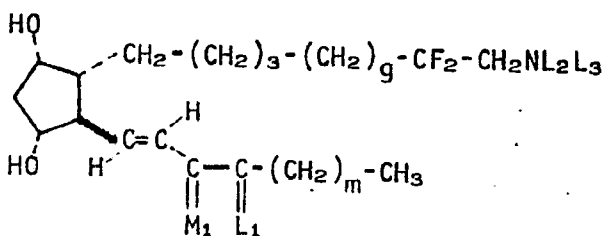


30

Compuestos tipo-2-decarboxi-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{2α}

TABLA A (pag. 3)

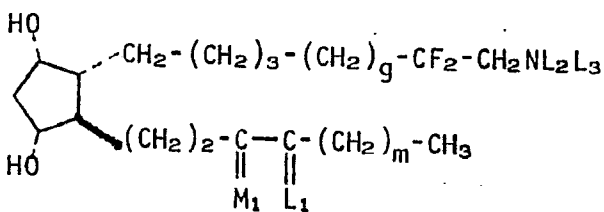
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-PGF_{1α}

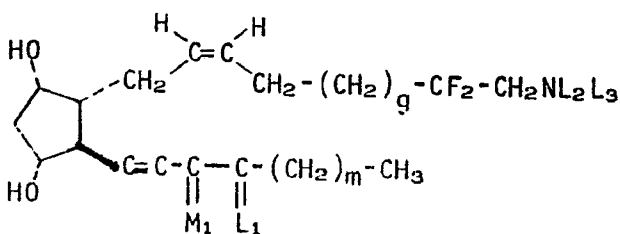
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{1α}

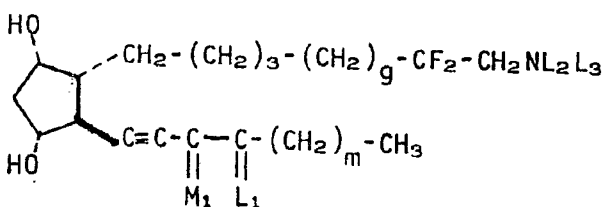
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-2,2-difluoro-PGF_{2α}

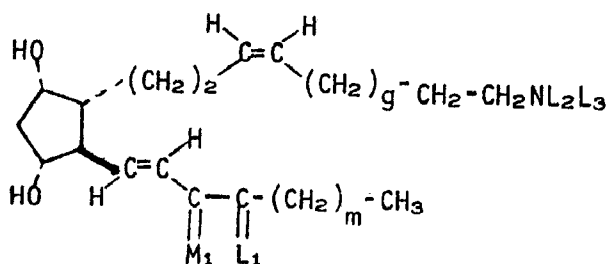
30



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-2,2-difluoro-PGF_{1α}

TABLA A (pág. 4)

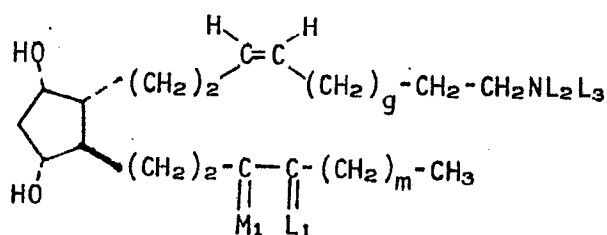
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-4,5-didehidro-PGF_{1α}

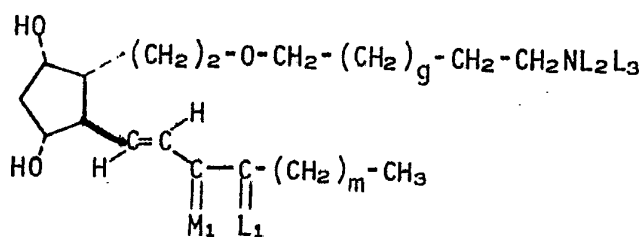
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-4,5-didehidro-13,14-dihidro-PGF_{1α}

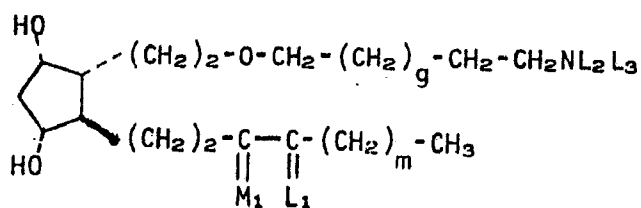
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-PGF_{1α}

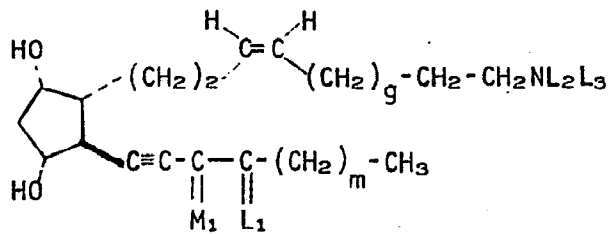
30



Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA A (pág. 5)

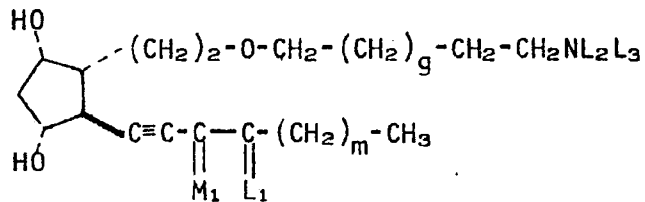
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-cis-4,5-didehidro-PGF_{1α}

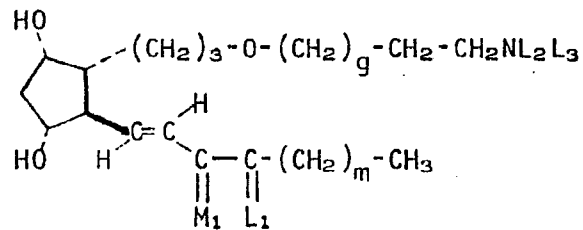
10



15

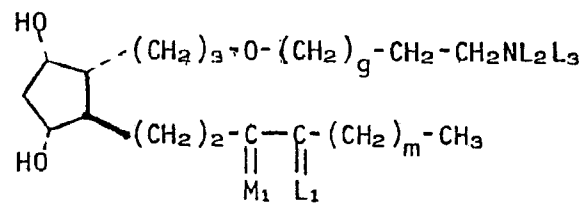
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-5-oxa-PGF_{1α}

20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-PGF_{1α}

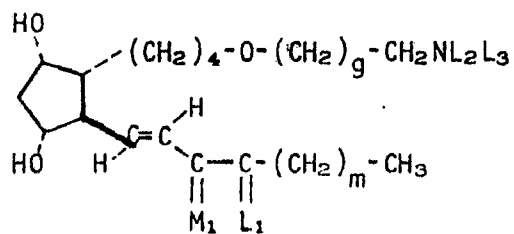


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA A (pag. 6)

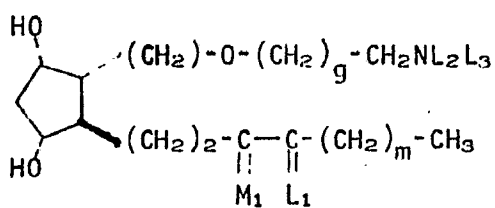
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-PGF_{1α}

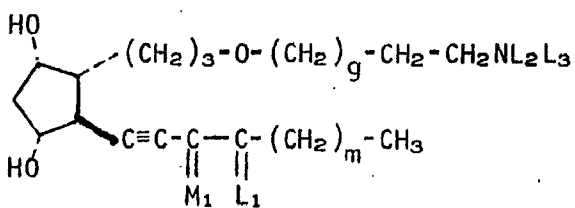
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

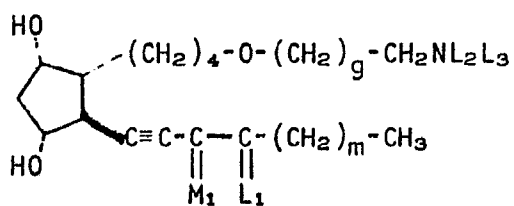
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-4-oxa-PGF_{1α}

30

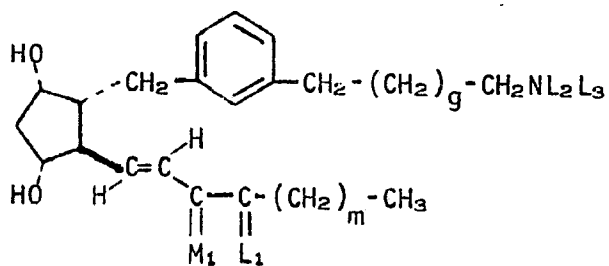


Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3-oxa-PGF_{1α}

TABLA A (pág. 7)

1

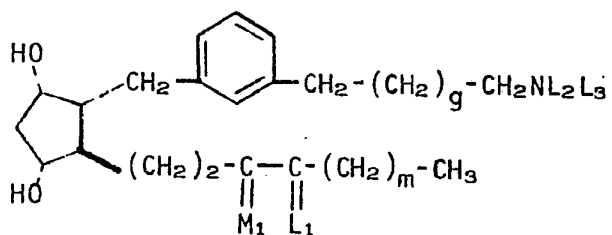
5



10

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

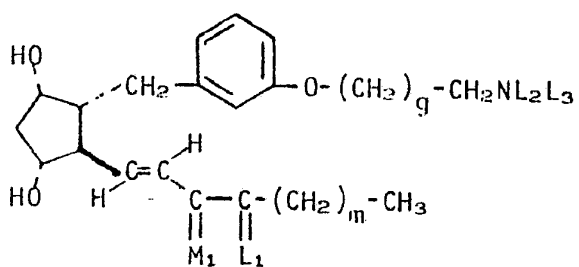
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

25



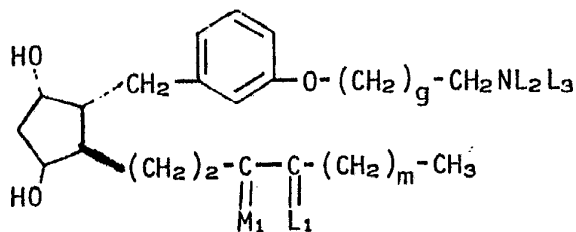
30

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

TABLA A (pág. 8)

1

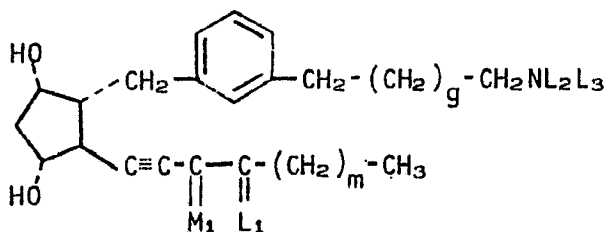
5



10

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

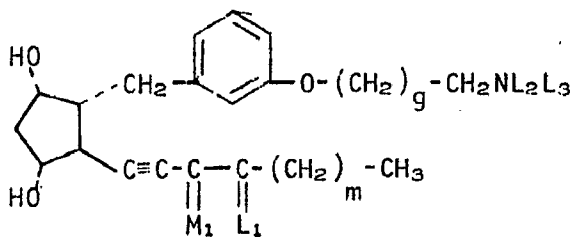
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

25



30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

30 25 20 15 10 5 1

TABLA A (págs. 9)

Ejem- plo	g	m	M ₁					Nombre		
			L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	αQH		L ₂	L ₃
A-1	1	3	metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-metil
A-2	1	3	metilo	hidrógeno	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16-dimetil
A-3	1	3	metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-metil
A-4	1	3	metilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-dimetil
A-5	1	3	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16,16-trimetil
A-6	1	3	metilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16-dime- til
A-7	1	3	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-fluoro
A-8	1	3	fluoro	hidrógeno	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-16- fluoro
A-9	1	3	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-fluoro
A-10	1	3	fluoro	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-difluoro
A-11	1	3	fluoro	fluoro	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-16,16- difluoro
A-12	1	3	fluoro	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16- difluoro

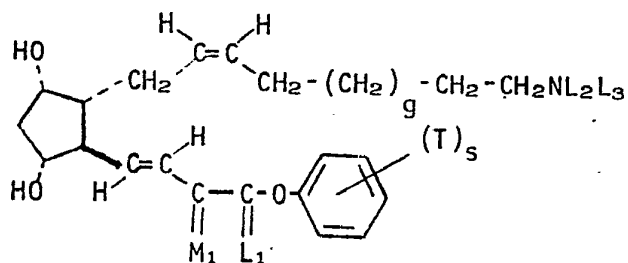
30 25 20 15 10 5 1

TABLA A (pág. 10)

Ejem- plo	g	m	M ₁					OH	L ₂	L ₃	Nombre
			R ₃	R ₄	R ₅						
A-13	1	3	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil	
A-14	1	3	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil	
A-15	3	3	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo	
A-16	3	3	metilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo- 16,16-dimetil	
A-17	3	3	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo- 15,16,16-trimetil	
A-18	3	3	fluoro	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo- 16,16-difluoro	
A-19	3	3	fluoro	fluoro	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo- 15-metil-16,16-difluoro	

TABLA B

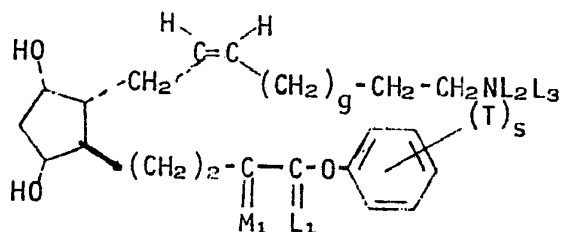
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-PGF_{2α}

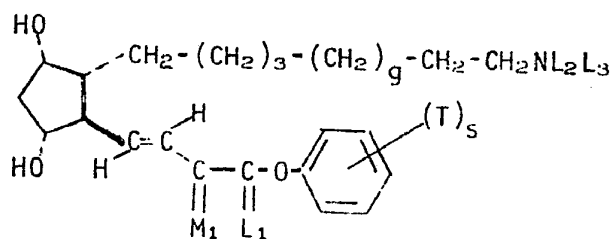
10



15

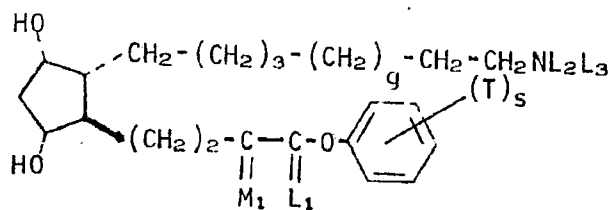
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-PGF_{2α}

20



Compuestos tipo 2-decarboxi-PGF_{1α}

25

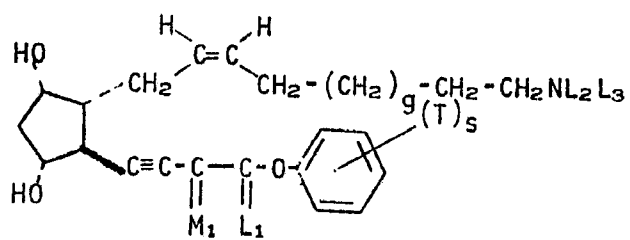


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA B (pág. 2)

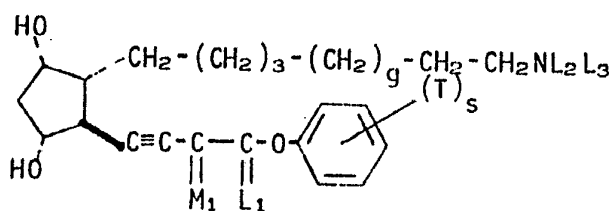
7



5

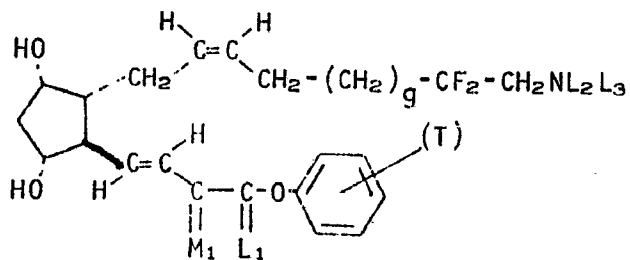
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-PGF_{2α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-PGF_{1α}

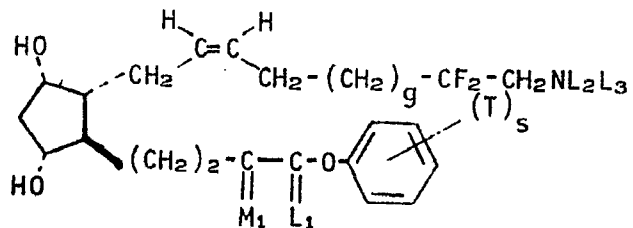
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-PGF_{2α}

25

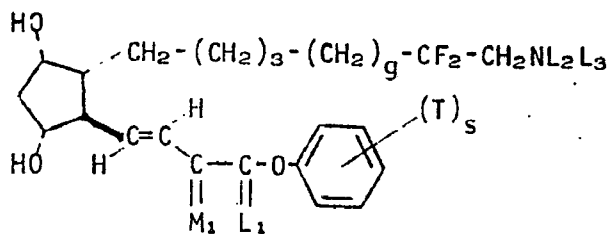


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{2α}

TABLA B (pág. 3)

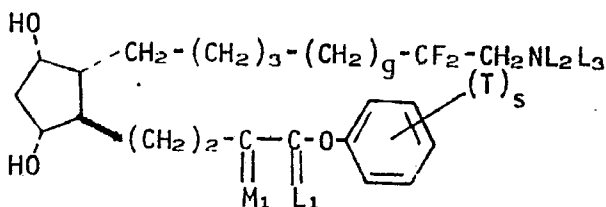
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-PGF_{1α}

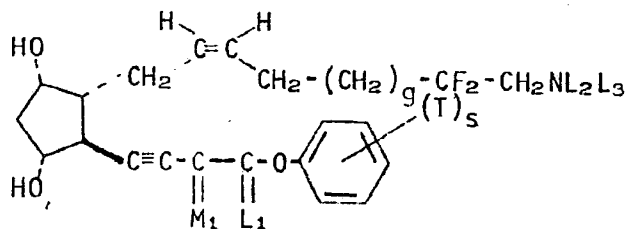
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{1α}

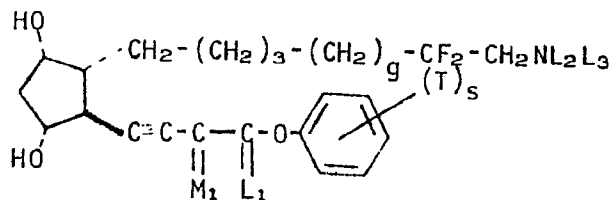
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-2,2-difluoro-PGF_{2α}

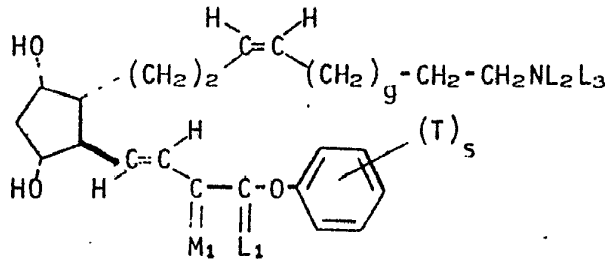
30



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-2,2-difluoro-PGF_{1α}

TABLE B (pág 4)

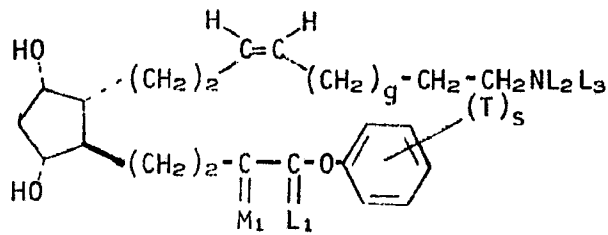
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-4,5-didehidro-PGF_{1α}

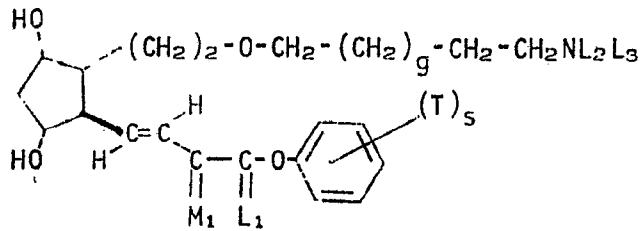
10



15

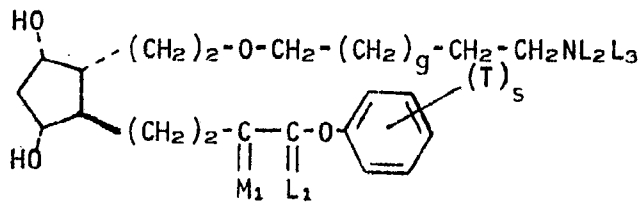
Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-4,5-didehidro-13,14-dihidro-PGF_{1α}

20



Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-PGF_{1α}

25

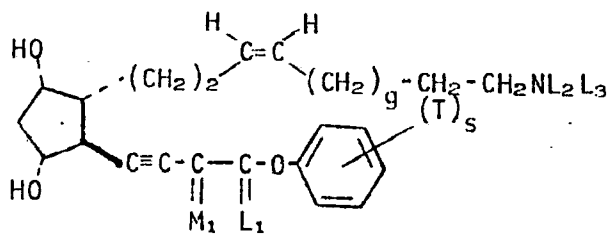


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA B (pág. 5)

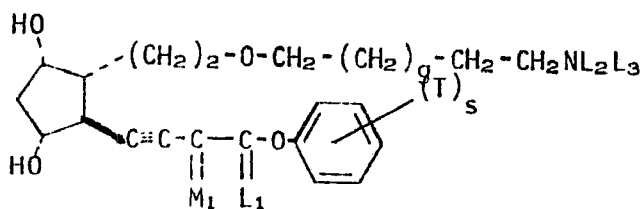
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-cis-4,5-didehidro-PGF_{1α}

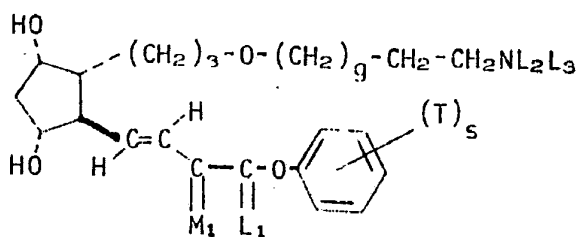
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-5-oxa-PGF_{1α}

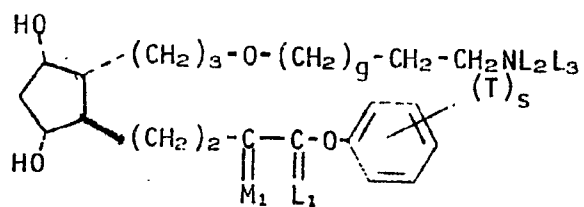
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-PGF_{1α}

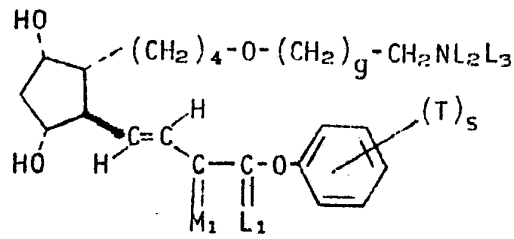
30



Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA B (pág. 6)

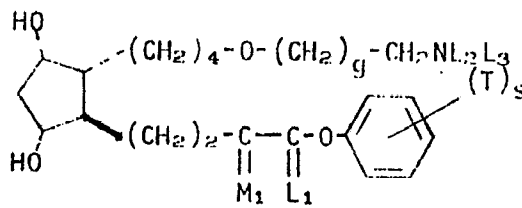
1



5

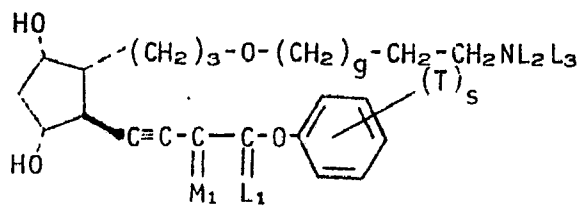
Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-PGF_{1α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

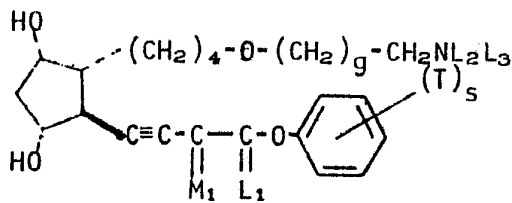
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-4-oxa-PGF_{1α}

25



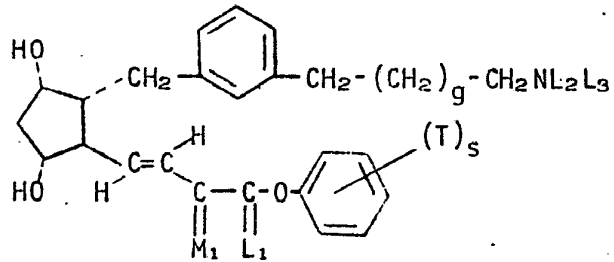
30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3-oxa-PGF_{1α}

1

TABLA B (pág. 7)

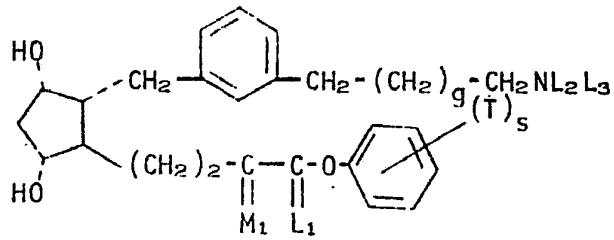
5



10

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

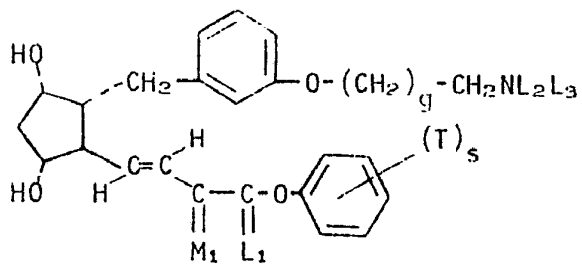
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

25



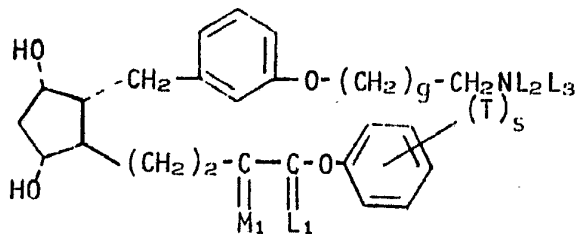
30

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

TABLA B (pág 8)

1

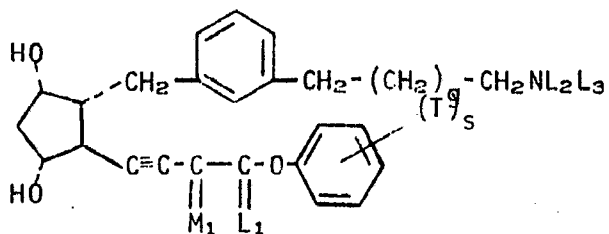
5



Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

10

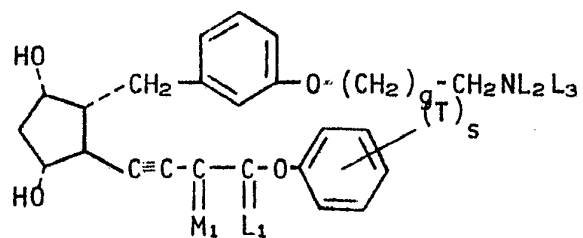
15



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

20

25



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

30

30 25 20 15 10 5 1

TABLA B (págs. 10)

Ejem- plo	s	T	L ₁			M ₁			L ₃	Nombre
			R ₃	R ₄	R ₅	α	OH	L ₂		
B-8	1	1	m-tri- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-16-(m-trifluorometil-fenoxi)
B-9	1	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor
B-10	1	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-(p-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor
B-11	1	1	m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-(m-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor
B-12	1	1	m-tri- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-(m-trifluorometil-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor
B-13	1	0		metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-metil-16-fenoxi-18,19,20-trinor
B-14	1	1	p- fluoro	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-metil-16-(p-fluorofenoxi)-18,19,20-trinor

30 25 20 15 10 5 1

TABLA B (pág. 11)

Ejem- plo	s	T	L ₁					L ₂	L ₃	Nombre
			R ₃	R ₄	M ₁ R ₅	OH				
B-15	1	1	m- cloro	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-metil-16-(m-clorofenoxi)-18,19,20-trinor
B-16	1	1	m-tri- fluoro- metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-metil-16-(m-tri-fluorometil-fenoxi)-18,19,20-trinor
B-17	1	0		metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16-dimetil-16-fenoxi-18,19,20-trinor
B-18	1	1	p- fluoro	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16-dimetil-16-(p-fluorofenoxi)-18,19,20-trinor
B-19	1	1	m- cloro	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16-dimetil-16-(m-clorofenoxi)-18,19,20-trinor
B-20	1	1	m-tri- fluoro- metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16-dimetil-16-(m-tri-fluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor

30 25 20 15 10 5 1

TABLA B (pág. 12)

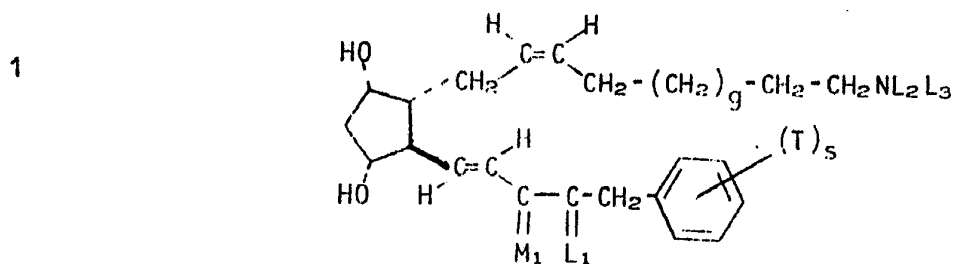
Ejemplo	g	s	T	M ₁					Nombre		
				R ₃	L ₁	R ₄	R ₅	OH		L ₂	L ₃
B-21	1	0		metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-metil-16-fenoxi-18,19,20-trinor
B-22	1	1	p-fluoro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-metil-16-(p-fluorofenoxi)-18,19,20-trinor
B-23	1	1	m-cloro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-metil-16-(m-clorofenoxi)-18,19,20-trinor
B-24	1	1	m-tri-fluoro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-metil-16-(m-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor
B-25	3	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor
B-26	3	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-16-(p-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor

TABLE B (pág. 13)

30 25 20 15 10 5 4

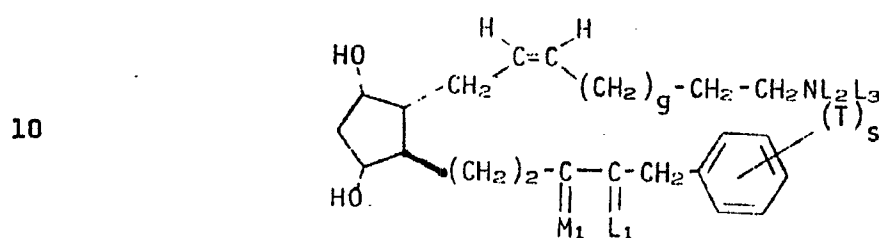
Ejempl plo	g	s	T	M ₁					Nombre		
				L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH		L ₂	L ₃
B-27	3	1	m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b- dihomo-16-(m-cloro- fenoxi)-17,18,19,20- tetranor
B-28	3	1	m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b- dihomo-16-(m-trifluoro- metilfenoxi)-17,18, 19,20-tetranor
B-29	3	0		hidrógeno	hidrógeno	metilo		α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b- dihomo-15-metil-16- fenoxi-17,18,19,20- tetranor
B-30	3	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	metilo		α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b- dihomo-15-metil-16- (p-fluorofenoxi)- 17,18,19,20-tetranor
B-31	3	1	m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	metilo		α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b- dihomo-15-metil-16- (m-clorofenoxi)-17, 18,19,20-tetranor
B-32	3	1	m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo		α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b- dihomo-15-metil-16- (m-trifluorometil- fenoxi)-17,18,19,20- tetranor

TABLA C



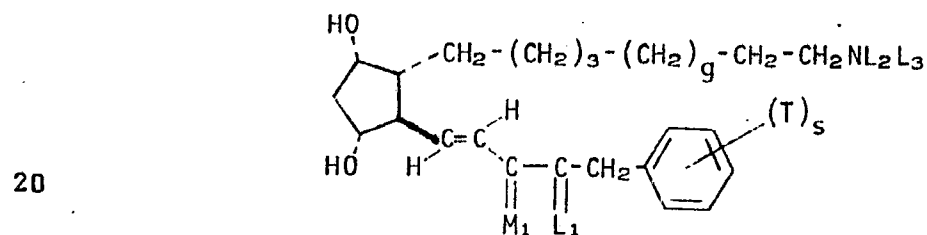
5

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-PGF_{2α}



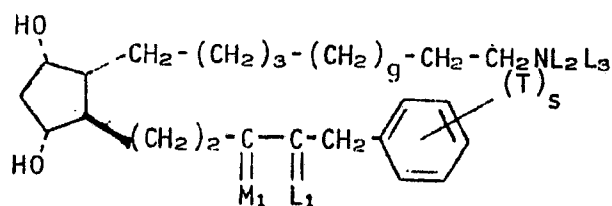
15

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-13,14-dihidro-PGF_{2α}



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-PGF_{1α}

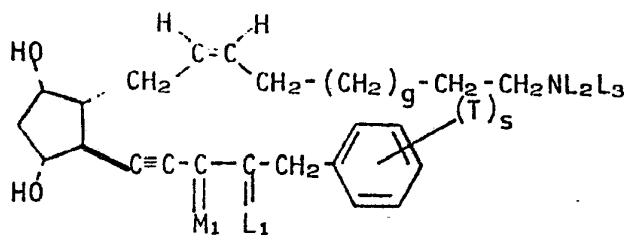


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA C (pág. 2)

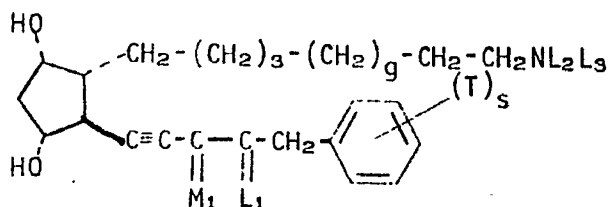
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-18,19,20-trinor-PGF_{2α}

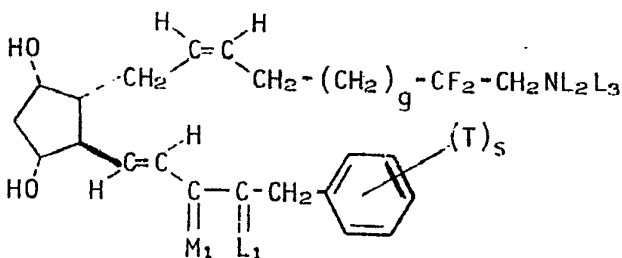
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-18,19,20-trinor-PGF_{1α}

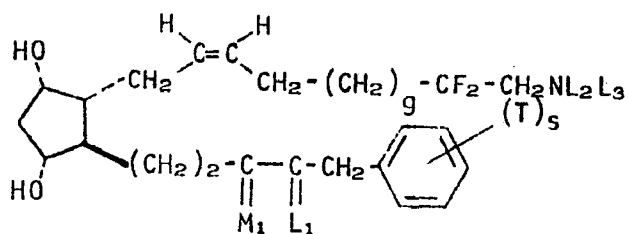
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-2,2-difluoro-PGF_{2α}

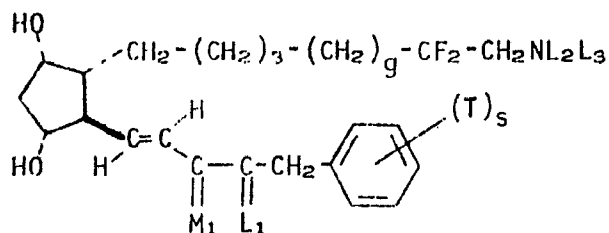
30



Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{2α}

TABLA C (pág. 3)

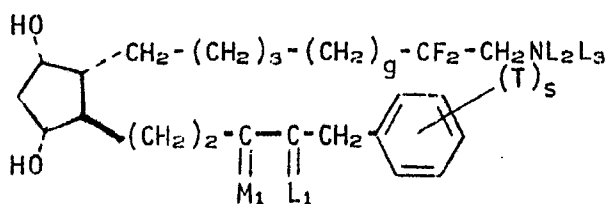
1



5

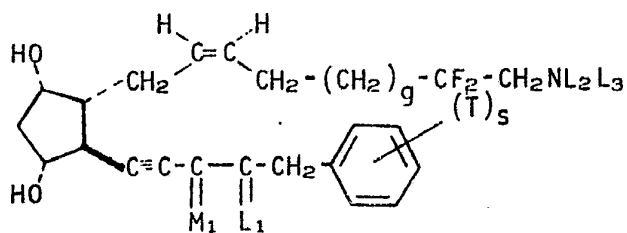
Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-2,2-difluoro-PGF_{1α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{1α}

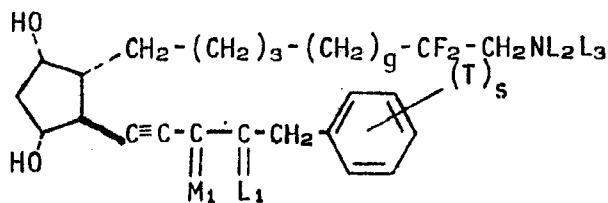
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-18,19,20-trinor-2,2-difluoro-PGF_{2α}

25

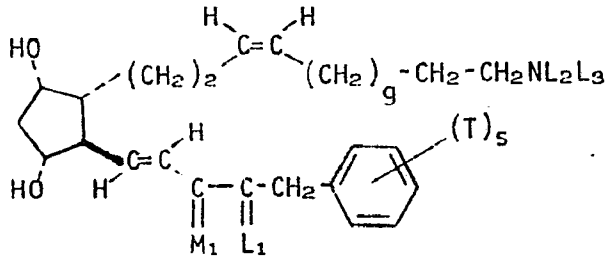


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-18,19,20-trinor-2,2-difluoro-PGF_{1α}

TABLA C (pág. 4)

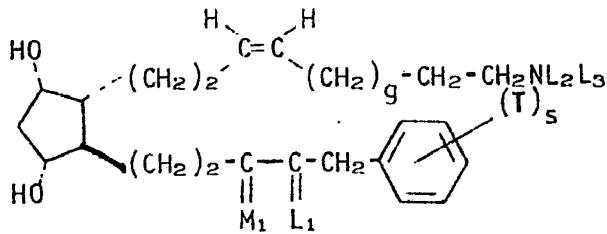
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-cis-4,5-didehidro-PGF_{1α}

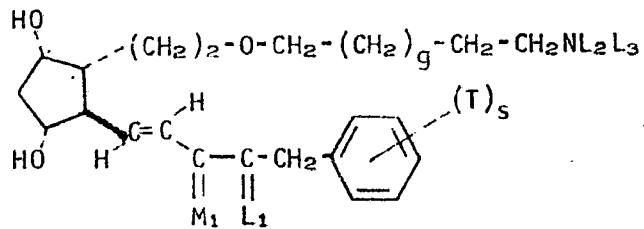
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-cis-4,5-didehidro-13,14-dihidro-PGF_{1α}

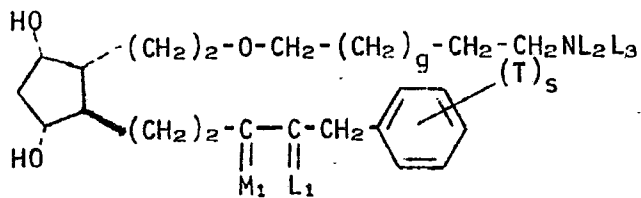
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-5-oxa-PGF_{1α}

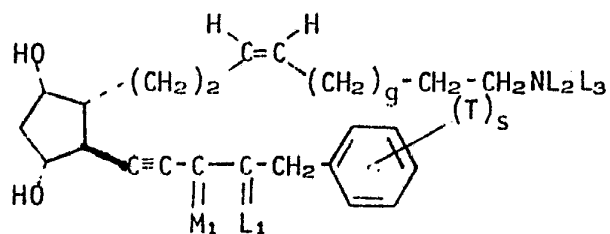
30



Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-5-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA C (pág. 5)

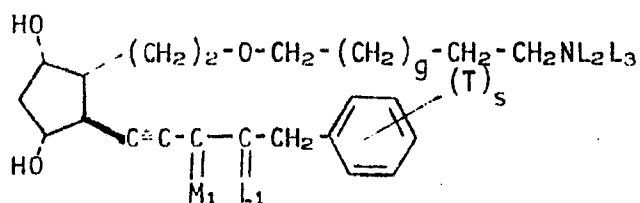
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-18,19,20-trinor-cis-4,5-didehidro-PGF_{1α}

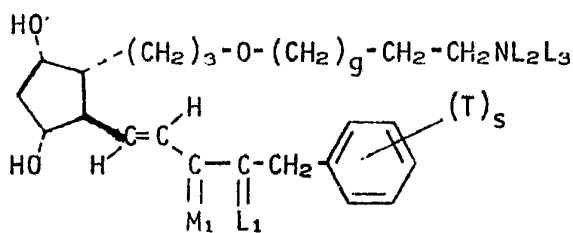
10



15

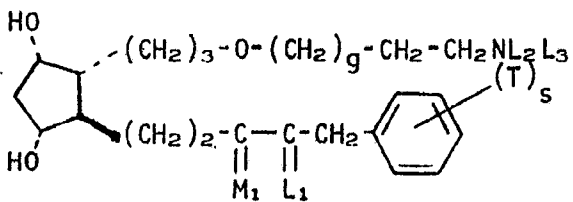
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-18,19,20-trinor-5-oxa-PGF_{1α}

20



Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-4-oxa-PGF_{1α}

25

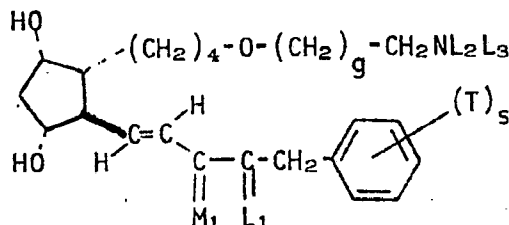


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-4-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA C (pag. 6)

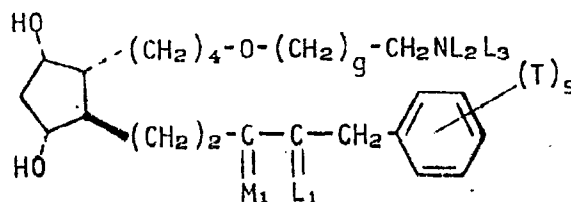
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-3-oxa-PGF_{1α}

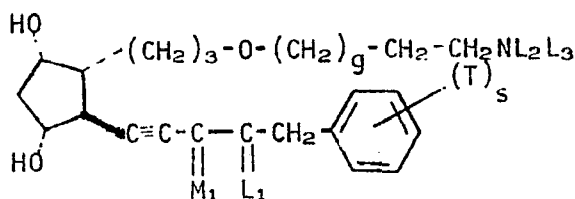
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-3-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

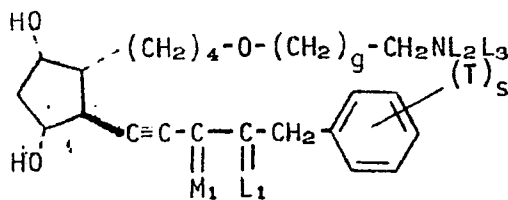
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-18,19,20-trinor-4-oxa-PGF_{1α}

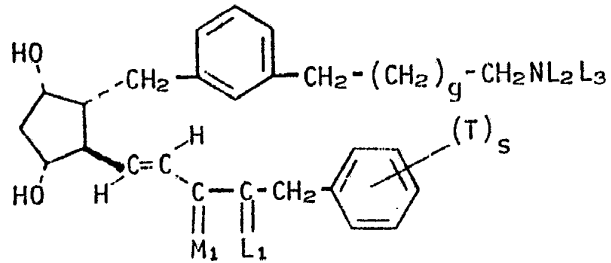
30



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-18,19,20-trinor-3-oxa-PGF_{1α}

TABLA C (pág. 7)

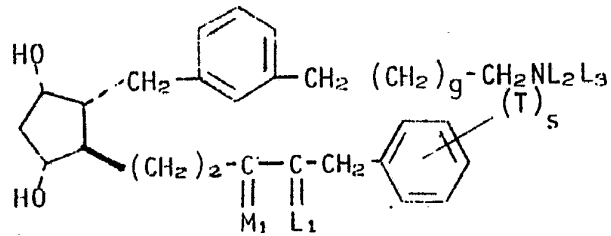
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6,
18,19,20-hexanor-PGF_{1α}

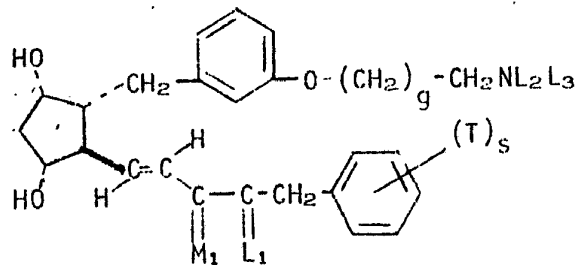
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6,
18,19,20-hexanor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

20



25

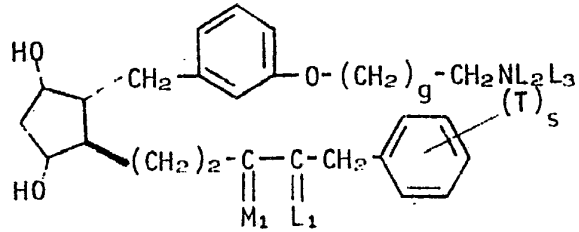
Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-
oxa-4,5,6,18,19,20-hexanor-PGF_{1α}

30

TABLA C (pág. 8)

1

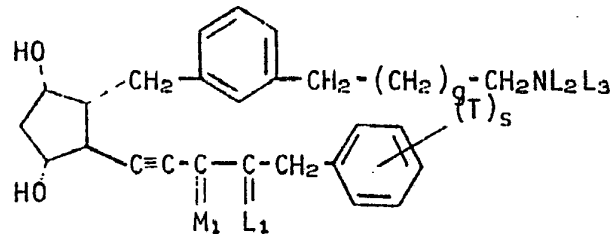
5



10

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

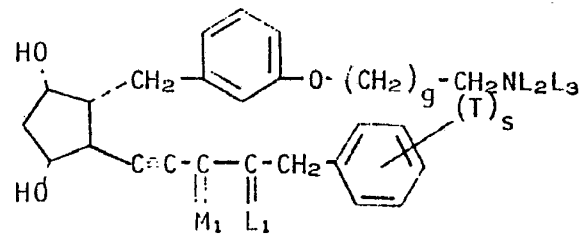
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6,18,19,20-hexanor-PGF_{1α}

25



30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6,18,19,20-hexanor-PGF_{1α}

30 25 20 15 10 5 1

TABLA C (pág. 9)

Ejemplar	s	T	M ₁					Nombre		
			L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH		L ₂	L ₃
C-1	1	0	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-17-fenil
C-2	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-17-(p-fluorofenil)
C-3	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-17-(m-clorofenil)
C-4	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-17-(m-trifluorometilfenil)
C-5	1	0	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-17-fenil
C-6	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-17-(p-fluorofenil)
C-7	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-17-(m-clorofenil)
C-8	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-17-(m-trifluorometilfenil)
C-9	1	0	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-17-fenil

30 25 20 15 10 5 1

TABLA C (pág. 10)

Ejemplo	s	T	M ₁					Nombre			
			L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH		L ₂	L ₃	
C-10	1	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-17-(p-fluorofenil)
C-11	1	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-17-(m-clorofenil)
C-12	1	1	m-tri-fluoro-metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-17-(m-trifluorometilfenil)
C-13	1	0		metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-dimetil-17-fenil
C-14	1	1	p-fluoro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-dimetil-17-(p-fluorofenil)
C-15	1	1	m-cloro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-dimetil-17-(m-clorofenil)
C-16	1	1	m-tri-fluoro-metilo	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-dimetil-17-(m-trifluorometilfenil)
C-17	1	0		metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16,16-trimetil-17-fenil
C-18	1	1	p-fluoro	metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16,16-trimetil-17-(p-fluorofenil)

TABLA C (pág. 11)

Ejempl plo	s	T	L ₁			M ₁		L ₂	L ₃	Nombre
			R ₃	R ₄	R ₅	α	OH			
C-19	1	1	m- cloro	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16,16-trimetil-17-(m-clorofenil)
C-20	1	1	m-tri- fluoro metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16,16-trimetil-17-(m-tri-fluorometilfenil)
C-21	1	0		metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16-dimetil-17-fenil
C-22	1	1	p- fluoro	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16-dimetil-17-(p-fluorofenil)
C-23	1	1	m- cloro	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16-dimetil-17-(m-clorofenil)
C-24	1	1	m-tri- fluoro- metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16-dimetil-17-(m-tri-fluorometilfenil)
C-25	3	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-17-fenil
C-26	3	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-17-(p-fluorofenil)

1

5

10

15

20

25

30

TABLA C (pág. 12)

30 25 20 15 10 5 1

Ejemplo	s	T	M _I					Nombre			
			L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH		L ₂	L ₃	
C-27	3	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-17-(m-clorofenil)
C-28	3	1	m-trifluorometilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-17-(m-trifluorometilfenil)
C-29	3	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-17-fenil
C-30	3	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-17-(p-fluorofenil)
C-31	3	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-17-(m-clorofenil)
C-32	3	1	m-trifluorometilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-17-(m-trifluorometilfenil)
C-33	1	0		fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-difluoro-17-fenil

30 25 20 15 10 5 1

TABLA C (pág. 13)

Ejempl plo	s	T	L ₁		M ₁		L ₂	L ₃	Nombre	
			R ₃	R ₄	R ₅	OH				
C-34	1	1	p- fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-di- fluoro-17-(p-fluoro- fenil)
C-35	1	1	m- cloro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16- difluoro-17-(m-cloro- fenil)
C-36	1	1	m-tri- fluoro- metilo	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-di- fluoro-17-(m-trifluoro- metilfenil)
C-37	1	0		fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-me- til-16,16-difluoro- 17-fenil
C-38	1	1	p- fluoro	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15- metil-16,16-difluoro- 17-(p-fluorofenil)
C-39	1	1	m- cloro	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15- metil-16,16-difluoro- 17-(m-clorofenil)
C-40	1	1	m-tri- fluoro- metilo	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15- metil-16,16-difluoro- 17-(m-trifluorometil- fenil)

1

5

10

15

20

25

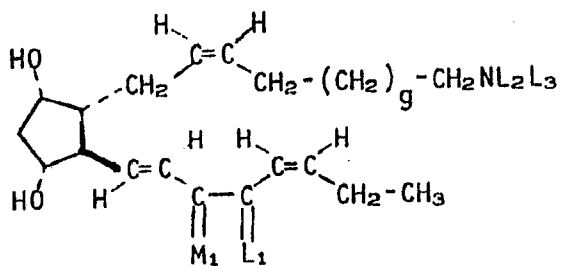
30

TABLA C (pág. 14)

Ejem- plo	s	T	M ₁					Nombre	
			L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	∞OH		
			L ₂	L ₃					
C-41	1	0	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-aminometil-16,16-difluoro-17-fenil
C-42	1	1	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16-difluoro-17-(p-fluorofenil)
C-43	1	1	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16-difluoro-17-(m-clorofenil)
C-44	1	1	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16-difluoro-17-(m-trifluorometilfenil)

Table D

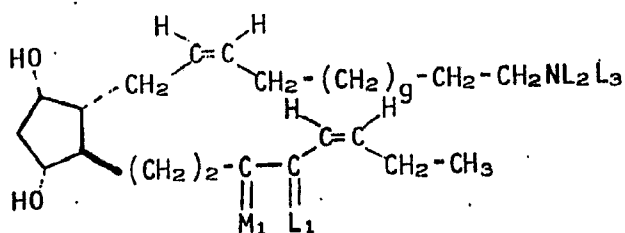
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-PGF_{3α}

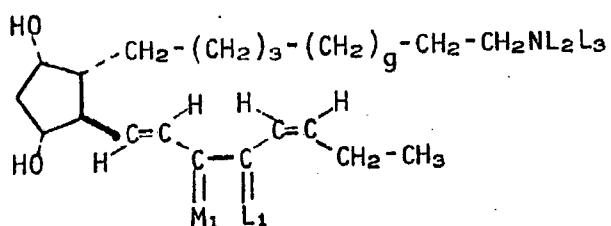
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-PGF_{3α}

20



25

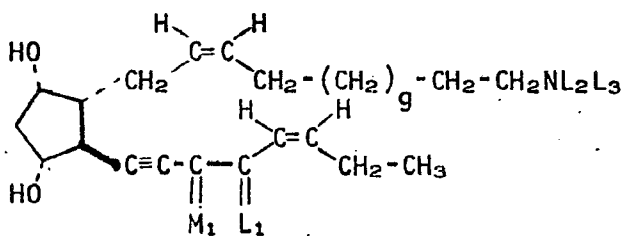
Compuestos tipo 2-decarboxi-5,6-dihidro-PGF_{3α}

30

Compuestos tipo 2-decarboxi-5,6,13,14-tetrahidro-PGF_{3α}

TABLA D (pág. 2)

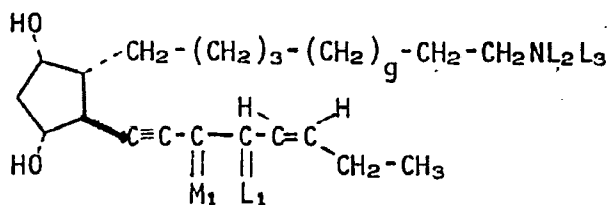
1



5

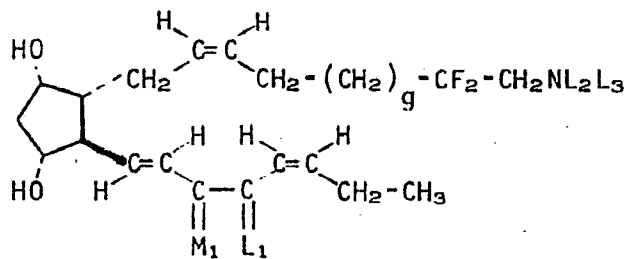
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-PGF_{3α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-5,6-dihidro-PGF_{3α}

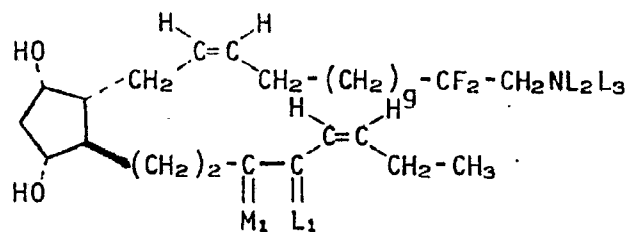
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-PGF_{3α}

25

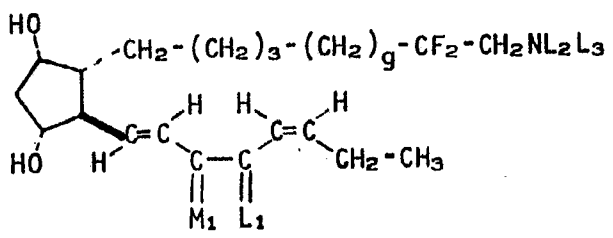


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{3α}

TABLA D (pág. 3)

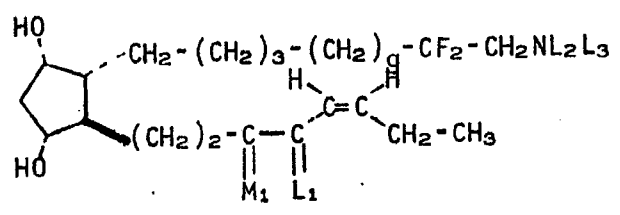
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-5,6-dihidro-PGF_{3α}

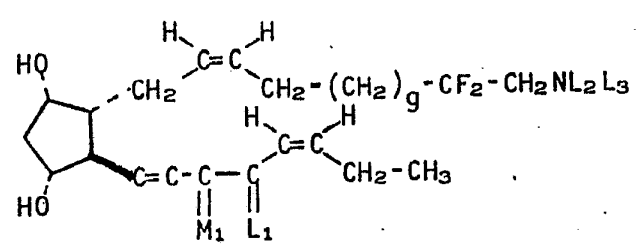
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-5,6-13,14-tetrahidro-PGF_{3α}

20



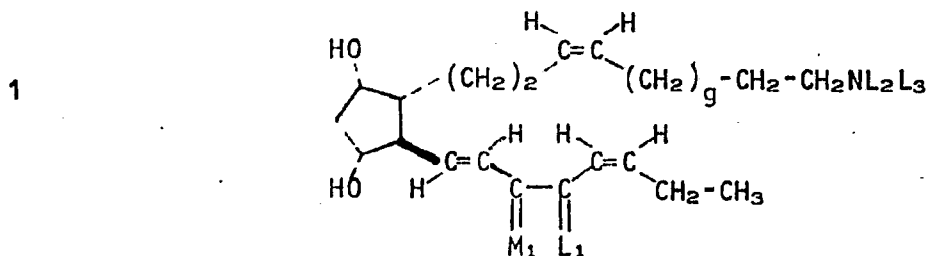
25

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-2,2-difluoro-PGF_{3α}

30

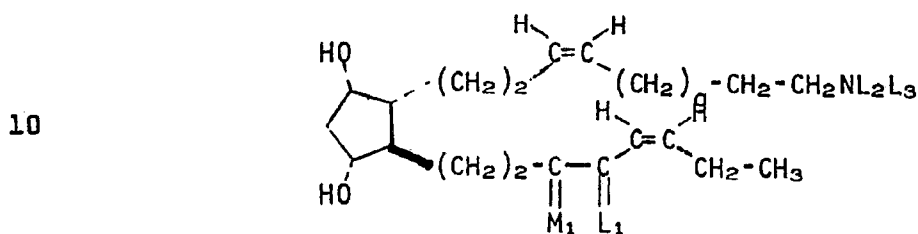
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-2,2-difluoro-5,6-dihidro-PGF_{3α}

TABLA D (pág. 4)



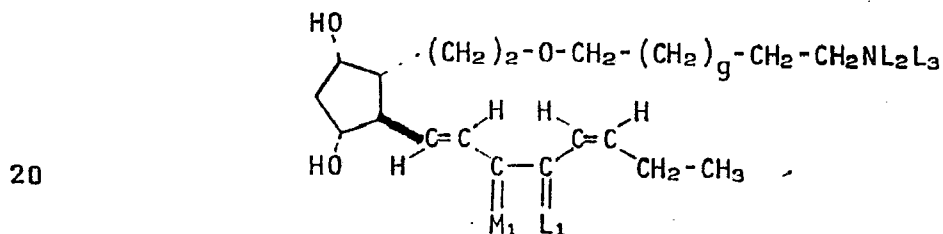
5

Compuestos tipo 2-decarboxi-cis,cis-4,5,17,18-tetra-
hidro-PGF_{1α}



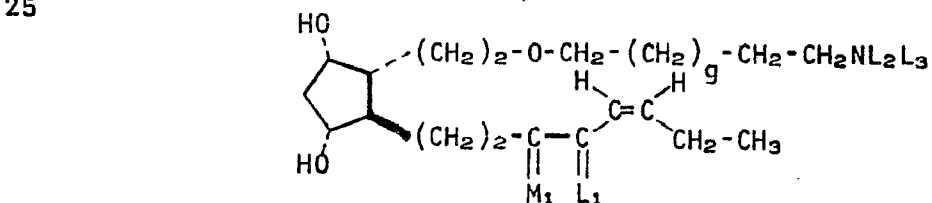
15

Compuestos tipo 2-decarboxi-cis,cis-4,5,17,18-tetra-
hidro-13,14-dihidro-PGF_{1α}



25

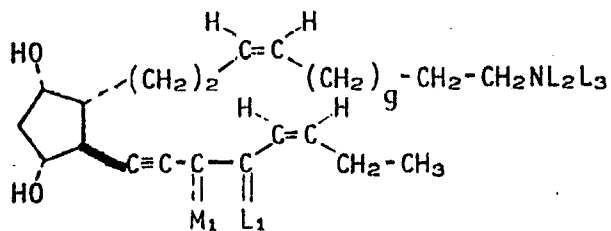
Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-cis-17,18-dide-
hidro-PGF_{1α}



Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-13,14-dihidro-cis-
17,18-didehidro-PGF_{1α}

TABLA D (página 5)

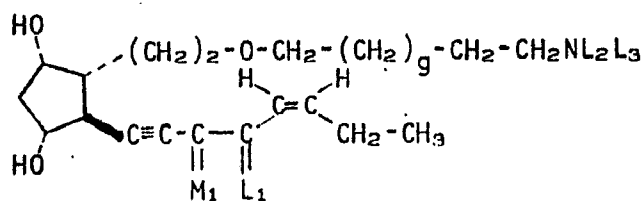
1



5

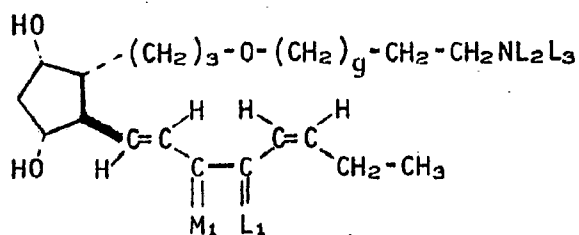
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-cis,cis-4,5,17,18-tetradehidro-PGF_{1α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-5-oxa-cis-17,18-dihidro-PGF_{1α}

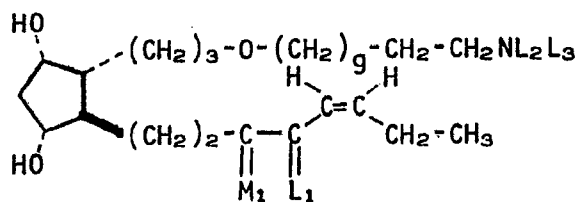
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-cis-17,18-dihidro-PGF_{1α}

25

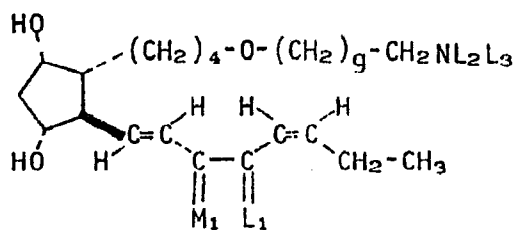


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-13,14-dihidro-17,18-dihidro-PGF_{1α}

TABLA D (pág 6)

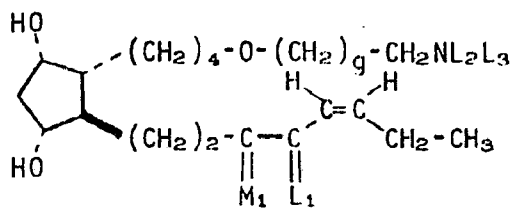
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

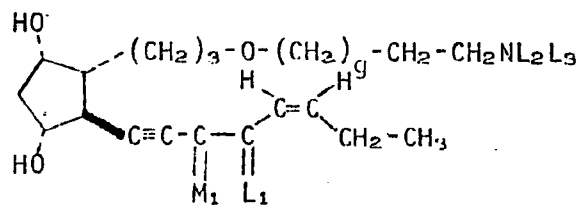
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-13,14-dihidro-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

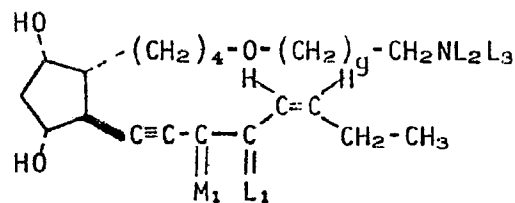
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-4-oxa-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

30

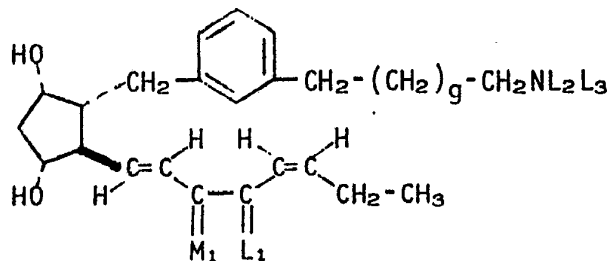


Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3-oxa-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

1

TABLA D (pág. 7)

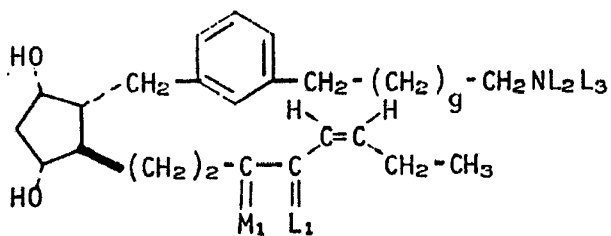
5



10

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

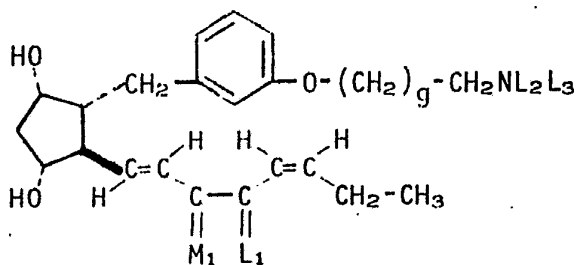
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-13,14-dihidro-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

25



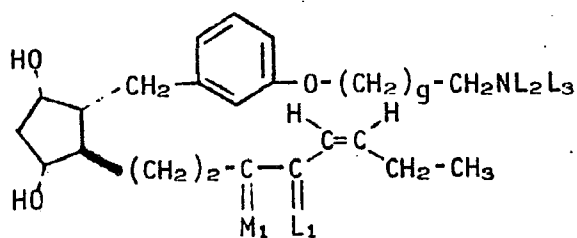
30

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

1

TABLA D (pág. 8)

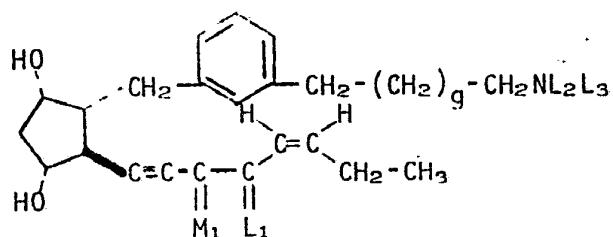
5



10

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-dihidro-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

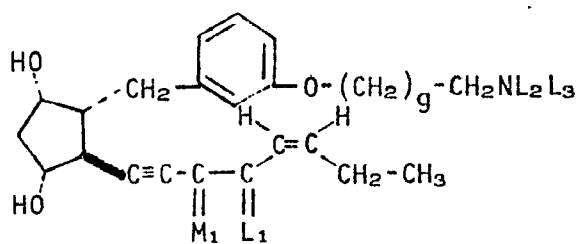
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

25



30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

TABLA D (pág. 9)

Ejem- plo	g	M ₁					Nombre			
		L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH				
D-1	1	metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	L ₂	L ₃	2-aminometil-16-metil
D-2	1	metilo	hidrógeno	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16-dimetil
D-3	1	metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	hidrógeno	2-metilaminometil-16-metil
D-4	1	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-dimetil
D-5	1	metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15,16,16-tri- metil
D-6	1	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16- dimetil
D-7	1	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-fluoro
D-8	1	fluoro	hidrógeno	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-16- fluoro
D-9	1	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	hidrógeno	2-metilaminometil-16-fluoro
D-10	1	fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16,16-difluoro
D-11	1	fluoro	fluoro	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-16,16- difluoro
D-12	1	fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	hidrógeno	2-metilaminometil-16,16- difluoro

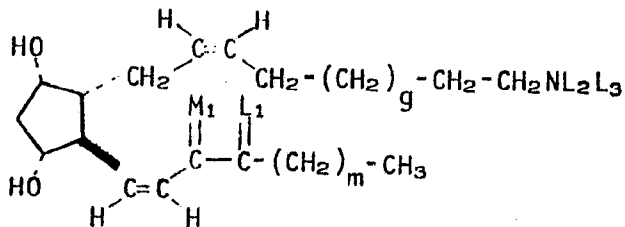
1
5
10
15
20
25
30

TABLA D (pág. 10)

Ejem- plo	g	M ₁					Nombre			
		L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH				
D-13	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil
D-14	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil
D-15	3	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo
D-16	3	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil
D-17	3	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-16,16-dimetil
D-18	3	metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15,16,16-trimetil
D-19	3	fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-16,16-difluoro
D-20	3	fluoro	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-16,16-difluoro

TABLA E

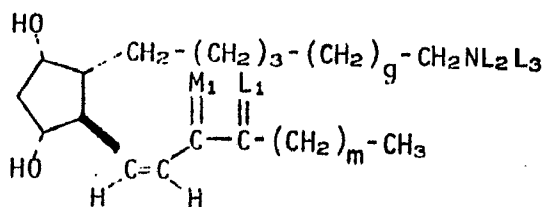
1



5

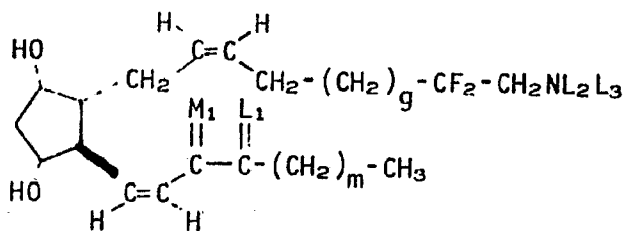
Compuestos tipo cis-13-PGF_{2α}

10



Compuestos tipo cis-13-PGF_{1α}

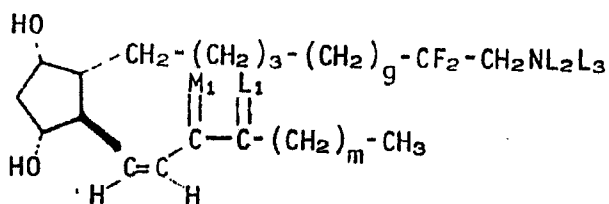
15



20

Compuestos tipo 2,2-difluoro-cis-13-PGF_{2α}

25

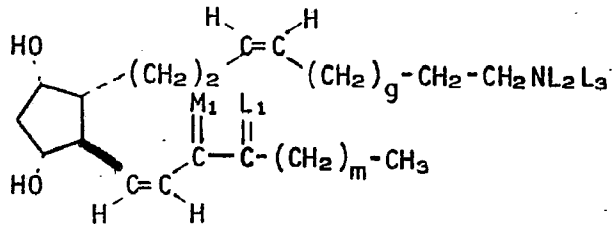


Compuestos tipo 2,2-difluoro-cis-13-PGF_{1α}

30

TABLE E (pág. 2)

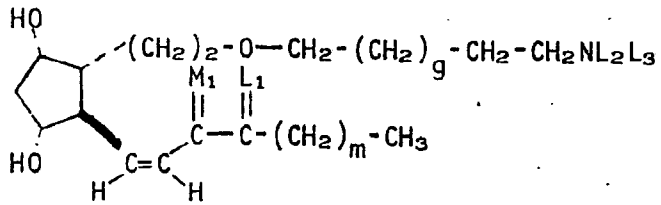
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-4,5-didehidro-cis-13-PGF_{1α}

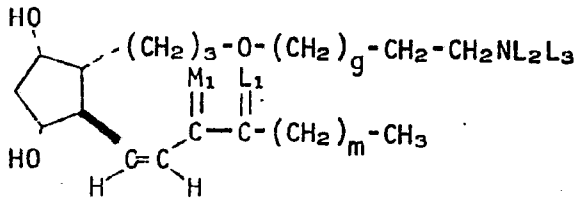
10



15

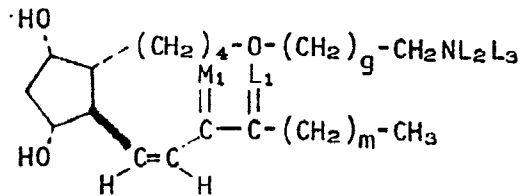
Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-cis-13-PGF_{1α}

20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-cis-13-PGF_{1α}



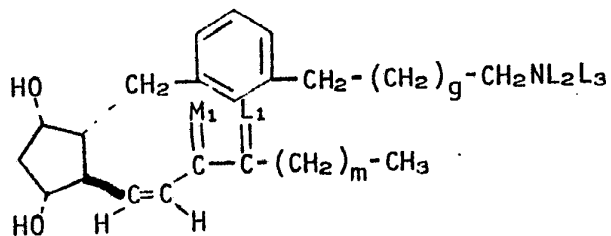
30

Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-cis-13-PGF_{1α}

1

TABLA E (pág. 3)

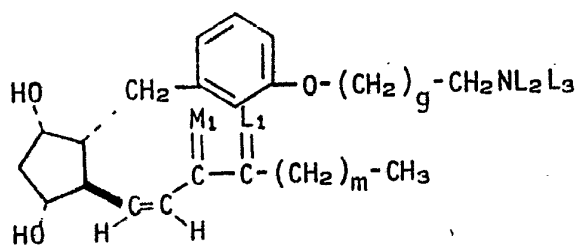
5



Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-cis-13-PGF_{1α}

10

15

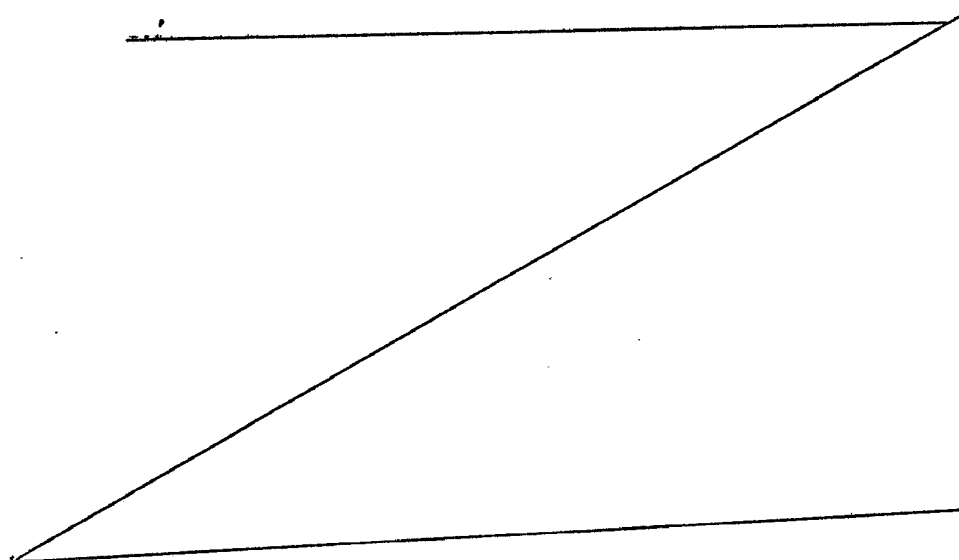


Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-cis-13-PGD₁

20

25

30



30 25 20 15 10 5 1

TABLA E (pág. 4)

Ejem- plo	s	m	L ₁			M ₁			Nombre	
			R ₃	R ₄	R ₅	αQH	L ₂	L ₃		
E-1	1	3	metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-metil
E-2	1	3	metilo	hidrógeno	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15,16-dimetil
E-3	1	3	metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-aminometilaminometil-15-epi-16-metil
E-4	1	3	metilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16,16-dimetil
E-5	1	3	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15,16,16-trimetil
E-6	1	3	metilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16,16-dimetil
E-7	1	3	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-fluoro
E-8	1	3	fluoro	hidrógeno	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-16-fluoro
E-9	1	3	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-fluoro
E-10	1	3	fluoro	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16,16-difluoro
E-11	1	3	fluoro	fluoro	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-16,16-difluoro

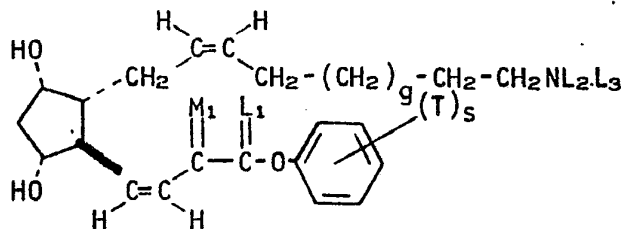
30 25 20 15 10 5 1

TABLA E (pág. 5)

Ejem- plo	g	m	M ₁					Nombre	
			L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH		
			L ₂	L ₃					
E-12	1	3	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-16,16-difluoro
E-13	1	3	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi
E-14	3	3	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo
E-15	3	3	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-16,16-dimetil
E-16	3	3	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-15,16,16-trimetil
E-17	3	3	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-16,16-difluoro
E-18	3	3	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-15-metil-16,16-difluoro

TABLA F

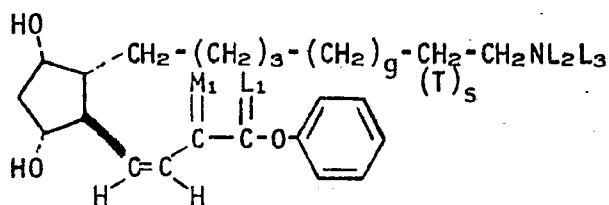
1



5

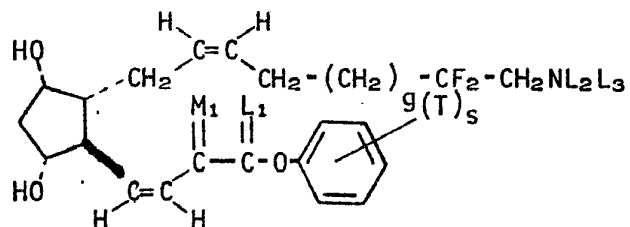
Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-13-PGF_{2α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-13-PGF_{1α}

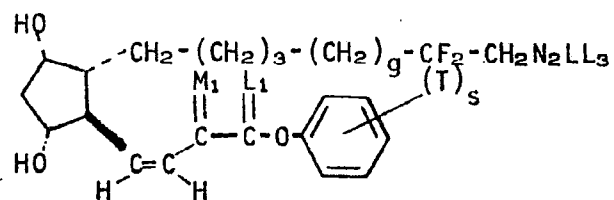
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-cis-13-PGF_{2α}

25

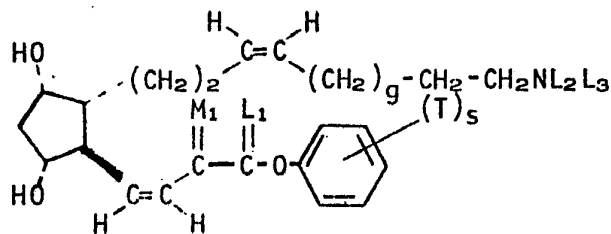


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-cis-13-PGF_{1α}

TABLA F (pág . 2)

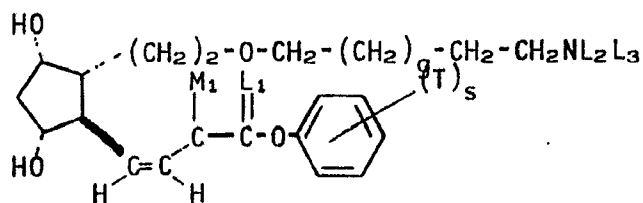
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-4,5-didehidro-cis-13-PGF_{1α}

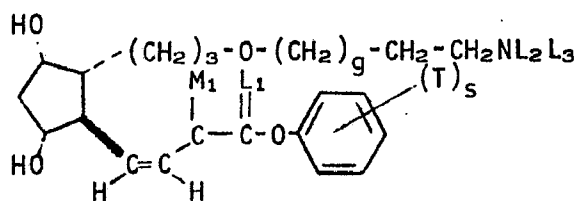
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-cis-13-PGF_{1α}

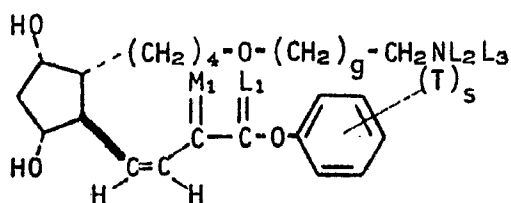
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-cis-13-PGF_{1α}

30

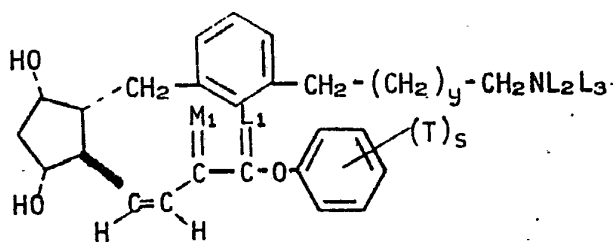


Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-cis-13-PGF_{1α}

1

TABLA F (pág. 3)

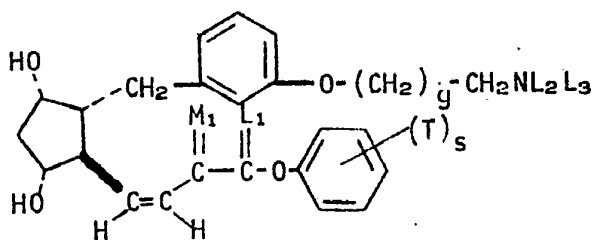
5



10

Compuestos tipo 3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-cis-13-PGF_{1α}

15



20

Compuestos tipo 3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-cis-13-PGF_{1α}

25

30

TABLA F (pág. 4)

Ejem- plo	E	S	T	M ₁					Nombre		
				R ₃	L ₁	R ₄	R ₅	OH		L ₂	L ₃
F-1	1	1	0	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor
F-2	1	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-(p-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor
F-3	1	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-(m-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor
F-4	1	1	m-tri-fluoro metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-(m-trifluorometil-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor
F-5	1	1	0	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor
F-6	1	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-16-(p-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor
F-7	1	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-16-(m-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor

30 25 20 15 10 5 1

TABLA F (pág. 5)

Ejempl plo	S	T	L ₁			M ₁			Nombre	
			F ₃	R ₄	R ₅	OH	L ₂	L ₃		
F-8	1	1	m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	Hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 15-metil-16-(m-tri- fluorometilfenoxi)- 17,18,19,20-tetranor
F-9	1	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil- 15-epi-16-fenoxi- 17,18,19,20-tetranor
F-10	1	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil- 15-epi-16-(p-fluoro- fenoxi)-17,18,19,20- tetranor
F-11	1	1	m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil- 15-epi-16-(m-cloro- fenoxi)-17,18,19,20- tetranor
F-12	1	1	m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil- 15-epi-16-(m-trifluoro- metilfenoxi)-17,18,19, 20-tetranor
F-13	1	0		metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 16-metil-16-fenoxi- 18,19,20-trinor

30 25 20 15 10 5 1

TABLA F (págs. 6)

Ejem- plo	s	T	L ₁			M ₁			L ₃	Nombre
			R ₃	R ₄	R ₅	OH	R ₅			
F-14	1 1	p- fluoro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 16-metil-16-(p- fluorofenoxi)-18,19, 20-trinor
F-15	1 1	m- cloro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 16-metil-16-(m-cloro- fenoxi)-18,19,20- trinor
F-16	1 1	m-tri- fluoro- metilo	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 16-metil-16-(m-tri- fluorometilfenoxi)- 18,19,20-trinor
F-17	1 0		metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 15,16-dimetil-16- fenoxi-18,19,20-tri- nor
F-18	1 1	p- fluoro	metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 15,16-dimetil-16-(p- fluorofenoxi)-18,19, 20-trinor
F-19	1 1	m- cloro	metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 15,16-dimetil-16-(m- clorofenoxi)-18,19, 20-trinor

TABLA F (pág. 7)

Ejem- plo	S	T	L ₁			M ₁			L ₃	Nombre
			R ₃	R ₄	R ₅	α	OH	L ₂		
F-20	1	1	m-tri- fluoro- metilo	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 15,16-dimetil-16-(m- trifluorometilfenoxi)- 18,19,20-trinor
F-21	1	0		metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15- epi-16-metil-16-fenoxi- 18,19,20-trinor
F-22	1	1	p- fluoro	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15- epi-16-metil-16-(p- fluorofenoxi)-18,19, 20-trinor
F-23	1	1	m- cloro	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15- epi-16-metil-16-(m- clorofenoxi)-18,19, 20-trinor
F-24	1	1	m-tri- fluoro- metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15- epi-16-metil-16-(m- trifluorometilfenoxi)- 18,19,20-trinor
F-25	3	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 2a,2b-dihomo-16-fenoxi- 17,18,19,20-tetranor

30 25 20 15 10 5 1

30 25 20 15 10 5 1

TABLA F (págs. 8)

Ejem- plo	g	s	T	M ₁					Nombre		
				L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH		L ₂	L ₃
F-26	3	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a, 2b-dihomo-16-(p-fluoro- fenoxi)-17,18,19,20- tetranor
F-27	3	1	m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a, 2b-dihomo-16-(m-cloro- fenoxi)-17,18,19,20- tetranor
F-28	3	1	m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a, 2b-dihomo-16-(m-tri- fluorometilfenoxi)-17, 18,19,20-tetranor
F-29	3	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a, 2b-dihomo-15-metil-16- fenoxi-17,18,19,20- tetranor
F-30	3	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a, 2b-dihomo-15-metil-16- (p-fluorofenoxi)-17,18, 19,20-tetranor
F-31	3	1	m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a, 2b-dihomo-15-metil-16- (m-clorofenoxi)-17,18, 19,20-tetranor

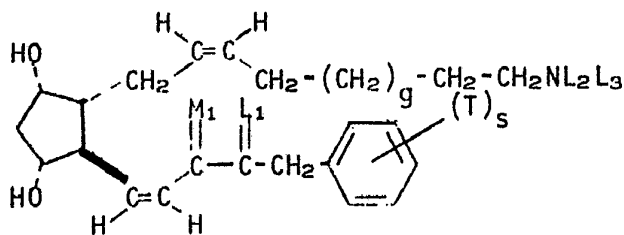
1
5
10
15
20
25
30

TABLE F (pág. 9)

Ejem- plo	S	T	M ₁					Nombre		
			L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH			
F-32	3	1	m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a, 2b-dihomo-15-metil-16- (m-trifluorometilfenoxi)- 17,18,19,20-tetranor

TABLA G

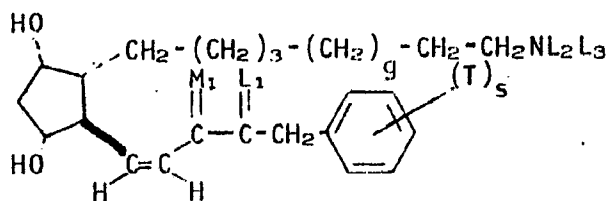
1



5

Compuestos tipo 18,19,20-trinor-cis-13-PGF_{2α}

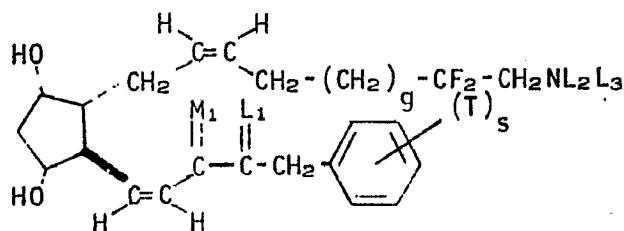
10



15

Compuestos tipo 18,19,20-trinor-cis-13-PGF_{1α}

20



25

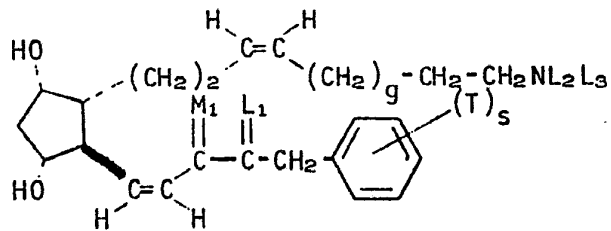
Compuestos tipo 18,19,20-trinor-2,2-difluoro-cis-13-PGF_{2α}

30

Compuestos tipo 18,19,20-trinor-2,2-difluoro-cis-13-PGF_{1α}

TABLA G (pág. 2)

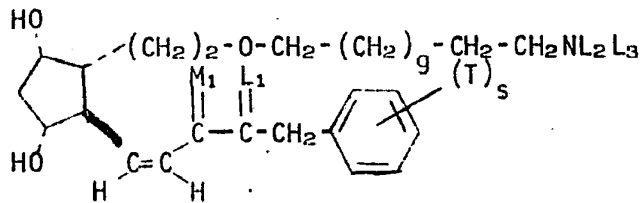
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-cis-4,5-didehidro-cis-13-PGF_{1α}

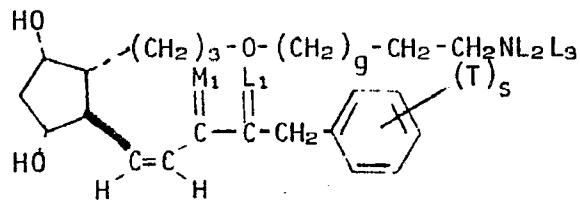
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-5-oxa-cis-13-PGF_{1α}

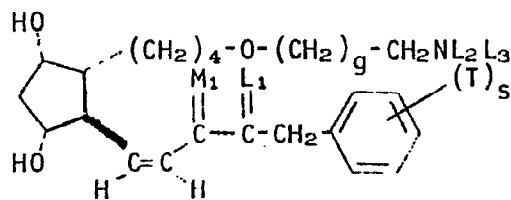
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-4-oxa-cis-13-PGF_{1α}

30

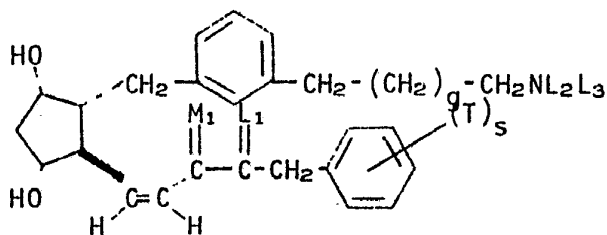


Compuestos tipo 2-decarboxi-18,19,20-trinor-3-oxa-cis-13-PGF_{1α}

1

TABLA G (pág. 3)

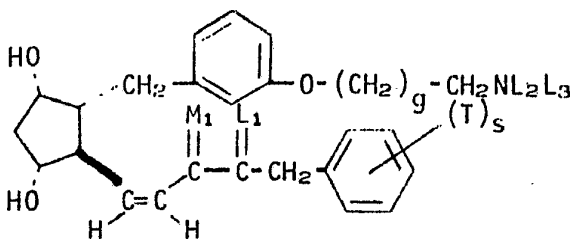
5



10

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-18,19,20-hexanor-cis-13-PGF_{1α}

15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-PGF_{1α}

25

30

30 25 20 15 10 5 1

TABLE G (pág. 4)

Ejemplo	g	s	T	L ₁			M ₁		L ₃	Nombre
				R ₃	R ₄	R ₅	OH	L ₂		
G-1	1	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-17-fenil
G-2	1	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-17-(p-fluorofenil)
G-3	1	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-17-(m-clorofenil)
G-4	1	1	m-tri-fluoro-metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-17-(m-trifluorometil-fenil)
G-5	1	0		hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-17-fenil
G-6	1	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-17-(p-fluorofenil)
G-7	1	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-17-(m-clorofenil)
G-8	1	1	m-tri-fluoro-metilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-17-(m-trifluorometilfenil)

30 25 20 15 10 5 1

TABLA G (pág. 5)

Ejemplo	s	T	M ₁					Nombre	
			R ₃	R ₄	R ₅	OH	L ₂		L ₃
G-9	1	0	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-17-fenil
G-10	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-17-(p-fluorofenil)
G-11	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-17-(m-clorofenil)
G-12	1	1	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-17-(m-trifluorometilfenil)
G-13	1	0	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16,16-dimetil-17-fenil
G-14	1	1	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16,16-dimetil-17-(p-fluorofenil)
G-15	1	1	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16,16-dimetil-17-(m-clorofenil)

TABLA G (pág. 6)

Ejem- plo	s	T	L ₁			M ₁		L ₂	L ₃	Nombre
			R ₃	R ₄	R ₅	α	OH			
G-16	1	1	m-tri- fluoro- metilo	metilo	metilo	Hidrógeno	α	Hidrógeno	Hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16, 16-dimetil-17-(m-tri- fluorometilfenil)
G-17	1	0		metilo	metilo	metilo	α	Hidrógeno	Hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15, 16,16-trimetil-17-fenil
G-18	1	1	p- fluoro	metilo	metilo	metilo	α	Hidrógeno	Hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15, 16,16-trimetil-17-(p-fluoro- fenil)
G-19	1	1	m- cloro	metilo	metilo	metilo	α	Hidrógeno	Hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15, 16,16-trimetil-17-(m- clorofenil)
G-20	1	1	m-tri- fluoro- metilo	metilo	metilo	metilo	α	Hidrógeno	Hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15, 16,16-trimetil-(m-tri- fluorometilfenil)
G-21	1	0		metilo	metilo	Hidrógeno	α	metilo	Hidrógeno	2-metilaminometil-15- epi-16,16-dimetil-17- fenil
G-22	1	1	p- fluoro	metilo	metilo	Hidrógeno	α	metilo	Hidrógeno	2-metilaminometil-15- epi-16,16-dimetil-17- (p-fluorofenil)

30 25 20 15 10 5 1

30 25 20 15 10 5 1

TABLA G (pág. 7)

Ejemplo	g	s	T	L ₁			M ₁		L ₃	Nombre
				R ₃	F ₄	R ₅	OH	L ₂		
G-23	1	1	m-cloro	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16,16-dimetil-17-(m-clorofenil)
G-24	1	1	m-tri-fluoro-metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16,16-dimetil-17-(m-trifluorometilfenil)
G-25	3	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-17-fenil
G-26	3	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-17-(p-fluorofenil)
G-27	3	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-17-(m-clorofenil)
G-28	3	1	m-tri-fluoro-metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-17-(m-trifluorometilfenil)
G-29	3	0		hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-15-metil-17-fenil

30 25 20 15 10 5 1

TABLA G (pág. 8)

Ejem- plo	s	T	L ₁					M ₁	Nombre	
			R ₃	R ₄	R ₅	OH	L ₂			L ₃
G-30	3	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 2a,2b-dihomo-15-metil- 17-(p-fluorofenil)
G-31	3	1	m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 2a,2b-dihomo-15-metil- 17-(m-clorofenil)
G-32	3	1	m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 2a,2b-dihomo-15-metil- 17-(m-trifluorometil- fenil)
G-33	1	0		fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 16,16-difluoro-17- fenil
G-34	1	1	p- fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 16,16-difluoro-17-(p- fluorofenil)
G-35	1	1	m- cloro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi- 16,16-difluoro-17-(m- clorofenil)

30 25 20 15 10 5 1

TABLA G (pág. 9)

Ejem- plo	g	s	T	L ₁			M ₁		L ₂	L ₃	Nombre
				R ₃	R ₄	R ₅	OH	OH			
G-36	1	1	m-tri- fluoro- metilo	fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16, 16-difluoro-17-(m-tri- fluorometilfenil)
G-37	1	0		fluoro	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15- metil-16,16-difluoro- 17-fenil
G-38	1	1	p- fluoro	fluoro	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15- metil-16,16-difluoro-17- (p-fluorofenil)
G-39	1	1	m- cloro	fluoro	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15- metil-16,16-difluoro-17- (m-clorofenil)
G-40	1	1	m-tri- fluoro- metilo	fluoro	fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15- metil-16,16-difluoro-17- (m-trifluorometilfenil)
G-41	1	0		fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15- epi-16,16-difluoro-17- fenil

1

5

10

15

20

25

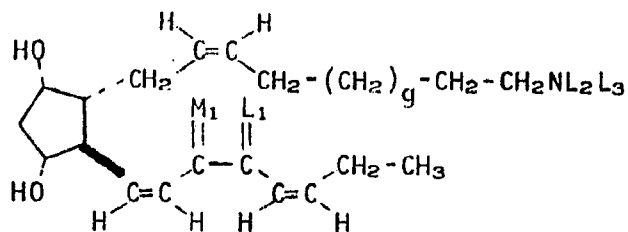
30

TABLE G (pág. 10)

Ejemplo	s	T	M ₁					Nombre		
			L ₁	R ₃	R ₄	R ₅	OH			
G-42	1	1	p-fluoro	fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16,16-difluoro-17-(p-fluorofenil)
G-43	1	1	m-cloro	fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16,16-difluoro-17-(m-clorofenil)
G-44	1	1	m-tri-fluoro-metilo	fluoro	fluoro	fluoro	hidrógeno α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16,16-difluoro-17-(m-fluorometilfenil)

TABLA H

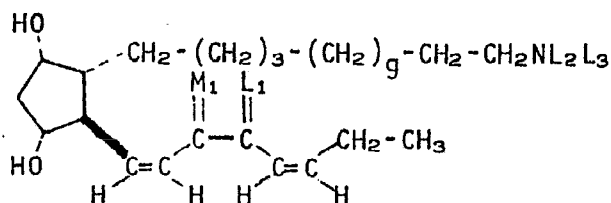
1



5

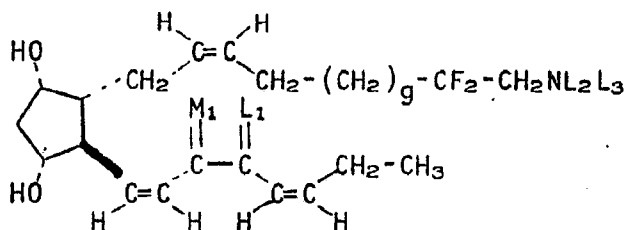
Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-13-PGF_{3α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-13-5,6-dihidro-PGF_{3α}

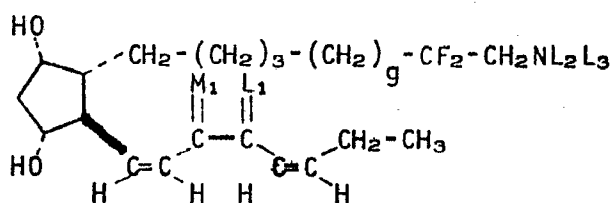
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-cis-13-PGF_{3α}

25

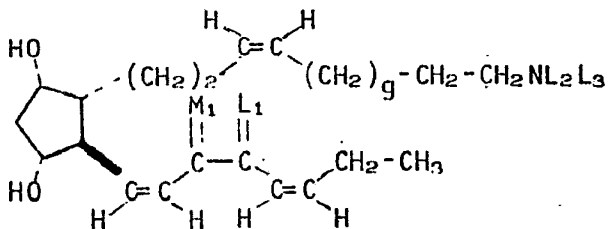


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-cis-13-5,6-dihidro-PGF_{3α}

TABLA H (pág. 2)

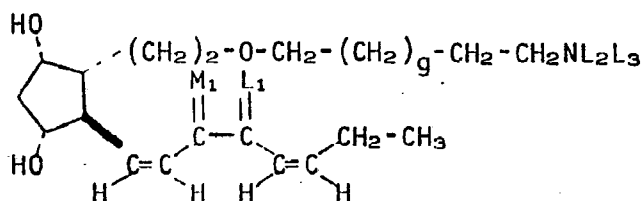
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-cis, cis-4,5,17,18-tetrahidro-cis-13-PGF_{1α}

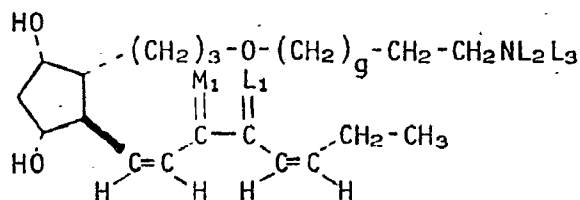
10



15

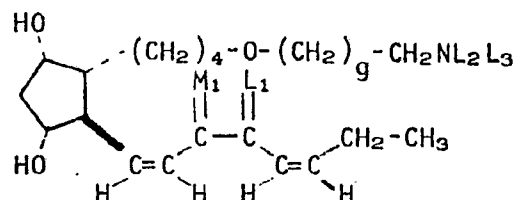
Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-cis-13-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

20



Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-cis-13-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

25



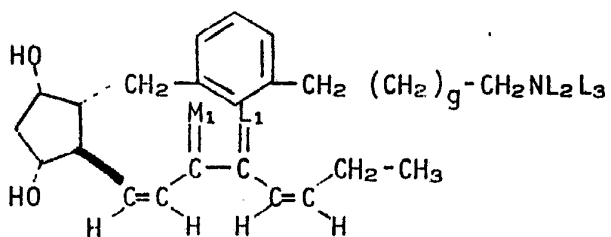
30

Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-cis-13-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

TABLA H (pág. 3)

1

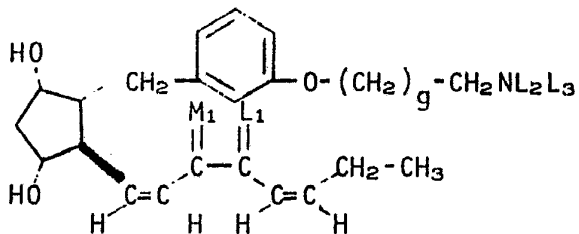
5



Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-cis-13-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

10

15



Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-cis-13-cis-17,18-didehidro-PGF_{1α}

20

25

30

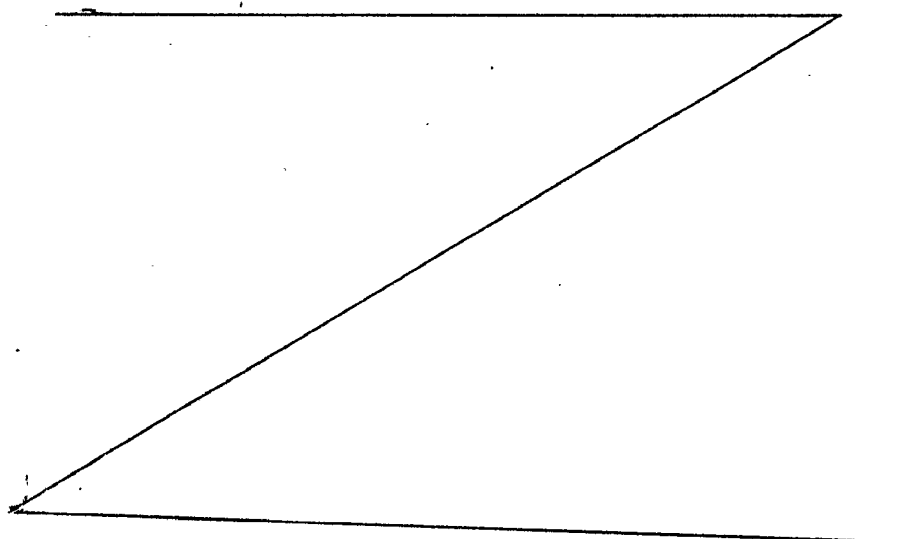


TABLA H (pág. 4)

30 25 20 15 10 5 1

Ejem- plo	g	M ₁					Nombre	
		R ₃	R ₄	R ₅	OH	L ₂		
H-1	1	metilo	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-metil
H-2	1	metilo	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15,16-dimetil
H-3	1	metilo	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16-metil
H-4	1	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16,16-dimetil
H-5	1	metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15,16-16-trimetil
H-6	1	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16,16-dimetil
H-7	1	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16-fluoro
H-8	1	fluoro	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-16-fluoro
H-9	1	fluoro	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16-fluoro
H-10	1	fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-16,16-difluoro

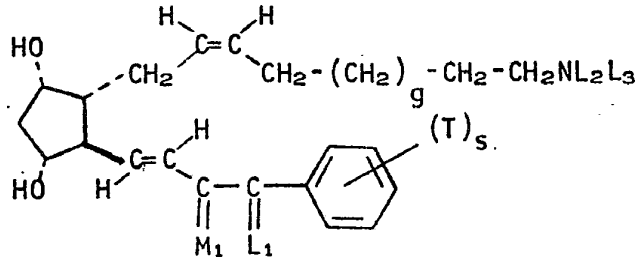
30 25 20 15 10 5 1

TABLA H (pág. 5)

Ejem- plo	L ₁			M ₁			Nombre
	R ₃	R ₄	R ₅	OH	L ₂	L ₃	
H-11	1 fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil-16,16-difluoro
H-12	1 fluoro	fluoro	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-15-epi-16,16-difluoro
H-13	1 hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi
H-14	1 hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-15-metil
H-15	3 hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo
H-16	3 hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-15-metil
H-17	3 metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-16,16-dimetil
H-18	3 metilo	metilo	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-15,16,16-trimetil
H-19	3 fluoro	fluoro	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-16,16-difluoro
H-20	3 fluoro	fluoro	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-epi-2a,2b-dihomo-16,16-difluoro

TABLA I

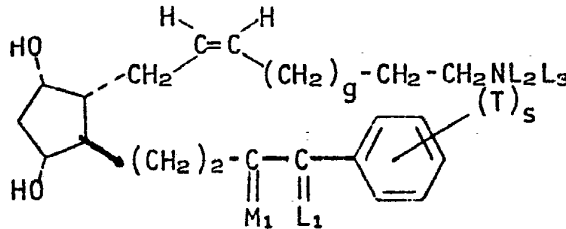
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-PGF_{2α}

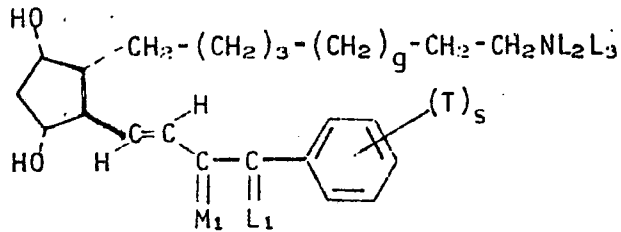
10



15

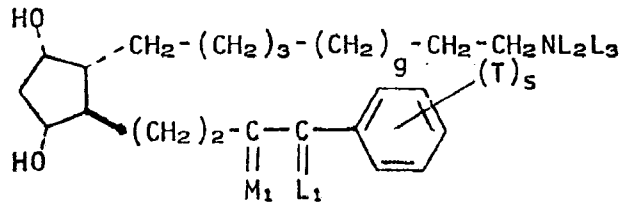
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-PGF_{2α}

20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-PGF_{1α}

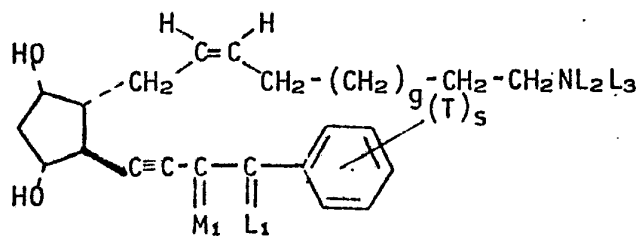


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLE I (pág. 2)

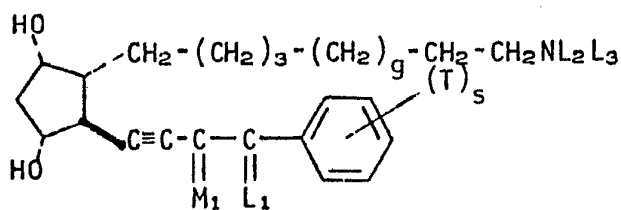
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-PGF_{2α}

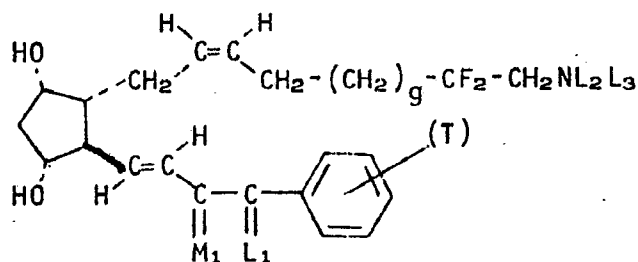
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-PGF_{1α}

20



25

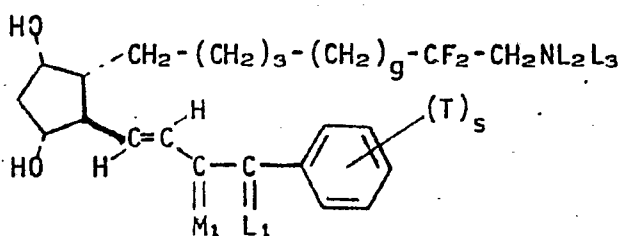
Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-PGF_{2α}

30

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{2α}

TABLA I (pág. 3)

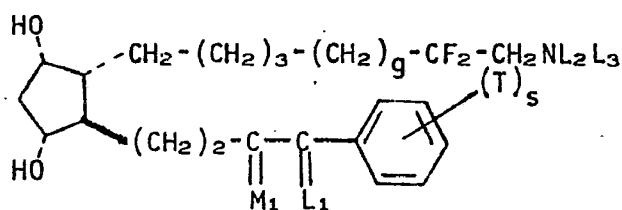
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-PGF_{1α}

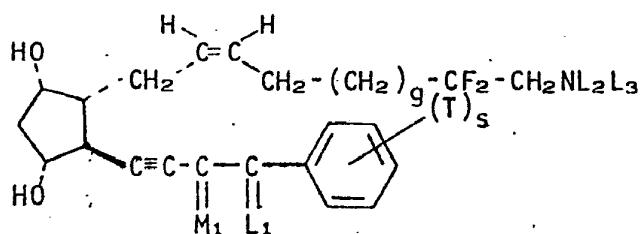
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-2,2-difluoro-13,14-dihidro-PGF_{1α}

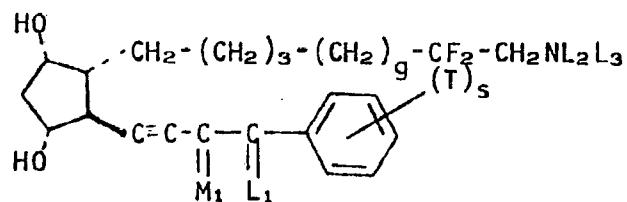
20



25

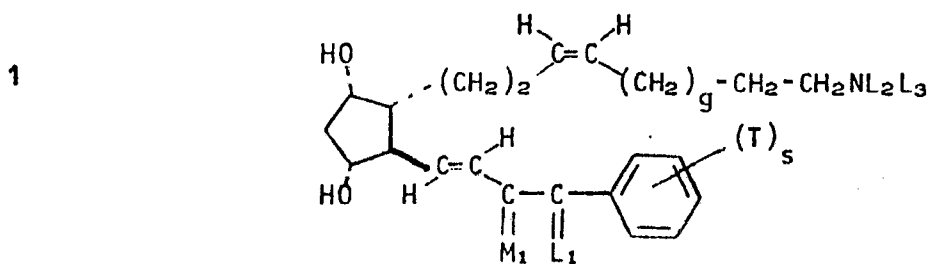
Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-2,2-difluoro-PGF_{2α}

30

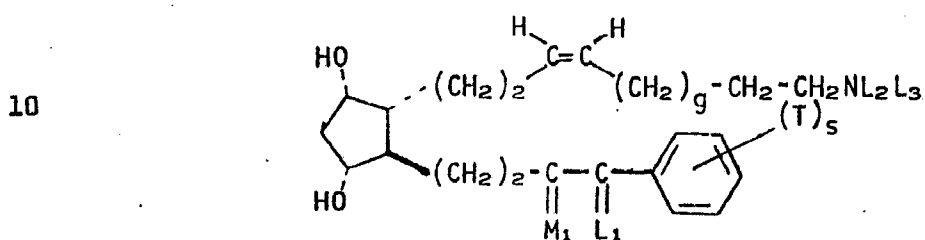


Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-2,2-difluoro-PGF_{1α}

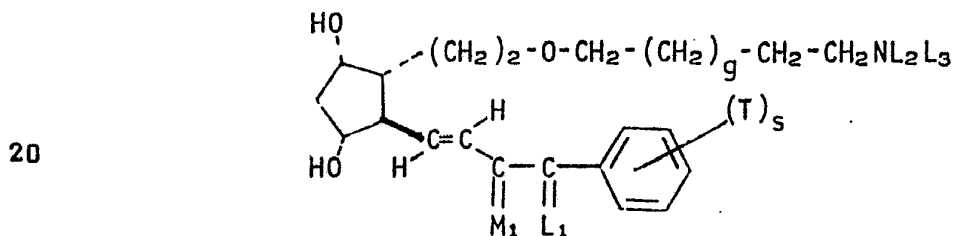
TABLA I (pág. 4)



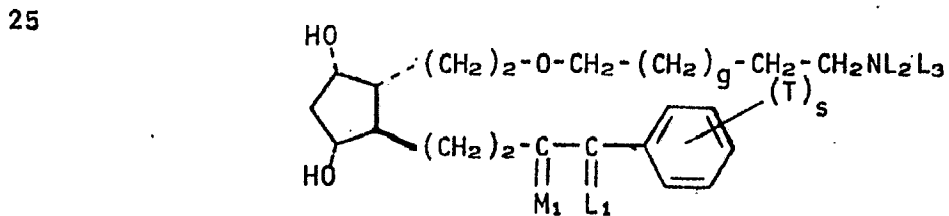
Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-4,5-didehidro-PGF_{1α}



Compuestos tipo 2-decarboxi-cis-4,5-didehidro-13,14-dihidro-PGF_{1α}



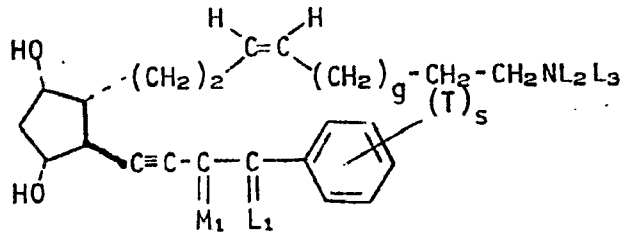
Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-PGF_{1α}



Compuestos tipo 2-decarboxi-5-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA I (pág. 5)

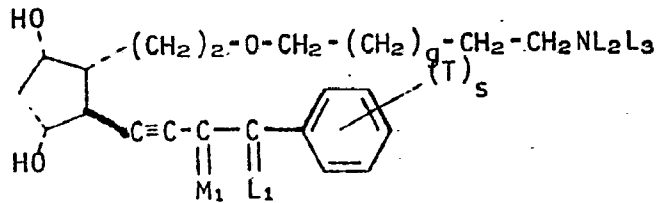
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-cis-4,5-didehidro-PGF_{1α}

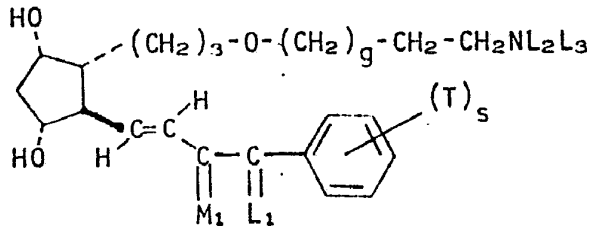
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-5-oxa-PGF_{1α}

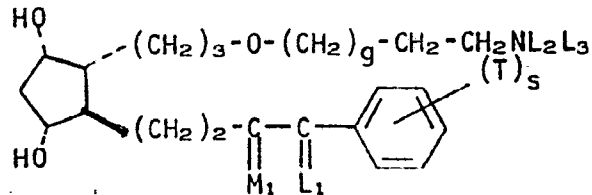
20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-PGF_{1α}

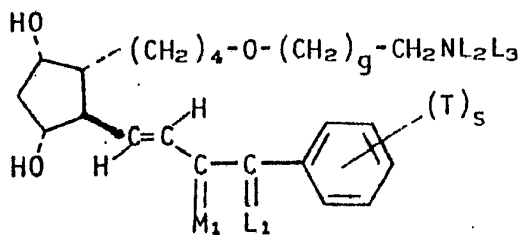
30



Compuestos tipo 2-decarboxi-4-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

TABLA I (pág. 6)

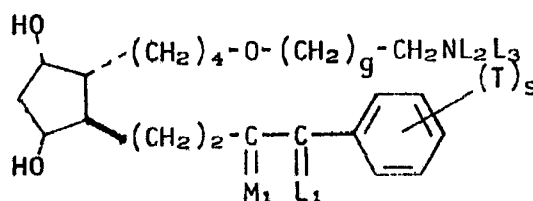
1



5

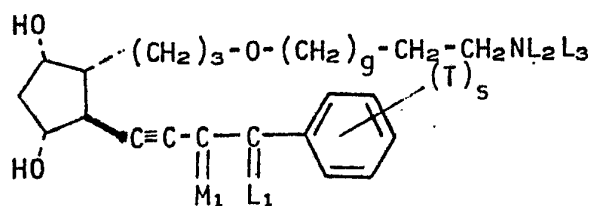
Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-PGF_{1α}

10



Compuestos tipo 2-decarboxi-3-oxa-13,14-dihidro-PGF_{1α}

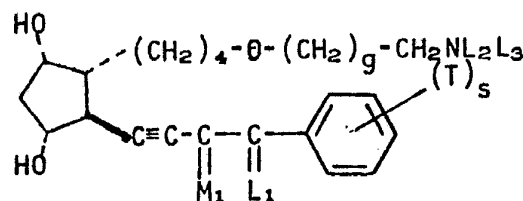
15



20

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-4-oxa-PGF_{1α}

25

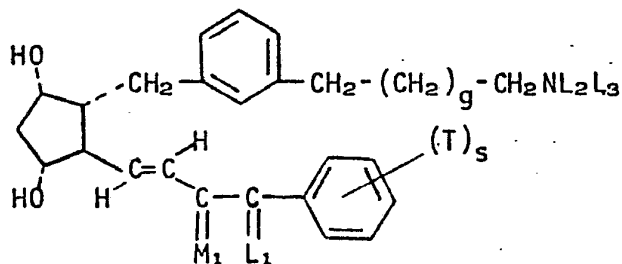


30

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3-oxa-PGF_{1α}

TABLA I (pág. 7)

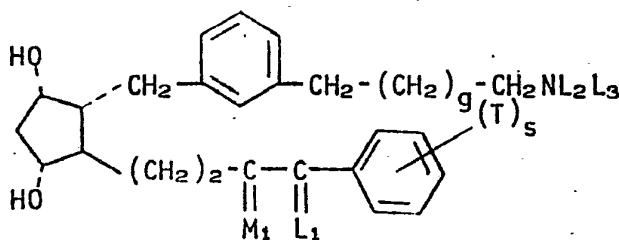
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

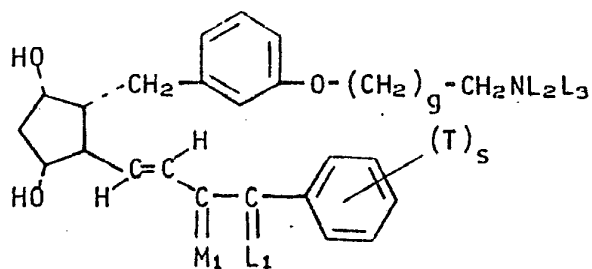
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

20



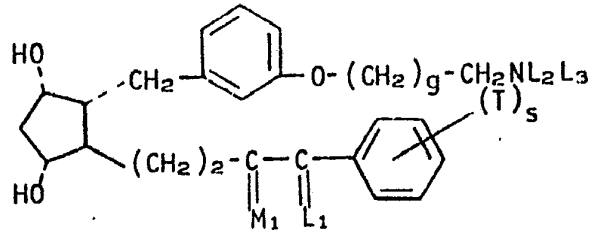
25

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

30

TABLE I (pág. 8)

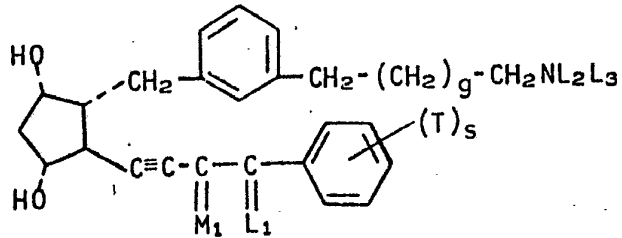
1



5

Compuestos tipo 2-decarboxi-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-dihidro-PGF_{1α}

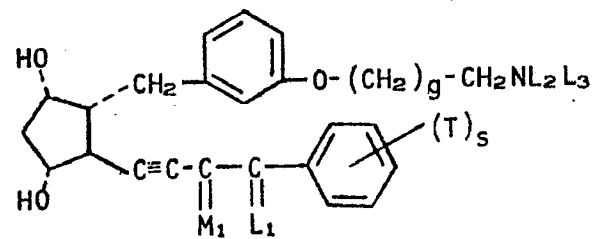
10



15

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

20



25

Compuestos tipo 2-decarboxi-13,14-didehidro-3,7-inter-m-fenilen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF_{1α}

30

30 25 20 15 10 5 1

TABLA I (pág. 9)

Ejem- plo	s	T	M ₁					Nombre	
			R ₃	R ₄	R ₅	OH	L ₂		L ₃
I-1	1	0	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-amino-16-fenil-17, 18,19,20-tetranor
I-2	1	1 p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-(p- fluorofenil)-17,18, 19,20-tetranor
I-3	1	1 m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-(m- clorofenil)-17,18, 19,20-tetranor
I-4	1	1 m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-(m- trifluorometilfenil)- 17,18,19,20-tetranor
I-5	1	0	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15- metil-16-fenil-17,18- 19,20-tetranor
I-6	1	1 p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil- 16-(p-fluorofenil)-17, 18,19,20-tetranor
I-7	1	1 m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil- 16-(m-clorofenil)-17, 18,19,20-tetranor

30 25 20 15 10 5 1

TABLE I (pág. 10)

Ejem- plo	g	s	T	L ₁			M ₁			Nombre
				R ₃	R ₄	R ₅	R ₅	OH	L ₂	
I-8	1	1	m-tri- fluoro metilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-15-metil-16-(m-trifluorometil fenil)
I-9	1	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-fenil-17,18,19,20-tetranor
I-10	1	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-(p-fluorofenil)-17,18,19,20-tetranor
I-11	1	1	m- cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-(m-clorofenil)-17,18,19,20-tetranor
I-12	1	1	m-tri- fluoro- metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16-(m-trifluorometilfenil)-17,18,19,20-tetranor
I-13	1	0		metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-metil-16-fenil-18,19,20-trinor
I-14	1	1	p- fluoro	metilo	metilo	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-16-metil-16-(p-fluorofenil)-18,19,20-trinor

30 25 20 15 10 5 1

TABLA I (pág. 12)

Ejem- plo	g	s	T	L ₁			M ₁		L ₃	Nombre	
				R ₃	R ₄	R ₅	∞OH	L ₂			
I-21	1	0		metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16- metil-16-fenil-18, 19,20-trinor
I-22	1	1	p- fluoro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16- metil-16-(p-fluoro- fenil)-18,19,20-trinor
I-23	1	1	m- cloro	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16- metil-16-(m-clorofenil)- 18,19,20-trinor
I-24	1	1	m-tri- fluoro metilo	metilo	metilo	metilo	hidrógeno	α	metilo	hidrógeno	2-metilaminometil-16- metil-16-(m-trifluoro- metilfenil)-18,19,20- trinor
I-25	3	0		hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b- dihomo-16-fenil-17,18, 19,20-tetranor
I-26	3	1	p- fluoro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b- dihomo-16-(p-fluoro- fenil)-17,18,19,20- tetranor

30 25 20 15 10 5 1

TABLA I (pág. 13)

Ejemplo	g	s	T	M ₁					Nombre	
				R ₃	R ₄	R ₅	OH	L ₂		L ₃
I-27	3	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-16-(m-clorofenil)-17,18,19,20-tetranor
I-28	3	1	m-tri-fluoro-metilo	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-16-(m-trifluorometilfenil)-17,18,19,20-tetranor
I-29	3	0		hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-16-fenil-17,18,19,20-tetranor
I-30	3	1	p-fluoro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-16-(p-fluorofenil)-17,18,19,20-tetranor
I-31	3	1	m-cloro	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-16-(m-clorofenil)-17,18,19,20-tetranor
I-32	3	1	m-tri-fluoro-metilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	α	hidrógeno	hidrógeno	2-aminometil-2a,2b-dihomo-15-metil-16-(m-trifluorometilfenil)-17,18,19,20-tetranor

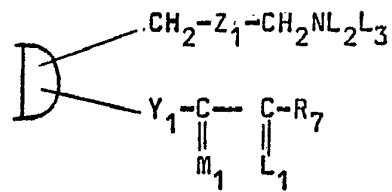
N O T A

5

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

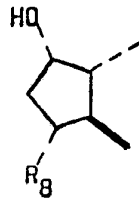
1.- Procedimiento para preparar un análogo de prostaglandina, de la fórmula:

10

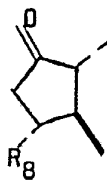


15

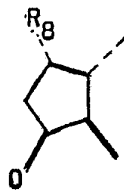
en donde D es



20



25

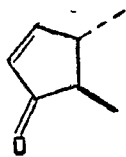


30

1

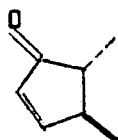
-294-

3237-F



ó,

5

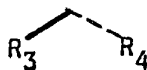


,

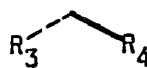
en donde R_8 es hidrógeno o hidroxilo;

en donde L_1 es

10



,



,

15

o una mezcla de



20

y



25

en donde R_3 y R_4 son hidrógeno, metilo o fluoro, siendo iguales o diferentes, con la condición de que uno de R_3 y R_4 es metilo solamente cuando el otro es hidrógeno o metilo;

30

1

5

10

15

20

25

30

en donde L_2 y L_3 son hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, o $-COOR_1$, en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de uno a 12 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive; aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo substituido con uno, 2 ó 3 cloro o alquilo de uno a 3 átomos de carbono inclusive; siendo iguales o diferentes, con la condición de que no mas de uno de L_2 y L_3 sea $-COOR_1$;

en donde M_1 es



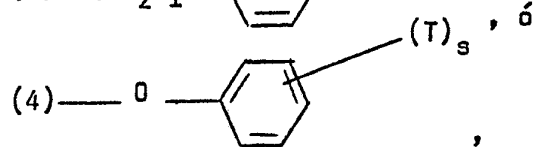
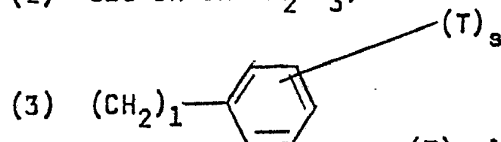
ó



en donde R_5 es hidrógeno o metilo;

en donde R_7 es

- (1) $-(CH_2)_m-CH_3$,
- (2) $cis-CH=CH-CH_2CH_3$,



en donde l es cero a 3 inclusive; en donde m es uno a 5 inclusive, s es cero, uno, 2 ó 3 y T es cloro, fluoro, trifluorometilo, alquilo de uno a 3 átomos de carbono o alcoxi de uno a 3 átomos de carbono, siendo las distintas T

1

iguales o diferentes, con la condición de que no mas de
2 T sean distintas de alquilo;

5

en donde Y_1 es

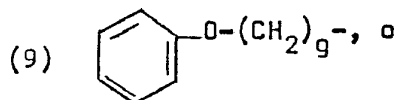
- (1) trans-CH=CH-,
- (2) cis-CH=CH-,
- (3) -CH₂CH₂-, o
- (4) -C≡C-; y

10

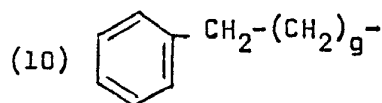
en donde Z_1 es

- (1) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (2) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CF₂-,
- (3) cis-CH₂-CH=CH-(CH₂)_g-CH₂-,
- (4) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CH₂-,
- (5) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂-,
- (6) -CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (7) -(CH₂)₂-O-(CH₂)_g-CH₂-,
- (8) -(CH₂)₃-O-(CH₂)_g-,

15



20

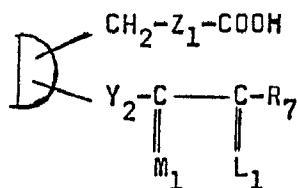


25

en donde g es cero, uno, 2 ó 3; y las sales por adición de
ácido farmacológicamente aceptables del mismo; caracteriza-
do porque consiste en:

30

(1) cetalizar opcionalmente un compuesto de la
fórmula



5

en donde L_1 , M_1 , R_7 , Z_1 y D se definen como anteriormente e Y_2 es trans-CH=CH-, cis-CH=CH-, -CH₂CH₂- ó -CH=C(Hal)-, en donde Hal es cloro o bromo; si y solo si D

10

representa un anillo ciclopentano que contiene carbonilo;
 (2) aminor el producto de reacción de la etapa (1), con lo cual el grupo -COOH se transforma en un grupo -CH₂NL₂L₃;

15

(3) descetalizar opcionalmente el producto de reacción de la etapa (2), si y solo si se practicó la cetalización en la etapa (1);

20

(4) deshidrohalogenar opcionalmente el producto de reacción de la etapa (3) si y solo si Y_2 es -CH=C(Hal)-; y

25

(5) neutralizar opcionalmente con el ácido correspondiente si y solo si se prepara la sal por adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

2.- "Procedimiento para preparar un análogo de prostaglandina".

30

1

5

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de doscientas noventa y ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10

Madrid, a

13 DIC 1976

CARLOS ROEB
P. P.

Fdez Pedro Molinero

15

20

25

30