



ESPAÑA

468353

10 ES	11 NUMERO	10 A2
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	
	30 MAR. 1978	

Concedido el Registro de acuerdo con las disposiciones que figuran en la presente Ley y según el contenido de la solicitud para...

1er. CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
782.858	30.3.77	EE.UU. de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07F	

62 TITULO DE LA INVENCIÓN

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No.460.873 presentada el 19 de Julio de 1.977, por: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS 15-DEOXI-16-HIDROXI-16-SUSTITUIDO-PROSTANOICOS OPTICAMENTE ACTIVOS.

71 SOLICITANTE (S)

AMERICAN CYANAMID COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)

Middleton Brawner Floyd, Jr., Martin Joseph Weiss., Charles Vincent Grudzinskas., Sow-Mei Lai Chem.

73 TITULAR (ES)

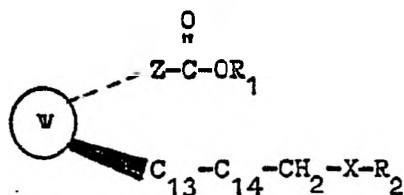
74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

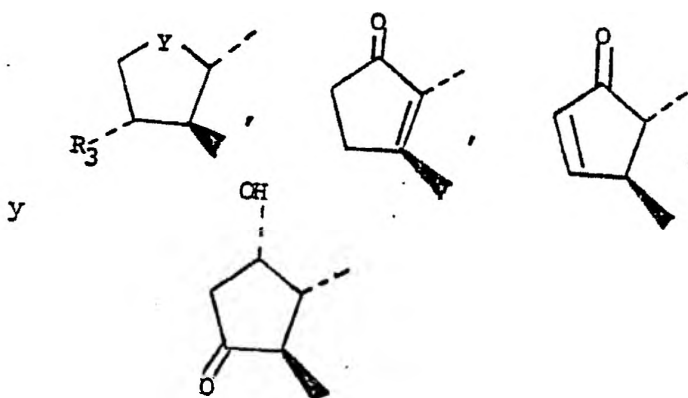
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos ácidos 15-deoxi-16-hidroxi-16-sustituído-protanóicos y sus congéneres, así como para la producción de compuestos intermedios para su preparación.

5 Los nuevos compuestos de esta invención abarcan a los antípodas ópticos, mezclas racémicas y mezclas diastereométricas correspondientes a la siguiente fórmula general, cuya configuración absoluta es la de prostaglandinas naturales de mamíferos.

10 Los compuestos obtenidos por esta invención se pueden representar por la siguiente fórmula general y su imagen de espejo:

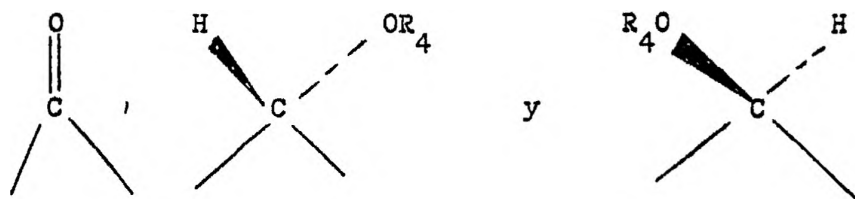


15 o una mezcla racémica de dicha fórmula y la imagen de espejo de la misma, en donde W se elige del grupo consistente en las fórmulas:



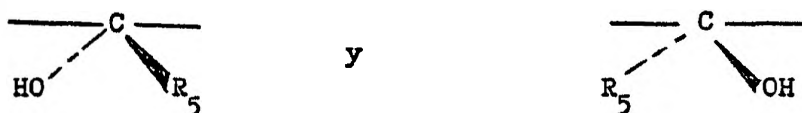
5

R_1 se elige entre hidrógeno y alquilo con 1 a 12 átomos de carbono; R_2 se elige entre alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R_3 se elige del grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, trialquil(C_1-C_3)sililoxi y tetrahidropiran-2-iloxi; Y es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:



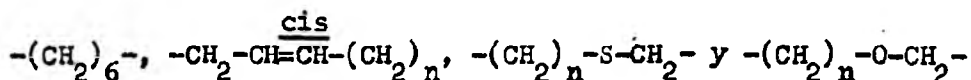
10

en donde R_4 se elige entre hidrógeno y alcanoiloxi con 2 a 6 átomos de carbono; X es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:



15

en donde R_5 se elige entre vinilo y ciclopropilo; Z es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:



20

en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; con la condición de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, W debe incluir un grupo R_3 y dicho grupo R_3 debe ser hidrógeno o hidroxilo; y con la condición adicional de que cuando Z es $-(CH_2)_n-SCH_2-$ y R_3 es hidroxilo, R_2 se elige entre alquilo C_2-C_7 ; y también con la

condición de que cuando W no incluye un grupo R_3 , R_2 se elige del grupo consistente en alquilo con 3 a 7 átomos de carbono; la mitad $-C_{13}-C_{14}-$ es trans-vinileno o etileno; y sus sales catiónicas farmacéuticamente aceptables cuando R_1 es hidrógeno.

5 Sales farmacológicamente aceptables de la fórmula anterior, en la que R_1 es hidrógeno, son aquellas formadas con cationes metálicos, amonio, cationes amina o cationes de amonio cuaternario, todos ellos farmacológicamente aceptables.

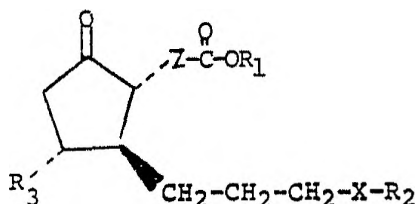
10 Cationes metálicos preferidos son los derivados de los metales alcalinos, por ejemplo litio, sodio y potasio, y aquellos de metales alcalinotérreos, por ejemplo magnesio y calcio, si bien dentro del alcance de esta invención se encuentran también las formas catiónicas de otros metales, por
15 ejemplo aluminio, zinc e hierro.

Cationes amina farmacológicamente aceptables son los derivados de aminas primarias, secundarias o terciarias tales como mono-, di- ó trimetilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina,
20 dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, diciclohexilamina, mono- ó dibencilamina, α - ó β -feniletilamina, etilendiamina, dietilentriamina, y aminas arilifáticas conteniendo hasta 18 átomos de carbono inclusive, así como las aminas heterocíclicas, por ejemplo piperidina, morfolina,
25 pirrolidina, piperazina y sus derivados de alquilo inferior, por ejemplo 1-metilpiperidina, 4-etilmorfolina, 1-isopropilpirrolidina, 2-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, 2-metilpiperidina y similares, así como las aminas que contienen grupos solubilizantes en agua o hidrófilos, por ejemplo
30 mono-, di- ó trietanolamina, etildietanolamina, N-butil-

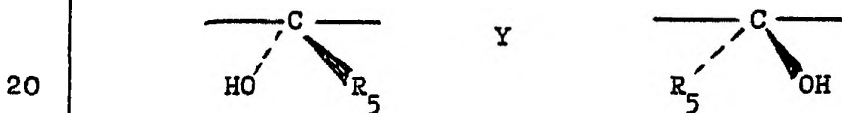
5 etanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propa-
nodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, tris-(hidroxi-metil)amino
metano, N-feniletanolamina, N-(p-terc-amilfenil)dietanolamina,
galactamina, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina,
fenilefrina, epinefrina, procaina y similares.

Ejemplos de cationes de amonio cuaternario
farmacologicamente aceptables son tetrametilamonio, tetra-
etilamonio, benciltrimetilamonio, feniltriethylamonio y simi-
lares.

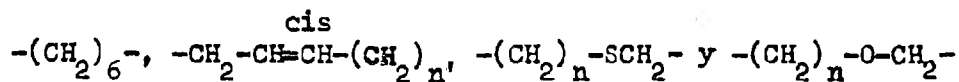
10 La presente invención proporciona un procedimiento
para la preparación de un compuesto opticamente activo de fór-
mula:



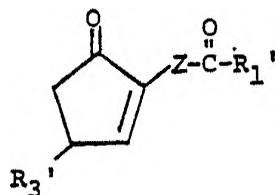
15 en la que R_1 es hidrógeno o alquilo con 1 a 12 átomos de car-
bono; R_2 es alquilo con 2 a 7 átomos de carbono opcionalmente
sustituído con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con
hasta 3 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno, hidroxi, alcanoil
oxi con 2 a 6 átomos de carbono, y alcoxi con 1 a 3 átomos de
carbono; X es una mitad divalente elegida entre:



en donde R_5 es vinilo o ciclopropilo; Z es una mitad divalente
elegida del grupo consistente en las fórmulas:

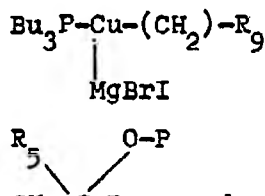


5 en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; con la condición de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, R_3 debe ser hidrógeno o hidroxilo y con la condición adicional de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_3 es hidroxilo, R_2 se elige entre grupos alquilo C_2-C_7 ; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10 en la que R_3' se elige del grupo consistente en hidrógeno, alcaniloxi con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o un oxígeno protegido tal como trialquil(inferior)sililoxi o un tetrahidropiran-2-iloxi, con la condición de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, R_3' debe ser hidrógeno o un oxígeno protegido; R_1' se elige entre alquilo inferior (C_1-C_{12}) o un grupo protector tal como trialquil(inferior)sililo o tetrahidropiran-2-ilo; y Z se define como anteriormente; con un compuesto de fórmula:

15

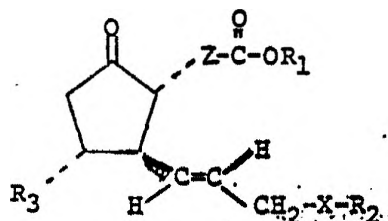


20 en la que R_9 es $-(CH_2)-C-R_2$, en donde Bu_3 es un grupo terc-butilo, y R_2 y R_5 se definen como anteriormente, con la condición de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_3 es hidroxilo, R_2 se elige entre grupos alquilo C_2-C_7 , y P es un grupo protector tal como un grupo trimetilsililo; seguido por separación de los

grupos protectores y resolución.

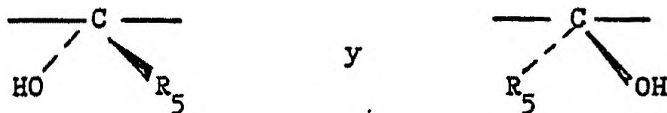
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos opticamente activos de fórmula:

5



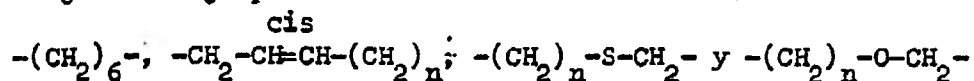
10

en la que R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; R_2 es alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; X es una mitad divalente elegida entre:



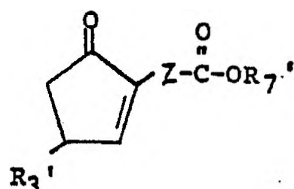
15

en donde R_5 es vinilo o ciclopropilo; Z es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:



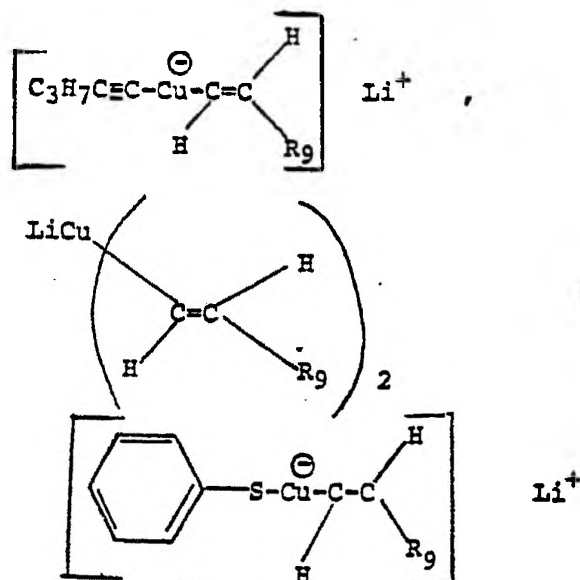
20

en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; con la condición de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, R_3 debe ser hidrógeno o hidroxilo y con la condición de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_3 es hidroxilo, R_2 es alquilo C_2-C_7 ; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



5 en la que R_3' es hidrógeno, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo oxígeno protegido tal como trialquil(inferior)sililoxi o tetrahidropirran-2-iloxi, con la condición de que cuando Z sea $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, R_3' debe ser hidrógeno o un oxígeno protegido; R_1' es alquilo inferior (C_1-C_{12}) o un grupo protector tal como trialquil(inferior)sililo o tetrahidropirran-2-ilo; Z se define como anteriormente; con un compuesto elegido del grupo consistente en las fórmulas:

10

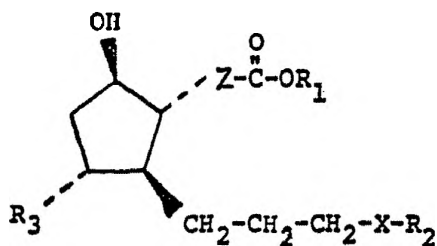


en donde R_9 es $-CH_2-\overset{R_5}{\underset{O-P}{C}}-R_2$, en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente, con la condición de que cuando Z sea

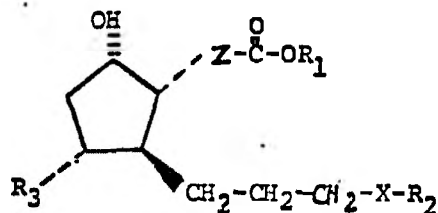
$-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_3' sea un oxígeno protegido, R_2 es alquilo C_2-C_7 , y P es un grupo protector tal como un grupo trimetilsililo; seguido por la separación de los grupos protectores y resolución.

5

La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos ópticamente activos de fórmula:



y

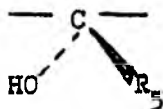


10

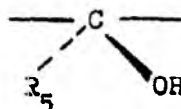
en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, trialquil(C_1-C_3)sililoxi y tetrahidropiran-2-iloxi;

15

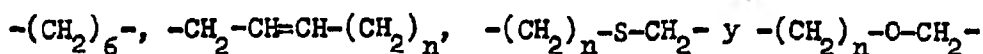
X es una mitad divalente elegida entre las fórmulas:



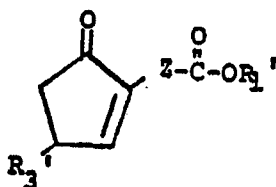
y



en donde R_5 es vinilo o ciclopropilo; Z es una mitad divalente elegida entre las fórmulas:



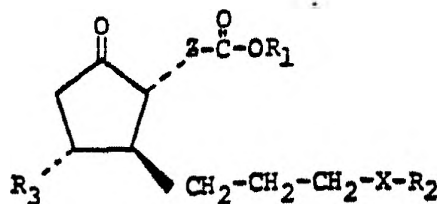
5 en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; con la condición de que cuando Z sea $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, R_3 debe ser hidrógeno o hidroxilo y con la condición de que cuando Z sea $-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_3 sea hidroxilo, R_2 es alquilo C_2-C_7 ; caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de fórmula:



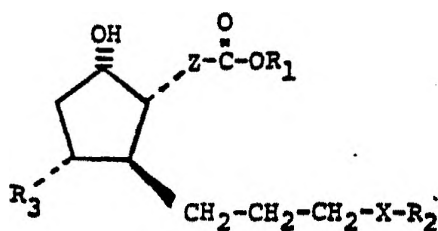
10 en la que R_3' es hidrógeno, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un oxígeno protegido tal como trialquil(inferior)sililoxi o tetrahidropirán-2-iloxi, con la condición de que cuando Z sea $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, R_3' debe ser hidrógeno o un oxígeno protegido; R_1' es alquilo inferior (C_1-C_{12}) o un grupo protector tal como trialquil(inferior)sililo o tetrahidropirán-2-ilo; y Z se define como anteriormente; con un compuesto de fórmula:



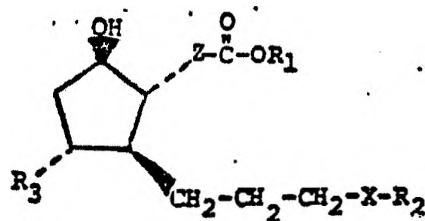
20 en la que R_9 es $-CH_2-\overset{R_5}{\underset{O-P}{C}}-R_2$, Bu_3 es un grupo terc-butilo y R_2 y R_5 se definen como anteriormente, con la condición de que cuando Z sea $-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_3' sea un grupo protector, R_2 es alquilo C_2-C_7 ; y P es un grupo protector tal como trimetilsililo; seguido por separación de los grupos protectores y resolución para proporcionar un compuesto de fórmula:



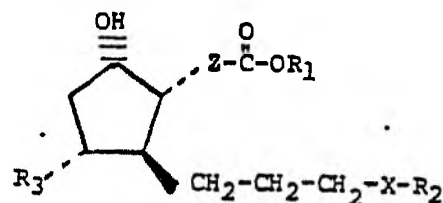
5 en la que R_1 , R_2 , R_3 , X y Z se definen como anteriormente, seguido por tratamiento con un agente reductor carbonílico tal como borohidruro sódico, para proporcionar compuestos de fórmulas:



y

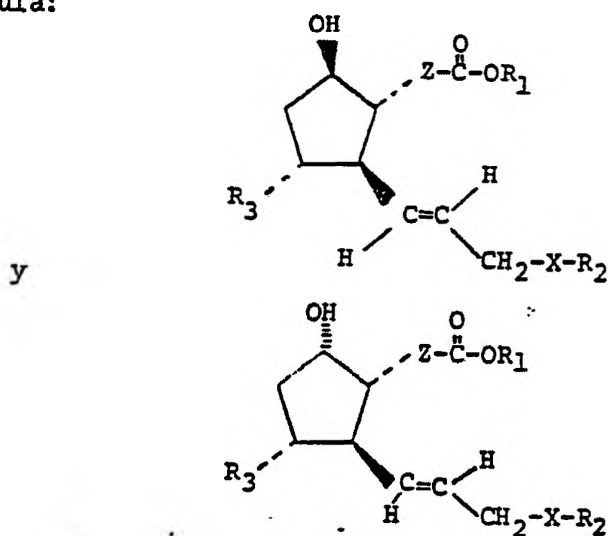


10 en donde R_1 , R_2 , R_3 , X y Z se definen como anteriormente; o tratamiento con un agente reductor estereoselectivo tal como perhidro-9b-borofenilil-hidruro de litio o tris-(I-butyl)-borohidruro de litio para proporcionar un compuesto de fórmula:

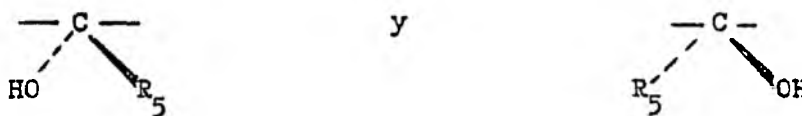


en la que R_1 , R_2 , R_3 , X y Z se definen como anteriormente.

La invención proporciona también un procedimiento para la preparación de los compuestos opticamente activos de fórmula:



5 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno, hidroxilo, alcanciloxi-
 10 de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; X es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:

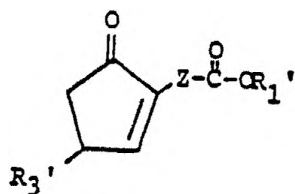


en donde R_5 es vinilo o ciclopropilo; Z es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:

15 $-(CH_2)_6-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y $-(CH_2)_n-O-CH_2-$

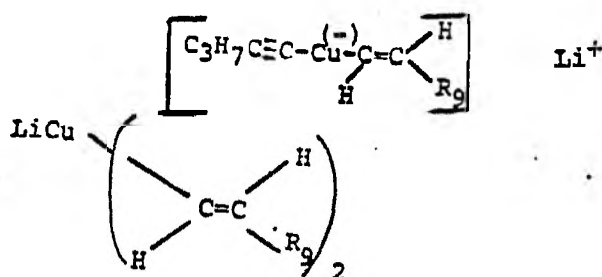
en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; con la condición de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, R_3 debe ser hidrógeno o hi-

droxi y con la condición de que cuando Z es $-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_3 es hidroxilo, R_2 es alquilo C_2-C_7 ; caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de fórmula:

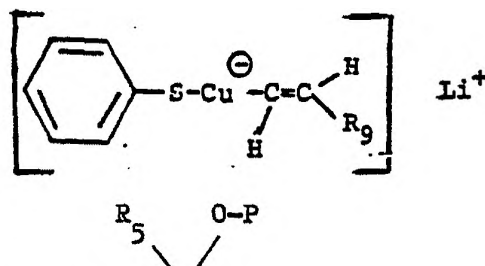


5 en la que R_3' es hidrógeno, alcaniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un oxígeno protegido tal como trialquil(inferior)sililoxi o tetrahidropiran-2-iloxi; con la condición de que cuando Z sea $-(CH_2)_n-S-CH_2-$, R_3' debe ser hidrógeno o un oxígeno protegido; R_1' es alquilo inferior C_1-C_{12} o un grupo protector tal como trialquil (inferior)sililo o tetrahidropiran-2-ilo; y Z se define como anteriormente; con un compuesto elegido entre las fórmulas:

10



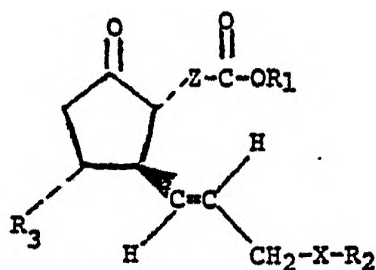
y



en donde R_9 es $-CH_2-C-R_2$, R_2 y R_5 se definen como anteriormen-

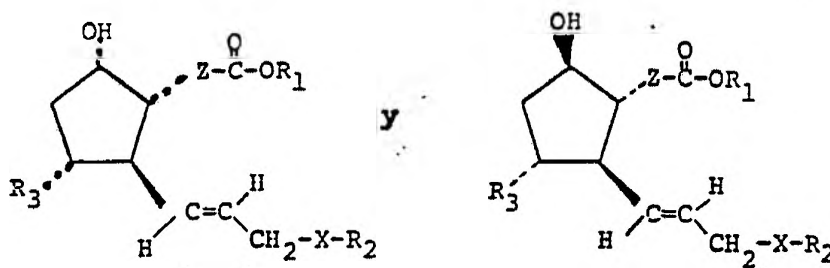
te, con la condición de que cuando Z sea $-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_3' sea un oxígeno protegido, R_2 es alquilo C_2-C_7 ; y P es un grupo protector tal como un grupo trimetilsililo; seguido por separación de los grupos protectores y resolución para proporcionar un compuesto de fórmula:

5



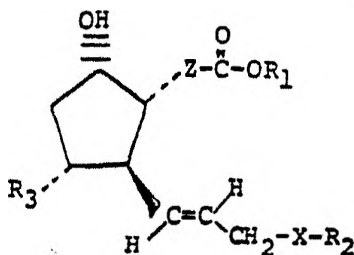
en la que R_1 , R_2 , R_3 , X y Z se definen como anteriormente, seguido por tratamiento con un agente reductor carbonílico, tal como borohidruro sódico, para proporcionar los compuestos de fórmula:

10



en donde R_1 , R_2 , R_3 , X y Z se definen como anteriormente; o tratamiento con un agente reductor estereoselectivo tal como perhidro-9b-borafenalil-hidruro de litio o tris-(I-butyl)boro-hidruro de litio, para proporcionar un compuesto de fórmula:

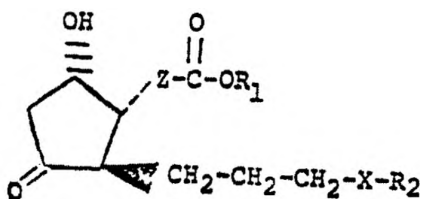
15



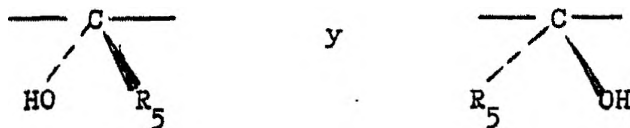
en la que R_1 , R_2 , R_3 , X y Z se definen como anteriormente.

La invención proporciona además un procedimiento para preparar un compuesto opticamente activo de fórmula:

5

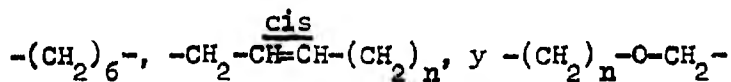


en la que R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; R_2 es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono; X es una mitad divalente elegida entre:

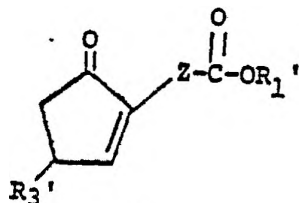


10

en donde R_5 es vinilo o ciclopropilo; Z es una mitad divalente elegida entre las fórmulas:

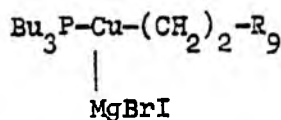


en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de fórmula:



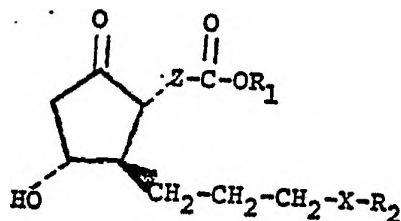
5

en la que R_3' es trialquil(inferior) sililoxi o tetrahidropiran-2-iloxi; R_1' es alquilo inferior C_1-C_{12} o un grupo oxígeno protegido tal como trialquil(inferior) sililo o tetrahidropiran-2-ilo; con un compuesto de fórmula:



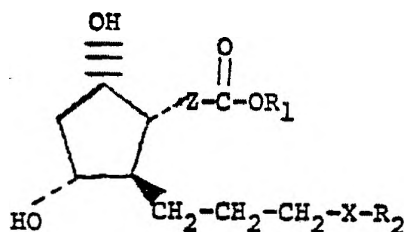
en la que R_9 es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_5)(\text{O}-\text{P})-\text{R}_2$, Bu_3 es un grupo terc-butilo, R_2 y R_5 se definen como anteriormente; y P es un grupo protector tal como trimetilsililo; seguido por hidrólisis y resolución para proporcionar un compuesto de fórmula:

10



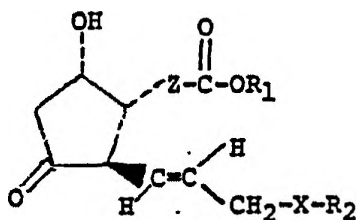
en la que R_1 , R_2 , X y Z se definen como anteriormente; seguido por tratamiento con un agente reductor carbonílico tal como borohidruro sódico, para dar un compuesto de fórmula:

15



en la que R_1 , R_2 , X y Z se definen como anteriormente, seguido por tratamiento con un agente oxidante, tal como reactivo de Jones o clorocromato de piridinio.

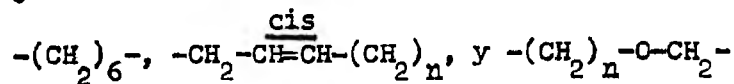
5 La invención proporciona además un procedimiento para preparar un compuesto opticamente activo de fórmula:



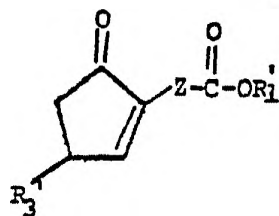
en la que R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; R_2 es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono; X es una mitad divalente elegida entre las fórmulas:



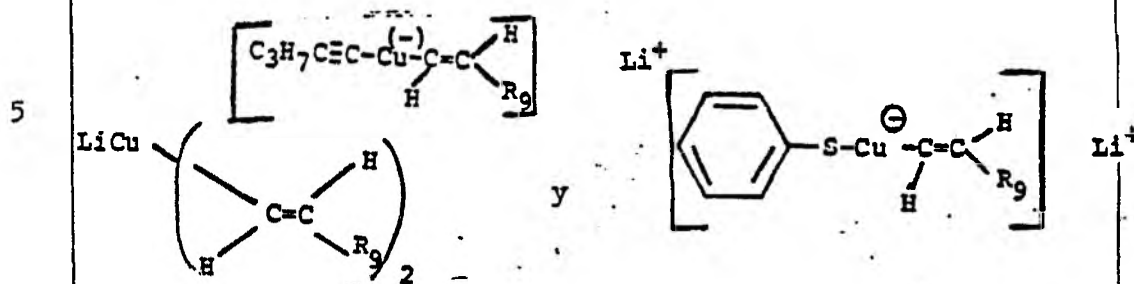
en donde R_5 es vinilo o ciclopropilo; Z es una mitad divalente elegida entre las fórmulas:



15 en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

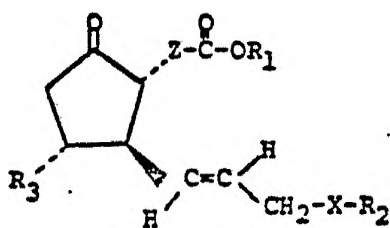


en la que R_3' es trialquil(inferior)sililoxi o tetrahidropi-
ran-2-iloxi; R_1' es alquilo inferior C_1-C_{12} o un grupo oxígeno
protegido tal como trialquil(inferior)sililo o tetrahidropi-
ran-2-ilo; con un compuesto elegido entre las fórmulas:



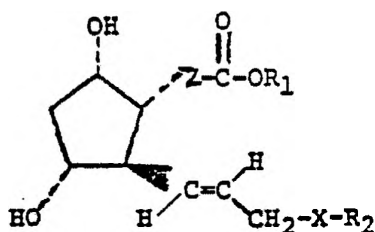
en donde R_9 es $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}_5}{\underset{\text{O-P}}{\text{C}}}-\text{R}_2$, R_2 y R_5 se definen como anterior-
mente y P es un grupo protector tal como trimetilsililo; se-
guido por separación de los grupos protectores y resolución
para proporcionar un compuesto de fórmula:

10



en donde R_1 , R_2 , X y Z se definen como anteriormente y R_3 es
hidroxi; seguido por tratamiento con un agente reductor carbo-
nílico tal como borohidruro sódico, para dar un compuesto de
fórmula:

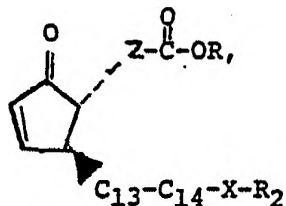
15



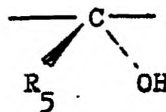
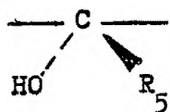
en la que R_1 , R_2 , X y Z se definen como anteriormente, seguido por tratamiento con un agente oxidante, tal como reactivo de Jones o clorocromato de piridinio.

5

Esta invención proporciona además un método para preparar un compuesto opticamente activo de fórmula:

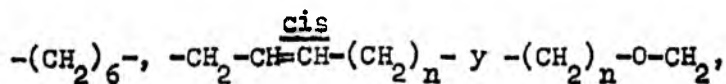


en la que R_1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ; R_2 es alquilo C_3-C_7 ; X es una mitad divalente elegida entre las fórmulas:



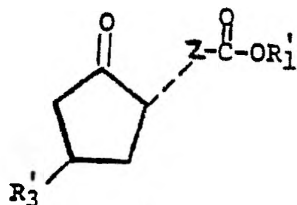
10

en donde R_5 es vinilo o ciclopropilo; Z es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:



en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; la mitad $C_{13}-C_{14}$ es trans-vinileno o etileno; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

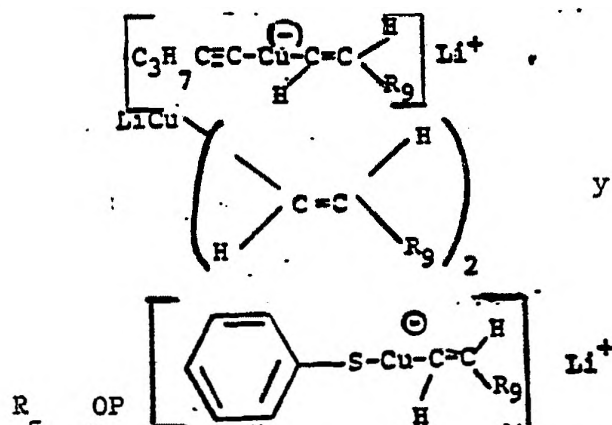
15



en la que R'_3 es alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo oxígeno protegido tal como trialquil(inferior)sililoxi o tetrahidropiran-2-iloxi; R_1' es alquilo inferior C_1-C_{12} o un grupo protector tal como trialquil(inferior)sililo o tetrahidropiran-2-ilo; y Z se define como anteriormente; con:

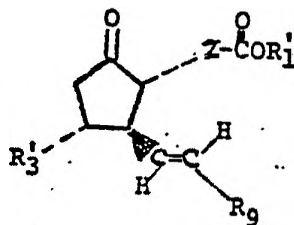
5

(a) un compuesto elegido del grupo consistente en aquellos de fórmulas:



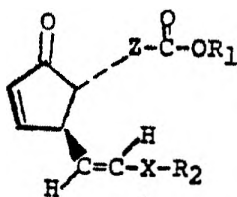
en donde R_9 es $-CH_2-C-R_2$, R_2 y R_5 se definen como anteriormente y P es un grupo protector tal como trimetilsililo, para dar un compuesto de fórmula:

10



en donde R_1' , R_3' , R_9 y Z se definen como anteriormente, seguido por separación de los grupos protectores, deshidratación y resolución, para dar un compuesto de fórmula:

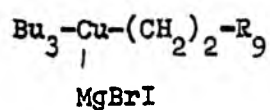
15



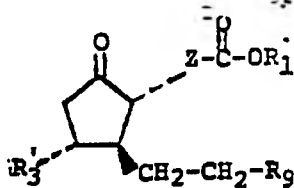
en la que R_2 , X , Z y R_1 se definen como anteriormente; o

(b) reacción de dicha ciclopentenona con un compuesto de fórmula:

5

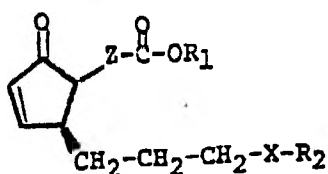


en la que R_9 se define como anteriormente y Bu_3 es un grupo terc-butilo, para dar un compuesto de fórmula:



10

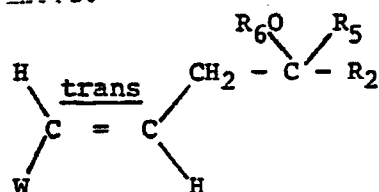
en la que R_1' , R_3' , R_9 y Z se definen como anteriormente, seguido por separación de los grupos protectores, deshidratación y resolución, para dar un compuesto de fórmula:



en la que Z , R_1 , X y R_2 se definen como anteriormente.

Esta invención proporciona además los siguientes compuestos de yodo y trialquilestannilo representados por la siguiente fórmula general, útiles como precursores a los reactivos de litio-cuprato sustituidos anteriormente descritos:

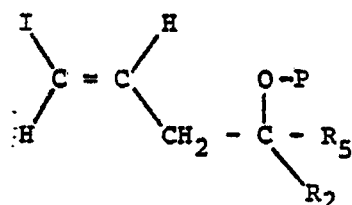
5



en donde R₂ es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R₅ es vinilo o ciclopropilo; R₆ es hidrógeno o trialquil(inferior)sililo; y W es yodo o tri-n-butyl-estannilo.

10

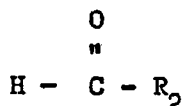
Se proporciona también un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula:



caracterizado porque comprende:

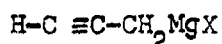
15

a) reaccionar un compuesto de fórmula:

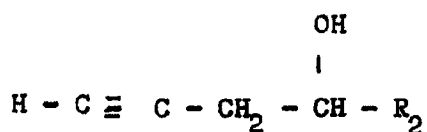


en la que R₂ es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; con un compuesto de fórmula:

20



en donde X es un halógeno, para proporcionar un compuesto de fórmula:

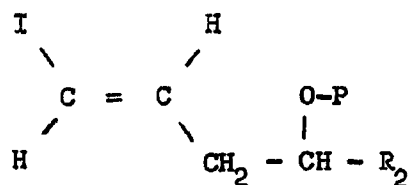


en la que R₂ se define como anteriormente; y

5 b) proteger el grupo hidroxilo, tal como mediante conversión de dicho compuesto a su éter de trimetilsililo; seguido por

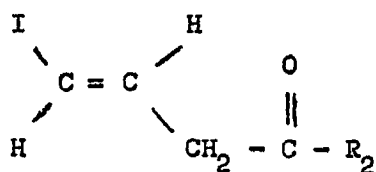
 c) tratamiento del compuesto protegido en solución con disiamilborano y a continuación con trimetilamina anhidra; y

10 d) mezcla de la solución del compuesto protegido y tratado con disiamilborano y óxido de trimetilamina anhidro, con una solución básica de yodo, para proporcionar un compuesto de fórmula:



15 en la que P es un grupo protector tal como trimetilsililo, seguido por

 e) separación del grupo protector y oxidación para proporcionar un compuesto de fórmula:



20 en la que R₂ se define como anteriormente; y

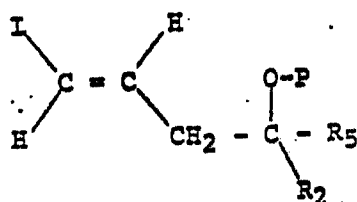
 f) tratamiento de dicho compuesto con un resctivo

de grignard de fórmula:



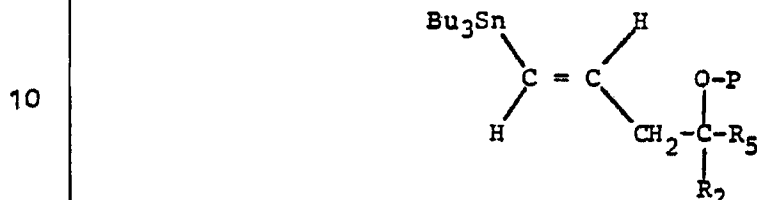
en donde R_5 se elige entre vinilo y ciclopropilo; seguido por

5 g) introducción de un grupo protector, tal como trimetilsililo, para proporcionar un compuesto de fórmula:



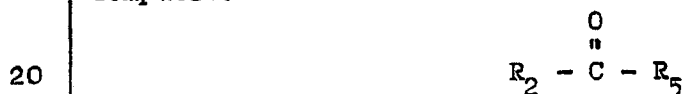
en la que P, R_2 y R_5 se definen como anteriormente.

La presente invención proporciona también un método para la preparación de compuestos de fórmula:



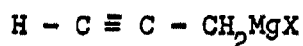
en la que R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R_5 es vinilo o ciclopropilo; caracterizado porque comprende:

15 a) tratar los ácidos carboxílicos de fórmulas: $R_5\text{COOH}$ y $R_2\text{COOH}$ en donde R_2 se define como anteriormente, con compuestos de organolitio de fórmula: $R_2\text{Li}$ y $R_5\text{Li}$ en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente; para proporcionar un compuesto de fórmula:



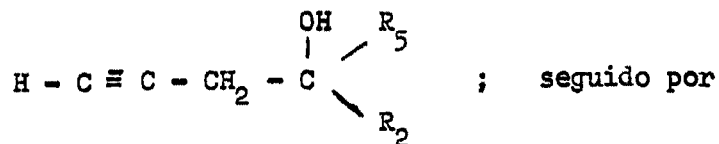
en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente, seguido por:

b) reacción con un compuesto de fórmula:



en donde X es un halógeno, para proporcionar un compuesto de fórmula:

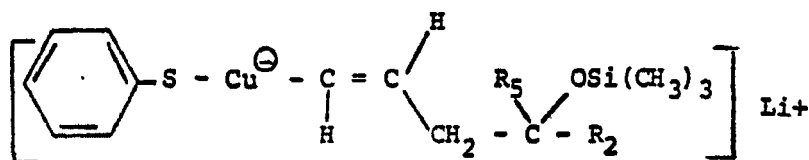
5



c) tratamiento con clorotrimetilsilano e hidru-
ro de tri-N-butilestannilo, en presencia de azabisobutil-
nitrilo.

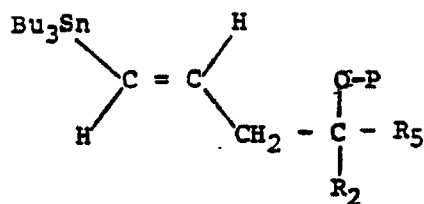
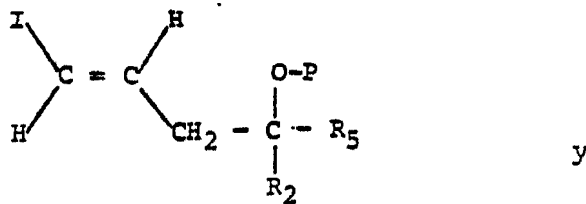
10

La presente invención proporciona además un
método para la preparación del intermediario de fórmula:



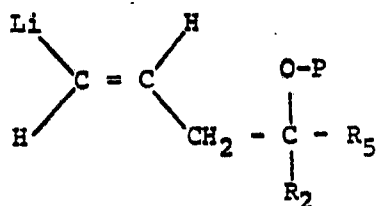
15

en la que R₂ es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, opcional-
mente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos
con hasta 3 átomos de carbono; R₅ es vinilo o ciclopropilo;
caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto
elegido del grupo consistente en:



en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente y P es un grupo protector tal como trimetilsililo; con un alquil-litio elegido entre n-butil-litio y t-butil-litio, para proporcionar un compuesto de fórmula:

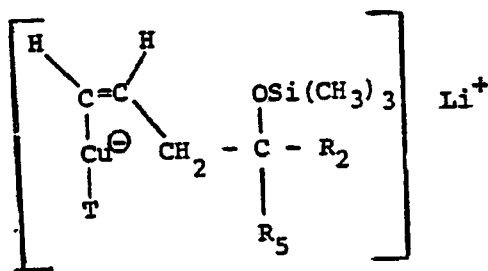
5



en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente y P es un grupo protector tal como trimetilsililo; seguido por reacción con tiofenóxido cuproso y complejo de yoduro de cobre (I)-tributilfosfonio.

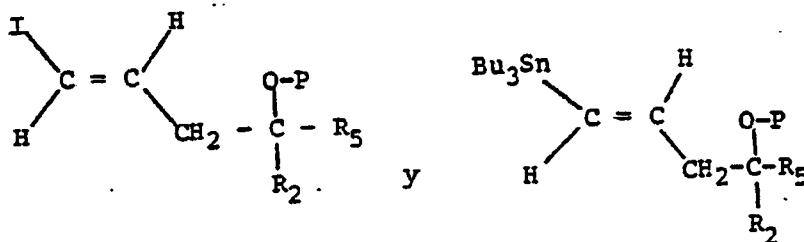
10

Se proporciona también un método para la preparación del intermediario de fórmula:



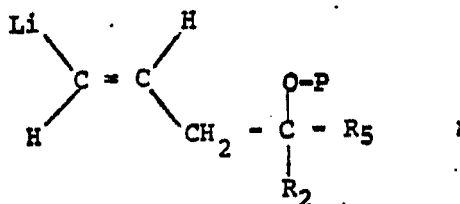
15

en la que T es una mitad alquino; R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R_5 es vinilo o ciclopropilo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto elegido del grupo consistente en:



en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente y P es un grupo protector tal como trimetilsililo, con un alquil-litio elegido del grupo consistente en n-butil-litio y t-butil-litio, para proporcionar un compuesto de fórmula:

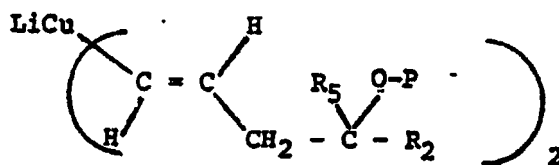
5



en donde R_2 , R_5 y P se definen como anteriormente, seguido por tratamiento con cobre (I)-1-alkino.

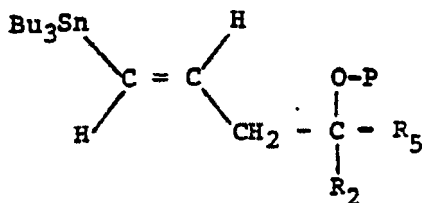
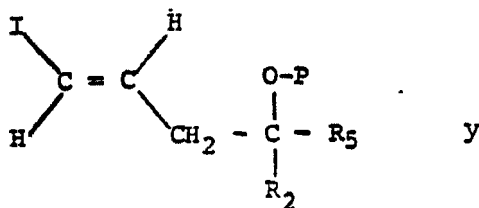
La presente invención proporciona además un método para la preparación de un intermediario de fórmula:

10



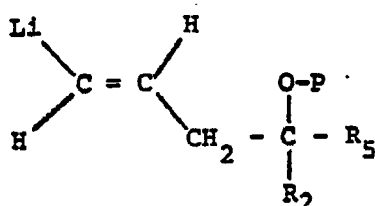
en la que R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R_5 es vinilo o ciclopropilo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto elegido del grupo consistente en:

15



en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente y P es un grupo protector tal como trimetilsililo; con un alquil-litio elegido entre n-butil-litio y t-butil-litio, para proporcionar un compuesto de fórmula:

5



en la que R_2 , R_5 y P se definen como anteriormente; seguido por tratamiento con el complejo de yoduro de cobre (I)-tributilfosfina.

10

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención se administran de varias formas para diversas finalidades, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, oralmente, intravaginalmente, rectalmente, bucalmente, sublingualmente, localmente y en forma de implantos estériles para acción prolongada.

15

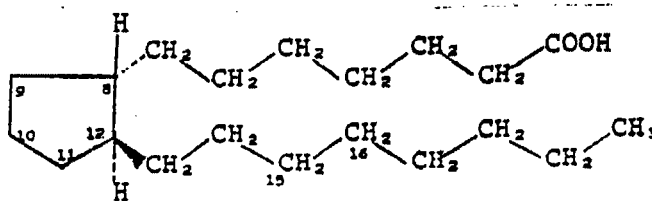
Para inyección o infusión intravenosa, se prefieren las soluciones acuosas isotónicas estériles. Para esta finalidad, es preferible, a causa de una mayor solubilidad en agua, que R_1 sea hidrógeno o un catión farmacológicamente aceptable. Para inyección subcutánea o intramuscular,

20

se utilizan soluciones o suspensiones estériles del ácido,

sal o éster en medios acuosos o no acuosos. Las tabletas, cápsulas y preparados líquidos tales como jarabes, elixires y soluciones simples, con los vehículos farmacéuticos usuales, se utilizan para administración oral o sublingual. Para administración rectal o vaginal, se emplean los supositorios preparados de forma conocida en la técnica. Para los implantes en tejidos, se emplea una tableta estéril o cápsula de caucho de silicona u otro objeto que contenga la sustancia activa o que esté impregnado con la misma. En ocasiones puede ser ventajoso administrar los compuestos de esta invención como compuestos clatrato con sustancias tales como α -ciclodextrina.

Las prostaglandinas constituyen una familia de compuestos estrechamente relacionados que han sido obtenidos a partir de diversos tejidos animales y que estimulan el músculo liso, la presión sanguínea arterial baja, la movilización antagonizada inducida por epinefrina de ácidos grasos libres y tienen otros efectos farmacológicos y autofarmacológicos en mamíferos. Véase Bergstrom, et al., J. Biol. Chem., 238, 3555 (1963) y Horton, Experientia, 21, 113 (1965) y referencias allí citadas. Todas las denominadas prostaglandinas naturales son derivados del ácido prostanóico:

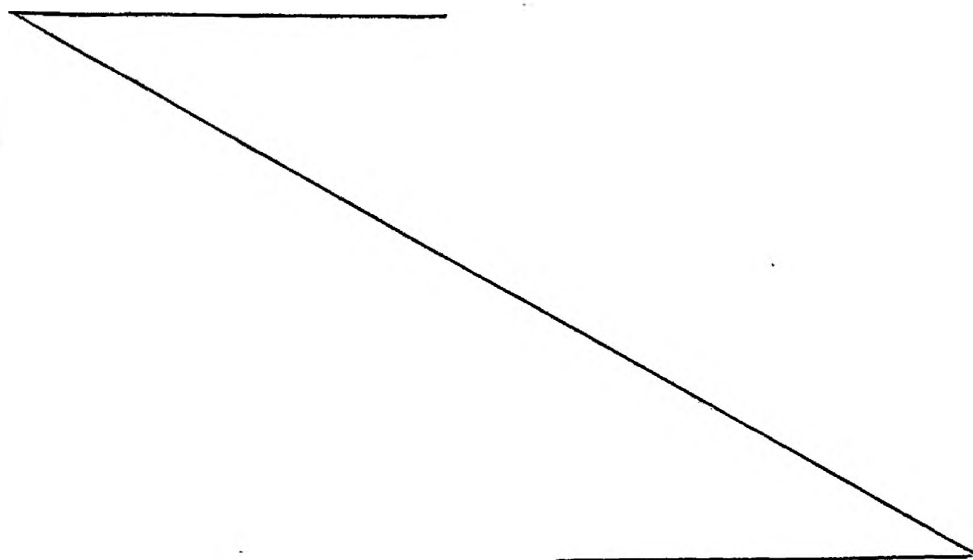


Los átomos de hidrógeno unidos a C-8 y C-12 están en configuración trans. Las prostaglandinas naturales

representan solo uno de los posibles isómeros ópticos. Los compuestos de esta invención incluyen todos los posibles isómeros ópticos y racematos.

5 La configuración de sustituyentes sobre la molécula de prostaglandina está proyectada para encontrarse en la configuración α en el caso de que se encuentren por debajo del plano de la molécula como anteriormente se ha dibujado y se designan con un enlace --- . Aquellos sustituyentes que se encuentran por encima del plano de la molécula como se ha
10 dibujado anteriormente son designados como β y están representados por un enlace \blacktriangleright .

Los nuevos compuestos de la invención se pueden preparar mediante un nuevo procedimiento de adición conjugada 1,4, que implica el tratamiento de la ciclopentenona (15) bloqueada con éter con un reactivo de cuprato de litio tal como (13) preparado como se ilustra en el diagrama de flujos A, en donde R_2, R_3, R_4, R_5, W y n se definen como anteriormente. R'_1 es alquilo inferior (C_1-C_{12}) o trialquil(inferior)sililo o tetrahidropiran-2-ilo y R'_3 es hidrógeno, trialquil(inferior)sililoxi o tetrahidropiran-2-iloxi.
15
20



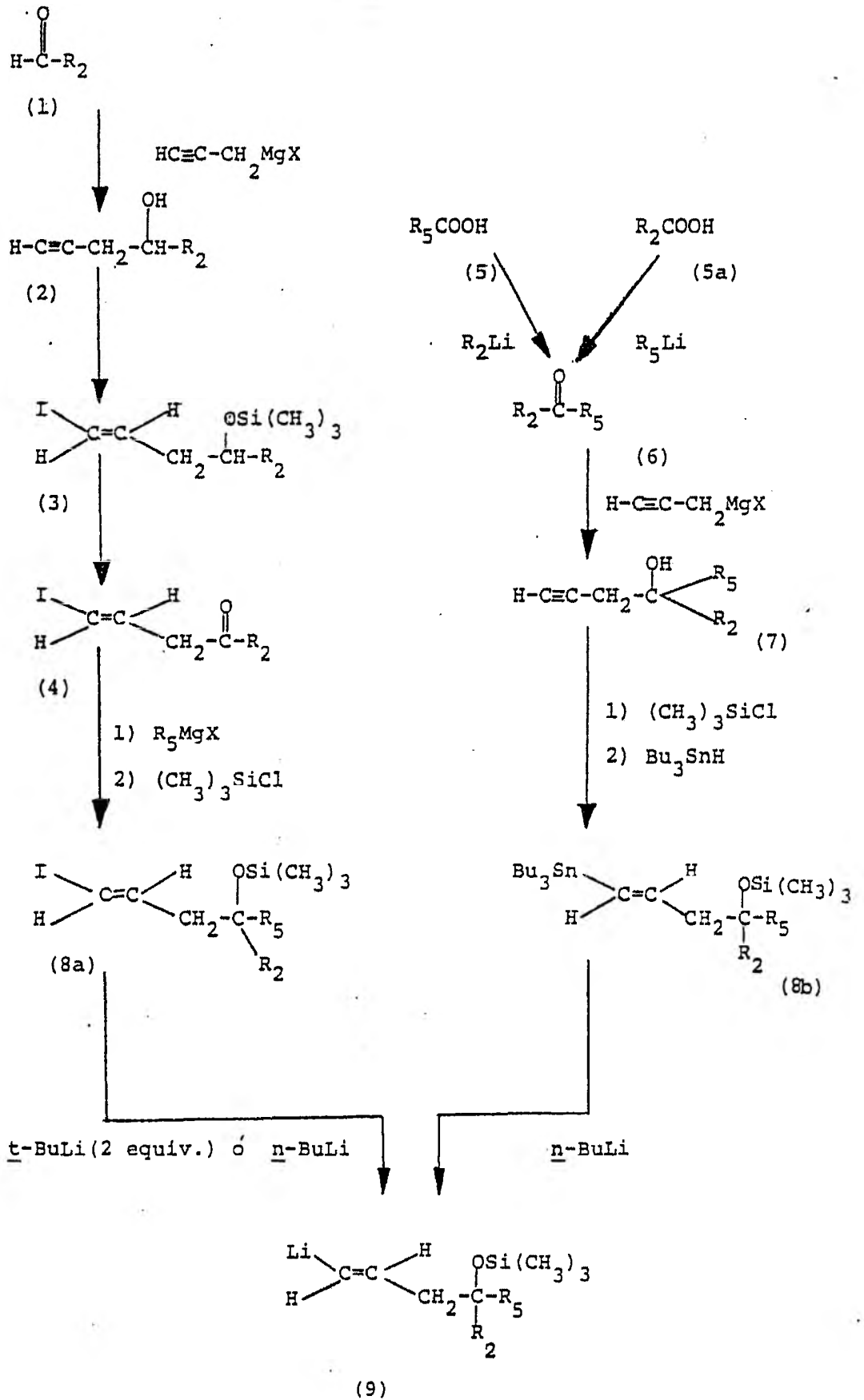
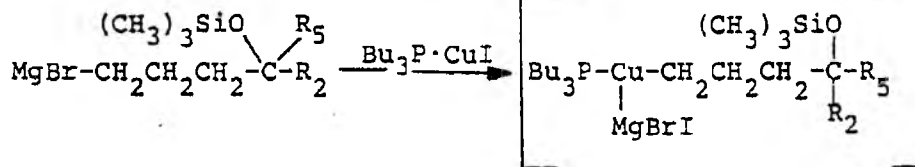


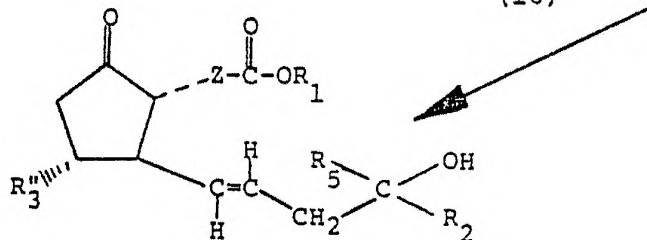
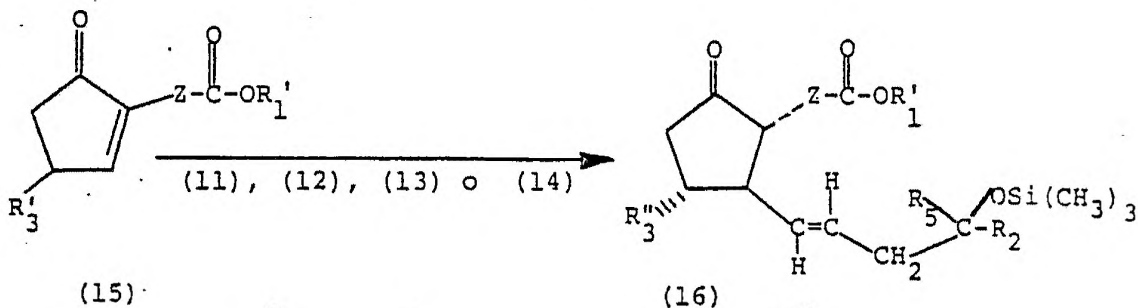
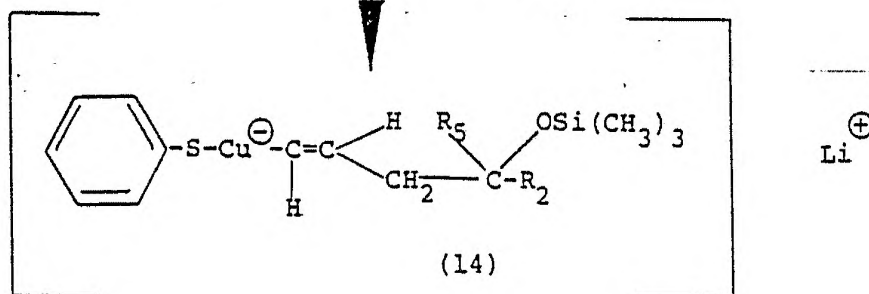
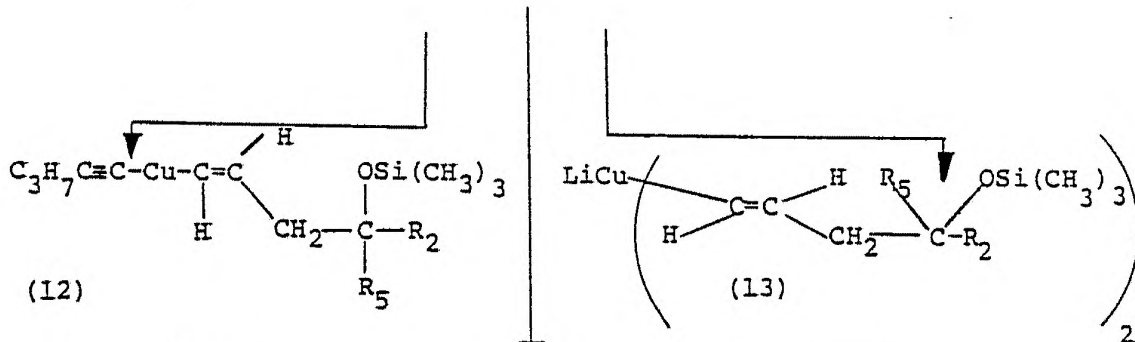
DIAGRAMA DE FLUJOS A (Continuación)



(10)

(11)

(9)



De acuerdo con el procedimiento indicado en el diagrama de flujos A, se trata un aldehido (1) con haluro propargílico de magnesio para formar el alcohol homopropargílico (2) el cual se convierte a su éter de trimetilsililo del modo usual. El derivado sililado se trata entonces con disiamilborano (preparado in situ en solución de tetrahydrofurano a la temperatura del baño de hielo a partir de 2-metil-2-butenol, borohidruro sódico y éterato de trifluoruro de boro) y a continuación con óxido de trimetilamina anhidro. La solución resultante y una solución de yodo en tetrahydrofurano, se añaden a continuación simultáneamente a una solución acuosa de hidróxido sódico, para dar el 1-yodo-4-trimetilsililoxi-trans-1-alqueno (3).

El grupo trimetilsilil-protector se separa con un ácido suave y el alcohol de yoduro de vinilo resultante se oxida con clorocromato de piridinio para formar el 1-yodo-4-oxo-trans-1-alqueno (4), el cual y tras tratamiento con un reactivo de Grignard (R_5MgX) proporciona el 1-yodo-4-hidroxi-trans-1-alqueno, el cual es sililado del modo usual para proporcionar el éter silílico (8a).

Un método más preferido para la preparación del intermediario vinyl-litio (9) se describe también en el diagrama de flujos A. El tratamiento del ácido carboxílico requerido (5 ó 5a) con el reactivo de organolitio adecuado (R_2Li ó R_5Li respectivamente) proporciona la correspondiente cetona (6) la cual y tras tratamiento con haluro propargílico de magnesio proporciona el alcohol homopropargílico (7) el cual se convierte al derivado trans-vinilestannilo por tratamiento secuencial con clorotrimetilsilano e hidruro de tri-n-butylestannilo en presencia de azobisisobutirilnitrilo. El tra

tamiento del reactivo vinilestannilo (8b) con n-butillitio a una temperatura de -10 a -78°C genera el reactivo vinillitio (9).

5 El tratamiento de (8a) a baja temperatura, preferiblemente -30°C a -78°C en un disolvente inerte, por ejemplo hexano, éter o tolueno, con un alquil-litio, por ejemplo n-butil-litio a t-butil-litio (dos equivalentes) proporciona el reactivo trans-1-alquenil-litio (9). En el caso del vinilestannilo (8b) se prefiere el empleo de n-butil-litio para
10 la generación del reactivo vinil-litio.

15 Para la preparación del cuprato de litio asimétrico (12) o similar, se añade una solución de un equivalente molar de cobre (I)-1-alquino, preferiblemente cobre(I)-1-pentino en tributilfosfina anhidra o HMPTA, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares en éter, a un equivalente molar de la mencionada solución de vinil-litio enfriada a unos -78°C. Después de 1 hora aproximadamente a esta temperatura, se añade un equivalente molar de la ciclopentenona (15) requerida. Después de varias horas a -30°C hasta -70°C, la mezcla de
20 reacción se enfría con solución acuosa de cloruro amónico y el producto bloqueado (16) se aísla del modo usual. Igualmente, es posible efectuar la adición 1,4-conjugada con el cuprato de litio asimétrico (14) derivado del vinil-litio (9) y tiofenóxido cuproso. Una solución de vinil-litio (9) en éter a
25 -78°C, se hace reaccionar con una cantidad equimolar de un reactivo preparado con mezcla, en éter a una temperatura de 0 a -78°C, de cantidades equimolares de tiofenóxido cuproso y complejo de yoduro de cobre (I)-tributilfosfonio. Después de unos 30 minutos a esta temperatura, el cuprato de litio
30 (14) se trata con la ciclopentenona (15) requerida como ante-

riormente se ha descrito para la adición conjugada con cuprato de 1-alquinil-litio (12).

5 Para la preparación del cuprato de litio simétrico (13), se añade un equivalente molar del complejo de yoduro de cobre (I)-tributilfosfina, disuelto en éter anhidro, a unos -78°C , a dos equivalentes molares de la solución de yoduro de vinilo (9) en hexano, enfriado a -78°C . Después de 1 hora aproximadamente a esta temperatura, el cuprato de litio (13) se trata con la ciclopentenona (15) requerida como anteriormente se ha descrito para la adición conjugada con el cuprato de 1-alquinil-litio (12).

10 Los procedimientos para la adición conjugada implicando reactivos de organocobre, son bien conocidos en la técnica, véase por ejemplo C. J. Sih, et al., J. Amer. Chem. Soc., 97, 865 (1975).

15 En aquellos casos en donde R'_1 es trimetilsililoxi en ciclopentenona (15), la adición conjugada se lleva a cabo a una temperatura de -78 a -40°C . La reacción se enfría por adición de una solución en éter de ácido acético. La separación de los grupos bloqueantes se efectúa entonces en la forma descrita en la referencia anterior, para proporcionar el producto (16a) en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente y R''_3 es hidrógeno o hidroxilo.

25 Por lo que se puede ver, parece ser que la función $-\text{CH}^{\dagger}=\text{CH}-$ introducida por el proceso cuprato ocupa una posición trans con respecto a la función 11-oxi. Similarmente, se puede llegar a la conclusión de que en el producto (16) las dos cadenas laterales unidas a C_8 y C_{12} son trans entre sí. Sin embargo, no se puede asegurar esta relación configuracional en el producto ya que se obtiene directamente

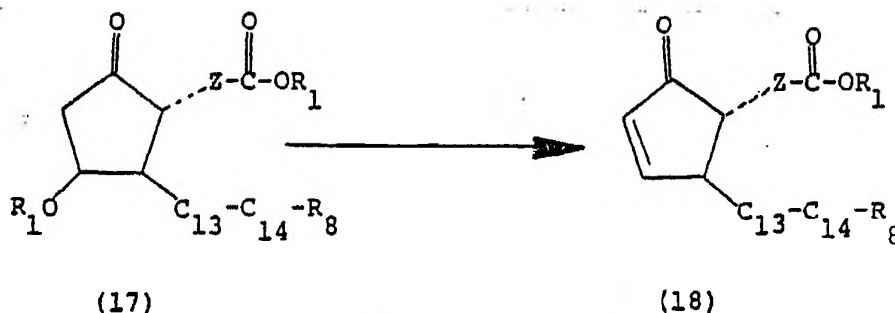
30

mitad vinilo idéntica.

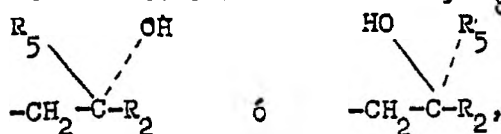
Los derivados 13-dihidro se pueden preparar, como se muestra en el diagrama de flujos A, por tratamiento de cicloalquenonas de fórmula (15) con reactivo de Grignard tal como (10) del modo usual, en presencia de un catalizador tal como el complejo de tributilfosfina-yoduro cuproso. Los grupos trimetilsililo y otros grupos bloqueantes se separan entonces en la forma usual como anteriormente se ha descrito.

De acuerdo con el diagrama de flujos B, cuando los derivados 11-hidroxi (R_1 es hidroxí) o los derivados 11-oxi abarcados por (17) se tratan con ácido diluído o una base diluída, es posible efectuar la eliminación y formación de los correspondientes derivados Δ^{10} (18) de prostaglandinas del tipo A. Un procedimiento preferido comprende el tratamiento en un disolvente de tetrahidrofurano:agua (2:1) con HCl 0,5N durante 70 horas aproximadamente a temperatura ambiente, o alternativamente en un disolvente de metanol-agua (1:5) con carbonato potásico 0,2M durante 16 horas a temperatura ambiente. Bajo condiciones ácidas, experimentará hidrólisis un éster de tetrahidropiraniilo o trialquilsililo.

DIAGRAMA DE FLUJOS B



En el diagrama de flujos B, R_1 , Z y $C_{13}-C_{14}$ se definen como anteriormente y R_8 es la mitad



en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente.

Los derivados 11-oxi-9-ceto de esta invención se pueden convertir a los correspondientes derivados 9-hidroxi como se describe en el diagrama de flujos C. Si esta conversión se efectúa con borohidruro sódico, el producto es una mezcla de los derivados 9 α y 9 β -hidroxi (19) y (20) respectivamente, tal y como se indica en el siguiente esquema de reacción, en donde R_1 , R_3 , Z y C_{13} y C_{14} se definen como anteriormente y R_8 es la mitad

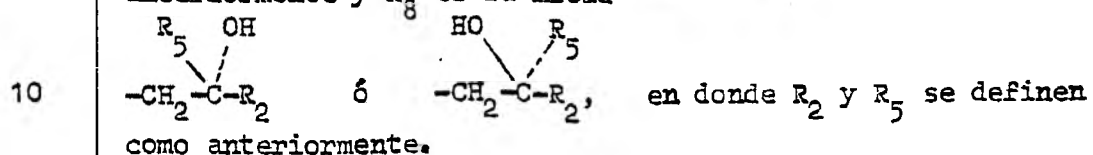
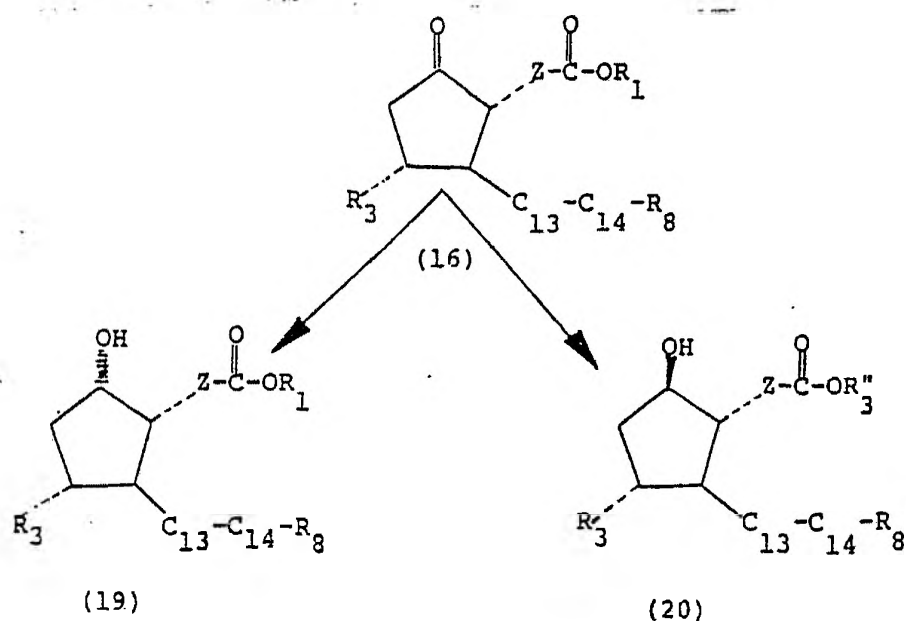


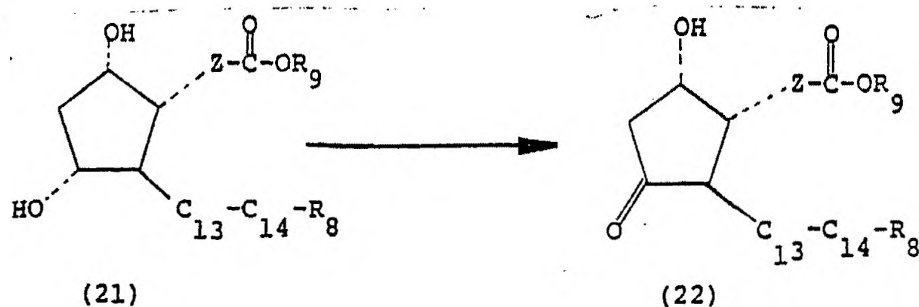
DIAGRAMA DE FLUJOS C



Cuando la reacción se efectúa con perhidro-9b-borafenilil-hidruro de litio [H. C. Brown y W. C. Dickason, J. A.C.S., 92, 709, (1970)] o tris-(t-butil)-borohidruro de litio [H. C. Brown y S. Krishnamurthy, *ibid.*, 94, 7159 (1972)] el producto es al menos predominantemente el derivado 9 α -hidroxi en donde el grupo 9-hidroxi es cis con respecto a la cadena lateral unida a C₈ y con respecto a la función 11-oxi, si está presente. De acuerdo con la convención aceptada, un α -sustituyente en las posiciones 8, 9, 11 ó 12 se encuentra por detrás del plano del papel, mientras que un β -sustituyente en estas posiciones se encuentra enfrente del plano del papel. Esto se representa normalmente mediante un enlace — para un α -sustituyente, un enlace ► para un β -sustituyente y un enlace ~~~~~ cuando se indican ambos sustituyentes.

De acuerdo con el diagrama de flujos D, en donde R₉ es hidrógeno o alquilo inferior (C₁-C₉) y Z, R₈ y C₁₃-C₁₄ se definen como anteriormente, el tratamiento de análogos de PGF α con un agente oxidante tal como reactivo de Jones o clorocromato de piridinico, proporciona una oxidación selectiva del 11 α -hidroxilo para proporcionar compuestos de la estructura PGD tal como (22).

DIAGRAMA DE FLUJOS D



Los ácidos carboxílicos de esta invención se pueden convertir fácilmente a los diversos ésteres alquílicos de la invención por tratamiento, del modo usual, con el diazoalcano adecuado. La preparación de diazoalcanos por diversos procedimientos ya se ha descrito en la técnica. Véase, por ejemplo, C. D. Gutsche, Organic Reactions, VIII, 389 (1954). Algunos de los ésteres de esta invención se pueden obtener también directamente mediante el empleo del éster de ciclopentenona adecuado. Los diversos ésteres pueden también prepararse por cualquiera de los varios procedimientos conocidos en la técnica por vía de un cloruro de ácido (antes del bloqueo de los grupos alcoholes libres con grupos bloqueantes adecuados tal como trialquilsililo, tetrahidropiraniilo y similares) o anhídridos mixtos, y tratamiento de estos intermediarios con el alcohol adecuado. Los anhídridos mixtos pueden obtenerse por tratamiento del ácido de prostaglandina en un disolvente tal como dioxano, a una temperatura del orden de 0 a 15°C, con un equivalente molar de una trialquilamina, preferiblemente trietilamina, tributilamina y similares, y a continuación con un equivalente molar de clorocarbonato de isobutilo o similares. Los anhídridos mixtos resultantes se tratan entonces con el alcohol adecuado para dar el producto derivado. En relación con analogía de literatura pertinente véase Prostaglandins, 4, 738 (1973).

Otro procedimiento comprende el tratamiento del ácido prostaglandínico con un equivalente molar de la trialquilamina en un exceso del alcohol adecuado en un disolvente anhidro, tal como cloruro de metileno, se añade entonces un equivalente molar de cloruro de p-toluenosulfonilo (si es necesario, se puede añadir un segundo equivalente molar) y a

5 continuación se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos aproximadamente hasta 1 hora, y se elabora el producto del modo usual. Para encontrar una literatura pertinente al respecto, véase la Patente USA No. 3.821.279). Un tercer procedimiento comprende el empleo de dicitclohexilcarbodiimida del modo usual; En relación con literatura pertinente a este respecto véase German Offen. 2.365.205; Chem. Abst., 81, 120098g (1974).

10 Los derivados alcoholicos esterificados de esta invención se preparan también del modo usual por procedimientos conocidos en la técnica, a partir del anhídrido o cloruro de ácido alcanóico adecuado.

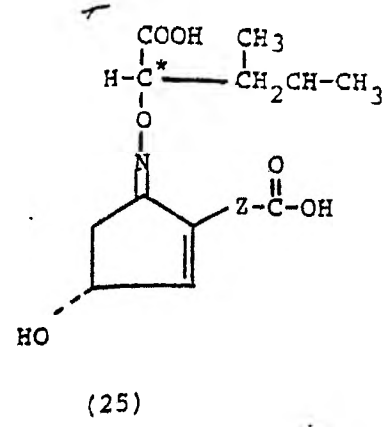
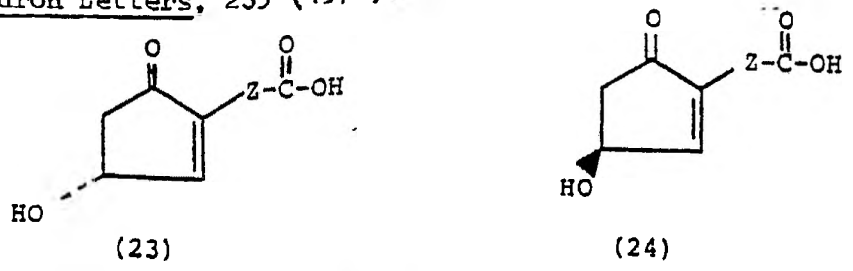
15 Cuando los compuestos de esta invención se preparan a partir de compuestos de partida racémicos, se obtienen dos racematos. En casos adecuados, estos racematos se pueden separar entre sí por aplicación cuidadosa de los procedimientos usuales de cromatografía. En los casos más difíciles, puede ser necesario aplicar cromatografía líquida de alta presión incluyendo técnicas de reciclaje /véase G. Fallick, American
20 Laboratory, 19-27 (agosto 1973), así como las referencias allí citadas. Más información respecto a la cromatografía líquida de alta velocidad y a los instrumentos necesarios para su activación, es suministrada por Waters Associate Inc., Maple Street, Milford, Mass. /.

25 En las siguientes fórmulas Z se define como anteriormente.

30 Los racematos de 4-hidroxiciclopentenona pueden resolverse en sus enantiómeros componentes (23) y (24) en donde Z se define como anteriormente, por derivación de la función cetona con un reactivo que tiene un centro ópticamente

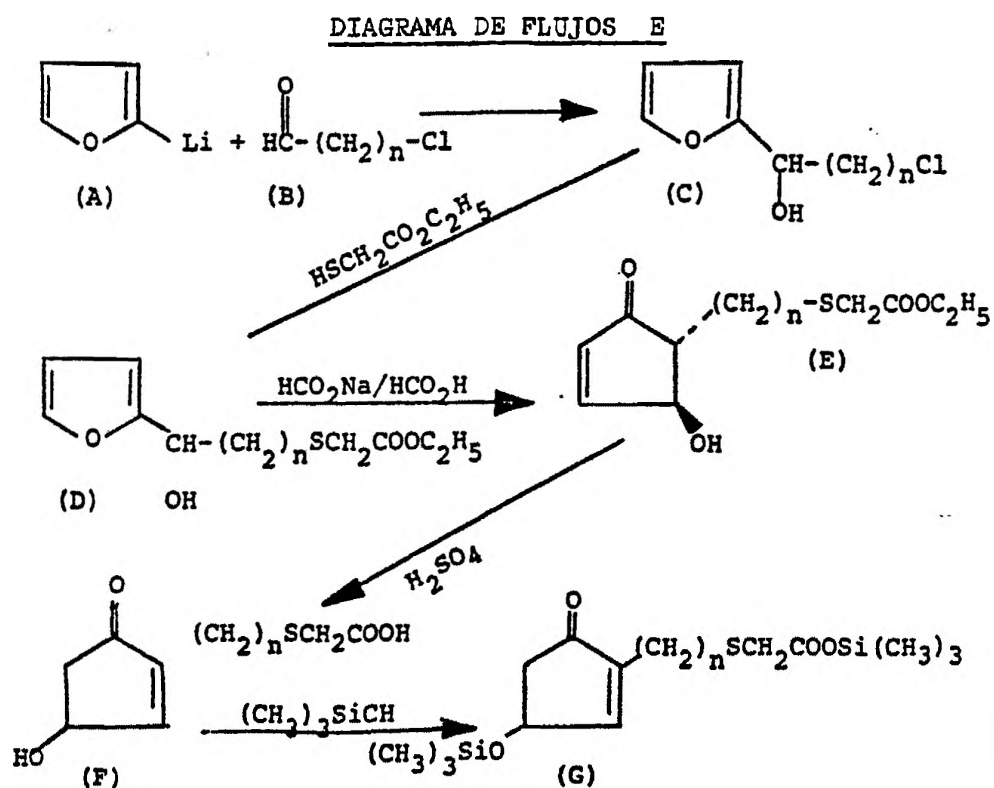
5 activo. La mezcla diastereoisomérica resultante se puede se-
parar entonces por cristalización fraccionada o por cromato-
grafía o por cromatografía líquida de alta velocidad implican-
do, si es necesario, técnicas de recicló. Entre los agentes
10 cetónicos de derivación, ópticamente activos, se encuentran
hidrocloruro de ácido 1- α -aminoxi- α -metilpentanóico (para
dar 25), hidrocloruro de ácido (R)-2-aminoxi-3,3-dimetilbutí-
rico y 4- α -metilbencilsemicarbazida. Después de la separación
de los derivados diastereoméricos, la reconstitución de la
15 función ceto proporciona los enantiómeros 4-hidroxiciclopent-
tenona individuales (23) y (24). Un procedimiento útil para
la resolución de un racemato de 4-hidroxiciclopentenona por
vía de una oxima tal como (25) se ha descrito ya en la técnica
[R. Pappo, P. Collins y C. Jung, Tetrahedron Letters, 943
20 (1973)]. La resolución de la hidroxiciclopentenona (23) en
donde Z es $\text{CH}_2-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3$ se describe por Bruhn et al,

Tetrahedron Letters, 235 (1976).



La preparación de las ciclopentenonas requeridas se describe en el siguiente diagrama de flujos E. De acuerdo con éste diagrama de flujos, descrito a continuación, el tratamiento de 2-furil-litio (A) con un β -cloroaldehído (B) proporciona el cloroalcohol (C). El tratamiento del cloroalcohol (C) con mercaptoacetato de etilo suministra el hidroxiéster (D) el cual tras hidrólisis con formato sódico/ácido fórmico proporciona la 3-hidroxiciclopentenona (E). El tratamiento de la ciclopentenona (E) con ácido sulfúrico proporciona la 4-hidroxiciclopentenona requerida (F) la cual después del tratamiento con clorotrimetilsilano proporciona la ciclopentenona bis-sililada (G).

Las 3-hidroxi-ciclopentenonas del tipo (E), las 4-hidroxi-ciclopentenonas del tipo (F) y las 4-hidroxi-ciclopentenonas del tipo (G) bis-sililadas ó bis-tetrahidropiranyl-protegidas o de otro modo protegidas son nuevas y constituyen compuestos útiles abarcados por ésta invención, al igual que los nuevos intermediarios requeridos para ésta preparación.

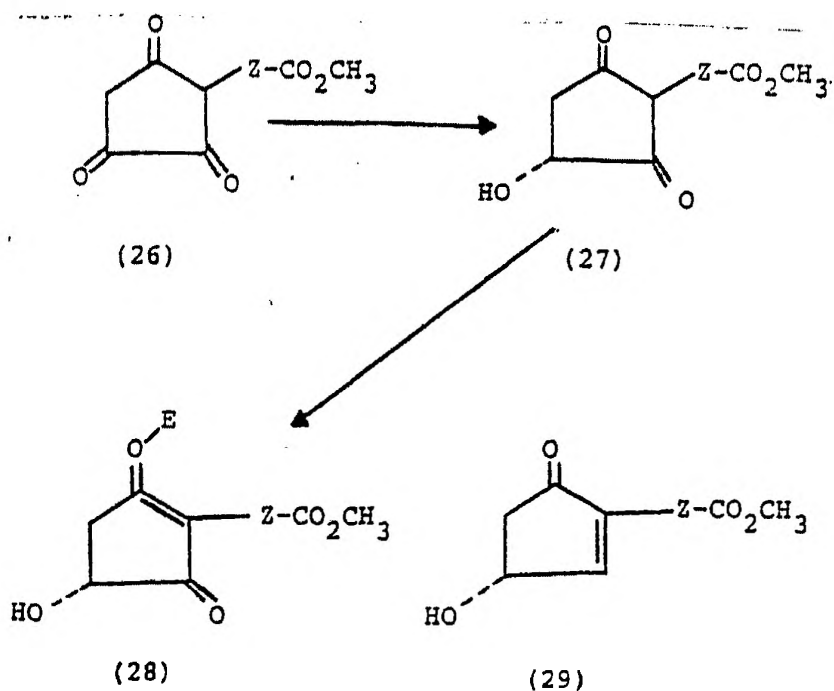


Otro procedimiento para la preparación de los enantiómeros de 4(R)-hidroxíciclopentenona tal como (23) comprende, como etapa clave, la reducción microbiológica o química reductiva de triona (26) a la 4(R)-hidroxíciclopentanodiona (27). Una amplia variedad de microorganismos son capaces de llevar a cabo esta reducción asimétrica, siendo uno de los más útiles Dipodascus unincleatus.

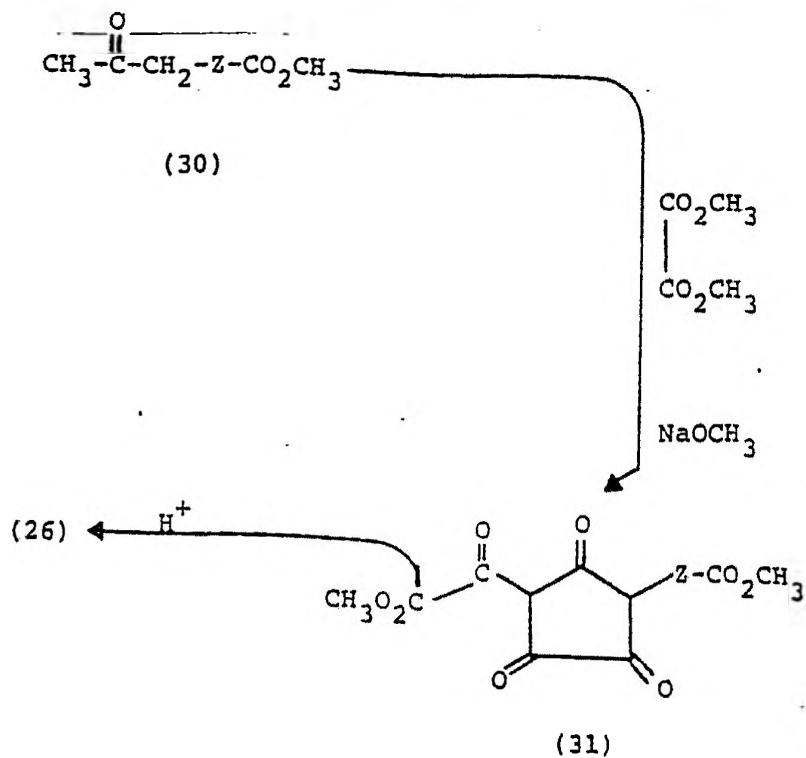
La conversión de hidroxíciclopentanodiona (27) a un éter enólico o éster enólico (28), E = alquilo, preferiblemente isopropilo; aroilo tal como benzoilo; o arilsulfonilo tal como 2-mesitilensulfonilo), se efectúa por tratamiento, por ejemplo, con yoduro de isopropilo y una base tal como carbonato potásico, en acetona en reflujo, durante 15 a 20 horas, o con una base tal como trietilamina y 0,95 equivalentes de cloruro de benzoilo o un ligero exceso de cloruro de 2-mesitilensulfonilo, en un disolvente no prototrópico, a una temperatura de -10 a -15°C aproximadamente. La reducción de (28) con hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio en exceso en un disolvente tal como tetrahydrofurano o tolueno, a bajas temperaturas, tales como -60 a -78°C, seguido por hidrólisis ácida suave (condiciones representativas: ácido clorhídrico diluido acuoso, pH 2,5; o ácido oxálico, oxalato sódico en cloroformo) a temperatura ambiente, durante 1 a 3 horas, proporciona el éster de 4(R)-hidroxíciclopentenona (29). El éster (29) después de bloquear la función hidroxilo, como anteriormente se ha descrito, se puede someter a reacciones de adición conjugada como anteriormente se ha descrito. El producto de adición conjugada, después de desbloquear los grupos 11- y 15-hidroxilo, consiste entonces en un éster de metilo que puede hidrolizarse al correspondiente ácido carboxí-

lico por procedimientos enzimáticos o microbiológicos, por ejemplo con levadura de pan o por exposición a Rhizopus oryzae.

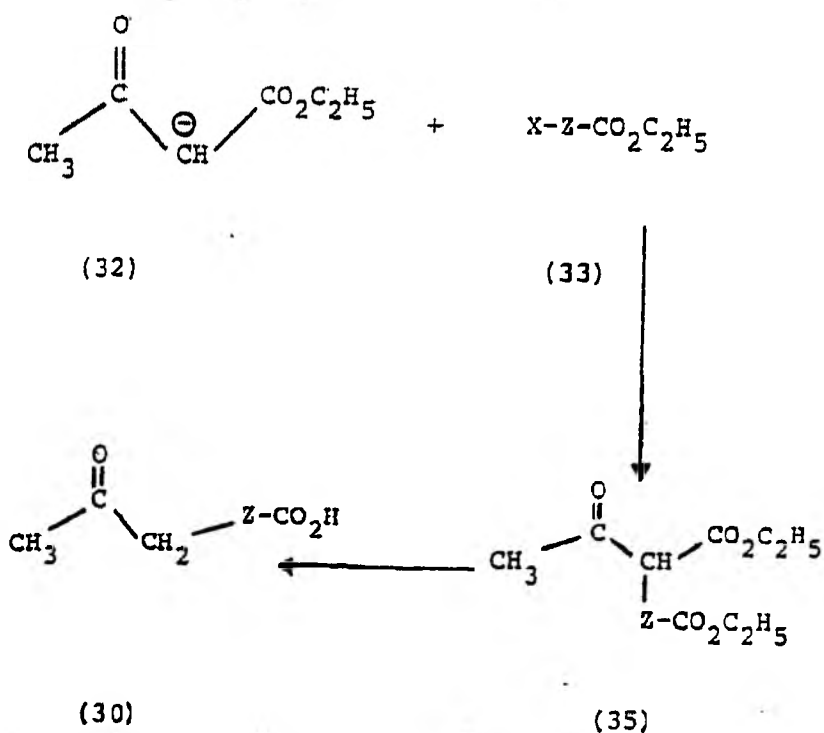
5 Para encontrar una descripción de estos procedimientos en la técnica véase C. J. Sih, et al., J. A. C. S., 95, 1676 (1973); J. B. Heather, et al., Tetrahedron Letters, 2213 (1973); R. Pappo y P. W. Collins, Tetrahedron Letters, 2627 (1972); R. Pappo, P. Collins y C. Jung, Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 64 (1971); C. J. Sih, et al., J. A. C. S., 97, 865 (1975). Para encontrar una descripción del procedimiento con
10 levadura de pan véase C. J. Sih, et al., J. A. C. S., 94, 3643 (1972).



Los procedimientos para la preparación de las ciclopentanotrionas (26) requeridas son ya conocidos en la técnica y en general comprenden el tratamiento de un éster ω -1 oxo de cadena larga (30) con oxalato de metilo o etilo y una base tal como metóxido sódico en metanol, seguido por tratamiento con ácido clorhídrico diluido en metanol acuoso, para llevar a cabo la desalcoxilación del intermediario (31). Véase J. Kutsube y M. Matsui, Agr. Biol. Chem., **33**, 1078 (1969) P. Collins, C. J. Jung y R. Pappo, Israel Journal of Chemistry, **6**, 839 (1968); R. Pappo, P. Collins y C. Jung, Ann. N. Y. Acad. Sci., **180**, 64 (1971); C. J. Sih, et al., J. A. C. S., **95**, 1676 (1973) (véase referencia 7); y J. B. Heather, et al., Tetrahedron Letters, 2313 (1973) para encontrar literatura base.



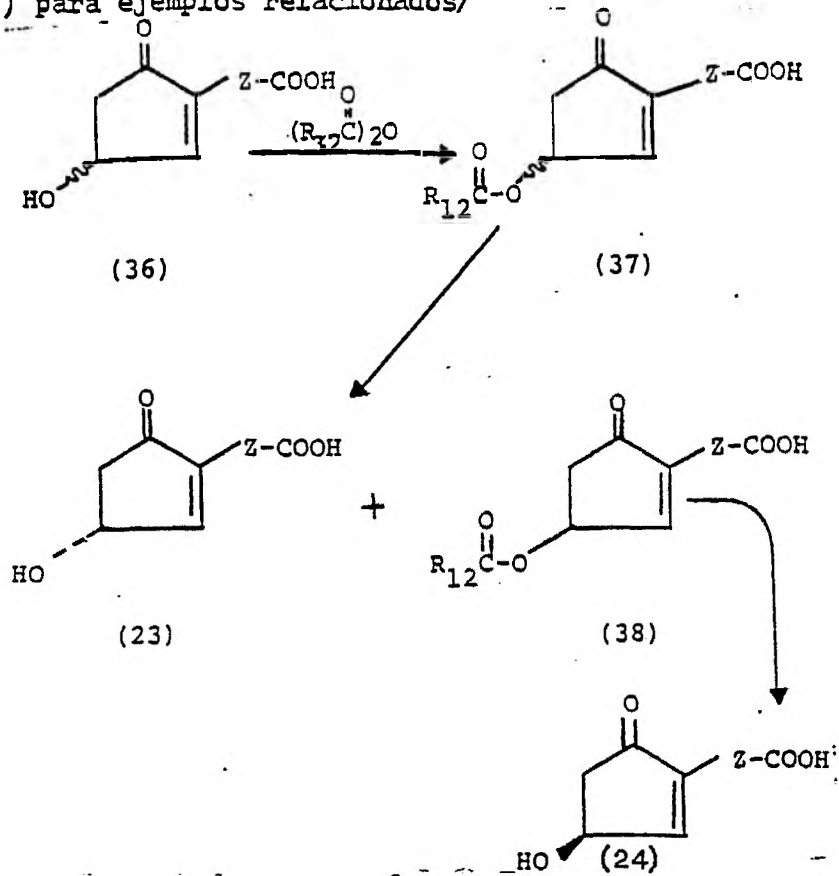
Los ésteres ceto intermediarios (30) se pueden preparar por diversos métodos conocidos en la técnica. A continuación se ofrece un procedimiento de utilidad que comprende la alquilación de la sal sódica de acetoacetato de etilo (32) (del modo usual con el precursor de cadena lateral adecuado (33), X = Cl, Br, I, preferiblemente Br ó I, seguido por descarboxilación y reesterificación, todo ello del modo usual.



Igualmente, es posible resolver el racemato de 4-hidroxiciclopentenona (36) por medios microbiológicos. De este modo, el tratamiento de los derivados 4-O-alcanoilo o aroilo (37) (R_{12} = arilo o alquilo) del racemato (36) (preferiblemente los derivados 4-O-acetilo y 4-O-propionilo) con un microorganismo adecuado, preferiblemente una especie de

5

Saccharomyces, por ejemplo 1375-143, proporciona la de-O-acilación preferencial del enantiómero 4(R) para dar (23), el cual se separa entonces del enantiómero 4-(S)-O-acilo (38) sin reaccionar por procedimientos cromatográficos. Después de la separación, la hidrólisis suave del derivado 4(S) (38) proporciona la 4(S)-hidroxiciclopentenona (24) [véase N. J. Marscheck y M. Miyano, Biochimica et Biophysica Acta, 316, 363 (1973) para ejemplos relacionados]

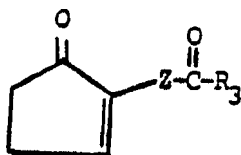


10

Igualmente, es posible separar las 4-hidroxiciclopentenonas (23) y (24) individuales directamente por hidroxilaciones microbiales selectivas de la correspondiente ciclopentenona 4-insustituido (39). Por ejemplo, con Aspergillus niger ATCC 9142 se ha establecido ya una 4(R)-hidroxilación selectiva de (39) [Z = $(CH_2)_6$]; para encontrar literatura al respecto; véase S. Kurozumi, T. Tora and S. Ishimoto, Tetrahedron Letters, 4959 (1973).

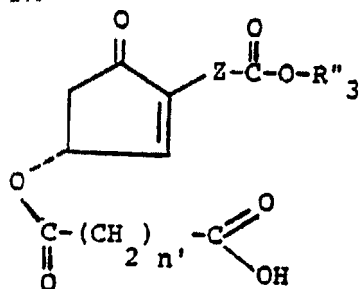
15

Igualmente, otros organismos pueden llevar a cabo esta hidroxilación.



(39)

5 Otro procedimiento de resolución comprende la derivación de la función alcohólica de la hidroxiciclopentenona racémica para dar los derivados éster-ácido tales como (40) en donde R''_3 es hidrógeno o un grupo alquilo, n' es cero o dos y Z se define como anteriormente.



(40)

10 Dichos derivados se pueden obtener a partir de la correspondiente hidroxiciclopentenona libre por tratamiento, del modo usual, con cloruro de oxalilo, cloruro de succinilo, anhídrido succínico y similares. El tratamiento del ácido o diácido resultante ($R''_3 = \text{hidrógeno}$) con aminas

15 ópticamente activas, por ejemplo 1-(-)- α -metilbencilamina, d-(+)- α -metilbencilamina, brucina, dehidroabietilamina, estriquina, quinina, cinconina, quinidina, efedrina,

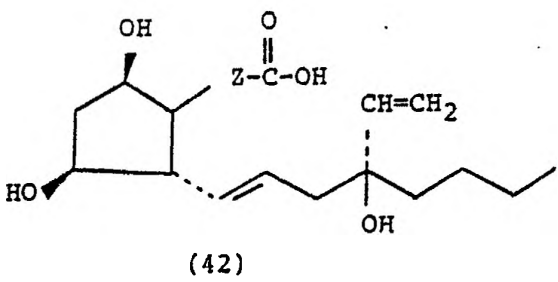
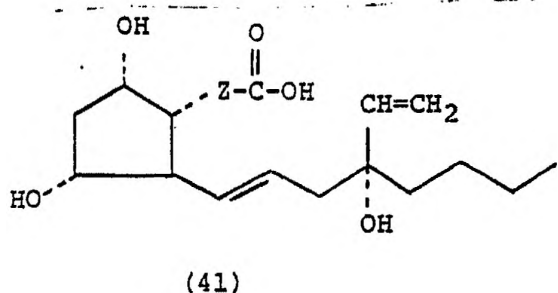
(+)- α -amino-1-butanol y similares, y recristalización fraccionada de las mezclas diastereoméricas resultantes, seguido por disociación de la función 4-oxi éster en cada uno de los diastereómeros individualmente aislados, proporciona los enantiómeros (23) y (24) de 4(S)- y 4(R)-hidroxiciclopentenona individuales o sus ésteres respectivos. La disociación del éster ácido oxalato (40 n = 0) se puede efectuar por tratamiento con tetraacetato de plomo en solución en piridina. Para encontrar un ejemplo de un empleo similar de los ésteres-ácidos oxalatos véase J. G. Molotkovsky y L. D. Bergelson, Tetrahedron Letters, 4791 (No. 50, 1971); en relación con el empleo del éster-ácido succinato véase B. Goffinet, Ger. Offen. 2.263.880; Chem. Abstracts, 79, 78215₂ (1973).

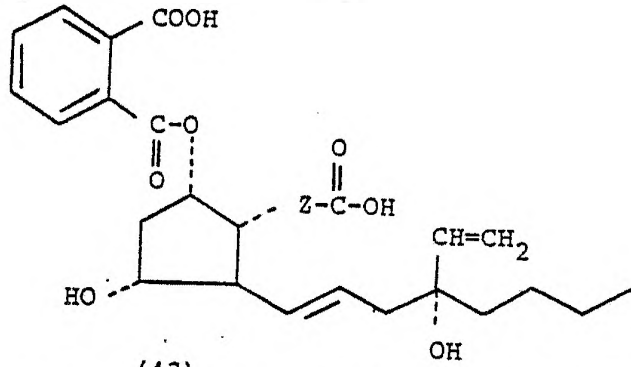
A continuación se describen otros procedimientos, bien conocidos en la literatura, para llevar a cabo la resolución de ácidos y ésteres prostanoicos racémicos de la invención.

En estos procedimientos, y con fines ilustrativos se utiliza ácido 9-oxo-11 α ,16(S)-16-vinildihidroxi-5-cis, 13-trans-prostadienoico y sus derivados 9 α -hidroxi, entendiéndose, sin embargo, que los procedimientos son generales y tienen aplicabilidad a los otros productos de la invención, particularmente para aquellos derivados en donde la posición 11 no está sustituida con una función oxi.

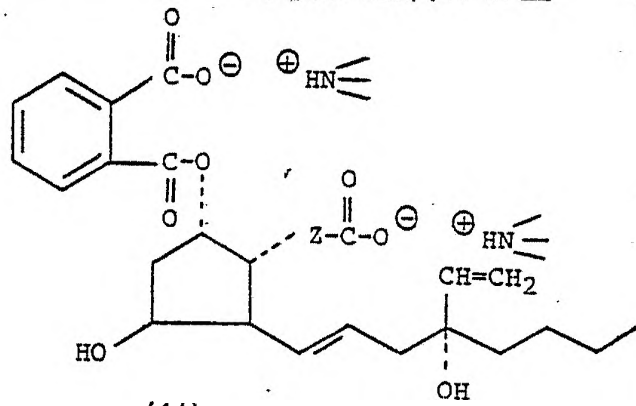
La conversión de un racemato 9 α -hidroxi (los enantiómeros componentes se ilustran por (41) y (42) a continuación) en donde las funciones hidroxilo C₁₁ y C₁₆ están bloqueadas preferencialmente como éteres de tetrahidropirano o trialkilsililo y la conversión del diácido (por ejemplo, 41) a una bis sal (por ejemplo, 43) con una amina ópticamente ac-

5 tiva (por ejemplo, 1-(-)- α -metilbencilamina, D-(+)- α -metil-
bencilamina, brucina, dehidroabietilamina, estirichmina,
quinina, cinchonina, cinchonindina, quinidina, efedrina,
10 deoxiefedrina, anfetamina, (+)-2-amino-1-butanol, (-)-2-amino-
1-butanol y similares. Los diastereómeros resultantes se sepa-
ran entonces por cristalización fraccionada y los componentes
individuales se convierten luego por acidificación y saponifi-
cación a los enantiómeros 9 -hidroxi(41) y (42) principales,
individuales, ópticamente activos, cuya oxidación después del
10 bloqueo preferencial de las funciones hidroxilo C_{11} y C_{16} con
grupos tetrahidropiraniilo o trialquilsililo, proporciona los
correspondientes enantiómeros 9-oxo individuales (45) y (46).
(Para lograr literatura adecuada al respecto véase E. W. Yankee,
C. H. Lin y J. Fried, Journ. Chem. Soc., 1972, 1120)

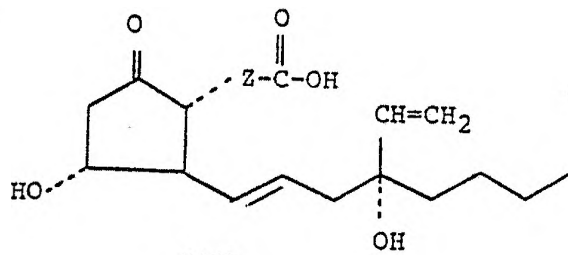




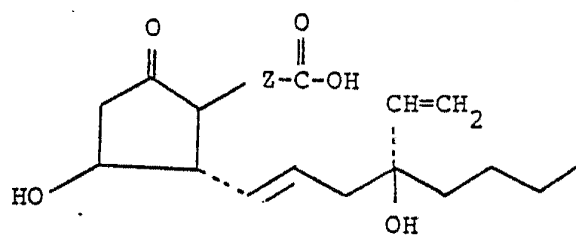
(43)



(44)

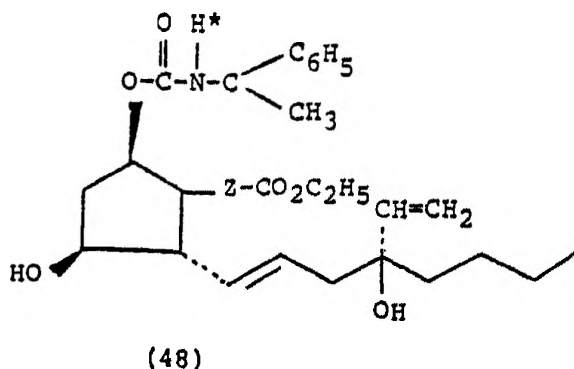
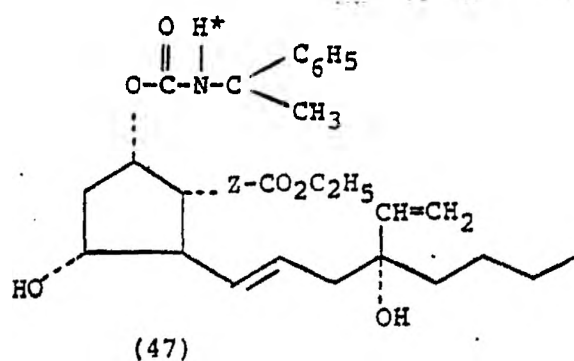


(45)

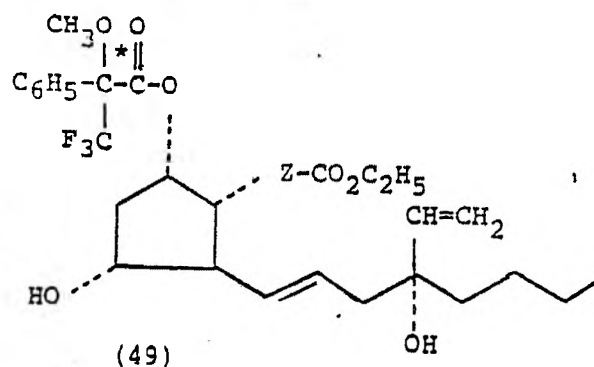


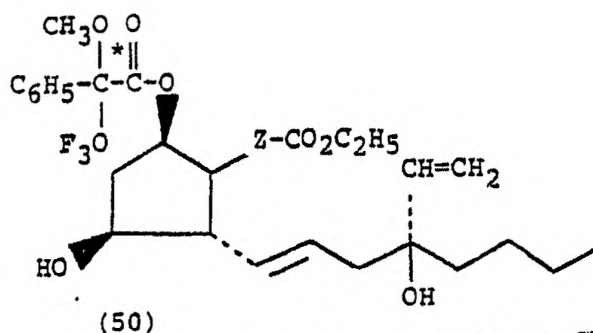
(46)

Otro procedimiento comprende la conversión del racemato 9 α -hidroxi (como el éster de ácido prostenónico y con las funciones alcohólicas C₁₁ y C₁₆ bloqueadas preferentemente como éteres de tetrahidropirranilo o trialquilsililo) a los carbamatos diastereoméricos con un isocianato ópticamente activo, por ejemplo (+)-1-feniletilisocianato ó (-)-1-feniletilisocianato, seguido por desbloqueo. La separación de los diastereómeros, por ejemplo (47) y (48) se puede efectuar por cristalización fraccionada o por los procedimientos cromatográficos usuales o, si es necesario, por cromatografía líquida de alta velocidad implicando, si es necesario, técnicas de recicló. El tratamiento con bases de los carbamatos diastereoméricos individuales proporciona los alcoholes diastereoméricos individuales, por ejemplo (41) y (42).



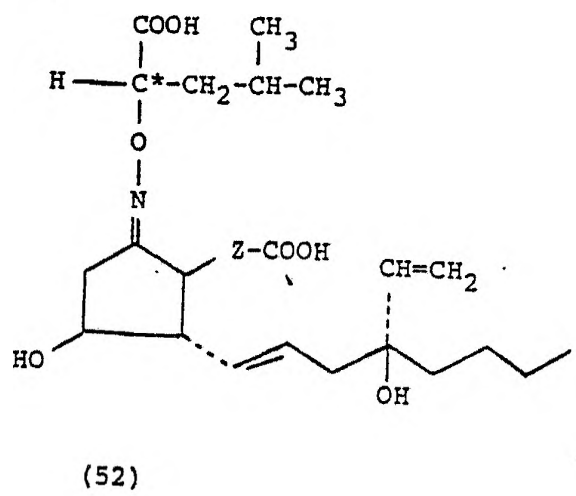
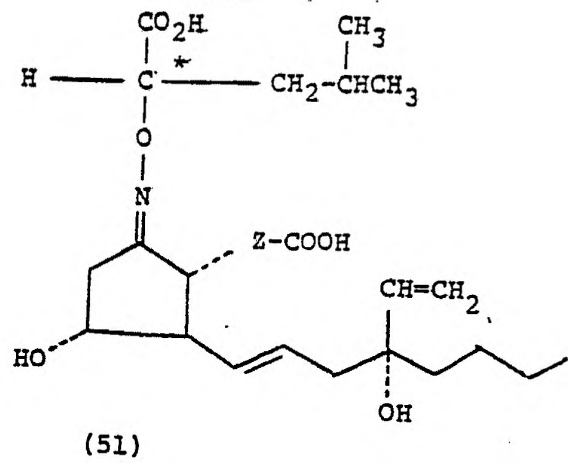
Igualmente, es posible efectuar la resolución de un racemato 9 α -hidroxi, preferiblemente como los ésteres prostenoatos, por esterificación de la función 9 α -hidroxi (antes del bloqueo preferencial de las funciones hidroxi C₁₁ y C₁₆ como éteres de tetrahidropirranilo o trialquilsililo) con un ácido ópticamente activo, por vía de su cloruro de ácido, seguido por desbloqueo de los grupos alcohólicos C₁₁ y C₁₆. Ácidos ópticamente activos adecuados incluyen ácido ω -camfórico, ácido mentoxiacético, ácido 3 α -acetoxi- Δ^5 -etianoico, ácido (-)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético y ácido (+)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético y similares. Los ésteres diastereoméricos resultantes se separan entonces por cristalización fraccionada o por técnicas cromatográficas incluyendo, si es necesario, el empleo de cromatografía líquida de alta velocidad. La saponificación de los diastereómeros individuales proporciona entonces los enantiómeros de ácido 9 α -hidroxiprostenoico individuales (49) y (50).





Otro procedimiento de resolución, menos útil que los métodos descritos anteriormente, basado en el derivado 9 α -hidroxi, pero particularmente aplicable a compuestos 11-insustituídos de esta invención, comprende la derivación de la función ceto de un ácido 9-oxoprostenónico o éster del mismo, racémicos, ilustrados por (51) y (52), con el tipo usual de agente cetónico derivante portador de un centro opticamente activo. La mezcla resultante de derivados diastereoméricos se puede separar entonces por cristalización fraccionada o por cromatografía o, si es necesario, por cromatografía líquida de alta velocidad. Los derivados ceto diastereoméricos individuales, por ejemplo (51) y (52), son entonces convertibles a los enantiómeros 9-oxo individuales (45) y (46), por cualquiera de las técnicas usuales de disociación, a condición de que sean suficientemente suaves para que no perjudiquen al sistema 11-hidroxi-9-ceto sensible. (Este último punto no es un problema con los derivados 11-insustituídos). La reducción cetónica del enantiómero 9-oxo como anteriormente se ha descrito, proporciona entonces el correspondiente enantiómero 9 α -hidroxi o 9 α -hidroxi. Entre los reactivos opticamente activos útiles para la derivación cetónica se encuentran el hidrocloreuro de ácido 1- α -aminoxi- α -metilpentanóico

5 [E. Testa, et al., *Helv. Chimica Acta*, 47 (3), 766 (1973)], metilhidrazina y 4- -metilbencilsemicarbazida. Un procedimiento de utilidad para la disociación de oximas tales como (51) y (52), comprende el tratamiento de la oxima a unos 60°C durante 4 horas aproximadamente en agua-tetrahidrofurano 1:2 tamponado con acetato amónico y conteniendo tricloruro de titanio.

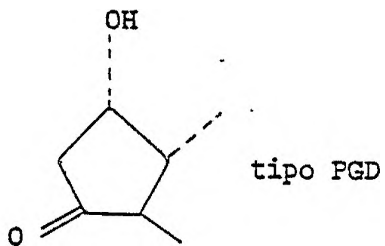
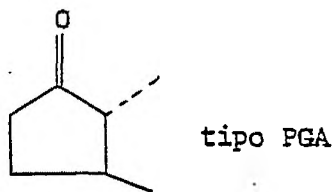
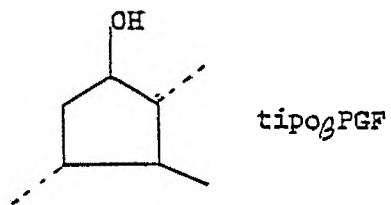
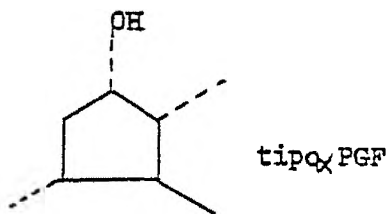
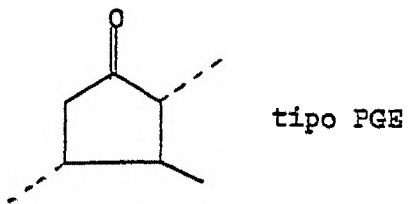


Otros agentes derivantes cetónicos de utilidad son los 1,2-glicoles ópticamente activos, por ejemplo D(-)-2,3-butanodiol ó 1,2-ditioles, por ejemplo, L(+)-2,3-butanoditiol. Estos se utilizan para convertir el derivado 9-oxo a derivados 9,9-alquilendioxa o 9,9-alquilenditia, separación de diastereómeros por procedimientos cromatográficos seguido por regeneración del diastereómero 9-oxo individual por disociación cetálica, todo ello por procedimientos bien conocidos en la técnica. Tanto la cetalización como la descetalización deben efectuarse por procedimientos que no perjudiquen al sistema 11-oxo-9-ceto, lo cual no es naturalmente un problema en el caso de la serie 11-insustituída.

Los nuevos compuestos de la presente invención tienen una utilidad potencial como agentes hipotensivos, agentes antiulceras, agentes para el tratamiento de hipersecreción gástrica y erosiones gástricas, agentes para proporcionar protección contra las dificultades ulcerogénicas y otras dificultades gástricas asociadas con el empleo de diversos agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina, aspirina y fenilbutazona), broncodilatadores, agentes anti-inflamatorios, abortivos, agentes para la inducción del parto, agentes para la inducción de la menstruación, agentes controladores de la fertilidad, regulares del estro para utilizarse en economía animal con ganado y otros animales domésticos y agentes reguladores del sistema nervioso central. Algunos de los nuevos compuestos de esta invención poseen utilidad como intermediarios para la preparación de otros nuevos compuestos de la invención.

El sistema de anillo de algunos de los nuevos compuestos de esta invención permite su caracterización como

sigue:



Los nuevos compuestos de esta invención poseen la actividad farmacológica descrita a continuación, asociada con el tipo de prostaglandina adecuado anteriormente descrito.

5 Los compuestos PGE, PGF_α, PGF_β, PGA y PGD son todos ellos potentes a la hora de causar múltiples res-
puestas biológicas incluso a bajas dosis. Por ejemplo, PGE₁
y PGE₂ son extremadamente potentes para causar vasodepresión
y estimulación del músculo liso y también son potentes como
10 agentes antilipolíticos. En adición, y para muchas aplicacio-
nes, estas prostaglandinas conocidas tienen una duración de
actividad biológica inconvenientemente corta. Por el contrario,
los modos análogos de prostaglandina de esta invención son
sustancialmente más específicos con respecto a la potencia
para causar respuestas biológicas del tipo de la prostaglandina
15 y/o para tener una duración de actividad biológica sustancial-
mente mayor. Por consiguiente, cada uno de estos nuevos análo-
gos de prostaglandina es sorprendente e inesperadamente más
útil que cualquiera de las correspondientes prostaglandinas
conocidas antes citadas para por lo menos uno de los fines
20 farmacológicos indicados a continuación, debido a que tienen
un espectro de actividad biológica diferente y más estrecho
que las prostaglandinas conocidas y, por tanto, resultan
más específicos en su actividad y causan menos y más pequeños
efectos secundarios indeseados que las prostaglandinas cono-
25 cidas o debido a su actividad prolongada, se pueden utilizar
frecuentemente . . . menos dosis, más pequeñas, del nuevo
análogo de prostaglandina, para alcanzar el resultado deseado.

Los compuestos 11-deoxi-PGE, PGF_α y PGF_β
son adicionalmente selectivos ya que son en la mayoría de los
30 casos estimulantes relativamente muy débiles del músculo liso.

Los compuestos 11-deoxi PGE tienen una ventaja adicional ya que son mucho más estables y tienen una mayor "vida en almacenamiento" que los correspondientes derivados 11-hidroxi como más abajo se describe detalladamente.

5 Otra ventaja de los nuevos compuestos de esta invención, en comparación con las prostaglandinas conocidas, es que estos nuevos compuestos se administran eficazmente, oralmente, sublingualmente, intravaginalmente, bucalmente o
10 rectalmente, en relación a los métodos usuales intravenosos, intramusculares o subcutáneo, indicados anteriormente para los usos de las prostaglandinas conocidas. Estas cualidades son ventajosas ya que facilitan el mantenimiento de niveles uniformes de estos compuestos en el cuerpo con dosis menores, más cortas o más pequeñas y hacen posible la auto-administración por el paciente.
15

Los compuestos PGE₁, PGE₂, PGE₃ y dihidro-PGE₁ y los correspondientes compuestos PGF_α, PGF_β, y PGA, y sus ésteres y sales farmacológicamente aceptables, son extremadamente potentes a la hora de causar varias respuestas biológicas. Por esta razón, estos compuestos son útiles para fines farmacológicos. Véase, por ejemplo, Bergstron, et al., Pharmacol. Rev., 20, 1 (1968), y referencias allí citadas. Algunas de estas respuestas biológicas consisten en la disminución de la presión sanguínea arterial sistémica en el caso
20 de los compuestos PGE, PGF_β, y PGA medida, por ejemplo, en ratas anestesiadas tratadas con pentolinio (fenobarbital sódico) con cánulas aórticas en el corazón directamente; actividad presor, medida similarmente, para los compuestos PGF_α; estimulación del músculo liso como se muestra, por ejemplo,
25 por los ensayos sobre tiras del ileo del cobayo, duodeno del conejo o colon; potenciación de otros estimulantes del músculo
30

liso; actividad antilipolítica como se demuestra por el antagonismo de la movilización inducida por epinefrina de ácidos grasos libres o inhibición de la liberación espontánea de glicerol de lomos grasos de rata aislados; inhibición de la secreción gástrica en el caso de los compuestos PGE y PGA como se demuestra en perros con secreción estimulada por infusión de alimentos o histamina; actividad sobre el sistema nervioso central; disminución de la adhesividad de plaquetas sanguíneas en el caso de PGE, como se demuestra por la adhesividad de plaqueta a cristal; e inhibición de la agregación de plaquetas sanguíneas y formación de trombos inducida por varios estímulos físicos, por ejemplo daños arteriales y diversos estímulos bioquímicos, por ejemplo, ASP, ATP, serotonina, trombina y colágeno; y en el caso de los compuestos PGE estimulación de la proliferación epidérmica y queratinización, como se demuestra al aplicarse en cultivo a segmentos de piel de pillos y ratas embriónicas.

A causa de estas respuestas biológicas, estas prostaglandinas conocidas son útiles para estudiar, evitar, controlar o aliviar una amplia variedad de enfermedades y estados fisiológicos deseables en aves y mamíferos, incluyendo personas, animales domésticos útiles, animales domésticos en general y muestras zoológicas, así como en animales de laboratorio, por ejemplo ratones, ratas, conejos y monos.

Por ejemplo, estos compuestos, y en especial los compuestos PGE, son útiles en mamíferos, incluyendo personas, como descongestivos nasales. Para esta finalidad, los compuestos se utilizan en una gama de dosificación de aproximadamente 10 μ g a 10 mg por ml de un vehículo líquido farmacológicamente adecuado o como un spray en aerosol, para apli-

cación local en ambos casos.

Los compuestos PGE y PGA son útiles en mamíferos, incluyendo personas, y en ciertos animales útiles, por ejemplo perros y cerdos, para reducir y controlar la excesiva secreción gástrica, reduciendo o evitando con ello las erosiones gástricas o formación de úlceras gastrointestinales, y acelerando la cura de tales úlceras ya presentes en el tracto gastrointestinal. Para esta finalidad, los compuestos se inyectan o infusionan intravenosamente, subcutáneamente o intramuscularmente en una gama de dosificación de infusión de 0,1 g a 500 μ g aproximadamente por kg de peso corporal por minuto, o en una dosis diaria total, por inyección o infusión, del orden de 0,1 a 20 mg aproximadamente por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y estado del paciente o animal y de la frecuencia y vía de administración. Estos compuestos pueden ser también útiles en combinación con diversos agentes anti-inflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, fenilbutazona, indometazina y similares, para reducir al mínimo los efectos ulcerogénicos bien conocidos de estos últimos.

Los compuestos PGE₁ y PGD₂ son útiles, si se desea, para inhibir la agregación de plaquetas, para reducir el carácter adhesivo de las plaquetas y para eliminar o evitar la formación de trombos en mamíferos, incluyendo personas, conejos y ratas. Por ejemplo, estos compuestos son de utilidad en el tratamiento y prevención de infartos miocárdiales, para tratar y evitar la trombosis post-operativa. Para estas finalidades, los compuestos se administran sistémicamente, por ejemplo intravenosamente, subcutáneamente, intramuscularmente y en forma de implantos estériles de acción

prolongada. Para lograr la rápida respuesta, especialmente en situaciones de emergencia, se prefiere la vía intravenosa para la administración. Se emplean dosis del orden de 0,005 a 20 mg aproximadamente por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y estado del paciente o animal y de la frecuencia y vía de administración.

Los compuestos 11 α -hidroxi-PGE son extremadamente potentes para causar la estimulación del músculo liso y son también altamente activos en potenciar otros estimulantes conocidos del músculo liso, por ejemplo, agentes oxitocicos, por ejemplo oxitocina, y los diversos alcaloides ergot incluyendo sus derivados y análogos. Por consiguiente, PGE₂, por ejemplo, es útil en lugar o en combinación con cantidades inferiores a las usuales de estos estimulantes conocidos del músculo liso, por ejemplo para aliviar los síntomas de íleo paralítico, o para controlar o evitar el sangrado uterino después de aborto o parto, para ayudar en la expulsión de la placenta y durante el puerperio. Para esta última finalidad, el compuesto PGE se administra por infusión intravenosa inmediatamente después del aborto o parto a una dosis del orden de 0,01 a 50 μ g aproximadamente por kg de peso corporal por minuto hasta obtener el efecto deseado. Se administran otras dosis por inyección o infusión intravenosa, subcutánea o intramuscular durante el puerperio, del orden de 0,01 a 2 mg aproximadamente por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y estado del paciente o animal.

Los compuestos PGE, PGF₂ y PGA son útiles como agentes hipotensivos para reducir la presión sanguínea

en mamíferos, incluyendo personas. Para esta finalidad, los compuestos se administran por infusión intravenosa en la proporción de 0,01 a 50 μ g aproximadamente por kg de peso corporal por minuto, o en dosis simples o múltiples de aproximadamente 25 a 2.500 μ g aproximadamente por kg de peso corporal total por día.

Los compuestos PGE, PGF $_{2\alpha}$ y PGF $_{\beta}$ son de utilidad en lugar de la oxitocina para inducir el parto en mamíferos hembras preñados, incluyendo personas, vacas, ovejas, cerdos, en o cerca del término o en animales preñados con muerte intrauterina del feto a unas 20 semanas del término. Para esta finalidad, el compuesto es infundido intravenosamente a una dosis de 0,01 a 50 μ g aproximadamente por kg de peso corporal por minuto, hasta o cerca del término de la segunda etapa de parto, es decir expulsión del feto. Estos compuestos son especialmente útiles cuando la hembra se encuentra en un periodo de post-madurez de una o más semanas y no ha iniciado el parto natural, o 12 a 60 horas después de romperse las membranas y no haber comenzado aún el parto natural.

Los compuestos PGE, PGF $_{2\alpha}$ y PGF $_{\beta}$ son útiles para controlar el ciclo reproductivo en la ovulación de mamíferos hembra, incluyendo personas, y otros animales. Para dicha finalidad, el compuesto PGF $_{2\alpha}$, por ejemplo, se administra sistémicamente a un nivel de dosificación del orden de 0,01 a 20 mg aproximadamente por kg de peso corporal, ventajosamente durante un espacio de tiempo que comienza aproximadamente en el momento de la ovulación y que termina aproximadamente en el momento de la menstruación o justo antes de ésta. Adicionalmente, la expulsión de un embrión o feto se efectúa por administración similar del compuesto durante el

primer tercio o segundo tercio del periodo de gestación normal de los mamíferos. En consecuencia, los compuestos son útiles como abortivos. Igualmente, son útiles para la inducción de la menstruación durante aproximadamente las dos primeras se-
5 manas de un periodo menstrual retrasado y, en consecuencia, son útiles como agentes contraceptivos.

Los compuestos PGA y sus derivados y sales aumentan el flujo de sangre en el riñón de los mamíferos, aumentando con ello el volúmen y contenido en electrolito de
10 la urina. Por esta razón, los compuestos PGA son de utilidad en casos de disfunciones renales, especialmente en los casos de un flujo sanguíneo renal severamente deteriorado, por ejemplo, el síndrome hepatorena y rechazos prematuros de transplantes de riñón. En el caso de una secreción vasopre-
15 sínica hormonal antidiurética ADH excesiva o inadecuada, el efecto diurético de estos compuestos es incluso superior. En estados anefréticos, la acción vasopresínica de estos compuestos es de especial utilidad. Por esta razón, estos compuestos son de utilidad para promover y acelerar el curado
20 de la piel que ha sido dañada, por ejemplo, por quemaduras, heridas y abrasiones y después de operaciones quirúrgicas. Estos compuestos son también de utilidad para promover y ace-
25 lerar la adherencia y crecimiento de auto-injertos de piel, especialmente injertos pequeños y profundos (Davis) que intentan cubrir áreas sin piel mediante ulterior crecimiento exterior en lugar de inicialmente, y para retardar el rechazo de homo-injertos.

Para estas finalidades, estos compuestos se administran con preferencia de forma local en o cerca del
30 punto en donde se desea el crecimiento celular y formación

de queratina, convenientemente como un líquido en aerosol o pulverización en polvo micronizada, como una solución acuosa isotónica en el caso de revestimientos húmedos o como una loción, crema o unguento en combinación con los diluyentes farmacéuticamente aceptables usuales. En ciertos casos, por ejemplo cuando existe una pérdida de fluido sustancial, como en el caso de grandes quemaduras o pérdida de piel debido a otras causas, es conveniente la administración sistémica, por ejemplo, por inyección o infusión intravenosa, separado o en combinación con las infusiones usuales de sangre, plasma o sus sustituyentes. Otras vías de administración son las subcutáneas o intramusculares cerca del punto de aplicación, orales, sublinguales, bucales, rectales o vaginales.

La dosis exacta depende de factores tales como vía de administración y de la edad, peso y estado del sujeto. Para ilustrar un revestimiento húmedo para aplicación local a quemaduras de segundo y/o tercer grado de un área de piel de 5 a 25 cm², se utilizaría ventajosamente una solución acuosa isotónica conteniendo de 2 a 2.000 (Davis) del compuesto PGE. Especialmente para uso local, estas prostaglandinas son útiles en combinación con antibióticos, por ejemplo gentamicina, neomicina, polimixina B, bacitracina, espectinomicina y oxitetraciclina, con otros antibacteriales, por ejemplo, hidrocloreuro de mafenida, sulfadiazina, cloruro de furazolio y nitrofurazona, y con esteroides corticoides, por ejemplo hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona y fluorprednisolona, cada uno de éstos utilizados en combinación en las concentraciones usuales adecuadas para este uso exclusivamente.

Los nuevos compuestos de la invención inducen

las respuestas biológicas anteriormente descritas, en asociación con su tipo particular de prostaglandina. Estos nuevos compuestos son usados consecuentemente para los fines correspondientes anteriormente descritos.

5 Los nuevos compuestos PGE, PGF₂ y PGA son también de utilidad como broncodilatadores para el tratamiento de asma y bronquitis crónica. Como tales, se pueden administrar convenientemente por inhalación de pulverizaciones en aerosol preparadas en una gama de dosificación de aproximadamente 10 µg a 10 mg/ml de un vehículo líquido farmacéu-
10 ticamente adecuado. Con respecto a las prostaglandinas naturales, los compuestos PGE en particular tienen la ventaja significativa de inducir efectos prolongados.

15 La invención se describirá con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

Preparación de 4-trimetilsiloxi-1-octino

20 A una solución fría de 166 g de 4-hidroxi-1-octino [Prostaglandins, 10, 289 (1975)] y 240 g de imidazol, en 1 litro de dimetilformamida, se añade gota a gota 202 g de clorotrimetilsilano. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 ó 3 días. La mezcla se distribuye con agua y hexano. La capa de hexano se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La destilación del residuo proporciona un líquido incoloro, p.e. 38°
25 (0,2 mm).

EJEMPLO 2

Preparación de yodo-4-trimetilsiloxi-trans-1-octeno

30 A una solución agitada de 0,20 moles de bis-(3-metil-2-butil)borano recientemente preparado, en 300 ml de

tetrahidrofurano, a 0-5°C, se añade por gotas una solución de 19,8 g de 4-trimetilsiloxi-1-octino en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante varias horas, se enfría en un baño de hielo y se trata con 53 g de óxido de trimetilamina. La mezcla se agita durante varias horas a 25-40°C y se vierte luego en 2 litros de hidróxido sódico al 15 %. La mezcla resultante se trata inmediatamente con una solución de 140 g de yodo en 300 ml de tetrahidrofurano. Después de media hora, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extracta con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, solución de tiosulfato sódico y salmuera; se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar un aceite, espectro pmr (CDCl₃): 6,2 (d, ICH=) y 6,7 (quintuplete, =CH-).

EJEMPLO 3

Preparación de 4-hidroxi-1-yodo-trans-1-octeno

Una porción de 23 g de 1-yodo-4-trimetilsiloxi-trans-1-octeno se disuelve en una mezcla de 200 ml de ácido acético glacial, 100 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de agua. Después de presentarse la solución, se añade tolueno y la mezcla se evapora. El aceite resultante se cromatografía sobre gel de sílice con hexano enriquecido progresivamente en benceno, seguido por acetona, para dar 16 g de un aceite, espectro pmr (CDCl₃): 3,69 (m, CHOH) y 2,3 (s, OH).

EJEMPLO 4

Preparación de 4-oxo-1-yodo-trans-1-octeno

A una suspensión agitada de 6,15 g de cloro-cromato de piridinio (Tetrahedron Letters, 1975, 2647) en 20 ml de cloruro de metileno, se añaden 450 mg de acetato sódico. Después de 5 minutos, se añade de una sola porción una solución

de 3,64 g de 4-hidroxi-1-yodo-trans-1-octeno en 15 ml de cloruro de metileno. La mezcla oscura se agita a temperatura ambiente durante 75 minutos, se diluye con 50 ml de éter y se decanta. El lodo sólido se lava repetidamente con éter y se decanta. Las soluciones combinadas son percoladas a través de Florisil. La solución se concentra para dar un líquido naranja, espectro pmr (CDCl_3): 3,20 (d, j = 7 cps, $=\text{CHCH}_2\text{CO}$).

EJEMPLO 5

Preparación de 4-hidroxi-4-vinil-1-yodo-trans-1-octeno

A una solución agitada de 7,8 ml de cloruro de vinilmagnesio (2,3 M en tetrahydrofurano), a -25°C , se añade una solución de 3,55 g de 4-oxo-1-yodo-trans-1-octeno en 20 ml de tetrahydrofurano, durante 15 minutos. Después de la adición, la solución se agita a una temperatura de -20 a -15°C durante 30 minutos. La reacción se enfría con una mezcla de hexano e hielo. La fase acuosa se separa y extracta con hexano adicional. Los extractos hexánicos combinados se lavan sucesivamente con agua y salmuera. La solución se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en columna seca sobre gel de sílice con benceno como disolvente de desarrollo, para dar un líquido, espectro pmr (CDCl_3): 5,2 (m, terminal CH_2), 5,83 (q, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,13 (d, $\text{ICH}=\text{}$), y 6,52 (m, $\text{ICM}=\text{CH}$).

EJEMPLO 6

Preparación de 4-trimetilsiloxi-4-vinil-1-yodo-trans-1-octeno

A una solución agitada de 456 mg de 4-hidroxi-4-vinil-1-yodo-trans-1-octeno y 320 mg de imidazol en 1 ml de dimetilformamida, se añaden 0,23 ml de clorotrimetilsilano en 3 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 22 horas y se distribuye en una mezcla de hexano frío y

agua. La capa de hexano se lava repetidamente con agua y luego con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar un aceite, espectro pmr (CDCl_3): 0,13 (s, grupo trimetilsiloxi) y 2,32 (d, $=\text{CHCH}_2$).

5

EJEMPLO 7

Preparación de ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico

10

A una solución agitada de 555 mg de 4-trimetilsiloxi-4-vinil-1-yodo-trans-1-octeno en 2 ml de éter, se añade una solución de t-butil-litio en pentano (1,6M) durante 10 minutos a -78°C . La solución se agita a -78°C durante 1,5 horas y a -50°C durante 30 minutos, para proporcionar el 1-litio-trans-alqueno.

15

En un matrás separado, se agita una mezcla de 0,21 g de 1-cobre-(I)-1-pentino, 0,70 ml de hexametilfosforotriamida y 2 ml de éter, hasta obtener una solución clara. Esta solución se añade durante 10 minutos a la solución agitada de 1-litio-trans-alqueno a -78°C . La solución se agita durante 2 horas a -78°C y se trata luego con una solución de 580 mg de 4-(trimetilsiloxi)-2-(6-carbotrimetilsiloxihexil)ciclopent-2-en-1-ona en 3 ml de éter durante 10 minutos. Después de 10 minutos a -78°C , la solución se agita a -40 hasta -50°C durante 1 hora y a -35 hasta -30°C durante 1 hora. La solución se enfría a -50°C , se vierte en 100 ml de solución saturada de cloruro amónico y se diluye con éter. La fase orgánica se separa, se lava sucesivamente con agua y ácido clorhídrico diluido y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lava sucesivamente con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente proporciona el éter de bis-trimetilsililo en

30

bruto en forma de un aceite.

Este aceite se trata con una solución preparada a partir de 10 ml de ácido acético glacial, 5 ml de tetrahidrofurano y 2,5 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluye con 50 ml de tolueno. Después de concentrar a 33°C in vacuo, el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice con 1 % de ácido acético en acetato de etilo, para proporcionar un aceite, espectro pmr_f(CDCl₃): 4,08 (q, 11 β -H), 5,1 (m, terminal CH₂), 5,57 (m, trans-CH=CH), y 5,89 (m, CH=CH₂).

EJEMPLO 8

Preparación de n-butilciclopropilcetona

A una solución fuertemente agitada de 31 g de ácido ciclopropanocarboxílico en 330 ml de éter, se añade una solución de n-butil-litio (748 mmoles) en unos 750 ml de éter-hexano 2:1 durante 1 hora a 5-10°C. La suspensión resultante se diluye con 300 ml de éter y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfría y vierte en varias porciones de hielo-ácido clorhídrico 4N 1:1. Las fases etéreas se combinan y lavan con salmuera, solución de carbonato sódico y salmuera. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se destila para proporcionar un líquido, p.e. 102°-104°C. (80 mm), espectro pmr (CDCl₃): δ 2,55 (tripleto, -CH₂CO-).

EJEMPLO 9

Preparación de 4-ciclopropil-4-hidroxi-1-octino

A una suspensión en reflujo, agitada, de amalgama preparada a partir de 6,2 g de magnesio y 50 mg de cloruro mercúrico suspendidos en 60 ml de éter, se añade una solución de una mezcla de 30,4 g de n-butilciclopropilcetona (ejemplo 8)

5 y 29,8 g de bromuro de propargilo en 65 ml de éter, durante 60 minutos. Después de la reacción a la temperatura de reflujo durante 30 minutos más, la mezcla se enfría a 0° y se trata con 35 ml de cloruro amónico saturado. La mezcla se diluye con éter y se filtra a través de Celite. El filtrado se lava con salmuera, se seca sobre carbonato de potasio y se concentra. El residuo se destila para proporcionar un líquido, p.e. 93-94°C (12 mm), espectro pmr (CDCl₃): δ 0,43 (hidrógenos ciclopropilo), 2,07 (triplete, HC≡C), y 2,44 (doblete, C≡CCH₂).

EJEMPLO 10

Preparación de 4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-1-octino

15 A una solución agitada de 27,8 g de 4-ciclopropil-4-hidroxi-1-octino (Ejemplo 9) y 33,3 g de imidazol en 130 ml de dimetilformamida, a 5°C, se añaden 24 ml de clorotrimetilsilano durante 5 minutos. La solución se agita a temperatura ambiente durante 17 horas y se distribuye luego con 600 ml de hexano y 250 ml de agua de hielo. La fase hexánica se separa y se lava sucesivamente con agua y salmuera. La solución se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar un líquido, espectro r.m.r. (CDCl₃): δ 0,12 (singlete, grupo trimetilsiloxi), 2,02 (triplete, HC≡C), y 2,45 (doblete, C≡CCH₂).

EJEMPLO 11

Preparación de 4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-1-(tri-n-butyl-stannil)-trans-1-octeno

25 Se calienta a 85°C, bajo nitrógeno, una mezcla agitada de 23,8 g de 4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-1-octino (ejemplo 10), 28 ml de hidruro de tri-n-butilestaño y 50 mg de azobisisobutironitrilo. Después de subsistir la reacción

30

exotérmica resultante, la mezcla se calienta a 130°C durante 1 hora. El producto en bruto se destila evaporativamente para dar un líquido, espectro p.m.r. (CDCl₃): δ 0,10 (grupo trimetilsiloxi), 2,33 (doblete, =CHCH₂), y 6,02 (hidrógenos vinílicos).

EJEMPLOS 12-14

Siguiendo el ejemplo 8, se preparan las siguientes ciclopropilalquilcetonas de la Tabla 1, por reacción del alquil-litio adecuado con ácido ciclopropanocarboxílico.

TABLA 1

Ejemplo	Alquil-litio	Ciclopropilalquilcetona producto
12	n-propil-litio	ciclopropil-n-propilcetona
13	n-amil-litio	n-amilciclopropilcetona
14	n-hexil-litio	ciclopropil-n-hexilcetona

EJEMPLOS 15-18

Las siguientes vinilcetonas de la Tabla 2 se preparan por reacción de vinil-litio con los ácidos carboxílicos requeridos de la Tabla, según un procedimiento conocido en la técnica [J. C. Floyd, Tetrahedron Letters, 2877 (1974)].

TABLA 2

Ejemplo	Acido carboxílico	Alquilvinilcetona producto
15	ácido n-butírico	n-propilvinilcetona
16	ácido valérico	n-butilvinilcetona
17	ácido n-hexanoico	n-amilvinilcetona
18	ácido n-heptanóico	n-hexilvinilcetona

EJEMPLOS 18a-20

Siguiendo el ejemplo 9, se preparan los siguientes 4-sustituído-1-alquin-4-oles por reacción de bromuro de propargilmagnesio con las cetonas de la siguiente Tabla 3.

TABLA 3

Ejemplo	Cetonas de partida del ejemplo	4-sustituído-1-alquin-4-ol producto
18a	12	4-ciclopropil-4-hidroxi-1-heptino
18b	13	4-ciclopropil-4-hidroxi-1-nonino
18c	14	4-ciclopropil-4-hidroxi-1-decino
18d	15	4-hidroxi-4-vinil-1-heptino
19	17	4-hidroxi-4-vinil-1-nonino
20	18	4-hidroxi-4-vinil-1-decino

EJEMPLOS 21-26

Del modo descrito en el ejemplo 10, se convierten los siguientes 4-sustituídos-1-alquin-4-oles de la Tabla 4 a sus correspondientes éteres de trimetilsililo.

TABLA 4

Ejemplo	1-alquin-4-ol del ejemplo	4-trimetilsiloxi-1-alquino producto
21	18a	4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-1-heptino
22	18b	4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-1-nonino
23	18c	4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-1-decino
24	18d	4-trimetilsiloxi-4-vinil-1-heptino
25	19	4-trimetilsiloxi-4-vinil-1-nonino
26	20	4-trimetilsiloxi-4-vinil-1-decino

EJEMPLOS 27-32

5 Siguiendo el ejemplo 11, se preparan los siguientes 1-(tri-n-butilestannil)-4-sustituído-4-trimetilsiloxi-trans-1-alquenos por reacción de hidruro de tri-n-butilestano con los 1-alquinos precursores de la siguiente Tabla 5.

TABLA 5

Ejemplo	1-alquinos de partida del ejemplo	Producto 1-(tri-n-butilestannil)-1-trans-alqueno producto
27	21	1-(tri-n-butilestannil)-4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-trans-1-hepteno
28	22	1-(tri-n-butilestannil)-4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-trans-1-noneno
10 29	23	1-(tri-n-butilestannil)-4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-trans-1-deceno
30	24	1-(tri-n-butilestannil)-4-vinil-4-trimetilsiloxi-trans-1-heptenos
31	25	1-(tri-n-butilestannil)-4-vinil-4-trimetilsiloxi-trans-1-noneno
32	26	1-(tri-n-butilstannil)-4-vinil-4-trimetilsiloxi-trans-1-deceno

EJEMPLO 33

15 Preparación de ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-prostadienoico

20 A una solución agitada de 11,54 g de 4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-1-(tri-n-butilestannil)-trans-1-octeno (ejemplo 11) en 10 ml de tetrahidrofurano a -78°C, se añaden 9,1 ml de n-butil-litio 2,4 M en hexano durante

10 minutos. La solución resultante se agita a -70°C durante 10 minutos, a -40°C durante 1 hora y a -40°C hasta -30°C durante 40 minutos. A la solución agitada, a -78°C , se añade una solución preparada a partir de 2,84 g de pentino de cobre
5 10,8 ml de tri-n-butil-fosfina y 25 ml de éter. La solución resultante se agita a -78°C durante 2 horas y se trata luego durante 10 minutos con una solución de 6,03 g de 2-(6-trimethylsiloxycarbonil-2'-cis-hexenil-4-trimethylsiloxyciclopent-2-en-1-ona, Tabla 6, referencia A, en 20 ml de éter. Después
10 de 10 minutos, la solución se agita a una temperatura de -50 a -40°C durante 1 hora y a continuación a una temperatura de -40 a -30°C durante 50 minutos. La solución se refrigera a -50°C y se vierte en una mezcla agitada de 600 ml de cloruro amónico saturado y 300 ml de éter. La fase orgánica se separa
15 y lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera.

El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente, se trata con 120 ml de ácido acético glacial, 60 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de agua y la mezcla se
20 agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluye con 150 ml de tolueno y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna seca sobre gel de sílice con 1% de ácido acético en acetato de etilo, para proporcionar un aceite, espectro p.m.r. (acetona - d_6): δ 0,26 (multiplete, hidrógenos ciclopropilo) y 4,12 (cuartete, CH OH).

EJEMPLOS 34-49

Por el procedimiento descrito en el ejemplo 33, se obtienen los ácidos 9-oxo-11 α -16-dihidroxi-prostadienoico o prostenoico de la siguiente Tabla 6. De acuerdo con el proceso aquí descrito, los 1-(tri-n-butilestannil)-4-trimethyl-

5 siloxi-trans-1-alquenos de partida indicados en la Tabla 6 se tratan con n-butillitio para dar el correspondiente derivado trans-1-alquenil-litio el cual, tras tratamiento con complejo de cobre/pentino-tri-n-butilfosfina, suministra los correspondientes trans-1-alquenilcupratos, los cuales a su vez se tratan con las 4-oxiciclopent-2-en-1-onas indicadas en la tabla. El éster de trimetilsililo de ácido 9-oxo-11 α ,16-bis-(trimetilsiloxi)-prostadienoico o prostenoico resultante se hidroliza a los productos indicados por tratamiento con ácido acético-tetrahidrofurano-agua.

10

Ejemplo	4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona de partida del ejemplo	1-(tri-n-butyl-estannil)-4-trimetilsiloxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
34	126	27	Acido 9-oxo-11 α ,16-ciclopropil-20-nor-13-trans-prostenoico
35	126	28	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-13-trans-prostenoico
36	126	29	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13-trans-prostenoico
37	126	30	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-13-trans-prostenoico
38	126	31	Acido 9-oxo-11 α ,16-vinil-20-metil-13-trans-prostenoico

15

TABLA 6a (Continuación)

Ejemplo	4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona de partida del ejemplo	1-(tri-n-butil-estannil)-4-trimetilsiloxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
39	126	32	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-13-trans-prostenoico
40	126	11	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-13-trans-prostenoico
5 41	A	27	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-5-cis,13-trans-prostadienoico
42	A	28	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-5-cis,13-trans-prostadienoico
43	A	29	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadienoico
44	A	30	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-5-cis,13-trans-prostadienoico
45	A	31	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cis,13-trans-prostadienoico
10 46	A	32	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadienoico

TABLA 6 (Continuación)

Ejemplo	4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona de partida del ejemplo	1-(tri-n-butil-estannil)-4-trimetilsiloxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
47	A	6 (por el procedimiento del ejemplo 7)	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cis,13-trans-prostadienoico
48	127	6	Ester metílico de ácido 1-9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico
49	128	11	éster metílico de ácido 1,9-oxo-11 α ,16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoico
49A	129	6	ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cis,13-trans-2a,2b-bishomoprostadienoico
49B	129	11	ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-2a,2b-bishomoprostadienoico
49C	129A	11	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-13-trans-3-oxa-prostenoico
49D	129B	6	Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-3-oxa-prostenoico

A = 4-trimetilsiloxi-2-(6-carbotrimetilsiloxi)-2-cis-hexenil)-ciclopent-2-en-1-ona Patente USA 3.873.607, Ejemplo 1125).

EJEMPLO 50

Preparación de ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-prostadienoico

5 A una solución agitada de 785 mg de ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-prostadienoico (ejemplo 33) en 12 ml de tetrahidrofurano a -70 $^{\circ}$, se añaden 12 ml de una solución 0,5 M de perhidro-9b-borafenalil hidruro de litio en tetrahidrofurano. La solución se agita a -78 $^{\circ}$ C durante 30 minutos, se calienta a 0 $^{\circ}$ C durante 15 minutos y se trata con 0,6 ml de agua. La mezcla se distribuye con
10 solución de éter-carbonato potásico. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se extracta con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía en columna seca sobre gel de sílice con 1 % de
15 ácido acético en acetato de etilo, para proporcionar un aceite viscoso, espectro pmr (acetona - d₆): δ 3,90 (multiplete, 11 β -H) y 4,10 (multiplete, 9 β -H).

EJEMPLOS 51-67

20 La reducción de los derivados 9-oxo indicados en la siguiente Tabla 7 con perhidro-9b-borafenalil-hidruro de litio por el método descrito en el ejemplo 50, proporciona los ácidos 9 α -hidroxi-prostadienoicos y prostenoicos de la tabla.

TABLA 7

Ejemplo	Acido 9-oxo-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Acido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
51	34	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico
52	35	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-13- <u>trans</u> -prostenoico
53	36	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13- <u>trans</u> -prostenoico
54	37	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico
55	38	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -prostenoico
56	39	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -prostenoico
57	40	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -prostenoico
58	41	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-5-cis,13- <u>trans</u> -prostadienoico
59	42	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-5-cis,13- <u>trans</u> -prostadienoico
60	43	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-5-cis,13- <u>trans</u> -prostadienoico
61	44	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-20-nor-5-cis,13- <u>trans</u> -prostadienoico

TABLA 7 (Continuación)

Ejemplo	Acido 9-oxo-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Acido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
62	45	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cis,13-trans-prostadienoico
63	46	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadienoico
64	47	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-5-cis,13-trans-prostadienoico
65	7	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico
66	48	éster metílico de ácido 1-9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico
67	49	éster metílico de ácido 1-9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoico
67A	49A	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-5-cis-13-trans-2a,2b-bishomoprostadienoico
67B	49B	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-2a,2b-bis-homoprostadienoico
67C	49C	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-13-trans-3-oxa-prostenoico
67D	49D	ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-13-trans-3-oxa-prostenoico

EJEMPLO 68Preparación de ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cis,10,13-trans-prostatrienoico

A una solución agitada de 0,28 g de ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cis,13-trans-prostadienoico (ejemplo 47) en 25 ml de piridina, se añaden 2,7 ml de anhídrido acético. Después de reposar durante 5 horas a temperatura ambiente, la solución se agita con una mezcla de acetato de etilo y bisulfato sódico acuoso 1M a 0%. La capa de acetato de etilo se lava con salmuera y se concentra en presencia de tolueno. El residuo, consistente en ácido 9-oxo-11 α -acetoxi-16-hidroxi-16-vinil-5-cis,13-trans-prostadienoico en bruto, se disuelve en 20 ml de metanol con 1,2 g de acetato potásico. Después de reposar durante 18 horas a temperatura ambiente, la solución se distribuye con acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de distribución sobre Celite con el sistema heptano-diclorometano-metanol-agua (80:20:15:6) para dar un aceite, espectro pmr (acetona-d₆): δ 3,35 (multiplete, 12-H), 6,10 (cuartete, 10-H), y 7,55 (cuartete, 11-H).

EJEMPLOS 69-83b

El tratamiento de los ácidos 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-prostadienoicos o prostenoicos de la siguiente Tabla 8 con anhídrido acético en piridina, seguido por acetato potásico en metanol, según el ejemplo 68, suministra los ácidos 9-oxo-16-hidroxi- Δ^{10} -prostadienoico o prostatrienoico de la tabla.

TABLA 8

Ejemplo	Acido 9-oxo-11 α -16-di-hidroxi-prostadienoico ó prostenoico de partida del ejemplo	Acido 9-oxo-16-hidroxi-prostadienoico ó prostatrienoico producto
69	34	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-nor-10,13- <u>trans</u> -prostadienoico
70	35	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-metil-10,13- <u>trans</u> -prostadienoico
71	36	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-etil-10,13- <u>trans</u> -prostadienoico
72	37	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-20-nor-10,13- <u>trans</u> -prostadienoico
73	38	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-20-metil-10,13- <u>trans</u> -prostadienoico
74	39	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-20-etil-10,13- <u>trans</u> -prostadienoico
75	40	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-10,13- <u>trans</u> -prostadienoico
76	41	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-nor-5- <u>cis</u> ,10,13- <u>trans</u> -prostatrienoico
77	42	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-metil-5- <u>cis</u> ,10,13- <u>trans</u> -prostatrienoico
78	43	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-etil-5- <u>cis</u> ,10,13- <u>trans</u> -prostatrienoico
79	44	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-20-nor-5- <u>cis</u> ,10,13- <u>trans</u> -prostatrienoico

TABLA 8 (Continuación)

Ejemplo	Acido 9-oxo-11 α -16-di-hidroxi-prostadienoico o prostenoico de parti-da del ejemplo	Acido 9-oxo-16-hidroxi-pros-tadienoico o prostatrienoico producto
80	45	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vi-nil-20-metil-5- <u>cis</u> , 10, 13- <u>trans</u> -prostatrienoico
81	46	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vi-nil-20-etil-5- <u>cis</u> , 10, 13- <u>trans</u> -prostatrienoico
82	47	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vi-nil-5- <u>cis</u> , 10, 13- <u>trans</u> -prosta-trienoico
83	33	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ci-clopropil-5- <u>cis</u> , 10, 13- <u>trans</u> -prostatrienoico
83a	49A	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vi-nil-5- <u>cis</u> , 10, 13- <u>trans</u> -2a, 2b-bishomoprostatrienoico
83b	49B	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ci-clopropil-5- <u>cis</u> , 10, 13- <u>trans</u> -2a, 2b-bishomoprostatrienoico
83c	49C	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-ci-clopropil-10, 13- <u>trans</u> -3-oxa-prostadienoico
83d	49D	ácido 9-oxo-16-hidroxi-16-vi-nil-10, 13- <u>trans</u> -3-oxa-prosta-dienoico

EJEMPLOS 84-91

El tratamiento de los ésteres alquílicos de ciclo-pentanona de la siguiente tabla 9 con el cuprato derivado de 1-(tri-n-butyl-estannil-4-ciclopropil-4-trimetilsililoxi-trans-1-octeno (ejemplo 11) por el procedimiento del ejemplo 33 o con el cuprato derivado de 4-trimetilsililoxi-4-vinil-1-yodo-trans-1-octeno (ejemplo 6) por el procedimiento del ejemplo 7 seguido por separación del grupo trimetilsililo según el procedimiento del ejemplo 33, proporciona los ésteres alquílicos del ácido 16-sustituido-16-hidroxi-prostenoico que aparecen en la tabla.

TABLA 9

Ejemplo	Ester alquílico de ciclo-pentanona de partida	1-(tri-n-butyl-estannil-4-trimetilsililoxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Ester alquílico de ácido 16-sustituido-16-hidroxi prostadienoico o prostenoico producto
84	2-(6-carbometoxi-2-cis-hexenil) ciclo-pent-2-en-1-ona (Pat. USA 3.873.607)	11	9-oxo-16-hidroxi-16-ciclo-propil-5-cis, 13-trans-prostadienoato de metilo
85	2-(6-carbometoxi-2-cis-hexenil) ciclo-pent-2-en-1-ona (Pat. USA 3.873.607)	6	9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadienoato de metilo
86	2-(6-carbetoxi-hexil)-2-ciclo-pentanona (Pat. USA 3.873.607)	11	9-oxo-16-hidroxi-16-ciclo-propil-13-trans-prostenoato de etilo
87	2-(6-carbetoxi-hexil)-2-ciclo-pentanona (Pat. USA 3.873.607)	6	9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoato de etilo

TABLA 9 (Continuación)

Ejemplo	Ester alquílico de ciclopentenona de partida	1-(tri-n-butil-estannil-4-tri-metilsiloxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Ester alquílico de ácido 16-sustituido-16-hidroxi prostadienoico o prostenoico producto
88	2-(6-carbetoxi-5-tiahexil)-2-ciclopentenona (Pat. USA 3.873.607)	6	9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-3-tia-13-trans-prostenoato de etilo
89	2-(6-carbetoxi-5-tiahexil)-2-ciclopentenona (Pat. USA 3.873.607)	11	9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-3-tia-13-trans-prostenoato de etilo
90	2-(6-carbetoxi-5-oxahexil)-2-ciclopentenona (Pat. USA 3.873.607)	6	9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-3-oxa-13-trans-prostenoato de etilo
91	2-(6-carbetoxi-5-oxahexil)-2-ciclopentenona (Pat. USA 3.873.607)	11	9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-3-oxa-13-trans-prostenoato de etilo

EJEMPLOS 92-99

5 La saponificación de los ésteres alquílicos de ácido 16-sustituido-16-hidroxi-prostenoico de la siguiente tabla 10 con hidróxido potásico 0,5 N en metanol/agua 10:1, a temperatura ambiente, durante 24 horas, seguido por acidificación y extracción con éter, proporciona los ácidos 16-sustituido-16-hidroxi prostadienoicos o prostenoicos de la tabla.

TABLA 10

Ejemplo	Esteres alquílicos de ácido prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Acido prostadienoico o prostenoico producto
92	84	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadienoico
93	85	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> -prostadienoico
94	86	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -prostenoico
95	87	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-13- <u>trans</u> -prostadienoico
96	88	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-3-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico
97	89	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-3-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico
98	90	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-3-oxa-13- <u>trans</u> -prostenoico
99	91	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-3-oxa-13- <u>trans</u> -prostenoico

EJEMPLO 100

Preparación y separación de ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoico y ácido 9 β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoico

A una solución agitada, enfriada con hielo, de 360 mg de ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis, 13-trans-prostadienoico (ejemplo 33) en 50 ml de etanol, se añaden 408 mg de borohidruro sódico en pequeñas porciones, durante 1 minuto. La mezcla se agita a 0° durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El grueso del etanol se evapora a temperatura ambiente y el residuo se distribuye con ácido clorhídrico diluido frío y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para dar (primera elución) un aceite, ácido 9 β ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis, 13-trans-prostadienoico, pmr (acetona - d₆): δ 3,6 (multiplete, 16-H) y 3,95 (multiplete, 9 α -H y 11 β -H) y (segunda elución) un aceite, ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis, 13-trans-prostadienoico, espectro pmr (acetona - d₆) : δ 3,90 (multiplete, 11 β -H) y 4,10 (multiplete, 9 β -H).

EJEMPLOS 101-119

El tratamiento de las 9-oxo-prostaglandinas de la siguiente tabla 11 con borohidruro sódico por el procedimiento del ejemplo 100, seguido por cromatografía, proporciona las 9 α -hidroxi y 9 β -hidroxi prostaglandinas de la tabla.

TABLA 11

Ejemplo	Acido 9-oxo-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
101	34	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico
102	35	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-13- <u>trans</u> -prostenoico
103	36	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13- <u>trans</u> -prostenoico
104	37	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico
105	38	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -prostenoico
106	39	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -prostenoico
107	40	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -prostenoico
108	41	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> -prostadienoico
109	42	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> -prostadienoico
110	43	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> -prostadienoico
111	44	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-vinil-20-nor-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> -prostadienoico
112	45	Acido $9\alpha/\beta, 11\alpha, 16$ -trihidroxi-16-vinil-20-metil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> -prostadienoico

TABLA 11 (Continuación)

Ejemplo	Acido 9-oxo-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Acido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
113	46	Acido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis, 13-trans-prostadienoico
114	47	Acido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadienoico
115	7	Acido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico
116	48	Ester metílico de ácido 1-9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico
117	49	Ester metílico de ácido 1-9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoico
117a	49A	Acido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-5-cis-13-trans-2a, 2b-bishomoprostadienoico
117b	49B	Acido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis, 13-trans-2a, 2b-bishomoprostadienoico
118	92	Acido 9 α / β , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoico
119	93	Acido 9 α / β , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadienoico
119A	97	Acido 9 α / β , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-13-trans-3-tiaprostenoico
119B	98	Acido 9 α / β , 16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-3-oxaprostenoico

EJEMPLOS 120-125

El tratamiento de los ácidos prostadienoicos o prostenoicos indicados en la siguiente tabla 12 con el diazoalcano indicado, del siguiente modo, proporciona los productos ésteres prostadienoato o prostenoato de la tabla.

A una solución del ácido carboxílico en éter o éter-acetona, se añade una solución etérea que contiene un exceso molar de diazoalcano. Después de 10 a 30 minutos, la solución se evapora cuidadosamente y el éster residual se purifica del modo usual por cromatografía sobre gel de sílice.

TABLA 12

Ejemplo	Diazoalcano	Acido prostadienoico o prostenoico de par-tida del ejemplo	Ester prostadienoato o prostenoato
120	Diazometano	33	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-prostadienoato de metilo
121	Diazoetano	47	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cis,13-trans-prostadienoato de etilo
122	Diazobutano	40	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-13-trans-prostenoato de n-butilo
123	1-diazodecano	7	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoato
124	1-diazohexano	36	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13-trans-prostenoato de hexilo
125	1-diazooctano	39	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-13-trans-prostenoato de octilo

EJEMPLOS 126-129

5 El tratamiento de las carboxi-ciclopentenonas o carbometoxi-ciclopentenonas de la tabla 13 con cloro-trimethylsilano, por el procedimiento descrito en la patente USA No. 3.873.607 (ejemplo 958), proporciona los ésteres de bis-trimethylsilyl éter o los ésteres metílicos de trimethylsilyl éter de la tabla.

TABLA 13

Ejemplo	Ciclopentenona de partida	Eter producto
126	2-(6-carboxietil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ¹	4-trimethylsiloxi-2-(6-carbotrimethylsiloxihexil)-ciclopent-2-en-1-ona
127	<u>1</u> -2-(6-carbometoxihexil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ²	<u>1</u> -4-trimethylsiloxi-2-(6-carbometoxi)-ciclopent-2-en-1-ona
128	<u>1</u> -2-(6-carbometoxi-2- <u>cis</u> -hexenil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ³	<u>1</u> -4-trimethylsiloxi-2-(6-carbometoxi-2- <u>cis</u> -hexenil)ciclopent-2-en-1-ona
129	2-(6-carboxi-2- <u>cis</u> octenil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ⁴	2-(6-carbotrimethylsiloxi-2- <u>cis</u> -octenil)-4-trimethylsiloxi-ciclopent-2-en-1-ona
129A	2-(6-carboxi-5-oxahexil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ⁴	4-trimethylsiloxi-2-(6-carbotrimethylsiloxi-5-oxahexil)-ciclopent-2-en-1-ona

10 Referencias: 1. Patente USA 3.873.607
 2. Pappo et al., Tetrahedron Letters, 943 (1973)
 3. Bruhn et al., Ibid., 235 (1976)
 4. Patente USA 3.950.406.

EJEMPLOS 130-131

El tratamiento de las 11 -hidroxiprostaglandinas de la tabla 14 por el procedimiento de Pike et al., Journ. of Org. Chem., 84 3552, 1974, proporciona las ^{8,12} prostaglandinas de la tabla.

TABLA 14

Ejemplo	11 α -hidroxiprostaglandinas de partida	$\triangle^{8,12}$ prostaglandinas producto
130	33	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil- $\triangle^{8,12}$ 5-cis,13-trans-prostatrienoico
131	37	Acido 9-oxo-16-hidroxi-16-ciclopropil $\triangle^{8,12}$,13-trans-prostadienoico

EJEMPLO 132

Preparación de ácido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-prostadienoico

A una solución agitada de 135 mg de ácido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-prostadienoico (ejemplo 50) en 25 ml de acetona y 3 ml de ácido acético a -40°C, se añaden 0,15 ml (0,4 mmoles) de reactivo de Jones. Después de 2 horas a -40 hasta -35°C, se añaden unas cuantas gotas de isopropanol y la mezcla resultante se distribuye con agua y éter. El extracto etéreo se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra con el aceite de tolueno. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano progresivamente enriquecido en acetato de etilo, para proporcionar un aceite, espectro pmr (acetona - d₆) : δ 2,71 (cuartete, 10 -

H's) y 4,44 (triplete, 9 - H).

EJEMPLOS 133-153

5 Los ácidos 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-prostadienoicos o prostenoicos de la siguiente tabla 15, se preparan por oxidación de los precursores 9 α ,11 α ,16-trihidroxi, con reactivo de Jones, por el procedimiento del ejemplo 132.

TABLA 15

Ejemplo	Acido 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
133	51	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico
134	52	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-13- <u>trans</u> -prostenoico
135	53	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13- <u>trans</u> -prostenoico
136	54	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico
137	55	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -prostenoico
138	56	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -prostenoico
139	57	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -prostenoico
140	58	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-5- <u>cis</u> ,13- <u>trans</u> -prostadienoico

TABLA 15 (Continuación)

Ejemplo	Acido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
141	59	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-5-cis, 13-trans-prostadienoico
142	60	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-5-cis, 13-trans-prostadienoico
143	61	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-5-cis, 13-trans-prostadienoico
144	62	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cis, 13-trans-prostadienoico
145	63	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis, 13-trans-prostadienoico
146	64	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadienoico
147	65	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico
148	66	Acido 1-11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico
149	67	Ester metílico de ácido 1-11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoico
150	67A	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans-2a, 2b-bishomoprostadienoico
151	67B	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis, 13-trans-2a, 2b-bis-homoprostadienoico
152	67C	Acido 11-oxo-9 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-13-trans-prostenoico

TABLA 15 (Continuación)

Ejemplo	Acido 9 α ,11 α ,16-tri-hidroxi-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-prostadienoico o prostenoico producto
153	67D	Acido 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13- <u>trans</u> -prostenoico

EJEMPLO 154

Los compuestos de esta invención son útiles como broncodilatadores para el tratamiento del asma y bronquitis crónica. La actividad broncodilatadora se determina en cobayos contra los broncoespasmos provocados por inyecciones intravenosas de 5-hidroxi-triptamina, histamina o acetilcolina por el procedimiento de Konzerr. (Vease J. Lulling, P. Lievens, F. El Sayed y J. Frignot, Arzneimittel-Forschung, 18, 955 (1968)).

En la siguiente tabla 16, la actividad broncodilatadora para compuestos representativos de esta invención, contra uno o más de tres agentes espasmogénicos, se expresa como un valor ED₅₀ determinado a partir de los resultados obtenidos con tres dosis intravenosas acumulativas logarítmicas. En este ensayo, estos compuestos de la invención proporcionan un efecto de mayor duración que 1-PGE₁ o 1-PGE₂ naturales.

TABLA 16

Actividad broncodilatadora (Ensayo Konzett)

COMPUESTO	ED ₅₀ mg/kg Agente espasmogénico		
	5-hidroxi-triptamina	Histamina	Acetilcolina
Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,00186	0,00111	0,760

EJEMPLO 155

Preparación de 5-cloro-1-(2-furil)-1-pentanol

A una suspensión agitada de 2-furil-litio (preparado a partir de 0,53 moles de n-butil-litio y 39,5 g de furano por el procedimiento de J. Org. Chem., 27, 1216 (1962)), en 350 ml de éter y con 200 ml de hexano a -78°C , se añade una solución de 57,9 g de 5-cloropentanol [Chem. Abstr., 59, 7579F (1963)] en 80 ml de éter durante 25 minutos. La mezcla se calienta a oac durante 20 minutos, se agita a 0°C durante 15 minutos y se trata con 140 ml de cloruro amónico saturado. La fase etérea se lava con agua y salmuera, se seca sobre una mezcla de sulfato de magnesio y carbonato potásico y se concentra para dar un líquido, espectro rmp (CDCl_3): δ 3,59 (triplete, CH_2Cl) y 4,70 (triplete, CH_2CHOH).

EJEMPLO 156

Preparación de 5-(carbetoximetiltio)-1-(2-furil)-1-pentanol

A una mezcla agitada, en reflujo, de 76 g de mercaptoacetato de etilo, 79,5 g (ejemplo 155) y 10 ml de etóxido sódico 1,5 M en etanol, se añaden 300 ml adicionales de etóxido sódico 1,5 M durante 15 minutos. La mezcla resultante se agita a reflujo durante 3 horas, se enfría y se concentra para separar la mayor parte del etanol. El residuo se distribuye con éter y agua. La fase etérea se lava con salmuera y se seca sobre carbonato potásico. La solución se concentra, se diluye con sileno y se concentra de nuevo para dar un aceite, espectro rmp (CDCl_3): δ 3,24 (singlete, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$) y 4,70 (triplete, CH_2CHOH).

EJEMPLO 157

Preparación de 4-hidroxi-2- $\sqrt{4}$ -(carboximetiltio)butil/ciclo-pent-2-en-1-ona

EJEMPLO 157

Preparación de 4-hidroxi-2- $\sqrt{4}$ -(carboximetiltio)butil $\sqrt{7}$ ciclo-
pent-2-en-1-ona

5 Se refluje durante 20 horas una solución agitada de
125 g de 5-(carbetoximetiltio)-1-(2-furil-1-pentanol (ejemplo
156), 22,4 g de formato sódico, 250 ml de ácido fórmico y
400 mg de hidroquinona en 2.000 ml de dioxano y 1330 ml de
agua.

10 La solución, que contiene 3-hidroxi-2- $\sqrt{4}$ -(carbetoxi-
metiltio)butil $\sqrt{7}$ ciclopent-4-en-1-ona en bruto, se enfría y se
trata durante 10 minutos con 75 ml de ácido sulfúrico (densi-
dad 1,84) con agitación. La solución agitada se refluje duran-
te 16 horas, se enfría, se satura con cloruro sódico y se ex-
tracta con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera,
15 se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo
se somete a cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo
progresivamente enriquecido en éter, éter y éter y progresiva-
mente enriquecido en acetona, para proporcionar el compuesto
del título en forma de un aceite; espectro rpm (CDCl₃):

20 3,24 (singlete, -SCH₂CH₃), 5,0 (singlete amplio, -CHOH-),
y 7,38 (singlete, hidrógeno vinílico).

EJEMPLO 158

Preparación de 2- $\sqrt{4}$ -(carbotrimetilsiloximetiltio)butil $\sqrt{7}$ -4-
trimetilsiloxiciclopent-2-en-1-ona

25 A una solución agitada de 28,4 g de 4-hidroxi-2- $\sqrt{4}$ -
(carboximetiltio)butil $\sqrt{7}$ ciclopent-2-en-1-ona (ejemplo 157) y
76 ml de hexametildisilazano en 330 ml de piridina a 5°C, se
añaden 38 ml de clorotrimetilsilano durante 5 minutos. La
mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas, a
30 45°C durante 5 minutos y se evapora entonces para separar el

disolvente. El residuo se agita con 1.000 ml de éter de petróleo y se filtra. El filtrado se trata con carbón vegetal y se filtra; este filtrado se concentra con ayuda de tolueno para dar un líquido, espectro rmp (CDCl₃): δ 0,18 (singlete, grupo trimetilsiloxi) y 0,28 (singlete, grupo trimetilsiloxicarbonilo).

EJEMPLO 159

Preparación de 2- $\sqrt{3}$ -(carbotrimetilsiloximetiltio)propil-4-trimetilsiloxiciclopent-2-en-1-ona

A una solución agitada de 4-hidroxi-2- $\sqrt{4}$ -(carboximetiltio)butil-7/ciclopent-2-en-1-ona (ejemplo 158) y hexametildisilazano en piridina a 5°C, se añade clorotrimetilsilano durante 5 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente y se evapora entonces para separar el disolvente. El residuo se agita con éter de petróleo y se filtra. El filtrado se trata con carbón vegetal y se filtra; este filtrado se concentra con ayuda de tolueno para dar un líquido.

EJEMPLO 160

Preparación de 4-hidroxi-2- $\sqrt{3}$ -(carboxilmetiltio)propil-7/ciclopent-2-en-1-ona

Se refluje durante 20 horas una solución agitada de 125 g de 4-(carbetoximetiltio)-1-(2-furil)-1-butanol (ejemplo 159), formato sódico, ácido fórmico e hidroquinona en dioxano y agua.

La solución, que contiene 3-hidroxi-2- $\sqrt{3}$ -(carbetoximetiltio)propil-7/ciclopent-4-en-1-ona, se enfría y se trata durante 10 minutos con ácido sulfúrico (densidad 1,84) con agitación. La solución agitada se refluje durante 16 horas, se enfría, se satura con cloruro sódico y se extracta con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre sul-

fato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo progresivamente enriquecido en éter, éter y éter progresivamente enriquecido en acetona para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

EJEMPLO 161

Preparación de 4-(carbetoximetiltio)-1-(2-furil)-1-butanol

A una mezcla en reflujo, agitada, de mercaptoacetato de etilo y 4-cloro-1-(2-furil)-1-butanol (ejemplo 160) y etóxido sódico en etanol. La mezcla resultante se agita a reflujo durante 3 horas, se enfría y se concentra para separar la mayor parte del etanol. El residuo se distribuye con éter y agua. La fase etérea se lava con salmuera y se seca sobre carbonato potásico. La solución se concentra, se diluye con sileno y se concentra de nuevo para dar un aceite.

EJEMPLO 162

Preparación de 4-cloro-1-(2-furil)-1-butanol

A una suspensión agitada de 2-furil-litio (preparado a partir de n-butil-litio y furano por el procedimiento de J. Org. Chem., 27, 1216 (1962) en éter y hexano a -78°C, se añade una solución de 4-clorobutanol [Chem. Abstr., 59, 7579F (1963)] en éter. La mezcla se calienta a 0°C y se trata con cloruro amónico saturado. La fase etérea se lava con agua y salmuera, se seca sobre una mezcla de sulfato de magnesio y carbonato potásico y se concentra para dar un líquido.

EJEMPLOS 163-178

En el procedimiento descrito en el ejemplo 33, se obtienen los ácidos 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-3-tia-prostenóicos de la siguiente Tabla 17. De acuerdo con el procedimiento allí descrito, los 1-(tri-n-butilestannil)-4-trimetilsiloxi-trans-

1-alquenos de partida indicados en la Tabla 17 se tratan con n-butil-litio para proporcionar el correspondiente derivado trans-1-alquenil-litio el cual, tras tratamiento con complejo de cobre-pentino-tri-n-butilfosfina, suministra los correspondientes trans-1-alquenil-cupratos, los cuales a su vez se tratan con las 4-oxiciclopent-2-en-1-onas indicadas en la tabla. El éster de trimetilsililo del ácido 9-oxo-11 α ,16-bis(trimetilsiloxi)-prostadienónico o prostenónico resultante se hidroliza para dar los productos indicados, por tratamiento con ácido acético-tetrahidrofurano-agua.

TABLA 17

Ejemplo	4-trimetilsiloxi-ciclopent-2-en-1-ona de partida del ejemplo	1-(tri-n-butil-stannil)-4-trimetilsiloxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Producto ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-3-tia-prostenoico
163	158	27	ácido 9-oxo-11 α ,16-ciclopropil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tiaprostenoico
164	158	28	ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
165	158	29	ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
166	158	30	ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
167	158	31	ácido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico

TABLA 17 (Continuación)

Ejemplo	4-trimetilsiloxi-ciclopent-2-en-1-ona de partida del ejemplo	1-(tri-n-butil-stannil)-4-trimetilsiloxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Producto ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-3-tia-prostenoico
168	158	32	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-13-trans-3-tia-prostenoico
169	158	11	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-13-trans-3-tia-prostenoico
170	158	6	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-3-tia-prostenoico
171	159	27	ácido 9-oxo-11 α , 16-ciclopropil-4-nor-20-nor-13-trans-3-tia-prostenoico
172	159	28	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-4-nor-16-ciclopropil-20-metil-13-trans-3-tiaprostenoico
173	159	29	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-4-nor-16-ciclopropil-20-etil-3-tia-13-trans-prostenoico
174	159	30	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-4-nor-16-vinil-20-nor-13-trans-3-tia-prostenoico
175	159	31	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-4-nor-vinil-20-metil-13-trans-3-tia-prostenoico
176	159	32	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-4-nor-16-vinil-20-etil-13-trans-3-tia-prostenoico

TABLA 17 (Continuación)

Ejemplo	4-trimetilsiloxi-ciclopent-2-en-1-ona de partida del ejemplo	1-(tri-n-butil-stannil)-4-trimetilsiloxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Producto ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-3-tia-prostenoico
177	159	11	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-4-nor-ciclopropil-13- <u>trans</u> -3-tiaprostenoico
178	159	6	ácido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-4-nor-16-vinil-13- <u>trans</u> -3-tiaprostenoico

EJEMPLOS 179-174

La reducción de los derivados 9-oxo indicados en la Tabla 18 siguiente con perhidro-9b-borofenolil-hidruro de litio por el método descrito en el ejemplo 50, proporciona el ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-3-tia-13-trans-prostenoico indicado en la tabla.

TABLA 18

Ejemplo	Acido 9-oxo-prostadienoico δ prostenoico de partida del ejemplo	Producto ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-3-tia-prostenoico
179	163	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tiaprostenoico
180	164	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tiaprostenoico
181	165	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13- <u>trans</u> -3-tiaprostenoico
182	166	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tiaprostenoico

TABLA 18 (Continuación)

Ejemplo	Acido 9-oxo-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Producto ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-3-tia-prostenoico
183	167	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
184	168	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
185	169	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
186	170	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
187	171	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
188	172	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
189	173	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
190	174	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
191	175	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
192	176	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
193	177	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
194	178	ácido 9 α , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico

EJEMPLOS 195-210

El tratamiento de las 9-oxo-prostaglandinas de la Tabla 19 siguiente con borohidruro sódico, por el procedimiento del ejemplo 100, seguido por cromatografía, se traduce en la obtención de las 9 α -hidroxi- y 9 β -hidroxi-prostaglandinas de la tabla

TABLA 19

Ejemplo	ácido 9-oxo-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Producto ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-3-tia-prostadienoico o prostenoico
195	163	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-3-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico
196	164	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-3-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico
197	165	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13- <u>trans</u> -prostenoico
198	166	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
199	167	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
200	168	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
201	169	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico
202	170	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-13- <u>trans</u> -3-tia-prostenoico

TABLA 19 (Continuación)

Ejemplo	ácido 9-oxo-prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Producto ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-3-tia-4-nor-prostadienoico o prostenoico
203	171	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tia-4-nor-prostenoico
204	172	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tia-4-nor-prostenoico
205	173	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13- <u>trans</u> -3-tia-4-nor-prostenoico
206	174	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -3-tia-4-nor-prostenoico
207	175	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -3-tia-4-nor-prostenoico
208	176	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -3-tia-4-nor-prostenoico
209	177	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-ciclopropil-13- <u>trans</u> -3-tia-4-nor-prostenoico
210	178	ácido 9 α / β , 11 α , 16-trihidroxi-16-vinil-13- <u>trans</u> -3-tia-4-nor-prostenoico

EJEMPLO 211

La deshidratación de los ejemplos 163 a 178 por el método del ejemplo 68, proporciona el correspondiente ácido Δ 10-3-tia-9-oxo-13-trans-prostenoico.

EJEMPLO 212

Los compuestos obtenidos por esta invención son útiles como broncodilatadores para el tratamiento de asma y bronquitis crónica. La actividad broncodilatadora se determina en el cobayo contra el broncoespasmo ejercido por la inyección intravenosa de 5-hidroxitriptamina, histamina o acetilcolina por el método de Konzett. [Véase J. Lulling, P. Liévens, F. El Sayed y J. Prignot, Arzneimittel-Forschung, 18, 955 (1968)].

En la siguiente Tabla 20, la actividad broncodilatadora para compuestos representativos de esta invención, contra uno o más de tres agentes espasmogénicos, se expresa como el valor ED₅₀ determinado a partir de los resultados obtenidos con tres dosis intravenosas acumulativas logarítmicas. En este ensayo, los compuestos de esta invención proporcionan un efecto de mayor duración que el proporcionado por 1-PGE₁ ó 1-PGE₂ natural.

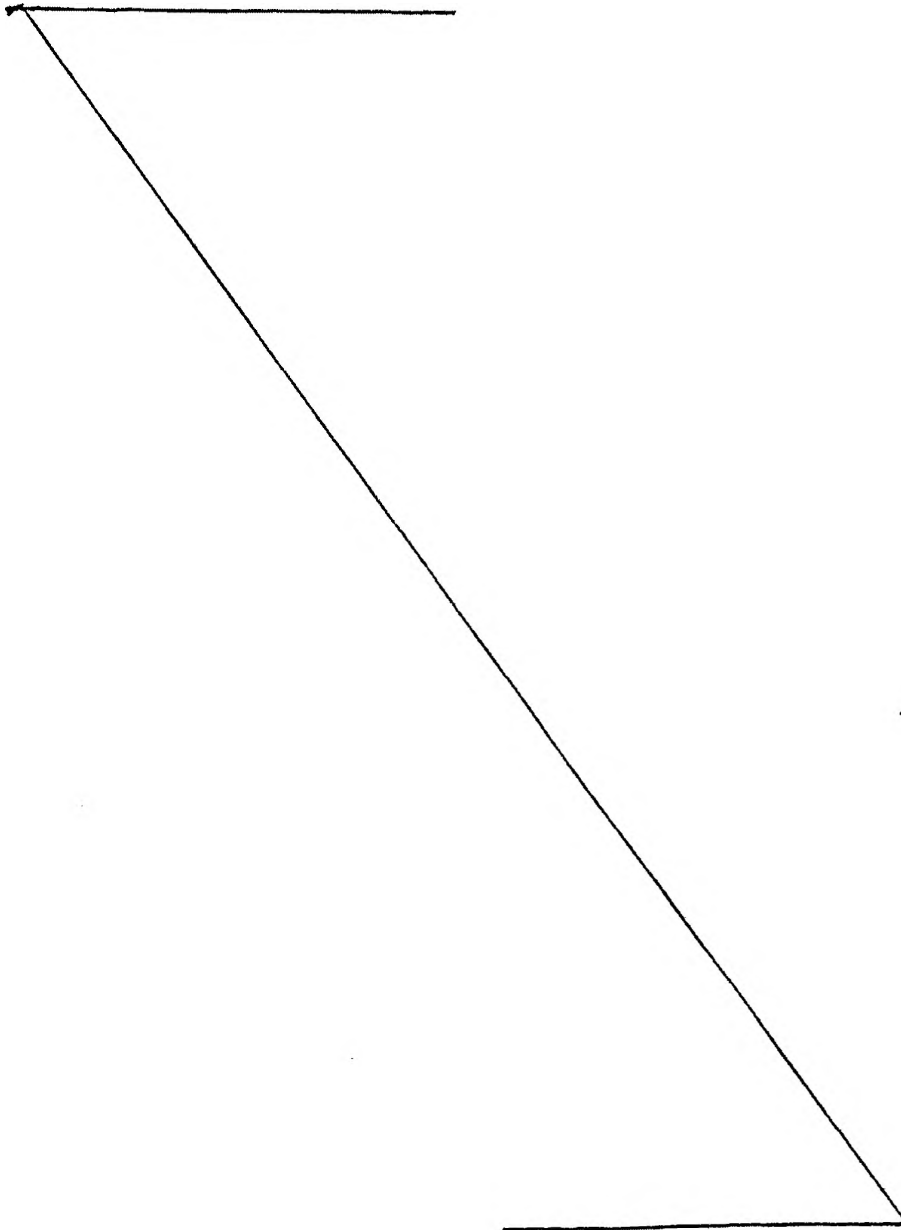
TABLA 20

Actividad broncodilatadora (Ensayo de Konzett)

Compuesto	ED ₅₀ , mg/kg		
	Agente espasmogénico		
	5-hidroxi-triptamina	histamina	Acetilcolina
Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoico	0,0127 0,0522 0,182	0,0219 0,0927	0,0547
Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadienoico	0,000252 0,000458 0,00116	0,000162 0,000360 0,000865	0,000780 0,00215
Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-3-tia-13-trans-prostenoico	0,00874 0,0279	0,0125	0,012 0,043 0,090
Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-3-tia-13-trans-prostadienoico	1,4	1,7	73,2

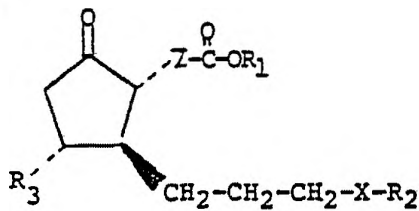
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5

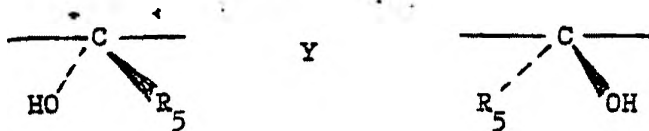


REIVINDICACIONES

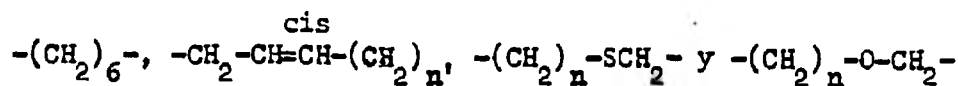
5 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 460.873, presentada el 19 de julio de 1.977, por : Procedimiento para preparar ácidos 15-deoxi-16-hidroxi-16-sustituido-prostanoicos opticamente activos, de fórmula:



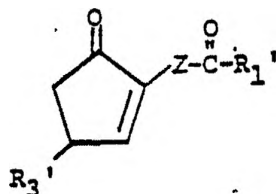
10 en la que R₁ es hidrógeno o alquilo con 1 a 12 átomos de carbono; R₂ es alquilo con 2 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo, cada uno de ellos con hasta 3 átomos de carbono; R₃ es hidrógeno, hidroxi, alcanoil oxi con 2 a 6 átomos de carbono, y alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono; X es una mitad divalente elegida entre:



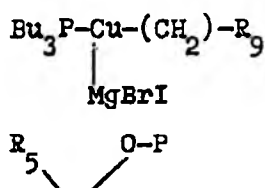
15 en donde R₅ es vinilo o ciclopropilo; Z es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:



5 en donde n es un entero de 3 a 5 inclusive; con la condición de que cuando Z es $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-$, R_3 debe ser hidrógeno o hidroxilo y con la condición adicional de que cuando Z es $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-$ y R_3 es hidroxilo, R_2 se elige entre grupos alquilo C_2-C_7 ; caracterizadas porque comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10 en la que R_3' se elige del grupo consistente en hidrógeno, alcanoiloxi con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o un oxígeno protegido tal como trialquil(inferior)sililoxi o un tetrahidropiran-2-iloxi, con la condición de que cuando Z es $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-$, R_3' debe ser hidrógeno o un oxígeno protegido; R_1' se elige entre alquilo inferior (C_1-C_{12}) o un grupo protector tal como trialquil(inferior)sililo o tetrahidropiran-2-ilo; y Z se define como anteriormente; con un compuesto de fórmula:

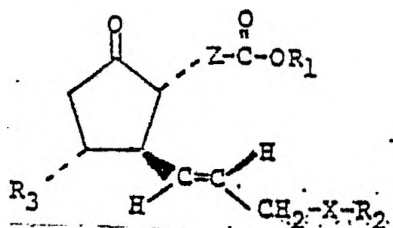


20 en la que R_9 es $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{R}_2$, en donde Bu_3 es un grupo terc-butilo, y R_2 y R_5 se definen como anteriormente, con la condición de que cuando Z es $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-$ y R_3 es hidroxilo, R_2 se elige entre grupos alquilo C_2-C_7 , y P es un grupo protector tal como un grupo trimetilsililo; seguido por separación de los

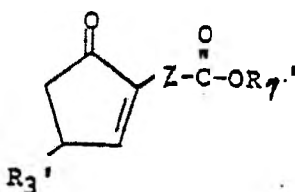
grupos protectores y resolución.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque para preparar compuestos opticamente activos de fórmula:

5

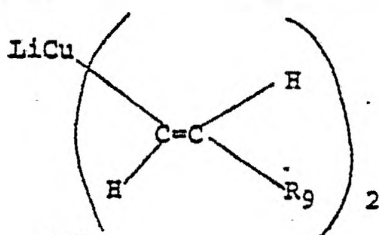
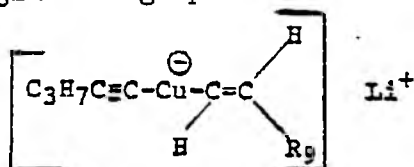


en la que R_1 , R_2 , R_3 , X y Z se definen como anteriormente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

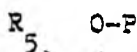
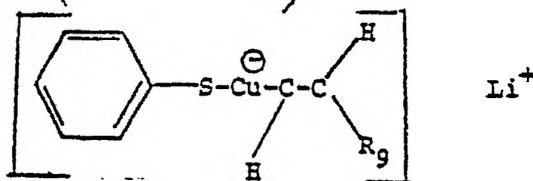


en la que R_3' , R_1' y Z se definen como anteriormente, con un compuesto elegido del grupo consistente en las fórmulas:

10



y



en donde R_9 es $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{R}_2$, en donde R_2 y R_5 se definen como anteriormente, con la condición de que cuando Z sea

$-(CH_2)_n-S-CH_2-$ y R_2' sea un oxígeno protegido, R_2 es alquilo C_2-C_7 , y P es un grupo protector tal como un grupo trimetilsililo; seguido por la separación de los grupos protectores y resolución.

5

3.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 460.873, presentada el 19 de julio de 1.977, por: Procedimiento para preparar ácidos 15-deoxi-16-hidroxi-16-austituido-prostanoicos ópticamente activos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10

Esta Memoria consta de 112 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

1 JUN 1979

AMERICAN CYANAMID COMPANY

J. M. GOMEZ ACEBO Y FOMBO
P. P.

