

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
12	13	14 PRESENTACION	
		28 MAR 1978	

Concedido el Registro con los datos que en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

4757871

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
31 NUMERO		
857.715	5-12-77	EE.UU. de A.
888.183	20-3-78	EE.UU. de A.

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

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDOS PROSTANOICOS OPTICAMENTE ACTIVOS

71 SOLICITANTE (ES)
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 Chen

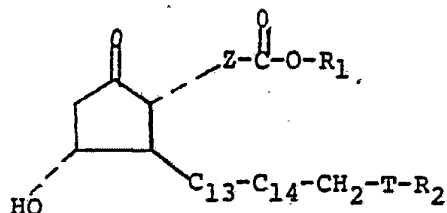
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

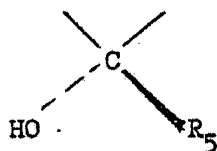
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos ésteres de ácidos 15-deoxi-16-hidroxi-16-sustituido-prostanóicos.

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

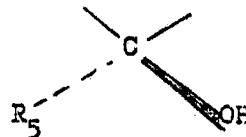
10 Los compuestos obtenidos por esta invención se pueden representar por la siguiente fórmula general y su imagen de espejo:



15 o una mezcla racémica de dicha fórmula y la imagen de espejo de la misma, en donde R_1 se elige entre metilo y etilo; R_2 se elige entre alquilo con 2 a 7 átomos de carbono; T es una mitad divalente elegida del grupo consistente en las fórmulas:



y



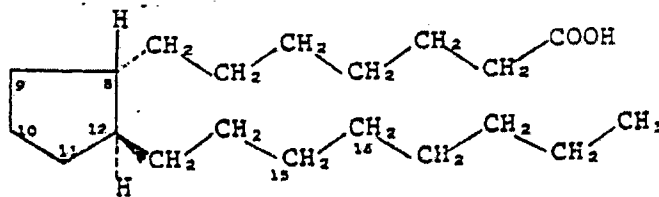
20 en donde R_5 se elige entre vinilo y ciclopropilo; Z se elige del grupo consistente en $-(CH_2)-$ y $-CH_2-\overset{\text{cis}}{CH=CH}-(CH_2)_3$; y $C_{13}-C_{14}$ es etileno o trans-vinileno.

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención se administran de varias formas para diversas finalidades, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, oralmente, intravaginalmente, 5 rectalmente, bucalmente, sublingualmente, localmente y en forma de implantos estériles para acción prolongada.

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 R₁ sea hidrógeno o un catión farmacológica- 10 mente aceptable. Para inyección subcutánea o intramuscular, 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 15 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 implantos en tejidos, se emplea una tableta estéril o cápsula de caucho 20 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 25 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., 30 238, 3555 (1963) y Horton, Experientia, 21, 113 (1965) y referencias allí citadas. Todas las denominadas prostaglandinas

naturales son derivados del ácido prostanoico:



5 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.

10 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 dibujado anteriormente son designados como β y están representados por un enlace --- .

15 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

20 A, en donde R_2 , R_3 y R_5 se definen como anteriormente. R'_1 es alquilo inferior (C_1 - C_{12}) ó trialquil(inferior)sililo o tetrahidropiran-2-ilo y R'_3 es hidrógeno, trialquil(inferior)-sililoxi o tetrahidropiran-2-iloxi.

DIAGRAMA DE FLUJOS A

- 4 -

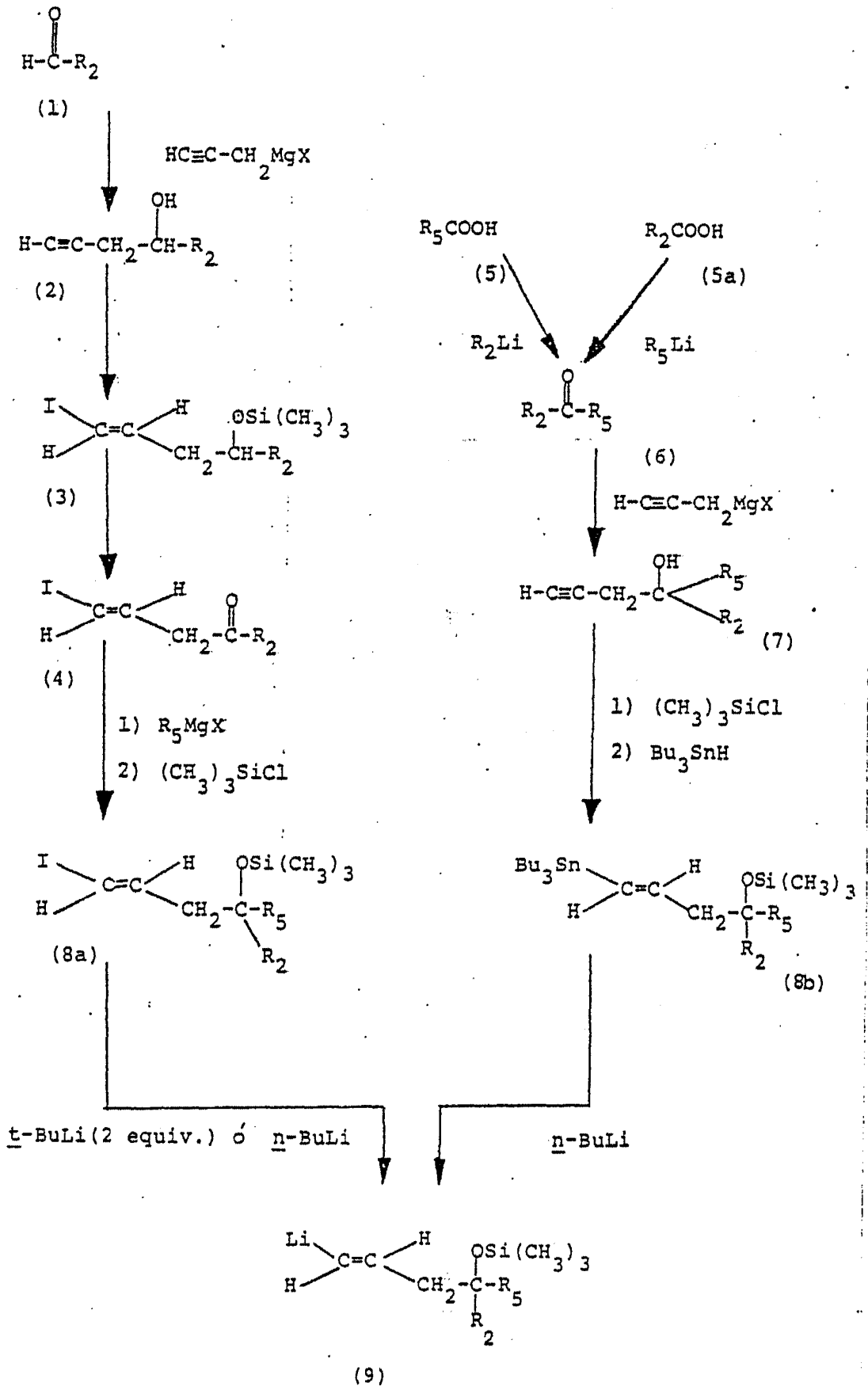
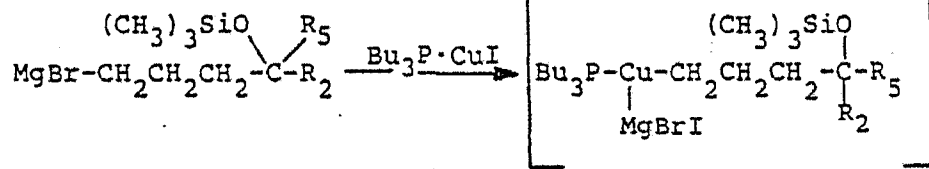


DIAGRAMA DE FLUJOS A (Continuación)

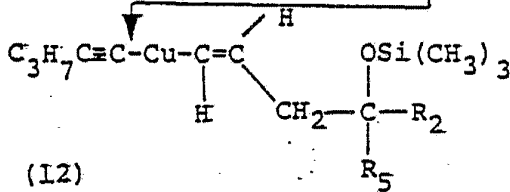
- 5 -



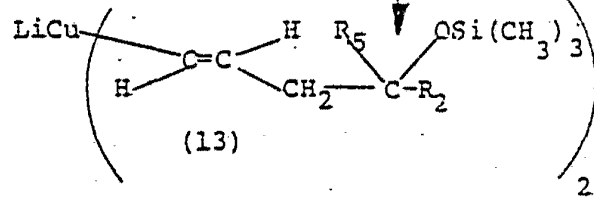
(10)

(11)

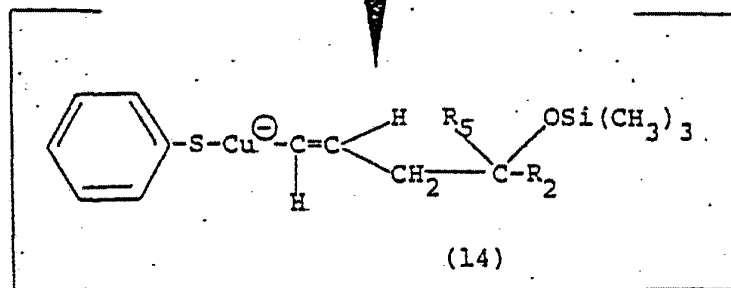
(9)



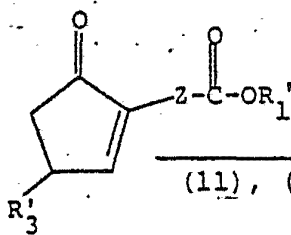
(12)



(13)

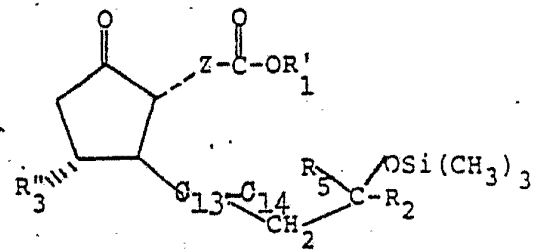


(14)

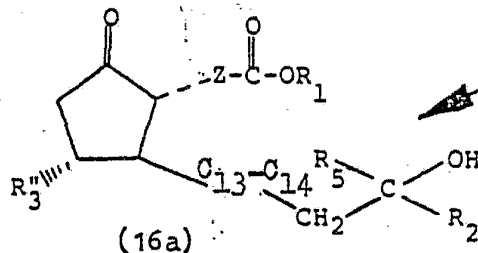


(15)

(11), (12), (13) o (14)



(16)



(16a)

De acuerdo con el procedimiento indicado en el diagrama de flujos A, se trata un aldehído (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 tetrahidrofurano 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 tetrahidrofurano, 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 vinil-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-butilestannilo 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.

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 EMPTA, preferiblemente
15 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).

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).

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).

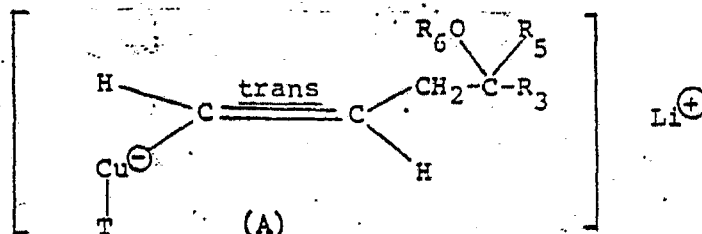
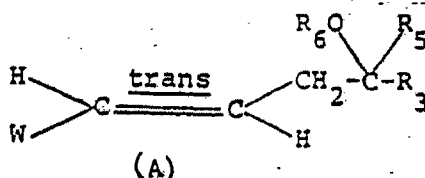
En aquellos casos en donde R'_1 es trimetilsililoxi en ciclopentenona (15), la adición conjugada se lleva a cabo a una temperatura de -78 a -40°C . La reacción se enfría por adición de una solución en éter de ácido acético. La separación de los grupos bloqueantes se efectúa entonces en la forma descrita 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.

Por lo que se puede ver, parece ser que la función $-\text{CH}^{\text{t}}=\text{CH}-$ 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 a partir del proceso cuprato. Estos productos pueden tener

5 las cadenas laterales en una relación trans o cis o pueden constituir una mezcla conteniendo ambos isómeros trans y cis. Esto se indica en la nomenclatura de los compuestos implicados por la designación 8 E. Con el fin de asegurar una relación trans en (16), estos productos se pueden someter a condiciones conocidas en la literatura para equilibrar cis-8-iso-PGE₁ a una mezcla que contiene aproximadamente 90% del producto trans. Estas condiciones implican un tratamiento con acetato de potasio en metanol acuoso durante 96 horas a temperatura ambiente.

10 Los reactivos de cuprato de litio trialquil(inferior)sililoxi-sustituídos del tipo (12) y sus precursores yodo y trialquilestannilo, son compuestos nuevos y útiles que están también abarcados por esta invención. Los mismos pueden ser

15 definidos por las fórmulas genéricas (A) y (B):



20 en donde W es yodo o tri-n-butilestannilo, R₃ y R₅ se definen como anteriormente, R₆ es hidrógeno o trialquil(inferior)sililo, T es tiofenóxi do, tiofenóxido sustituido, un alquilo o la mitad vinilo idéntica.

25 Los derivados 13-dihidro se pueden preparar, como se muestra en el diagrama de flujos A, por tratamiento de cicloalquenoas 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.

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 ciclopentanona 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.

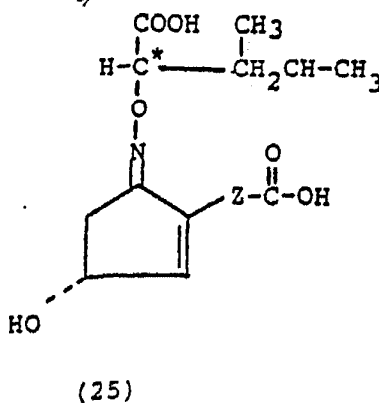
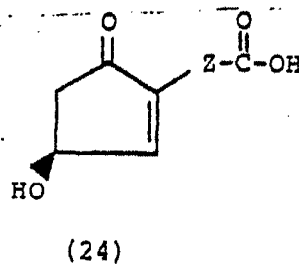
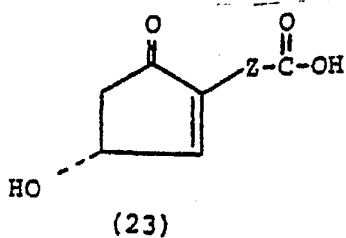
15 Cuando los compuestos de esta invención se preparan a partir de compuestos de partida racémicos, se obtienen dos racematos. En casos adecuados, estos racematos se pueden separar entre sí por aplicación cuidadosa de los procedimientos usuales de cromatografía. En los casos más difíciles, puede ser necesario aplicar cromatografía líquida de alta presión incluyendo técnicas de reciclo /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.

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
30 función cetona con un reactivo que tiene un centro ópticamente

activo. La mezcla diastereoisomérica resultante se puede separar entonces por cristalización fraccionada o por cromatografía o por cromatografía líquida de alta velocidad implicando, si es necesario, técnicas de recicló. Entre los agentes cetónicos de derivación, ópticamente activos, se encuentran hidrocloruro de ácido 1- α -aminoxí- α -metilpentanóico (para dar 25), hidrocloruro de ácido (R)-2-aminoxí-3,3-dimetilbutírico y 4- α -metilbencilsemicarbazida. Después de la separación de los derivados diastereoméricos, la reconstitución de la función ceto proporciona los enantiómeros 4-hidroxíciclopentenona individuales (23) y (24). Un procedimiento útil para la resolución de un racemato de 4-hidroxíciclopentenona 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 (1973)]. La resolución de la hidroxíciclopentenona (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).

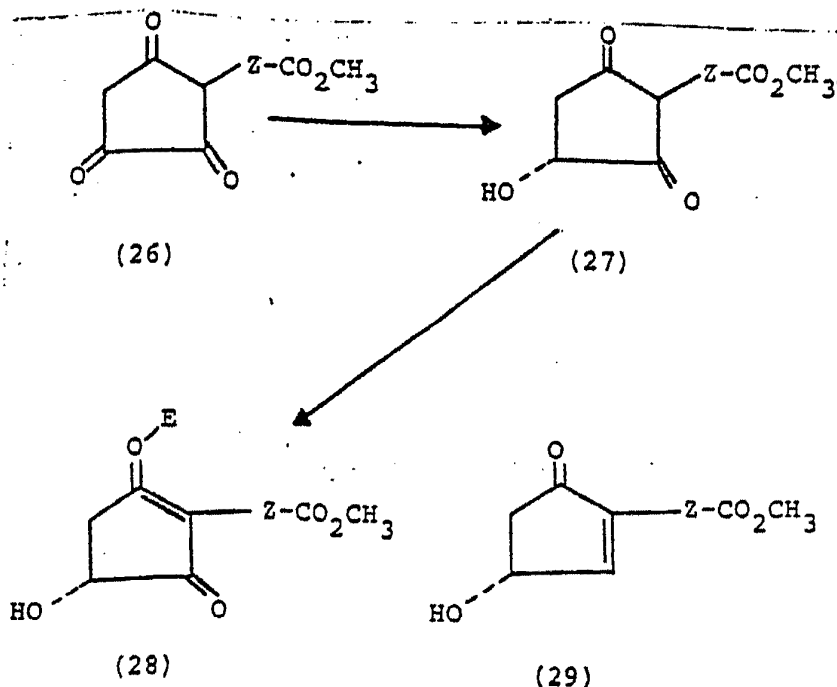


Otro procedimiento para la preparación de los enantiómeros de 4(R)-hidroxiciclopentenona tal como (23) comprende, como etapa clave, la reducción microbiológica o química reductiva de triona (26) a la 4(R)-hidroxiciclopentanodiona (27). Una amplia variedad de microorganismos son capaces de llevar a cabo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

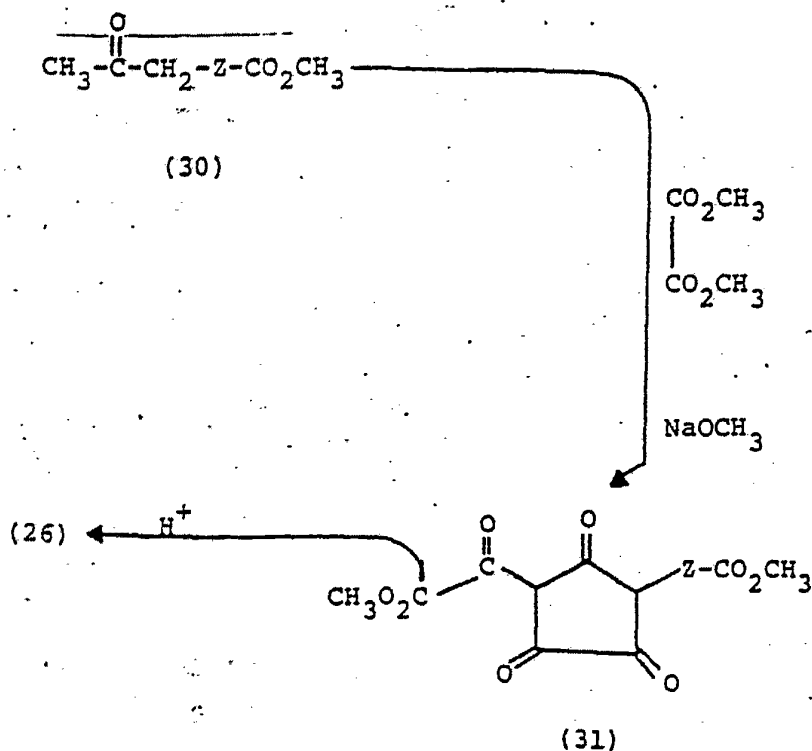
La conversión de hidroxiciclopentanodiona (27) a un éter enólico o éster enólico (28), E = alquilo, preferiblemente isopropilo; aroilo tal como benzoilo; o arilsulfonilo tal como 2-mesitilensulfonilo), se efectúa por tratamiento, por ejemplo, con yoduro de isopropilo y una base tal como carbonato potásico, 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 tetrahidrofurano o tolueno, a bajas temperaturas, tales como -60 a -78°C, seguido por hidrólisis ácida suave (condiciones representativas: ácido clorhídrico diluído 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)-hidroxiciclopentenona (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.

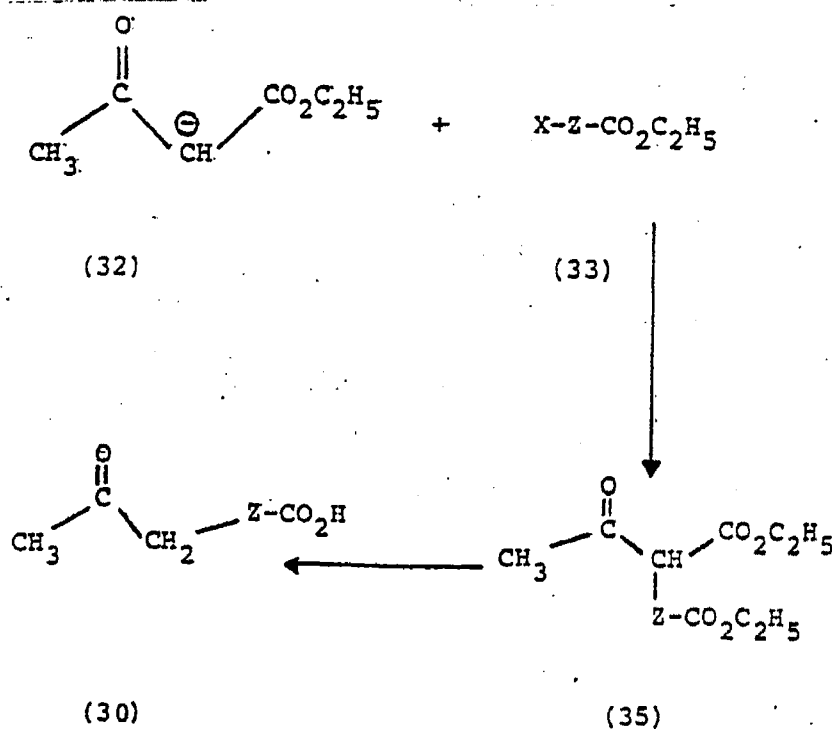
5 Para encontrar una descripción de estos procedimientos en la técnica véase C. J. Sih, et al., J. A. C. S., 95, 1676 (1973); J. B. Heather, et al., Tetrahedron Letters, 2213 (1973); R. Pappo y P. W. Collins, Tetrahedron Letters, 2627 (1972); R. Pappo, P. Collins y C. Jung, Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 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 ciclopentanotrienas (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.

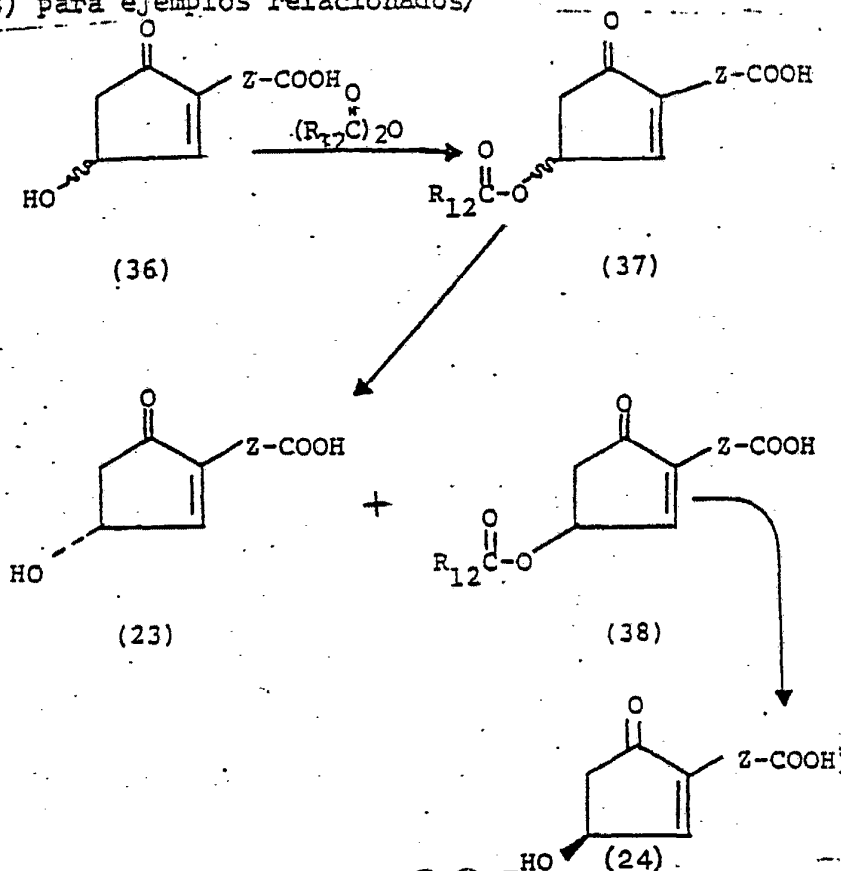


Los ésteres ceto intermediarios (30) se pueden preparar por diversos métodos conocidos en la técnica. A continuación se ofrece un procedimiento de utilidad que comprende la alquilación de la sal sódica de acetoacetato de etilo (32) [del modo usual con el precursor de cadena lateral adecuado (33), X = 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) (R₁₂ = arilo o alquilo) del racemato (36) (preferiblemente los derivados 4-O-acetilo y 4-O-propionilo) con un microorganismo adecuado, preferiblemente una especie de

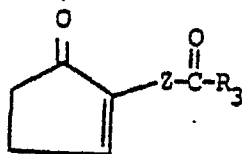
5 Saccharomyces, por ejemplo 1375-143, proporciona la de-O-acilación preferencial del enantiómero 4(R) para dar (23), el cual se separa entonces del enantiómero 4-(S)-O-acilo (38) sin reaccionar por procedimientos cromatográficos. Después de la separación, la hidrólisis suave del derivado 4(S) (38) proporciona 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-insustituído (39). Por ejemplo, con Aspergillus niger ATCC 9142 se ha establecido ya una 4(R)-hidroxilación selectiva de (39) [Z = (CH₂)₆]; para encontrar literatura al respecto; véase S. Kurozumi, T. Tora and S. Ishimoto, Tetrahedron Letters, 4959 (1973).

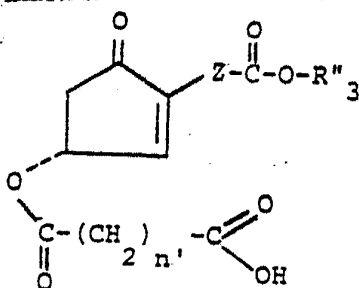
15

Igualmente, otros organismos pueden llevar a cabo esta hidroxilación.



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.



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

15

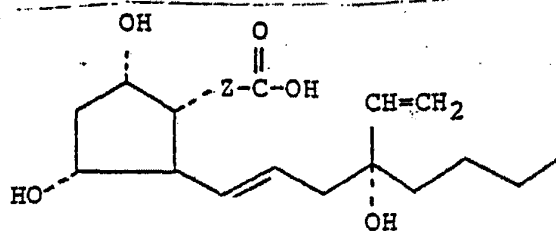
(+)- α -amino-1-butanol y similares, y recristalización fraccionada de las mezclas diastereoméricas resultantes, seguido por disociación de la función 4-oxi éster en cada uno de los diastereómeros individualmente aislados, proporciona los enantiómeros (23) y (24) de 4(S)- y 4(R)-hidroxiciclopentenona 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, 78215_z (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.

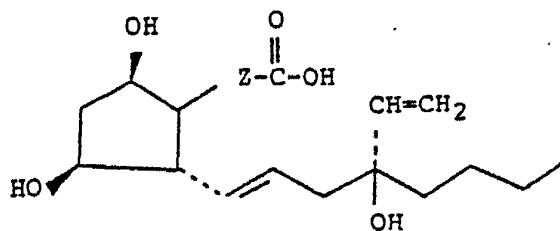
En estos procedimientos, y con fines ilustrativos se utiliza ácido 9-oxo-11 α ,16(S)-16-vinildihidroxi-5-cis, 13-trans-prostadienónico y sus derivados 9 α -hidroxi, entendiéndose, sin embargo, que los procedimientos son generales y tienen aplicabilidad a los otros productos de la invención, particularmente 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 hidroxi C₁₁ y C₁₆ están bloqueadas preferencialmente como éteres de tetrahidropiraniilo o trialkilsililo y la conversión del diácido (por ejemplo, 41) a una bis sal (por ejemplo, 43) con una amina ópticamente ac-

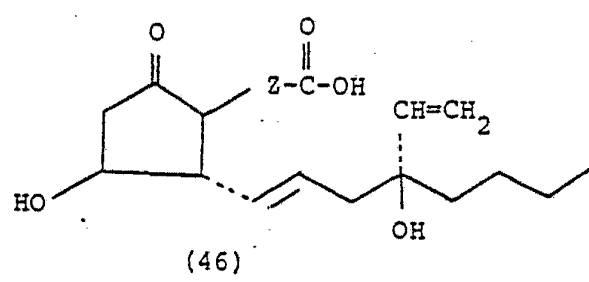
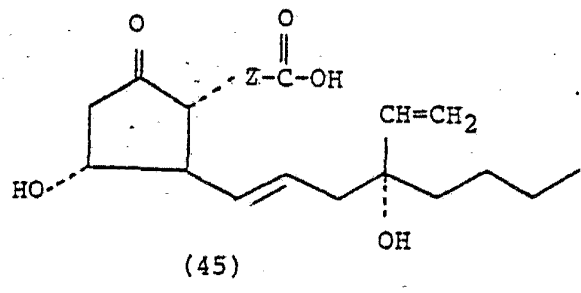
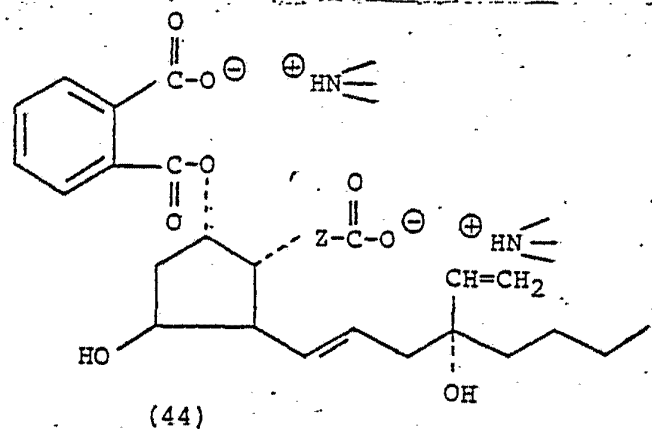
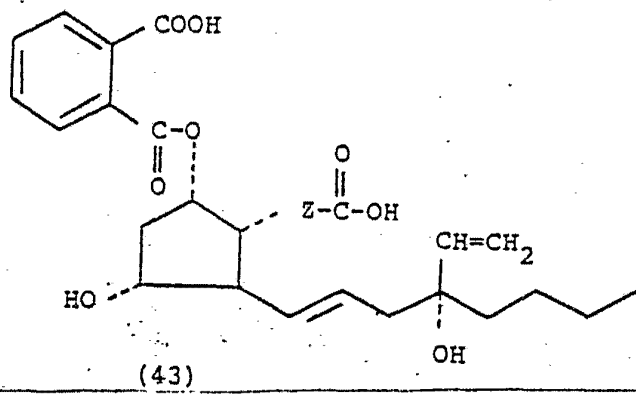
5
10
tiva (por ejemplo, 1-(-)- α -metilbencilamina, D-(+)- α -metilbencilamina, brucina, dehidroabietilamina, estirichmina, quinina, cinchonina, cinchonindina, quinidina, efedrina, deoxiefedrina, anfetamina, (+)-2-amino-1-butanol, (-)-2-amino-1-butanol y similares. Los diastereomeros resultantes se separan entonces por cristalización fraccionada y los componentes individuales se convierten luego por acidificación y saponificación a los enantiómeros 9-hidroxi(41) y (42) principales, individuales, ópticamente activos, cuya oxidación después del bloqueo preferencial de las funciones hidroxi C₁₁ y C₁₆ 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)



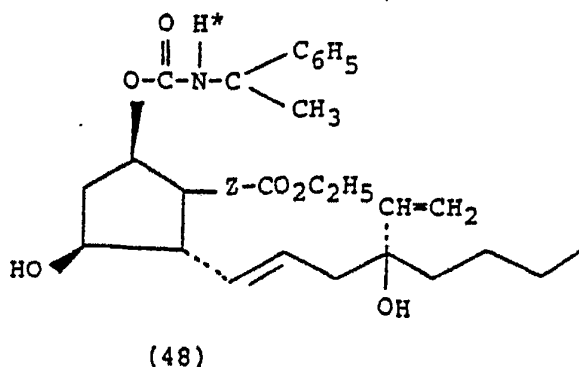
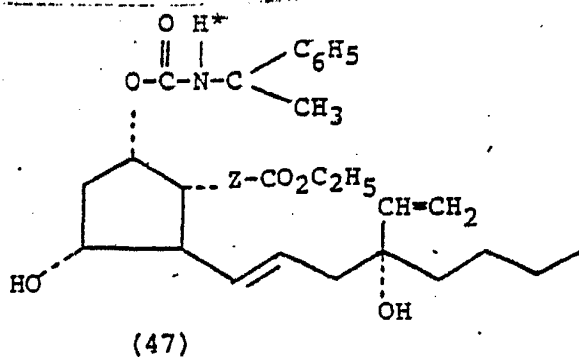
(41)



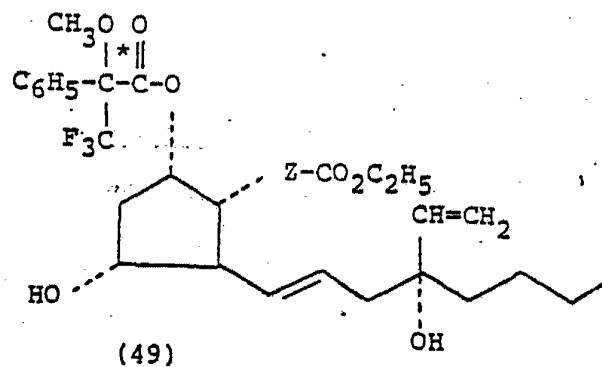
(42)

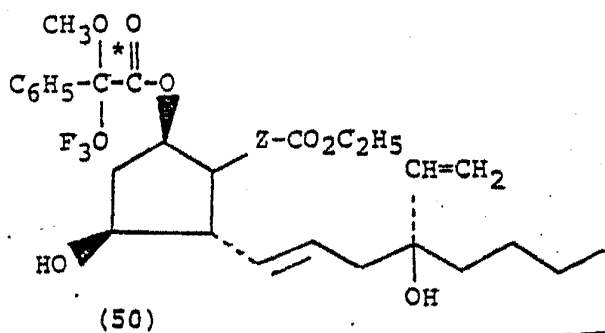


Otro procedimiento comprende la conversión del racemato 9 α -hidroxi (como el éster de ácido prostenólico y con las funciones alcohólicas C₁₁ y C₁₆ bloqueadas preferentemente como éteres de tetrahidropiraniilo o trialquilsililo) a los carbamatos diastereoméricos con un isocianato ópticamente activo, 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).



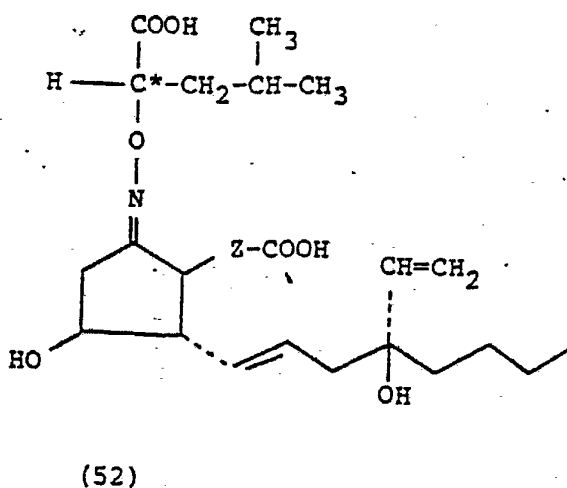
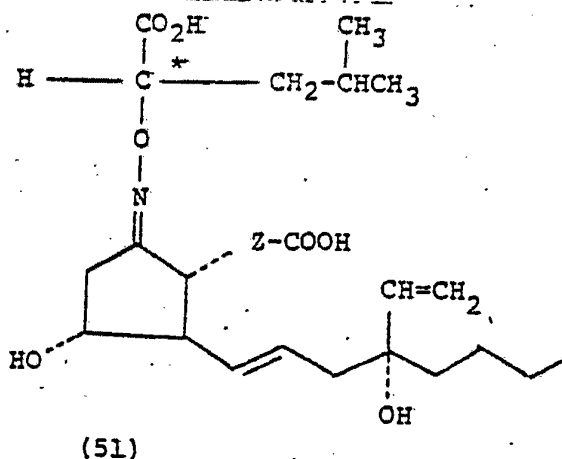
Igualmente, es posible efectuar la resolución de un racemato 9 α -hidroxi, preferiblemente como los ésteres prostenoatos, por esterificación de la función 9 α -hidroxi (antes del bloqueo preferencial de las funciones hidroxi C₁₁ y C₁₆ como éteres de tetrahidropiraniilo o trialquilsililo) con un ácido 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 -etianico, 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 -hidroxiprostenónico 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-oxoprostenbico 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 β -hidroxi. Entre los reactivos opticamente activos útiles para la derivación cetónica se encuentran el hidrocloreuro de ácido 1- α -aminoxi- α -metilpentanbico

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.

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

5 Los compuestos PGE conocidos,
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
agentes antilipolíticos. En adición, y para muchas aplicacio-
10 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,
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 rectalmente, en relación a los métodos usuales intravenosos, 10 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 sus sales 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., 20 Pharmacol. Rev., 20, 1 (1968), y referencias allí citadas. Algunas de estas respuestas biológicas consisten en la disminución de la presión sanguínea arterial sistémica, por ejemplo, en ratas anestesiadas tratadas con pentolinio (fenobarbital 25 sódico) con cánulas aórticas en el corazón directamente; estimulación del músculo liso como se muestra, por ejemplo, por los ensayos sobre tiras del ileo del cobayo, duodeno del conejo o colon; potenciación de otros estimulantes del músculo

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 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, como se demuestra por la adhesividad de plaquetas 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, ADP, ATP, serotonina, trombina y colágeno; y estimulación de la proliferación epidérmica y queratinización, como se demuestra al aplicarse en cultivo a segmentos de piel de pollos y ratas embrionicos.

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 ejemplos, estos compuestos son útiles en mamíferos, incluyendo personas, con 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 aplicación local en ambos casos.

cación local en ambos casos.

Los compuestos PGE 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 infunden 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 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 PGE₁ son útiles como agentes hipotensivos para reducir la presión sanguínea

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

10 Los compuestos PGE, son también 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 µg aproximadamente por kg de peso corporal por minuto, hasta o cerca del término de la 15 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 20 natural.

Los compuestos PGE son útiles además para controlar el ciclo reproductivo en la ovulación de mamíferos hembra, incluyendo personas, y otros animales.

25 Para estas finalidades, estos compuestos se administran con preferencia de forma local en o cerca del 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 µg/ml 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, 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 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. 38º
25 (0,2 mm).

EJEMPLO 2

Preparación de tiodo-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 extrae 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 clorocromato 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 tetrahidrofurano), a -25°C , se añade una solución de 3,55 g de 4-oxo-1-yodo-trans-1-octeno en 20 ml de tetrahidrofurano, 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 (CDCl₃): 0,13 (s, grupo trimetilsiloxi) y 2,32 (d, =CHCH₂).

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
20 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
25 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
30 del disolvente proporciona el éter de bis-trimetilsililo en

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 (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 (triplete, -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 (tripleto, 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 (tripleto, 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-butilestano 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

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
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-heptinos
31	25	1-(tri-n-butilestannil)-4-vinil-4-trimetilsiloxi-trans-1-noneno
32	26	1-(tri-n-butylstannil)-4-vinil-4-trimetilsiloxi-trans-1-deceno

EJEMPLO 33

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

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-butyl-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-butyl-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, 25 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-butylestannil)-4-trimethyl-

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.

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
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

TABLA 6: (Continuación)

Ejemplo	4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona de partida del ejemplo	1-(tri-n-butil-éstannil)-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).

EJEMPLOS 50-57

5 El tratamiento de los ésteres alquílicos de ciclo-
 pentenona de la siguiente tabla 7 con el cuprato derivado
 de 1-(tri-n-butil-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 ejem-
 10 plo 7 seguido por separación del grupo trimetilsililo según
 el procedimiento del ejemplo 33, proporciona los ésteres alquí-
 licos del ácido 16-sustituido-16-hidroxi-prostenoico que apa-
 recen en la tabla.

TABLA 7

Ejemplo	Ester alquílico de ciclo- pentenona 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 proste- noico producto
50	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
51	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-prostadie- noato de metilo
52	2-(6-carbetoxihexil)- 2-ciclopentenona (Pat. USA 3.873.607)	11	9-oxo-16-hidroxi-16-ciclo- propil-13-trans-prostenoato de etilo
53	2-(6-carbetoxihexil)- 2-ciclopentenona (Pat. USA 3.873.607)	6	9-oxo-16-hidroxi-16-vinil- 13-trans-prostenoato de etilo

TABLA 7 (continuación)

Ejemplo	Ester alquílico de ciclopentenona de partida	1-(tri-n-butil-estannil-4-trimetilsiloxi-trans-1-alqueno de partida del ejemplo	Ester alquílico de ácido 16-sustituído-16-hidroxi prostadienoico o prostenoico producto
54	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
55	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
56	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
57	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 58-63

El tratamiento de los ácidos prostadienoicos o prostenoicos indicados en la siguiente tabla 8 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 8

Ejemplo	Diazoalcano	Acido prostadienoico o prostenoico de partida del ejemplo	Ester prostadienoato o prostenoato
58	Diazometano	33	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis,13-trans-prostadienoato de metilo
59	Diazoetano	47	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cis,13-trans-prostadienoato de etilo
60	Diazobutano	40	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-13-trans-prostenoato de n-butilo
61	1-diazodecano	7	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoato
62	1-diazohexano	36	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-13-trans-prostenoato de hexilo
63	1-diazooctano	39	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-13-trans-prostenoato de octilo

EJEMPLOS 64-68

El tratamiento de las carboxi-ciclopentenonas o carbometoxi-ciclopentenonas de la tabla 9 con cloro-trimethylsilano, por el procedimiento descrito en la patente USA No. 3.873.607 (ejemplo 958), proporciona los ésteres de bis-trimethylsilileter o los ésteres metílicos de trimethylsilileter de la tabla:

TABLA 9

Ejemplo	Ciclopentenona de partida	Eter producto
64	2-(6-carboxietil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ¹	4-trimethylsiloxi-2-(6-carbotrimethylsiloxihexil)-ciclopent-2-en-1-ona
65	1-2-(6-carbometoxihexil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ²	1-4-trimethylsiloxi-2-(6-carbometoxi)-ciclopent-2-en-1-ona
66	1-2-(6-carbometoxi-2-cis-hexenil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ³	1-4-trimethylsiloxi-2-(6-carbometoxi-2-cis-hexenil)ciclopent-2-en-1-ona
67	2-(6-carboxi-2-cis-octenil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ⁴	2-(6-carbotrimethylsiloxi-2-cis-octenil)-4-trimethylsiloxi-ciclopent-2-en-1-ona
68	2-(6-carboxi-5-oxahexil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona ⁴	4-trimethylsiloxi-2-(6-carbotrimethylsiloxi-5-oxahexil)-ciclopent-2-en-1-ona

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.

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. Prignot, Arzneimittel-Forschung, 18, 955 (1968)).

En la siguiente tabla 10, 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 10.

Actividad broncodilatadora (Ensayo Konzett)

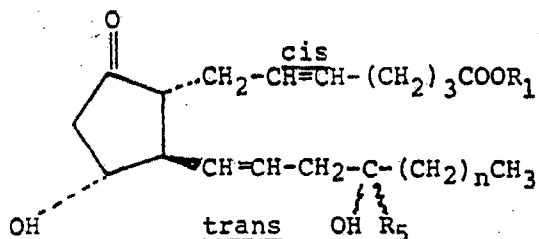
COMPUESTO	ED ₅₀ , mg/kg Agente espasmogénico		
	5-hidroxi-triptamina	Histamina	Acetilcolina
Acido 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoico	0,00186	0,00111	0,760

TABLA 10 (continuación)

Actividad broncodilatadora (Ensayo Konzett)

Compuesto	ED ₅₀ , mg/kg Agente espasmogénico		
	5-hidroxi- triptamina	Histamina	Acetilcolina
9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans prostadienoato de metilo	0,000354	0,000212	0,000302
Acido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans prostadienoico	0,000252	0,000162	0,000780
Acido 9-oxo-11 α , 16-vinil-20-metil-5-cis, 13-trans prostadienoico	0,00206	0,0023	0,0043
Acido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans prostadienoico (isómero menos polar)	0,000117	0,000073	0,000064
Acido 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans prostadienoico (isómero más polar)	0,0023	0,000968	0,0030

Una clase adecuada de compuestos son los compuestos ópticamente activos de fórmula:



o una mezcla racémica de dichos compuestos y su imagen de espejo, en donde R_1 se elige entre hidrógeno, metilo y etilo, R_5 se elige entre vinilo y ciclopropilo y n es de 3 a 5, y sus sales catiónicas farmacéuticamente aceptables cuando R_1 es hidrógeno, tales como:

dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidro-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadienoato;

1-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadienoato;

dl-metil-9-oxo-11 α , 16-hidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadienoato;

l-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadienoato;

dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoato;

l-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-5-cis-13-trans-prostadienoato;

dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadienoato; y

l-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadienoato.

EJEMPLOS 69-84

El tratamiento de los ácidos prostadienoicos o prostenoicos de la siguiente Tabla 11 con el diazoalcano indi-

cado, proporciona los ésteres prostadienoatos o prostenoatos de la tabla.

5 Se añade una solución etérea que contiene un exceso molar de diazoalcano a una solución del ácido carboxílico en éter o éter-acetona. 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.

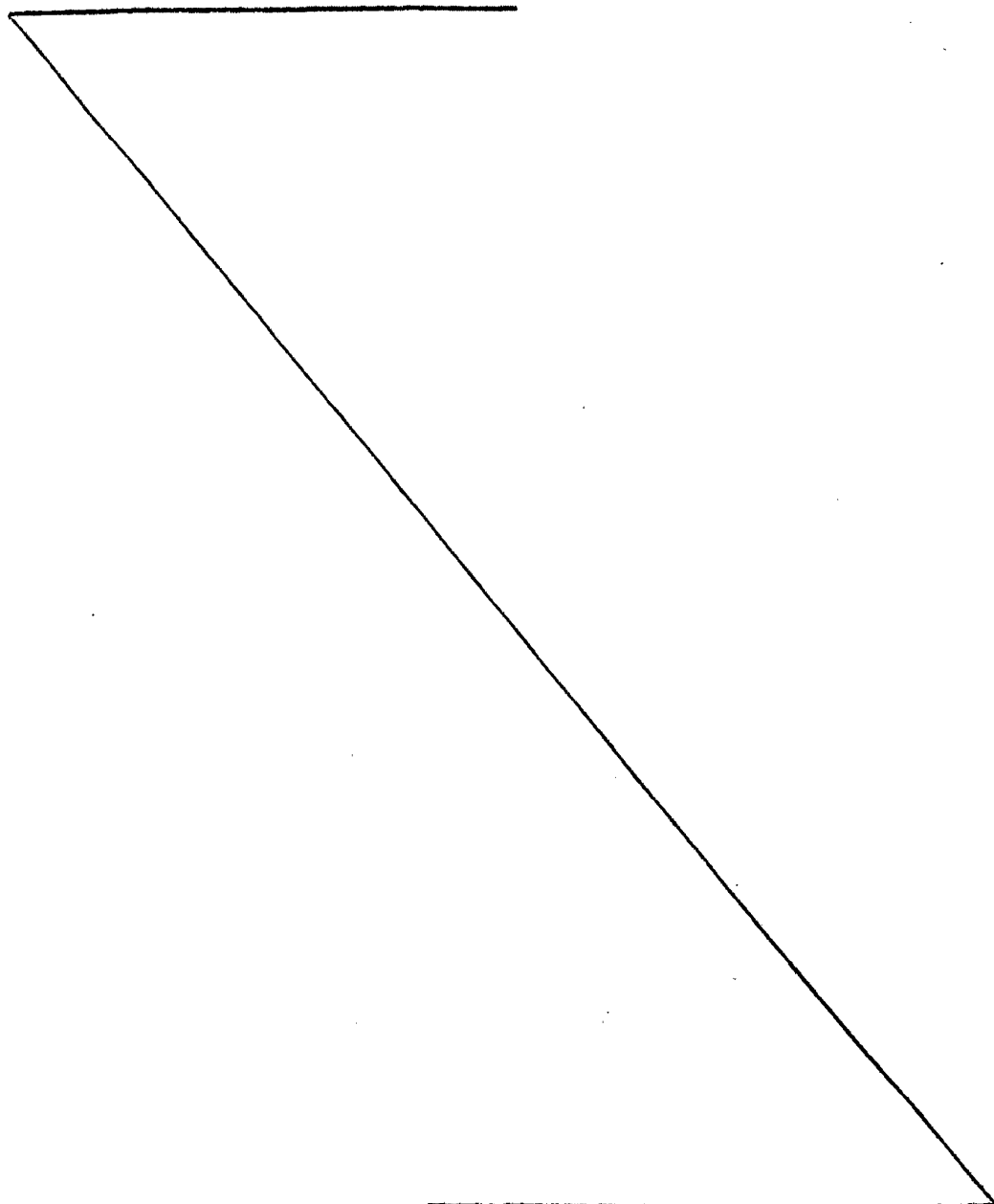


TABLA 11

Ejemplo	Diazoalcano	Acido prosta- noico de partida	Prostadienoato ó prostenoato pro- ducto
69	diazometano	44	dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> -prostadieno- ato
70	"	47	dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-20-nor-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> - prostadienoato
71	"	45	dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-20-metil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> - prostadienoato
72	"	46	dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-20-etil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> - prostadienoato
73	diazoetano	44	dl-etil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> -prostadieno- ato
74	"	47	dl-etil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-20-nor-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> - prostadienoato
75	"	45	dl-etil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-20-metil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> - prostadienoato
76	"	46	dl-etil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- -16-vinil-20-etil-5- <u>cis</u> , 13- <u>trans</u> prostadienoato
77	diazometano	37	dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-13- <u>trans</u> -prostenoato
78	"	7	dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi- 16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoato
79	"	38	dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16- vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -prostenoato
80	"	39	dl-metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16- vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -prosteonato

Ejemplo	Diazoalcano	Acido prostanoico de partida	Prostadienoato ó prostenoato producto
81	diazoetano	37	dl-etil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-13- <u>trans</u> -prostenoato
82	"	7	dl-etil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoato
83	"	38	dl-etil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-13- <u>trans</u> -prostenoato
84	"	39	dl-etil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-13- <u>trans</u> -prostenoato

EJEMPLOS 85-92

Los ácidos 9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-prostadienoico o prostenoico de la tabla 12 siguiente, se obtienen por el procedimiento descrito en el ejemplo 33. De acuerdo con el proceso allí descrito, los 1-(tri-n-butyl-stannil)-4-trimetilsiloxi-trans-1-alquenos indicados en la tabla 12 se tratan con n-butillitio para proporcionar el correspondiente derivado de trans-1-alquenil-litio el cual, tras tratamiento con complejos de pentina-tri-n-butilfosfina de cobre, suministra los correspondientes trans-1-alquenilcupratos, los cuales a su vez se tratan con las 4-oxiciclo-pent-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.

Ejemplo	4-oxi-ciclopent-2-en-1-ona de partida	1-(tri-n-butilestanil)-4-trimetilsiloxi-trans-1-alkeno de partida del ejemplo	9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-prostadienoato o prostenoato producto
85	128	30	Nat.metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-5-cis, 13-trans-prostadienoato
86	128	6	Nat.metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadienoato
87	128	31	Nat.metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cis, 13-trans-prostadienoato
88	128	32	Nat.metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis, 13-trans-prostadienoato
89	66	30	Nat.metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-13-trans-prostenoato
90	66	6	Nat.metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoato
91	66	31	Nat.metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-13-trans-prostenoato
92	66	32	Nat.metil-9-oxo-11 α , 16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-13-trans-prostenoato

EJEMPLOS 93-116

La separación de los epímeros 16-hidroxi por HPLC como se describe en la memoria (EtOAc, heptano, HOAc) proporciona la separación de isómeros 16 α -hidroxi y 16 β -hidroxi como se indica en la Tabla 13.

TABLA 13

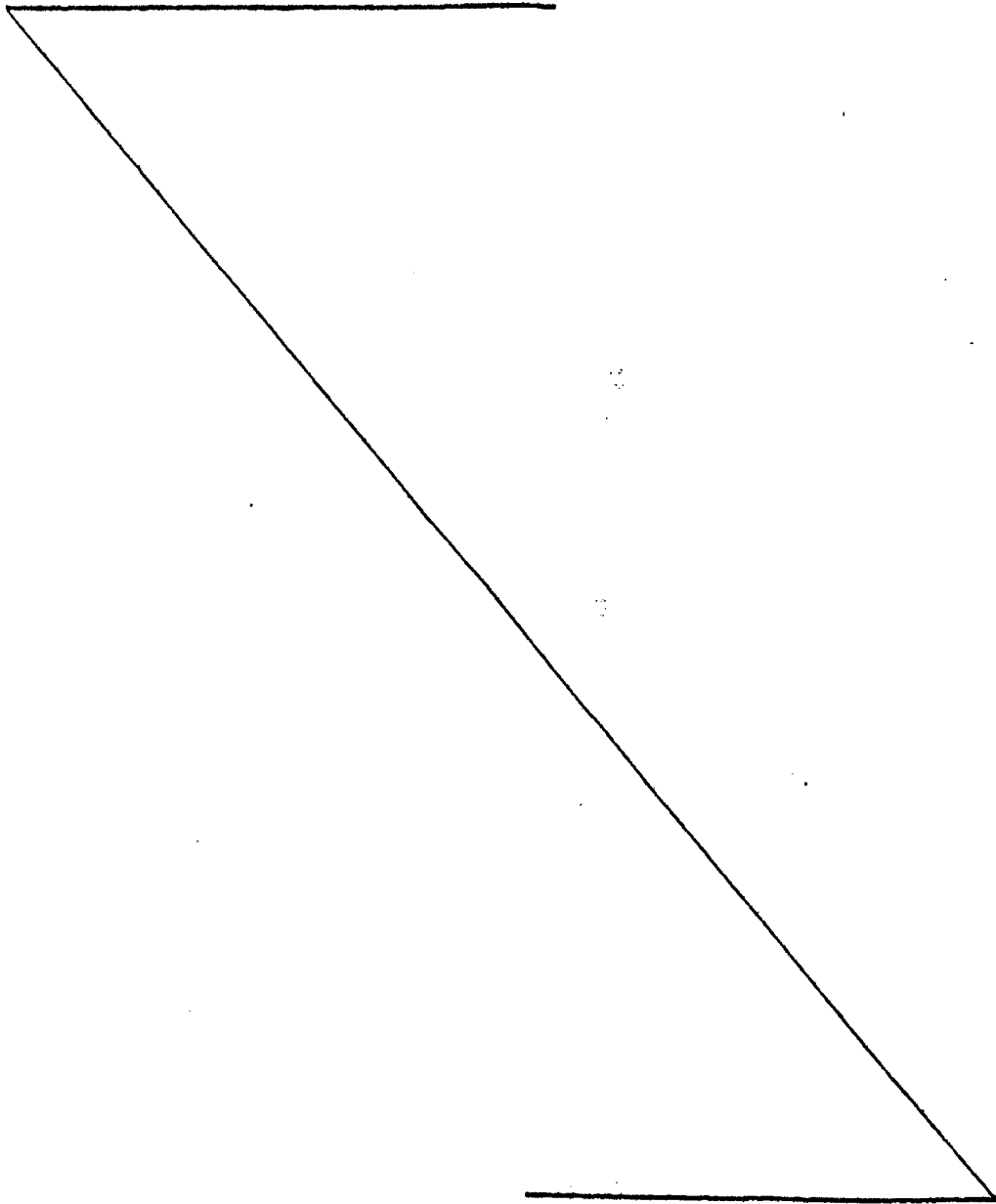
Ejemplo	mezcla epimérica 16-hidroxi	Separación de epimeros 16-hidroxi
93	70	dl-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
94	71	dl-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-nor-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente epímero 16 β -hidroxi
95	72	dl-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
96	73	dl-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
97	74	dl-etil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
98	75	dl-etil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-nor-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
99	76	dl-etil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
100	77	dl-etil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
101	78	dl-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
102	79	dl-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-nor-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
103	80	dl-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-metil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
104	81	dl-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-etil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
105	82	dl-etil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi

TABLA 13 (continuación)

Ejemplo	mezcla epimérica 16-hidroxi	Separación de epímeros 16-hidroxi
106	83	dl-etil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-nor-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
107	84	dl-etil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-metil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
108	85	dl-etil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-etil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
109	86	Nat.-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
110	87	Nat.-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-nor-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi.
111	88	Nat.-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
112	89	Nat.-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-etil-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
113	91	Nat.-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
114	90	Nat.-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-nor-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
115	92	Nat.-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-metil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi
116	93	Nat.-metil-9-oxo-11 α , 16 α -dihidroxi-16-vinil-20-etil-13-trans-prostenoato y el correspondiente isómero 16 β -hidroxi

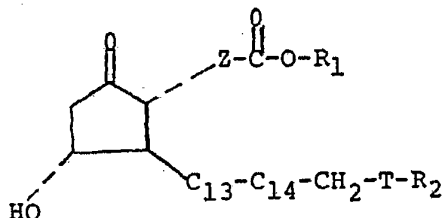
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5

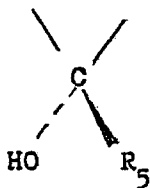


REIVINDICACIONES

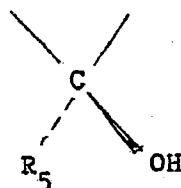
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos prostanoicos opticamente activos, de fórmula general



5 o una mezcla racémica de esta fórmula y los isómeros especulares de la misma, en la que R_1 se elige del grupo que comprende metilo o etilo; R_2 se elige del grupo que comprende alquilo C_2-C_7 ; siendo T el radical divalente

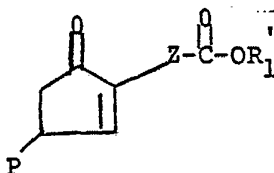


6



10 donde R_5 se elige del grupo que comprende vinilo o ciclopropilo; Z se elige del grupo que comprende $-(CH_2)-$ y $-CH_2-\overset{cis}{CH=CH}-(CH_2)_3-$ cis; $C_{13}-C_{14}$ se elige del grupo que comprende etileno y transvinileno, caracterizado porque comprende:

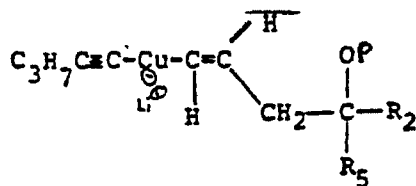
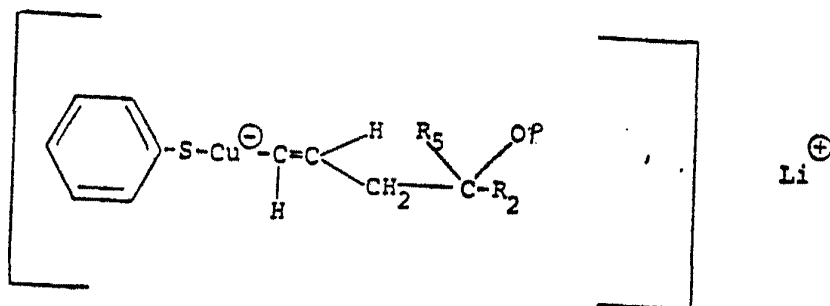
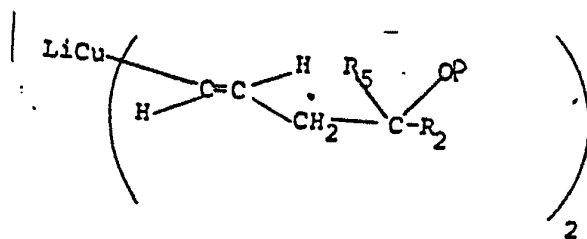
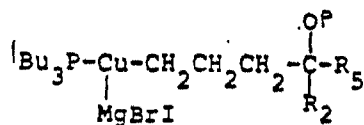
15 (A) hacer reaccionar una ciclopentanona opticamente activa o racémica de fórmula general:



m/e

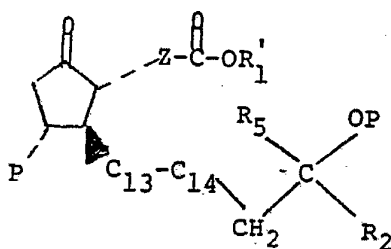
donde P es un grupo hidroxilo bloqueado tal como tri-alquil-inferior(C₁-C₄)-sililoxi o tetrahidropiraniloxi; y R'₁ es un grupo protector tal como tri-C₁-C₄-alquilinferiorsililo o tetrahidropiranilo o un grupo metilo o etilo; con un compuesto elegido del grupo que comprende:

5

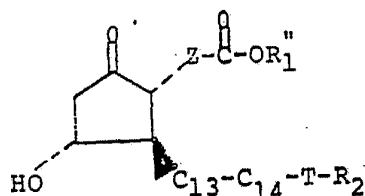


m/e

para proporcionar el compuesto de fórmula

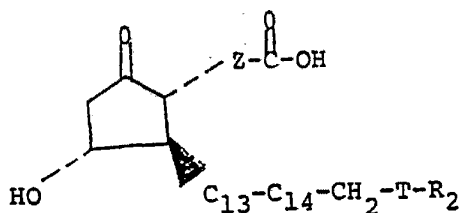


5 donde P, Z, C₁₃-C₁₄, R'₁, R₅ y R₂ tienen los significados anteriormente indicados, seguido por (B) la separación de los grupos bloqueadores para proporcionar el compuesto de fórmula:



10 en la que Z, C₁₃-C₁₄, T, y R₂ tienen los significados anteriormente indicados y R''₁ es hidrógeno, etilo o metilo, seguido de (C) la esterificación del producto de la etapa (B) donde R''₁ es hidrógeno; y si se desea seguido de (D) la resolución del producto de la etapa (B) ó (C).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende esterificar el compuesto de fórmula:



15

mCe

en la que Z, C₁₃-C₁₄, T y R₂ tienen el significado anteriormente indicado.

5 3.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos prostanoicos opticamente activos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 64 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 MAYO 1979

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

D. B. Firmador: J. Suarez DIAZ



m/c