

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES 11 NUMERO 1487620 10 A1
 21
 22 FECHA DE PRESENTACION 16-8-79

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:		32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO			
858.487		8 de diciembre de 1.977	EE.UU. de A.
858.588		8 de diciembre de 1.977	"
858.589		" " " " "	"
858.504		" " " " "	"
858.579		" " " " "	"
858.580		" " " " "	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C177/00/A61K31/59	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 475.836
------------------------	--	---

54 TITULO DE LA INVENCION
 PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1-HIDROXI-1-OXO-PROSTANO DE LAS SERIES E, A y F.
 METIL

71 SOLICITANTE (S)
 AMERICAN CYANAMID COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
 Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.

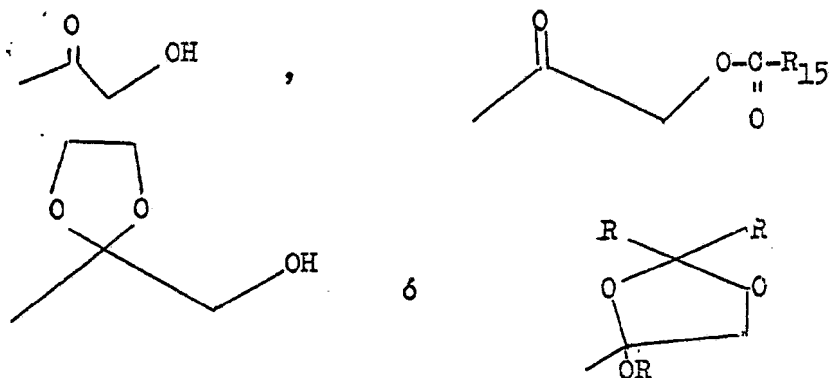
72 INVENTOR (ES)
 Allan Wissner

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
 D. JOSE MIGUEL GOMEZ_ACEBO Y POMBO

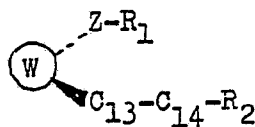
POOR
 QUALITY

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de prostaglandina farmacológicamente activos de las series E, F ó A que tienen en el carbono de metileno terminal de la cadena alfa un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

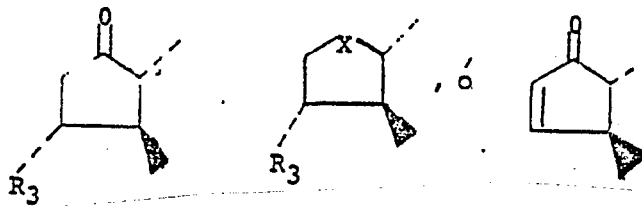


en donde R es un grupo alquilo y R₁₅ es C₁-C₄ alquilo, di-(C₁-C₄)-alquilamino, y fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₄ alquilo, OR, SR, F ó Cl en donde R es como se ha definido anteriormente.

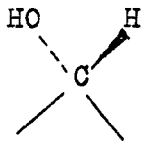
Esta invención se relaciona con la producción de un compuesto opticamente activo de fórmula:



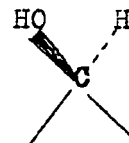
15 en donde Z es $-(CH_2)_g-$ ó $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_f-$, en donde g es un entero de 5 a 7 inclusive, y f es un entero de 2 a 4, inclusive; C₁₃-C₁₄ es etileno o cis-trans-vinileno; W se selecciona del grupo que consiste de:



en donde X es:

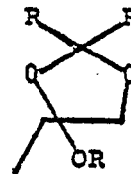
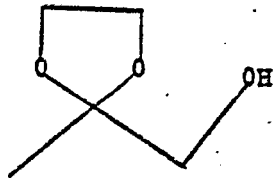
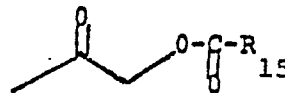
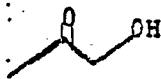


ó



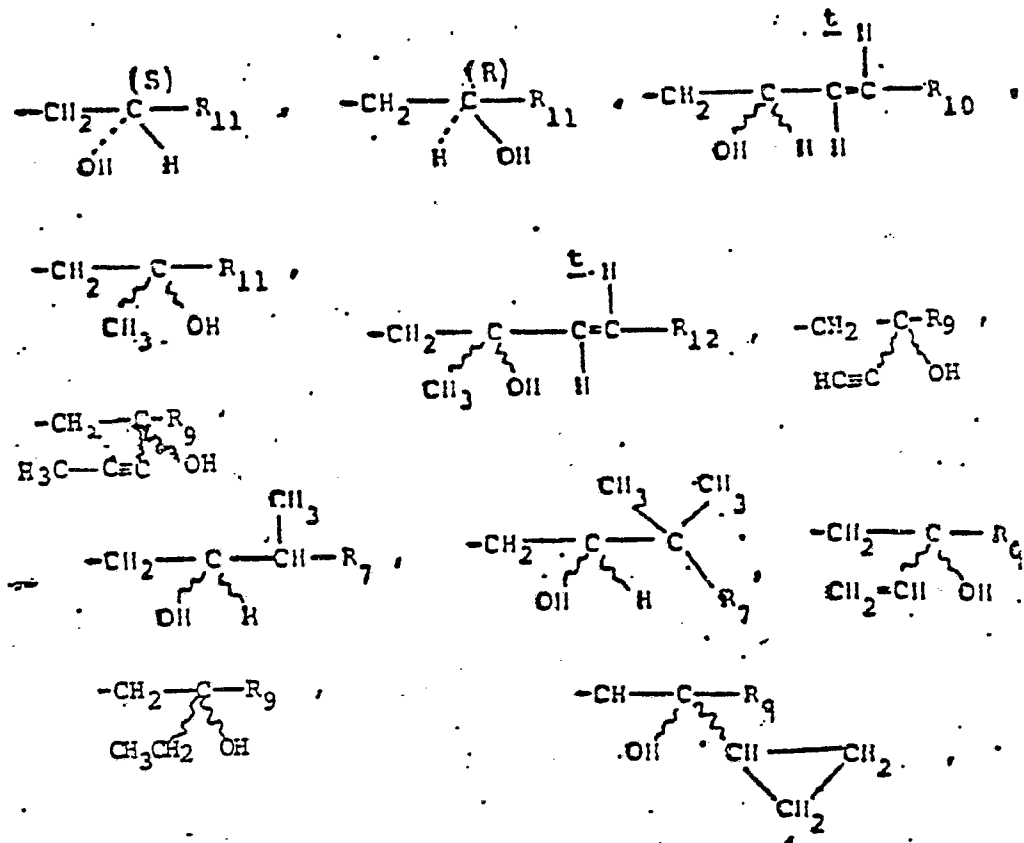
y R_3 es hidrógeno ó hidroxilo; R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

5

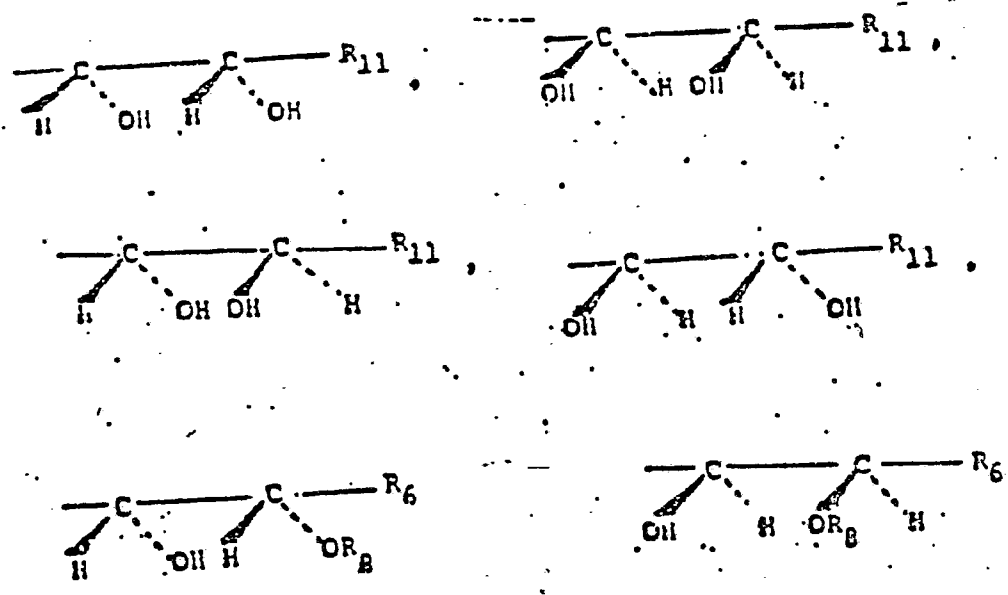


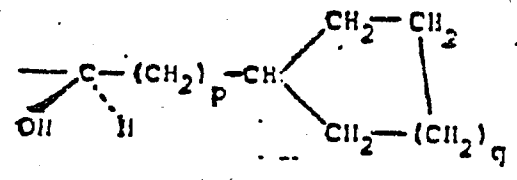
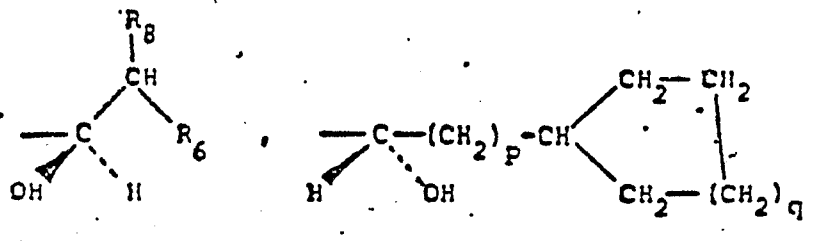
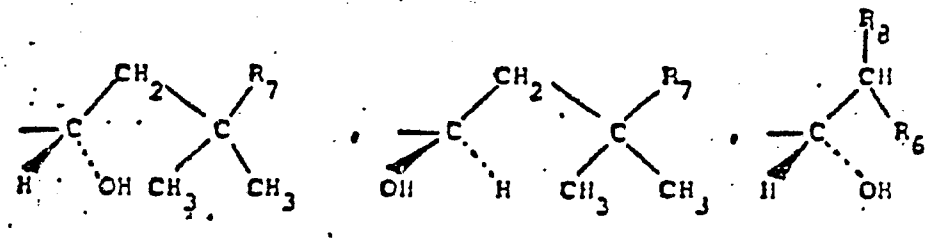
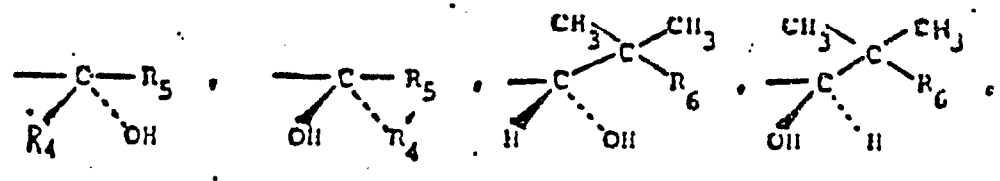
10

en donde R es C_1-C_4 alquilo, y R_{15} se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo, di- (C_1-C_4) -alquilamino, y fenilo ó fenilo sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo; -OR, -SR, F ó Cl en donde R es como se ha definido anteriormente; y R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

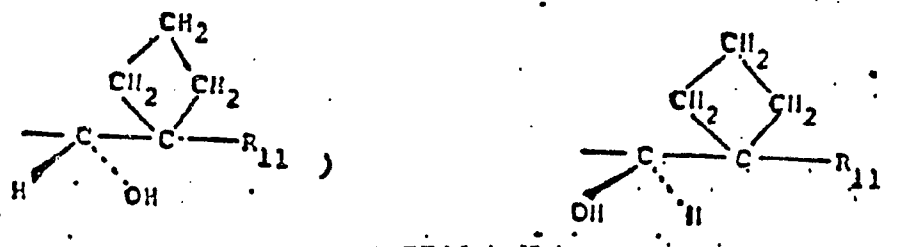


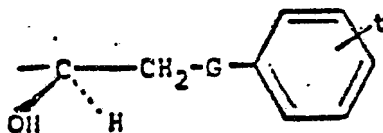
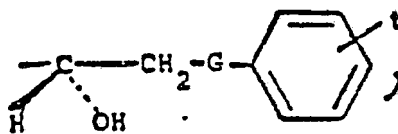
5 /





5.

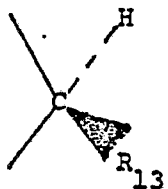




5 en donde R_4 es hidrógeno o metilo; R_5 se selecciona del grupo que consiste en C_4-C_7 alquilo; R_6 se selecciona del grupo que consiste en C_3-C_6 alquilo; R_7 se selecciona del grupo que consiste en C_2-C_4 alquilo; R_8 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo; R_9 se selecciona del grupo que consiste en C_3-C_6 alquilo; R_{10} se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo; R_{11} se selecciona del grupo que consiste en C_3-C_7 alquilo; R_{12} se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo; p es un entero de 0 a 3; q es 1 ó 2; X es un radical divalente seleccionado del grupo que consiste en:

10

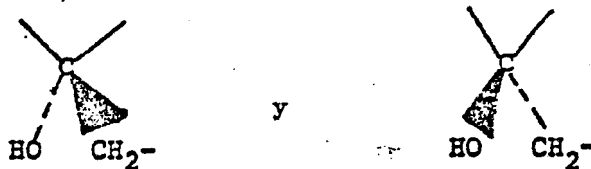
15



y



en donde R_{13} se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_7 alquilo, hidrógeno, y un grupo fenexi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, trifluormetilo o C_1-C_4 alquilo; Y es un radical divalente seleccionado del grupo que consiste en:



G es un radical divalente que se selecciona del grupo que consiste en -O- y -CH₂- ; m es 0 o un entero de 1 a 4 inclusive; n es cero o un entero de 1 a 4, inclusive; con la condición de que la suma de m y n tiene el valor de 1 a 4; s es cero o el entero 1; y t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluor, dicloro, trifluorometilo, metoxi; su mezcla racémica; y su imagen especular.

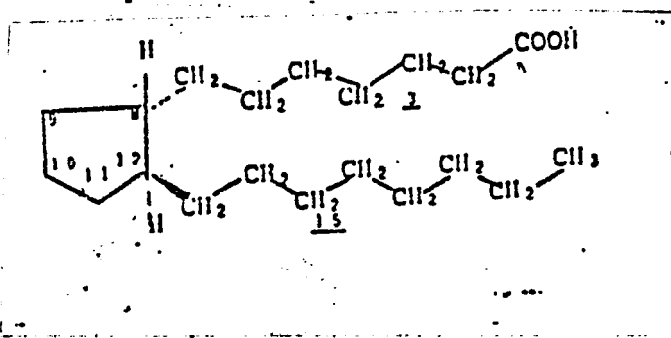
La presente invención será descrita más ampliamente con referencia a los esquemas y ejemplos de esta solicitud.

Los compuestos de esta invención se administran de diversas maneras para varios propósitos, por ejemplo, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, oralmente, intravaginalmente, rectalmente, bucalmente, sublingualmente, tópicamente en la forma de implantaciones estériles para acción prolongada.

Para inyección o infusión intravenosa, se prefieren suspensiones isotónicas acuosas estériles. Para inyección subcutánea o intramuscular, se utilizan suspensiones estériles de los compuestos en medios acuosos o no acuosos. Para administración oral o sublingual se utilizan tabletas, cápsulas, preparaciones líquidas tales como jarabes, tónicos, y soluciones simples, con los vehículos farmacéuticos usuales. Para administración rectal o vaginal, se utilizan supositorios preparados como es conocido en el arte. Para implantaciones de tejido, se utiliza una tableta estéril o una cápsula de caucho de silicona u otro objeto que contiene o está impregnado con la sustancia. En ciertas ocasiones puede ser ventajoso utilizar los compuestos de esta invención como compuestos clatratos con sustancias tales como α -ciclodextrina.

Las prostaglandinas son una familia de compuestos estrictamente relacionados que han sido obtenidos a partir de diversos tejidos de animales y que estimulan la musculatura lisa, disminuyen la presión sanguínea arterial, antagonizan la movilización de ácidos grasos inducida por epinefrina, y otros efectos farmacológicos y autofarmacológicos en mamíferos. Ver Bergstrom, y otros., J. Biol. Chem., 238, 3555 (1963) y Horton, Experientia, 21, 113 (1965) y referencias

ahí citadas. Las así denominadas prostaglandinas naturales son derivados de ácido prostanoico:



5 Los átomos de hidrógeno fijados a C-8 y C-12 están en la trans-configuración. Las prostaglandinas naturales representan solamente uno de los posibles isómeros ópticos.

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

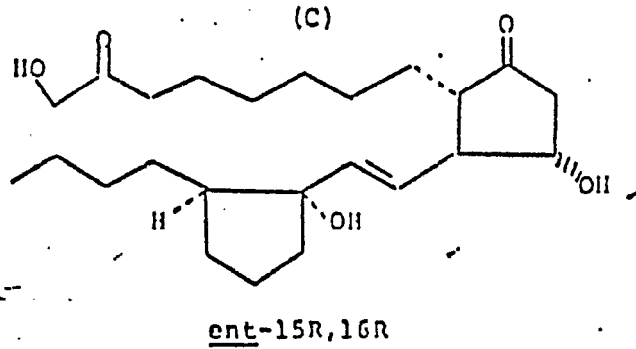
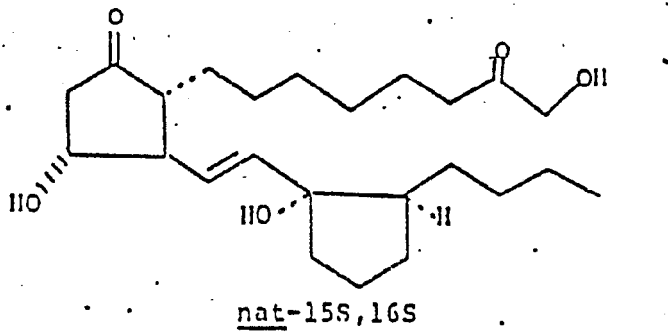
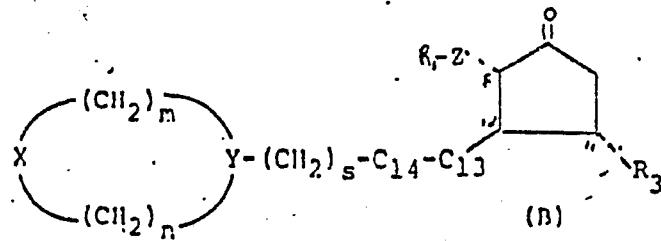
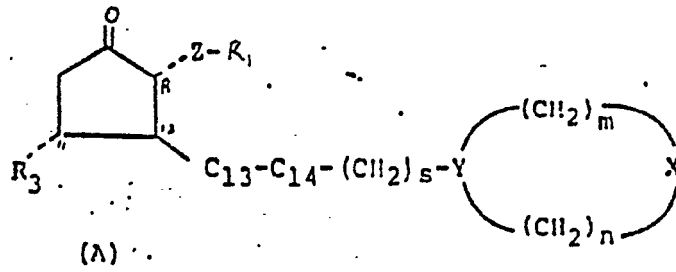
10 La configuración de los sustituyentes en la molécula de prostaglandina están designados para encontrarse en la α -configuración si están debajo del plano de la molécula como se representó anteriormente y se encuentran designados con un enlace ----. Aquellos sustituyentes que están por encima del plano de la molécula según se representó anteriormente son designados β y son representados por un enlace \blacktriangleright .

15

Los compuestos de esta invención que tienen la estructura según se representa en la fórmula (A) en donde

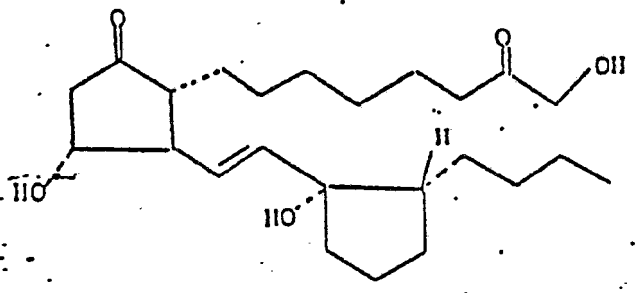
R_1 , Z, R_3 , Y, m, n, s y X tienen los significados tal como se ha indicado anteriormente aquí que dicen estar en la misma configuración que las prostaglandinas naturales con respecto a las configuraciones en C_8 , C_{11} y C_{12} y son designados por el prefijo nat. El enantiómero, representado por la fórmula (B) se dice estar en la imagen especular o configuración ent. Un sustituyente en C_{11} representado con una línea punteada ($C_{11} \cdots R_3$) se dice estar en una α configuración; una línea sólida ($C_{11} \text{---} R_3$) indica una configuración β . La configuración en Y y X será expresada en términos de R y S, según es entendido en el arte. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (C) es denominado nat-15S,16S-11 α -15-dihidroxi-1-(hidroximetil)-1,9-dioxo-15,16-trimetilen-13-trans-prosteno; su enantiómero (fórmula D) es denominado ent-15R,16R-11 α ,15-dihidroxi-1-(hidroximetil)-1,9-dioxo-15,16-trimetilen-13-trans-prosteno. El racemato [mezcla de 1:1 de (C) y (D)] es denominado nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)11 α ,15-dihidroxi-1-(hidroximetil)-1,9-dioxo-15,16-trimetilen-13-trans-prosteno.

De manera similar, los compuestos representados por las fórmulas (E) a (J) tienen las configuraciones representadas seguidamente.



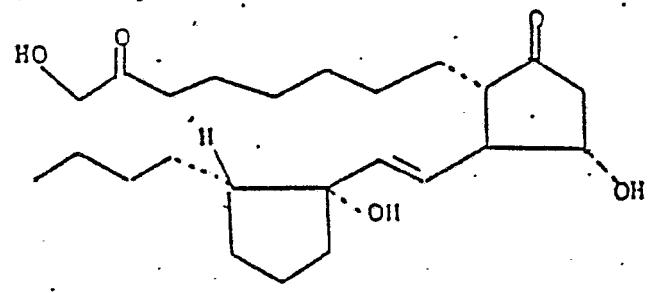
racemate
nat-15S, 16S-
- (y ent-
-15R, 16R)

(D)



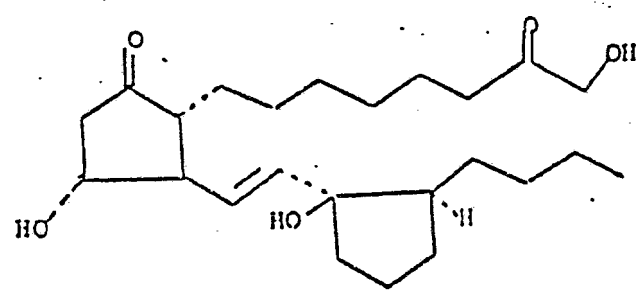
nat-15S,16R

(F)



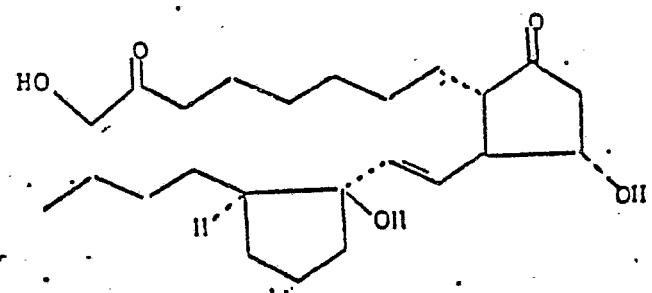
ent-15R,16S

(F)



nat-15R,16S

(G)

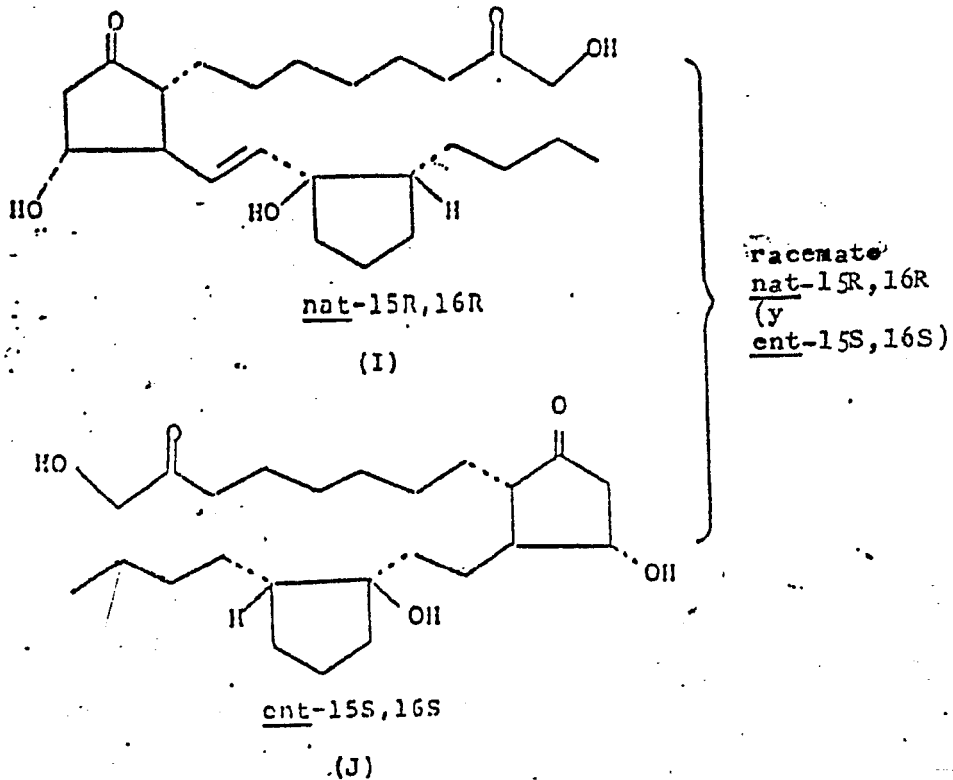


ent-15S,16R

(H)

racemate
nat-15S,16R
(y
ent-15R,16S)

racemate
nat-15R,16S
(y
ent-15S,16R)



5

(J)
En cada una de las fórmulas precedentes, (C a J) el grupo hidroxilo en C₁₁ es denominado "-11 α -hidroxilo".

Los nuevos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante un nuevo procedimiento de adición de 1,4-conjugado que involucra el tratamiento de la ciclopentenona bloqueada con éter tal como (129) o (111) con un reactivo de cuprato de litio tal como (117), (118) & (119) tal como se ilustra en los esquemas A a N.

El procedimiento de adición de 1,4-conjugado se describe más adelante en el esquema N. La preparación de los varios derivados requeridos de 1-iodo-trans-1-alquenal o 1-tributilestanil-trans-1-alquenal se ilustra en los esquemas A-H y los métodos nuevos e importantes para la preparación de las 4-hidroxociclopentenonas que incluyen la cadena de 1-(hidroximetil)-1-oxo se describe en relación con los esquemas I-M.

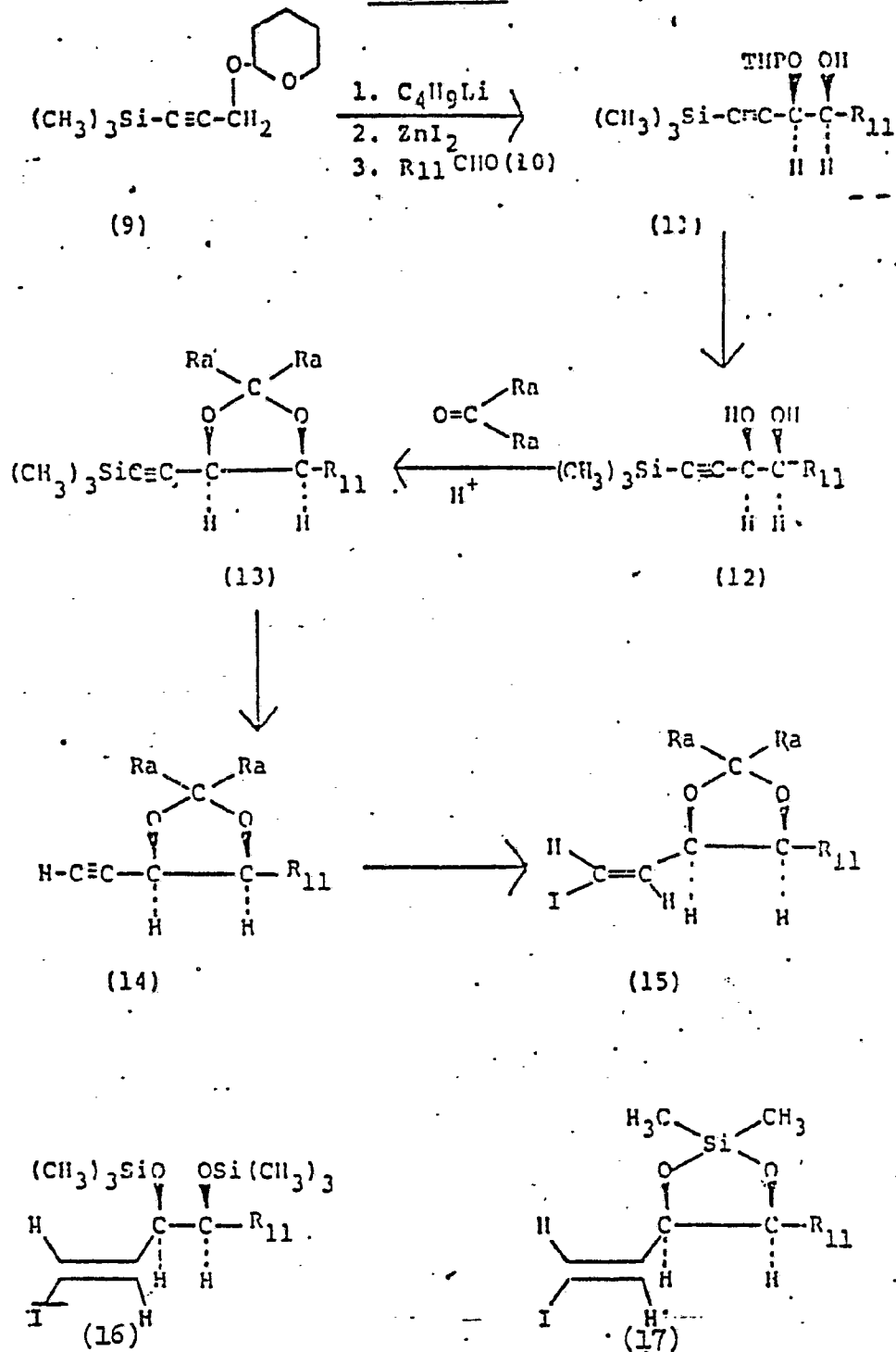
20

De acuerdo con el diagrama según se representó aquí, en el sistema A, carbetoxiciclobutano o carbetoxiciclopentano se convierte a su anión enolato (2) por tratamiento con una base fuerte tal como ciclohexilisopropilamida de litio, preparada a partir de la correspondiente amina y *n*-butil litio (solución de hexano) en un solvente, tal como tetrahidrofurano anhidro, a temperaturas muy bajas, tal como -78°C. El anión enolato resultante (2) luego se alquila con R₆3-X (3) para proveer (4), cuyo grupo éster es reducido a alcohol (5) por reacción con 2 equivalentes de hidruro de isobutil aluminio, hidruro de litio y aluminio o similares. La oxidación, del alcohol (5) con complejo de óxido de cromo y dipiridina ["Reagents for Organic Synthesis", L. F. Fieser y M. Fieser, John Wiley and Sons, Inc., New York, 4, 215 (1974)], preparado in situ en solución de cloruro de metileno, que provee el correspondiente aldehído (6), que también puede obtenerse directamente a partir del éster (4) por reducción parcial de un equivalente de hidruro de diisobutil aluminio a -78°C, pero es preferible el procedimiento anterior de dos etapas. La reacción del aldehído (6) con complejo de etilendiamina y acetilida de litio provee el 3-hidroxi-1-alquino (7), que se convierte en su éter de trimetilsililo de la manera usual. El derivado sililado luego se trata con disiamilborano (preparado in situ en solución de tetrahidrofurano a temperaturas de baño de hielo a partir de 2-metil-2-buteno, borohidruro de sodio y eterato de trifluoruro de boro) y luego óxido de trimetilamina anhidro. La solución resultante y una solución de iodo en tetrahidrofurano luego se agregan simultáneamente a una solución acuosa de

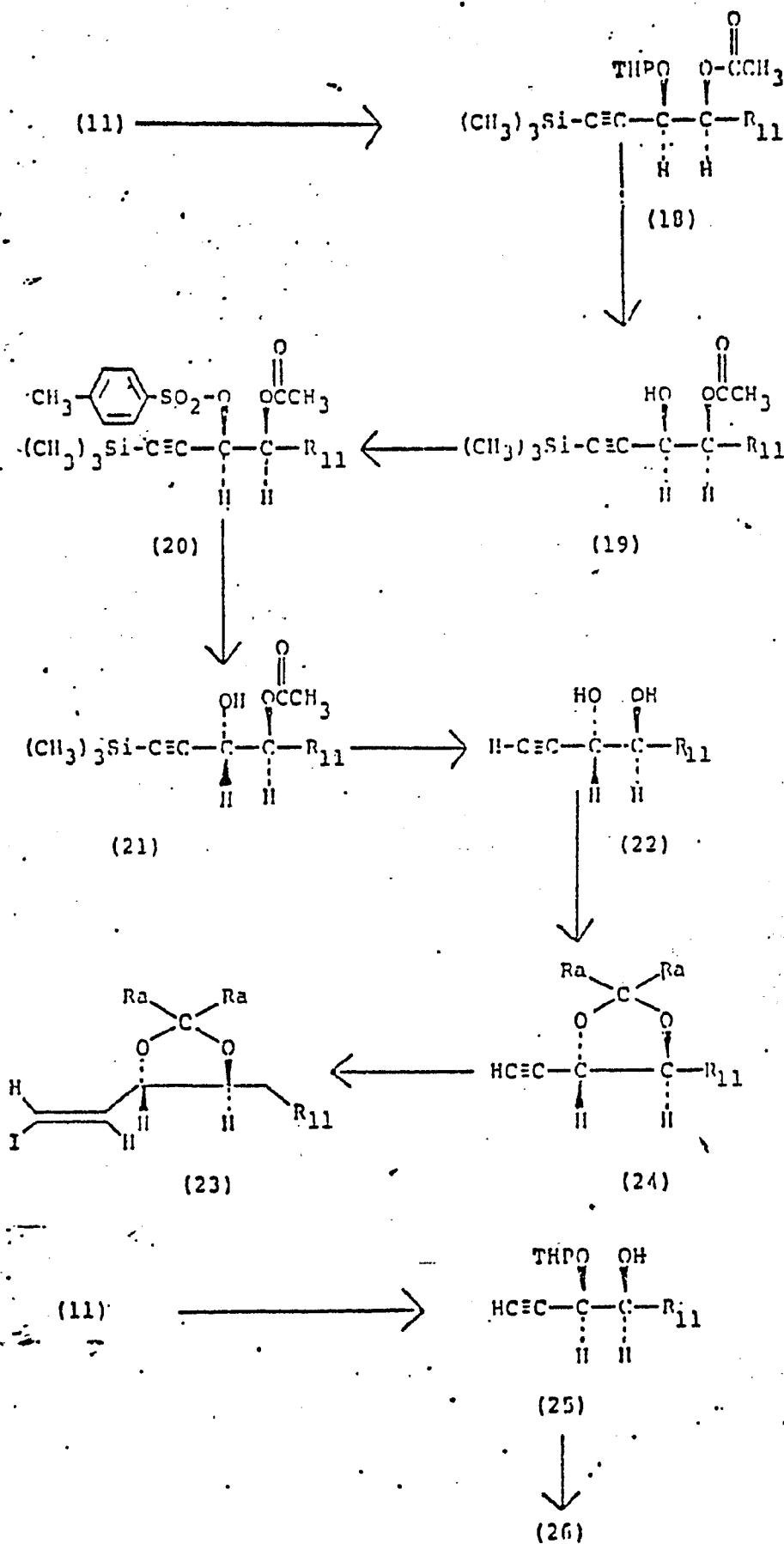
hidróxido de sodio para proporcionar el 1-iodo-3-trimetilsililo-
xi-4,4-metilen-1-alqueno (8). También, la sucesión de reacciones
precedentes puede lograrse, como se representa en el esquema
A, utilizando R_9CH_2X en donde R_9 es un grupo fenilo

5

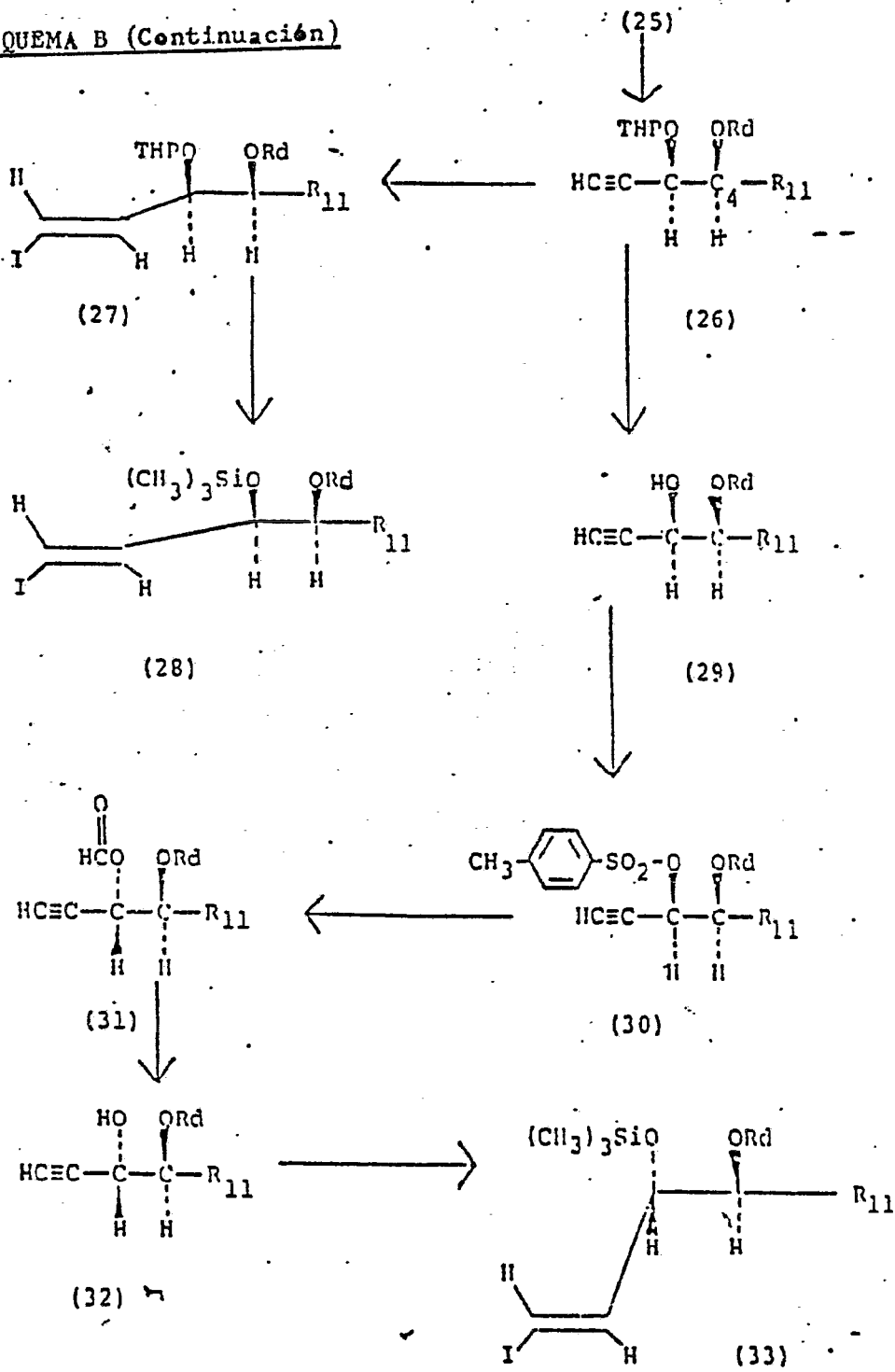
ESQUEMA B



ESQUEMA B (Continuación)



ESQUEMA B (Continuación)



De acuerdo con el diagrama según se representó anteriormente aquí, en el esquema B, 1-trimetilsilil-3-tetrahidropropaniloxi-1-propino (9) se trata con n-butillitio a menos 78°C y luego con una solución recién preparada de ioduro de zinc en tetrahidrofurano anhidro, también a -78°C. La reacción del aldehído (10) con el reactivo resultante luego provee el 4-hidroxi-3-tetrahidropirani-oxi-1-alquino (11). Esta reacción tiene lugar con gran estereoselectividad y el producto (11) se encuentra en la configuración eritro. [Para información adicional con relación a esta reacción ver los ejemplos que siguen y F. Mercier, R. Epstein y S. Holland, Bull. Soc. Chim. Francia, 690 (1972).

El grupo tetrahidropirani-oxi en (11) se elimina por tratamiento con un ácido débil y el eritro diol (12) resultante puede volverse a bloquear tratando con un aldehído o una acetona apropiada ($Ra-\overset{O}{\parallel}-Ra$) en presencia de un ácido fuerte catalizador de la manera usual para proporcionar el cetal o acetal (13). Acetona es una cetona útil para este propósito y el producto (13) luego es 3,4-isopropilidendi-oxi-1-alqueno. También es posible utilizar grupos bloqueadores de sililo (introducidos luego de la eliminación del grupo 1-trimetilsililo) para finalmente proporcionar los vinil ioduros (16) ó (17). Un tratamiento con una base débil de (13), por ejemplo calentando durante aproximadamente una hora en metanol bajo reflujó con carbonato de potasio, resulta en la desililación para proporcionar (14). El 1-alqueno (14) se convierte en 1-iodo-trans-1-alqueno (15) por tratamiento con disiamilborano (preparado in situ en solución de tetrahidrofurano a temperaturas

de baño de hielo a partir de 2-metil-2-buteno, por hidruro de sodio y eterato de trifluoruro de boro) y luego óxido de trimetilamina anhidro. La solución resultante y una solución de iodo en tetrahydrofurano luego se agregan simultáneamente a una solución acuosa de hidróxido de sodio para proporcionar (15).

Para la preparación de los derivados treo, el 4-hidroxi-3-tetrahidropirani-oxi-1-alqueno (11) se acetila para proveer el correspondiente derivado 4-acetoxi (18). El grupo tetrahidropirani-oxi se hidroliza preferencialmente con un ácido débil a (19), que luego se tosila de la manera usual para proporcionar el eritro-3-tosiloxi-4-acetoxi-1-alquino (20). Solvólisis de (20) bajo condiciones esencialmente neutras calentando en tetrahydrofurano acuoso en presencia de un aceptor de ácido insoluble, tal como carbonato de calcio, resulta en la inversión de C₃, proporcionando el treo-3-hidroxi-4-acetoxi-1-alquino (21), que luego se desbloquea con una base acuosa para proporcionar el treo-3,4-diol (22). El diol (22) se convierte en un acetal o cetal (23) \overline{L} o derivado sililo como en (16) ó (17) $\overline{7}$ y luego en el trans-1-alquino (16) como se describió anteriormente aquí en donde Ra es alquilo inferior (C₁ a C₃).

Para la preparación de los ácidos 16-alcoxiprostanico para esta invención, el eritro-4-hidroxi-3-tetrahidropirani-oxi-1-alquino (11) se desilila mediante tratamiento con metanol-carbonato de potasio y el resultante (25) se alquila para proporcionar el 4-alcoxi-3-tetrahidropirani-oxi-1-alquino (26). Un procedimiento útil para esta última etapa

involucra el tratamiento de (25) con un equivalente molar de hidruro de sodio para proporcionar el 4-alcóxido que luego se alquila con el agente alquilante apropiado, por ejemplo metil yoduro. El 4-alcóxi-1-alquino (26) luego se
5 convierte en el correspondiente 1-iodo-trans-1-alquino (27) como se describió anteriormente aquí para la preparación de (15). Si se desea el grupo bloqueador de tetrahidropirani-
lo en (27) puede hidrolizarse (ácido débil) y el 3-ol libre resultante correspondiente a (27) se convierte en el derivado
10 3-trimetilsililoxi (28), todo de la manera usual en donde R₁ es alquilo inferior (C₁ a C₃).

Para la serie treo, el grupo tetrahidropirani-
lo en eritro-4-alcóxi-1-alquino (26) se disocia y el 3-hidroxi-4-
alcóxi-1-alquino resultante (29) se tosila para proporcionar
15 el eritro-3-tosiloxi-4-alcóxi-1-alquino (30). La reacción de desplazamiento Sn₂ con (30) con reactivos tales como formiato de tetrahidroamonio resulta en la inversión del derivado
treo (31) saponificación del cual provee treo-3-hidroxi-4-
alcóxi-1-alquino (32). Trimetilsililación seguida por el
20 procedimiento de conversión con vinil yoduro descrito anteriormente aquí, proporciona el treo-1-iodo-1-alquino (33) en donde R_d es hidrógeno o alquilo inferior (C₁ a C₃).

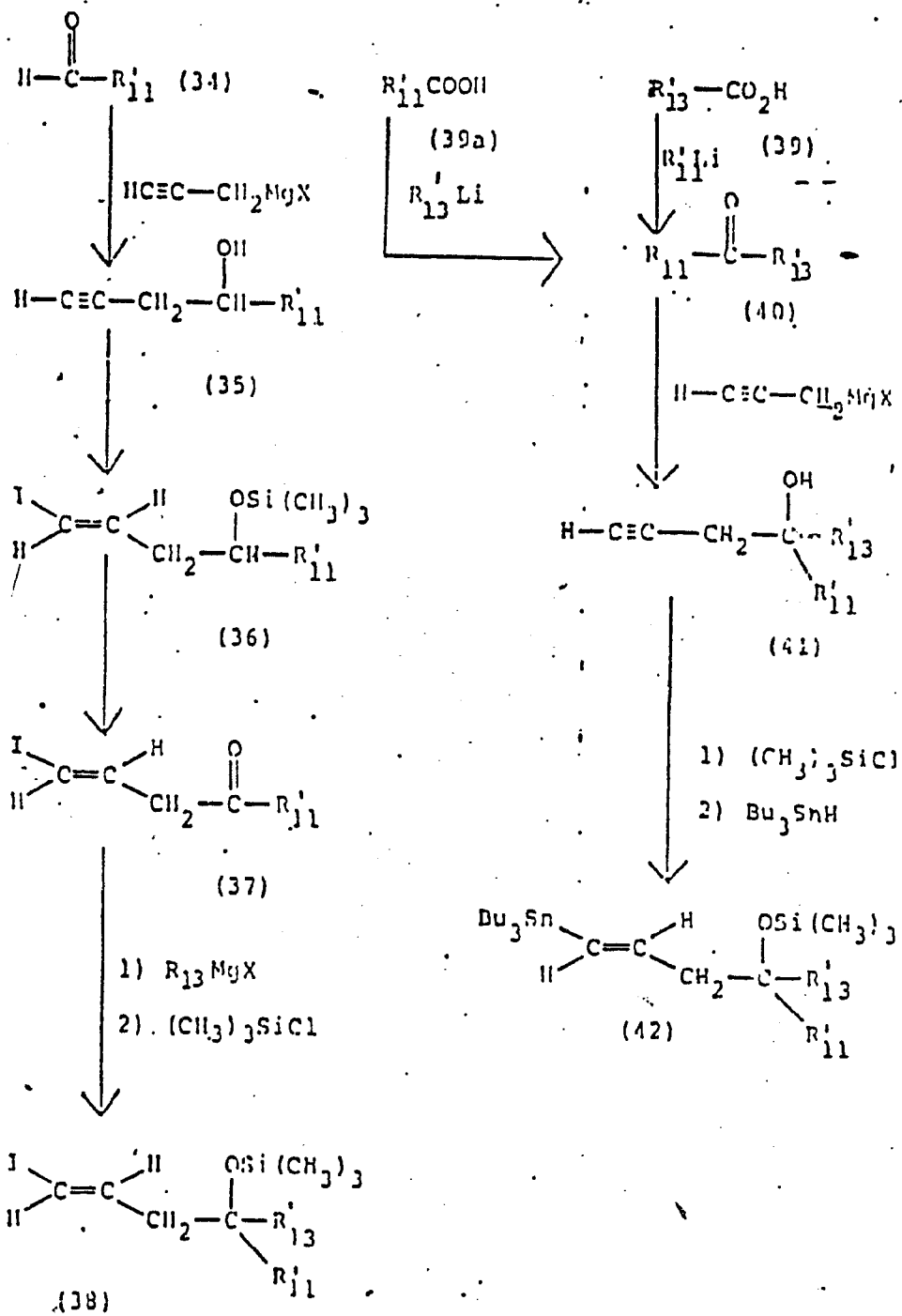
Los derivados 15-alquilo y/o 16-alquilo de esta invención pueden prepararse sustituyendo $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\overset{\text{OTHP}}{\text{CH}}-\text{R}'_5$
25 en lugar de (9) y/o $\text{R}'_{11}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}'_5$ en lugar de (10) (R'₅ = alquilo inferior de 1 a 3 carbonos) en el esquema B.

De acuerdo con el procedimiento según se representó en el esquema C, un aldehído (34) se trata con halogenuro

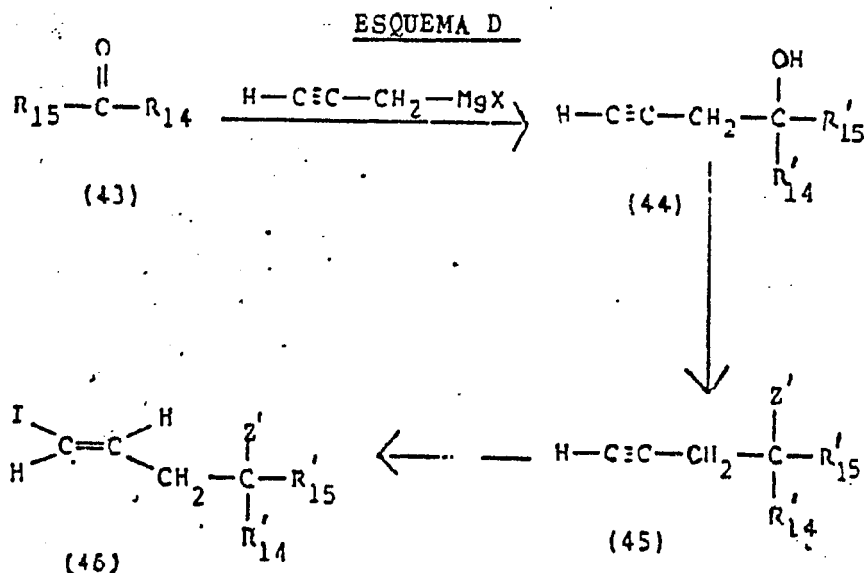
propargílico de magnesio para formar el alcohol homopropargílico (35), que se convierte en su éter de trimetilsililo de la manera usual. El derivado sililado luego se trata con disiamilborano (preparado in situ en solución de tetra-
5 hidrofurano a temperatura de baño de hielo a partir de 2-metil-2-buteno, borohidruro de sodio y éterato de trifluoruro de boro (y luego óxido de trimetilamina anhidro). La solución resultante y una solución de yodo en tetrahidrofurano se agregan simultáneamente a un hidróxido de sodio para pro-
10 porcionar 1-iodo-4-trimetilsililoxi-trans-1-alquino (36), precursores para 16-hidroxi-prostaglandina.

El grupo protector de trimetilsililo se elimina de ácido suave y el alcohol de vinil yoduro resultante se oxida con clorobromato de piridinio para proveer el 1-iodo-4-oxo-
15 -trans-1-alquino (37) que, por tratamiento con un reactivo Grignard ($R_{13}MgX$) provee el 1-iodo-4-hidroxi-trans-1-alquino, que se silila de la manera usual para proveer el éter de sililo (38) en donde R_{11} es un grupo alquilo C_3 a C_7 o alqueno inferior (C_3 a C_5) y R'_{13} es vinilo, ciclopropilo o
20 etilo.

ESQUEMA C



Un método más preferido para la preparación del vinillitio precursor también se describe en el esquema C. El tratamiento del ácido carboxílico requerido (39a ó 39) con el apropiado reactivo de organolitio ($R'_{13}Li$ o $R'_{11}Li$) respectivamente, en donde R'_{11} y R'_{13} son como se han definido anteriormente aquí, proporciona la correspondiente la cetona (40) que por tratamiento con halogenuro propargílico de magnesio provee el alcohol homopropargílico (41) que se convierte en el derivado de trans vinilestannilo por tratamiento sucesivo con clorotrimetilsilano y hidruro de tri-n-butil estaño. El tratamiento del reactivo de vinilestannilo (42) con n-butillitio a una temperatura de $-10^{\circ}C$ a $-78^{\circ}C$ genera el correspondiente reactivo de vinillitio .



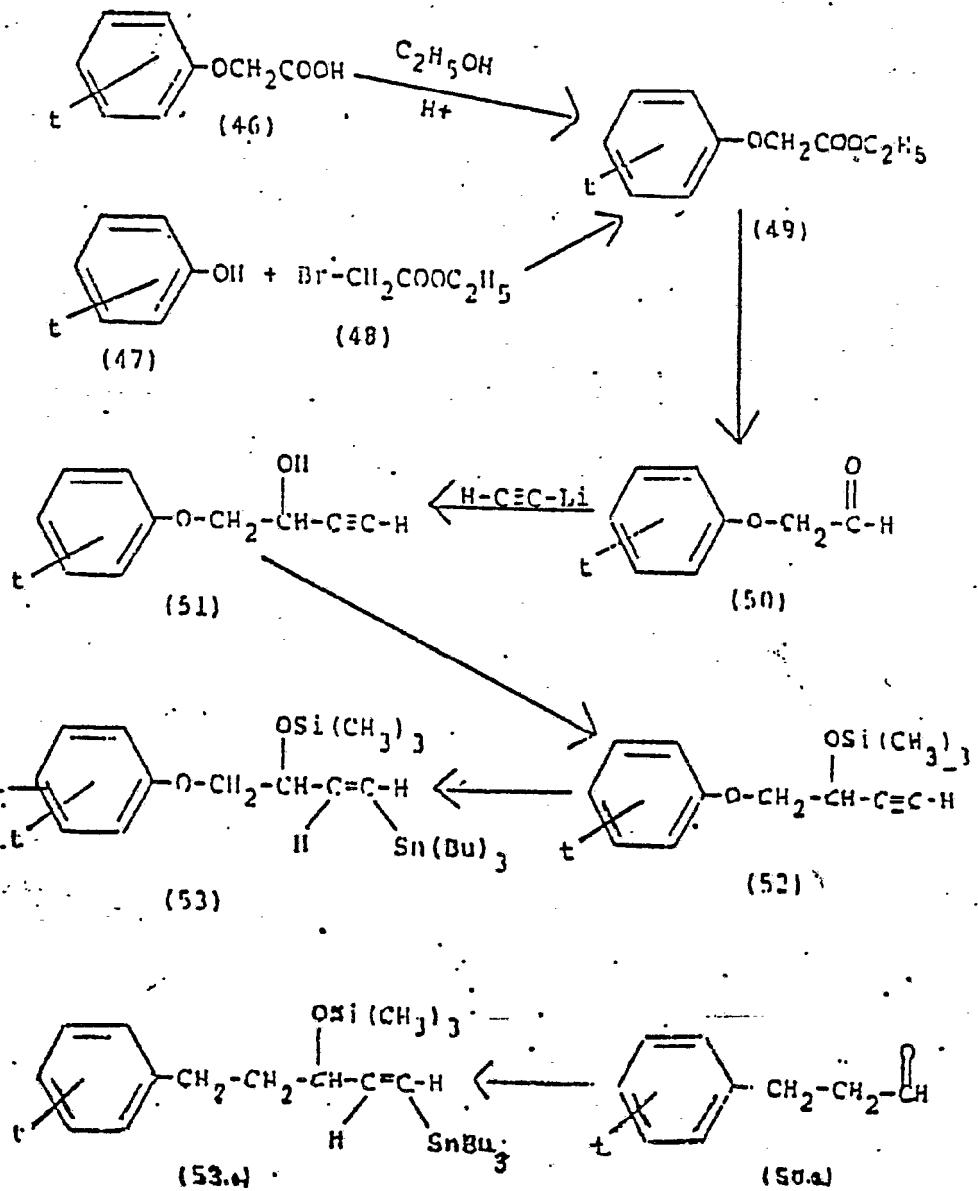
De acuerdo con el esquema D precedente, los precur-
sores para otras 16-hidroxil prostaglandinas se preparan
tratando un aldehído o cetona apropiada (43) con un hale-
5 genuro propargílico de magnesio para proporcionar el re-
querido alcohol homopropargílico (44). El alcohol se pro-
tege como un tritil éter (45) (para alcoholes secundarios)
o como un éter de trimetilsililo (45) (para alcoholes
10 terciarios). Estos éteres luego se convierten en el apro-
piado trans-vinilioduro (46) por tratamiento con disiamil-
borano generado in situ a partir de 2-metil-2-buteno, bo-
rohidruro de sodio, y trifluoruro de boro, seguido por tra-
tamiento con óxido de trimetilamina y luego yodo e hidróxi-
15 do de sodio en donde R'₁₅ es hidrógeno, metilo o etilo; Z'
es O-C(C₆H₅) donde R'₁₅ es hidrógeno y Z' es O-Si(CH₃)₃
donde R'₁₅ es metilo o etilo; R'₁₄ se selecciona del grupo
que comprende alquilo inferior (C₃ a C₅), 1-alqueno infe-

rior (C_3 a C_5) $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{R}_7 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{R}_7 \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$; en donde R_7 es como se

ha descrito anteriormente con la condición de que cuando R_{14} es $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{R}_7 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{R}_7 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$, entonces R'_{15} debe ser hidrógeno.

ESQUEMA E

5



La preparación de los precursores para la síntesis de los congéneres de 16-ariloxi se describe de acuerdo con el esquema E precedente. Los ésteres de arilo (49) se preparan esterificando los ácidos comercialmente asequibles o por
5 tratamiento con bromoacetato de etilo con el apropiado fenol. El éster (49) se reduce cuidadosamente al aldehído (50) que por tratamiento con acetilida de litio provee el alcohol propargílico (51). El tratamiento del alcohol (51) con cloro-
trimetilsilano seguido por hidruro de tri-n-butil estaño
10 proporciona el requerido derivado de vinilestannilo (53). Un tratamiento similar partiendo con hidrocinaaldehído sustituido (50a) provee el respectivo derivado de vinilestannilo (53a).

La preparación de los precursores para la síntesis de los congéneres de 15-hidroxi secundarios se describe
15 en la bibliografía. La preparación del precursor para 15-metil-15-hidroxi se describe en el esquema F siguiente. Siguiendo con el esquema F, un cloruro de ácido, en donde R_5 es como se ha definido anteriormente aquí, se trata con acetileno y tricloruro de aluminio para proveer el vinilcloruro
20 (55) que por tratamiento con yoduro de sodio proporciona el vinilioduro (56). El tratamiento de (56) con halogenuro de metilmagnesio seguido por clorotrimetilsilano proporciona el requerido vinil ioduro protegido (57)

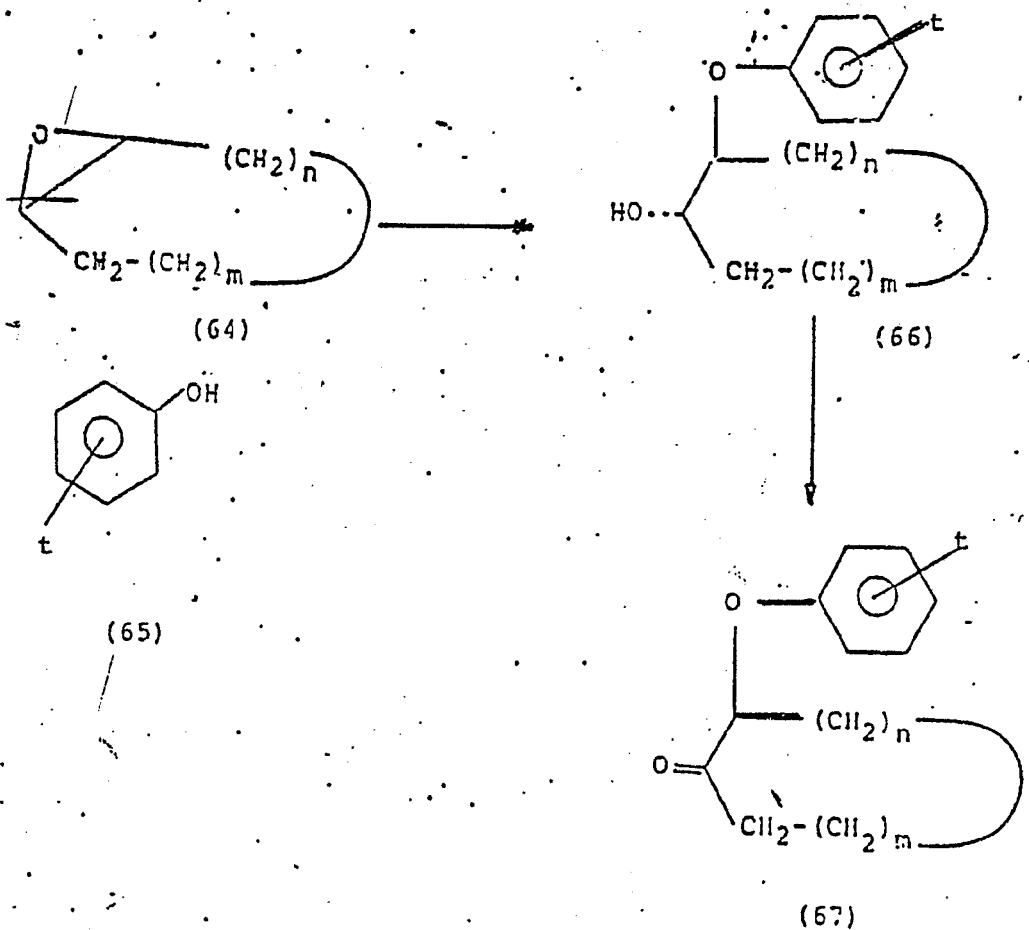
De acuerdo con el diagrama representado anteriormente aquí en el esquema G una cetona (58) se hace reaccionar con un reactivo Grignard (59) tal como cloruro acetilénico de magnesio (59, s = 0) o bromuro propargílico de magnesio (59, s = 1) para proporcionar los alcoholes acetilénicos; (60). En aquellos casos donde no es $-CH_2-X$, se forman dos alcoholes acetilénicos isoméricos. Estos isómeros pueden separarse mediante procedimientos bien conocidos en el arte incluyendo cristalización fraccionada, destilación fraccionada, y diversos procedimientos cromatográficos. Los isómeros individuales luego pueden llevarse a través de las reacciones restantes representadas en el esquema G.

El alcohol acetilénico (60) se convierte en su éter de trimetilsililo de la manera usual. El derivado sililado (61) luego se trata con diisobutirano (preparado in situ en solución de tetrahidrofurano a temperaturas de baño de hielo a partir de 2-metil-2-buteno, borohidruro de sodio y éterato de trifluoruro de boro) y luego óxido de trimetilamina anhidro. La solución resultante y una solución de yodo en tetrahidrofurano luego se agregan simultáneamente a una solución acuosa de hidróxido de sodio para proporcionar el 1-iodo-3-trimetilsililoxi-trans-1-alquino (62).

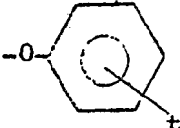
A su vez (63) se prepara fácilmente mediante la adición de hidruro de tri-n-butil estaño al acetileno (61) en presencia de bisazoisobutironitrilo seguido por destilación al vacío a una temperatura suficientemente elevada (aproximadamente 170°C) para isomerizar cualquier compuesto de cis-vinil estaño al compuesto de trans-vinil estaño.

Ciertas de las cetonas (67) de esta invención se preparan como se indica en el esquema H siguiente:

ESQUEMA H



en donde n y m son como se han definido anteriormente aquí

y el residuo  represente un grupo fenoxi que

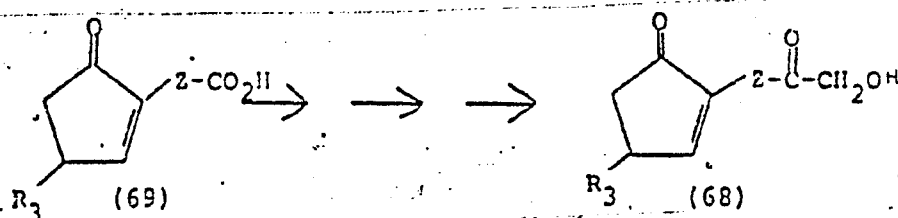
está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, tri-
fluormetilo, y grupos alcoxi inferior (C_1 a C_4).

5 Como se indica en el esquema H la reacción de un epó-
xido (64) con un fenol sustituido o insustituido (65) en pre-
sencia de una cantidad catalítica de hidróxido de sodio acuoso
y un catalizador de transferencia de fases tal como cloruro
de metil tricaprilil amonio y similares a 70° - 80° C proporciona
10 el alcohol fenoxi sustituido (66) que a su vez se oxida con
un activo oxidante tal como clorobromato de piridinio en clo-
ruro de metileno para proporcionar la cetona fenoxi sustituido
(67). Esta cetona (67) luego se lleva a través de las reaccio-
nes indicadas en el esquema G anterior.

15 Las otras cetonas (58) utilizadas en esta invención
son conocidas en la bibliografía o pueden prepararse mediante
procedimientos bien conocidos en el arte G. Lardelli, U.
Lamberti, W. T. Waller y A. P. de Jonge, Rec. Trav. Chem.
Pays-Bas, 86 481 (1967); NG. Ph. Buu-Hoi, T. B. Loc y Ng.
20 Dat Xuong., Bull. Soc. Chem. France, 174 (1958) y G. H.
Posner, Organic Reactions, 19, 1 (1972) 7.

25 La preparación de las ciclopentenonas de esta invención
que contienen la característica de hidroxicetona (68) en donde
Z es como se ha definido anteriormente aquí y R_3 es hidrógeno
o un grupo hidróxi puede analizarse de varias maneras una de

las cuales involucra la conversión de la correspondiente ciclopentenona que tiene una función de carboxilato (69) al respectivo análogo de hidrox cetona (68).



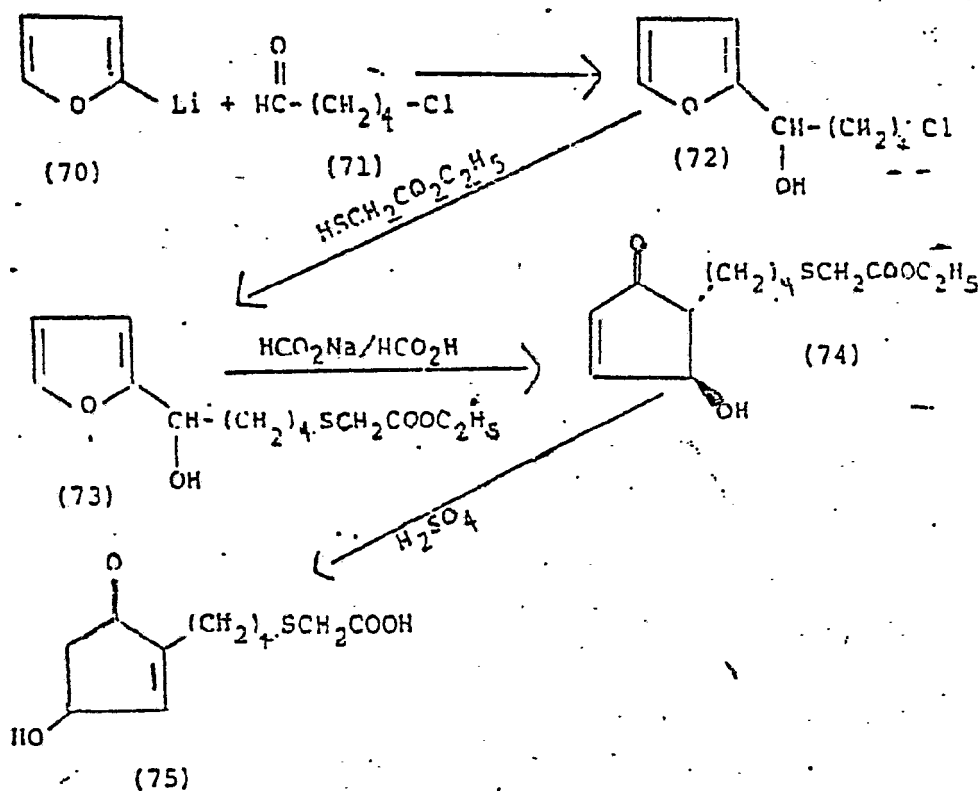
5 la mayoría de los ácidos carboxílicos de ciclopentenona (69) requeridos para el propósito de esta invención han sido descritos en la bibliografía, pueden prepararse mediante procedimientos bastante análogos a aquellos ya descritos. Referencias apropiadas se proveen en los ejemplos
10 que siguen.

La síntesis de ciertos ácidos carboxílicos de ciclopentenona requeridos (69) sin referencia también se describe aquí.

15 La preparación de las requeridas 4-hidroxi-tiaciclopentenonas (75) se describen en el esquema I. De acuerdo con el esquema I que se describe seguidamente aquí, el tratamiento de 2-furillitio (70) con un ω -cloroaldehído (71)

5 provee el cloroalcohol (72). El tratamiento del cloroalcohol (72) con etil mercapto acetato proporciona el hidroxíster (73) que por hidrólisis con formiato de sodio (ácido fórmico) proporciona la 3-hidroxi-ciclopentenona (74). El tratamiento de la ciclopentenona (74) con ácido sulfúrico proporciona la requerida 4-hidroxi-ciclopentenona (75).

ESQUEMA I



La conversión del ácido carboxílico de ciclopentenona (69) a los respectis análogos de hidroxicetona (68) y la protección de estos compuestos para una reacción de adición conjugada se describe seguidamente aquí en los esquemas J y K.

5 Para la preparación de ciclopentenona del tipo (79) en donde Z es como se ha definido anteriormente aquí, el ácido carboxílico (76) se convierte en el cloruro de ácido (77) formando primero la sal de sodio con hidruro de sodio en tetrahidrofurano (THF) y luego haciendo reaccionar la suspensión resultante con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de metil formamida (DMF). El cloruro de ácido resultante (77), disuelto en éter, luego se agrega gota a gota a una solución de éter que contiene dos a tres equivalentes de diazometano para producir la diazocetona (78). La
10 diazocetona puede hidrolizarse a la hidrocetona (79) sometiendo a reflujo en una solución etérea en presencia de una solución acuosa diluida de ácido sulfúrico.

 Alternativamente, el cloruro de ácido (77) puede calentarse con dos equivalentes de 1,1,2-tris-trimetilsililoxi-etileno durante 2 a 4 horas a 90-100° para producir el compuesto (81). El compuesto (81) puede fácilmente hidrolizarse y descarboxilarse para proporcionar la hidroxicetona (79) por tratamiento con ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano (THF).

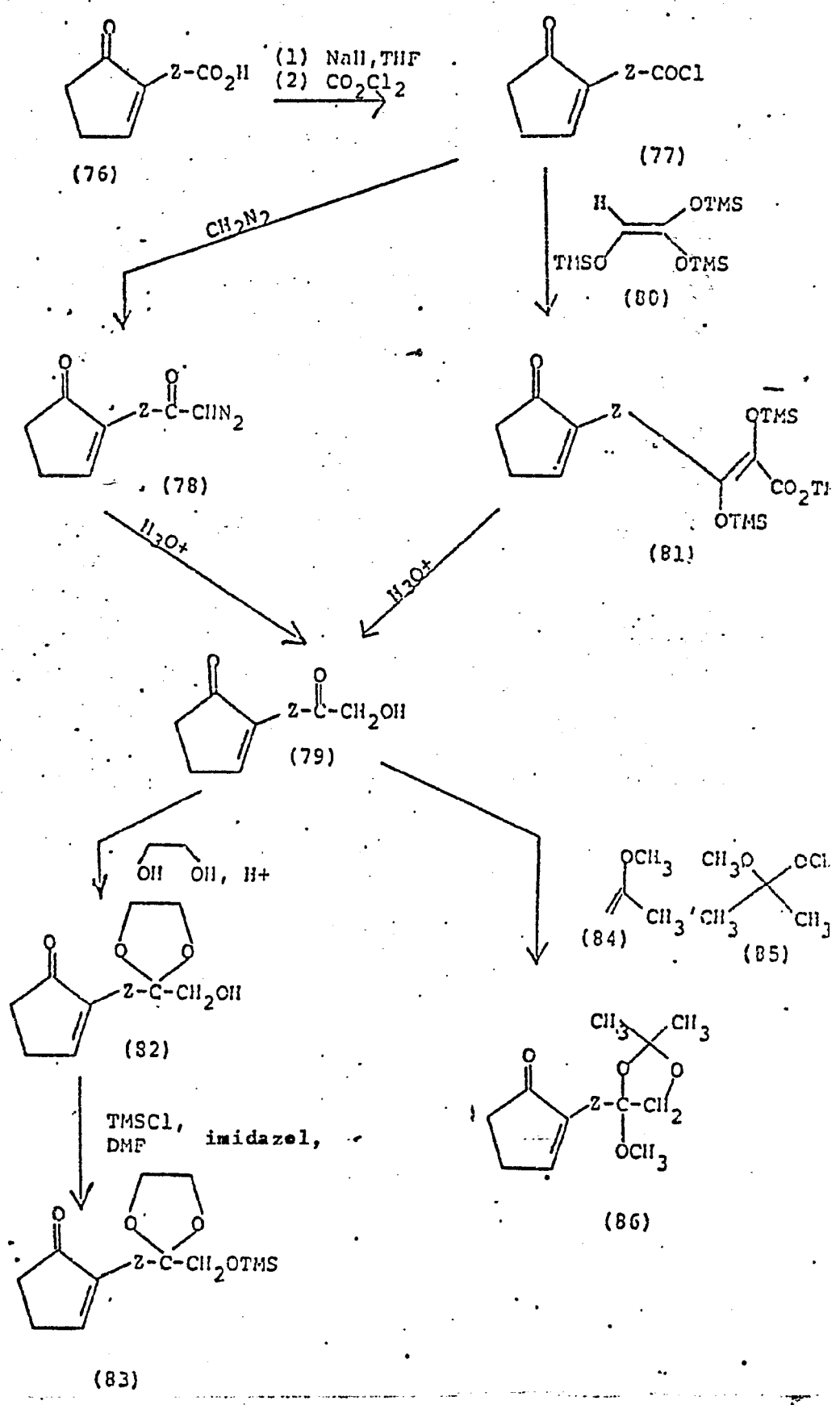
25 La protección de la función de hidroxicetona de 79, apropiada para la reacción de adición conjugada, puede realizarse de dos maneras. La cetalización de 79 con etilenglicol se realiza sometiendo a reflujo una solución de benceno

o tolueno de 79 y etilen glicol en una trampa de Dean-Stark. El cetal restante (82) luego se trata con trimetilsilil cloruro (TMSCl) e imidazol eb dimetilformamida (DMF) para proporcionar 83 que es apropiadamente protegido para una reacción de adición conjugada.

5 Alternativamente, 79 puede protegerse mediante la reacción con una mezcla de 2-metoxi-1-propeno (84) y 2,2-dimetoxipropano (85) en benceno en presencia de un ácido catalizador tal como ácido p-toluensulfónico para proporcionar el cetal 86 que se protege apropiadamente para una reacción de adición conjugada.

10

SCHEME J



La preparación de las 4-hidroxiciclopentenonas de esta invención (92) en donde Z es como se ha definido anteriormente aquí se representa en el esquema K siguiente. La reacción del hidroxí ácido (87) con por lo menos dos equivalentes de dimetil-t-butilsilil cloruro en presencia de imidazol en dimetilformamida a 30-40°C proporciona el compuesto bis-dimetil-t-butilsilado 88.

5 El grupo de carboxilato de dimetil-t-butilsililo puede eliminarse selectivamente por tratamiento con ácido acético, tetrahidrofurano y agua (4:2:1) para proporcionar el ácido carboxílico (89). El cloruro de ácido (90) se prepara tratando primeramente el ácido (89) con hidruro de sodio en tetrahidrofurano para proporcionar la sal de sodio. La suspensión resultante de la sal de sodio luego se trata con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida. Alternativamente, el cloruro de ácido (90) puede prepararse directamente mediante la reacción del ácido (89) o el éster de dimetil-t-butilsililo (88) con cloruro de oxalilo en tetrahidrofurano en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida a 3°C. La adición lenta de una solución etérea del cloruro de ácido (90) a una solución etérea de dos o tres equivalentes de diazometano que proporciona la diazocetona (91) que por hidrólisis ácida proporciona la 4-hidroxiciclopentenona (92) que contiene la función de hidroxicetona.

10
15
20
25

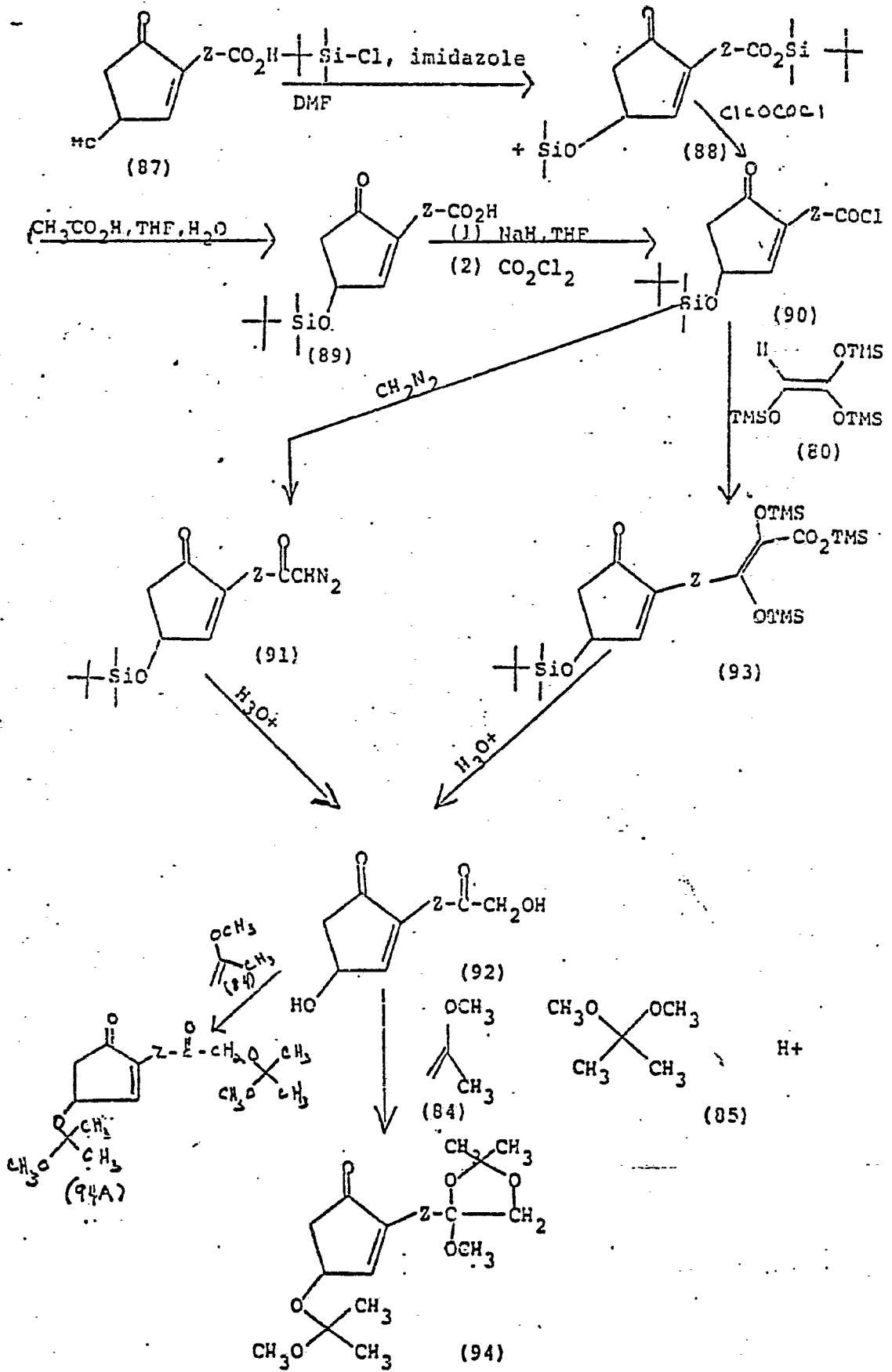
Alternativamente, el cloruro de ácido (90) puede calentarse con por lo menos dos equivalentes de 1,1,2-tris-trimetilsililetileno a 90-120°C en ausencia de un solvente

para proporcionar el compuesto (93) que se hidroliza y se descarboxila fácilmente para proporcionar la 4-hidroxiciclopentenona (92) que contiene la característica de hidroxicetona. La protección de 92 puede realizarse con tratamiento de un exceso de una mezcla de 2-metoxi-1-propeno (84) y 2,2-dimetoxipropano (85) en benceno con un ácido catalizador tal como p-toluensulfónico para proporcionar el bis-cetal (94) se protege apropiadamente para una reacción de adición conjugada.

Alternativamente, los dos residuos hidroxilo pueden protegerse utilizando dos equivalentes de 2-metoxipropano por equivalente de 92 en presencia de un catalizador tal como ácido cloracético para proveer compuestos tales como 94a. Otros útiles protectores dihidro-2H-piran, etilviniléter y similares.

Otros grupos protectores sensibles a ácido para los dos grupos hidroxilo son los trialkilo inferior sililo (a partir de sililcloruros), trifenilmetano (a partir de tricloruro o bromuro), mono-p-metoxitriphenilmetano (a partir de mono-p-metoxitriphenilmetilcloruro o bromuro), metoximetilo (a partir de clorometilmetiléter) y similares.

Los tratamientos de (88) con un oxalil halogenuro tal como cloruro de oxalilo o bromuro de oxalilo es productor del cloruro de ácido (90).



Otra preparación de las 4-hidroxiciclopentenonas de esta invención que contienen un doble enlace cis en la cadena potencial alfa (109) se representa seguidamente aquí en el esquema L en donde g es como se ha definido anteriormente aquí. Como se ilustra en el esquema L hay tres métodos disponibles para preparar el intermediario importante 98. La reacción del ácido α -bromo carboxílico (95) con cloruro de oxalilo en un solvente inerte tal como benceno proporciona el cloruro de ácido (96). La adición del cloruro de ácido (96) en éter a una solución etérea de diazometano (2 a 3 equivalentes) proporciona la diazocetona (97) que puede hidrolizarse en un sistema de dos fases que consiste en éter y ácido sulfúrico diluido a la hidroxicetona (98). Alternativamente, el cloruro de ácido (96) puede tratarse con un exceso de 1,1,2-tris-trimetilsililoxietileno en presencia de una cantidad catalítica de cloruro estánnico en presencia de solvente para proporcionar el compuesto (99) que puede fácilmente hidrolizarse y descarboxilarse a la deseada hidroxicetona (98) utilizando ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano. Un método alterno para preparar (98) involucra la reacción de la bromo-defina (100) con n-bromosuccinimida (NBS) acuosa en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético para proporcionar una mezcla de bromohidrina (101 y 102). La oxidación de la mezcla de bromohidrinas con un agente oxidante tal como clorocromato de piridinio en cloruro de metileno proporciona una mezcla de bromocetona (103) y bromoaldehído (104).

El reflujo de esta mezcla con formiato de sodio en me-

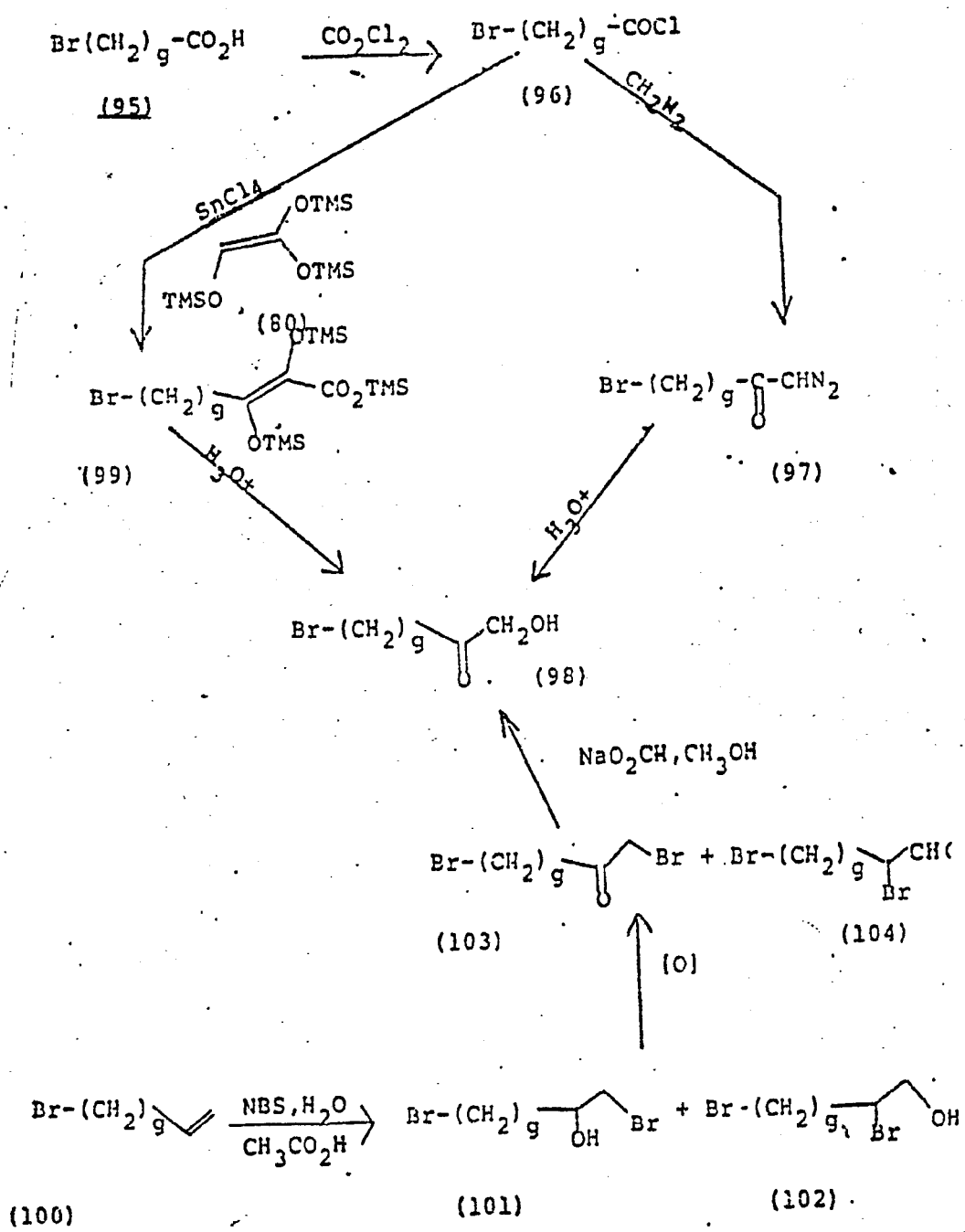
tanol luego proporciona el deseado intermediario (98).

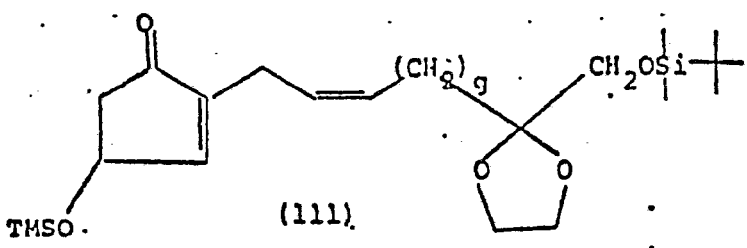
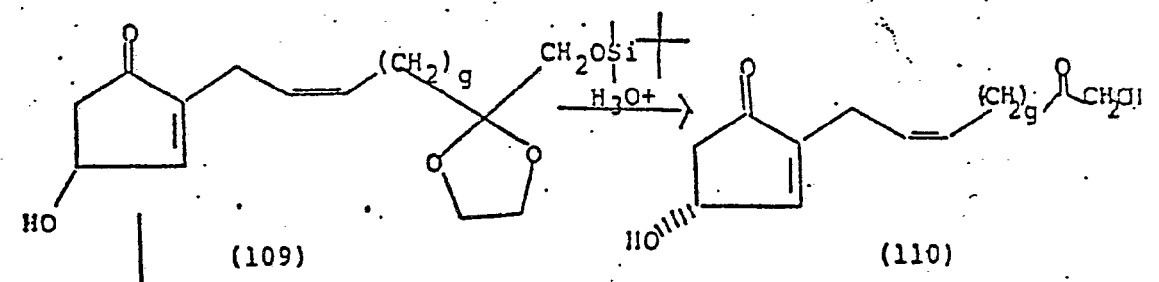
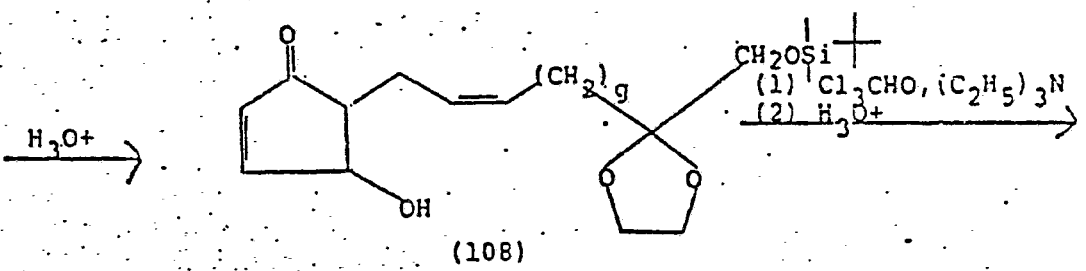
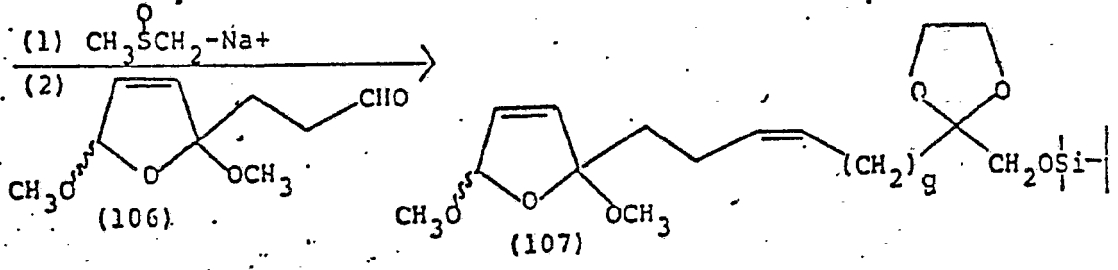
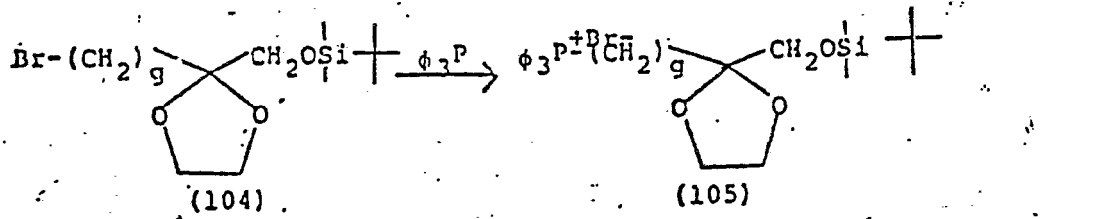
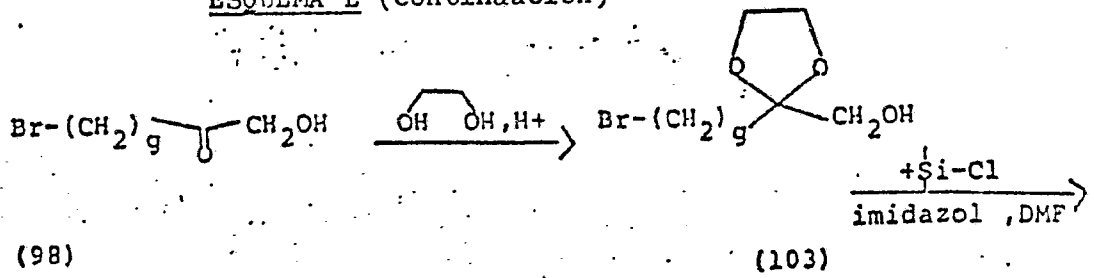
5 La protección de la función de cetona de 98 se realiza utilizando etilenglicol en tolueno bajo reflujo utilizando una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. El cetal (103) luego se hace reaccionar con dimetil-t-butilsilil-cloruro e imidazol en dimetilformamida para proporcionar el compuesto totalmente protegido (104). La sal de fosfonio (105) se obtiene sometiendo a reflujo una solución de 104 y trifenilfosfina en acetonitrilo. El tratamiento de la sal de fosfonio 10 (105) con metilsulfinil metiuro de sodio en dimetilsulfóxido genera un rendimiento de fosfonio que por reacción con aldehído 106 proporciona 107.

15 El reflujo de una solución de agua-dioxano de 107 en presencia de un fosfato regulador (pH 5 a 6) proporciona la ciclo-pentenona (108). El tratamiento de 108 con cloral y trietilamina en éter proporciona (109) que por hidrólisis en una mezcla de tetrahidrofurano y ácido clorhídrico diluido a 50-70°C luego proporciona la deseada 4-hidroxiciclo-pentenona (110) que puede protegerse como se describió anteriormente 20 aquí en el esquema K.

El tratamiento de 109 con trimetilsililcloruro e imidazol en DMF proporciona 111 que es también apropiadamente protegido para una reacción de adición conjugada.

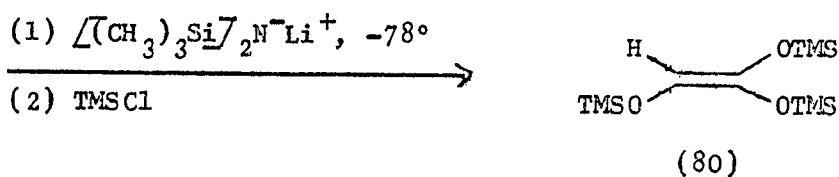
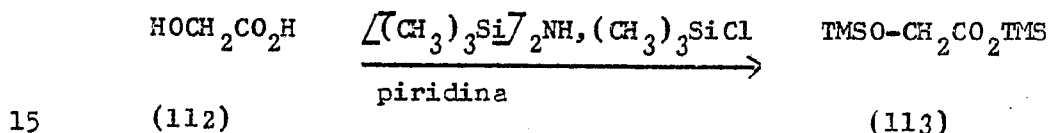
ESQUEMA L





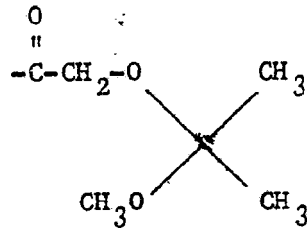
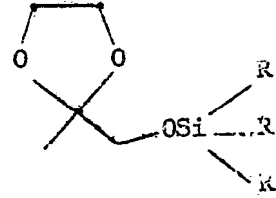
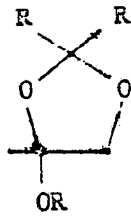
El reactivo 1,1,2-tris-trimetilsililoxietileno (80) y su uso para la conversión de cloruros de ácido a hidroxiketona (por ejemplo 96 a 98 y 90 a 92) se reivindican en esta invención. La preparación del reactivo se describe seguidamente aquí en el esquema M. La reacción de ácido glicólico con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano y trimetilsililcloruro en piridina proporciona ácido glicólico bis-trimetilsilado (113). La adición de (113) a una solución de tetrahydrofurano de un equivalente de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano amida de litio a -78°C genera un enolato de litio que se atrapa con trimetilsililcloruro para producir el reactivo deseado (80).

ESQUEMA M

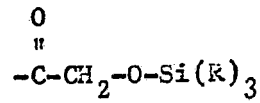


La preparación de los congéneres de prostaglandina de esta invención se describen seguidamente aquí en el esquema N donde Z es como se ha definido anteriormente aquí; R₃^{''} es hidrógeno, 2-metoxipropil-2-oxi (-OC(CH₃)₂OCH₃) o trimetilsililoxi; R₃['] es hidrógeno o hidroxilo; T' es el radical

20

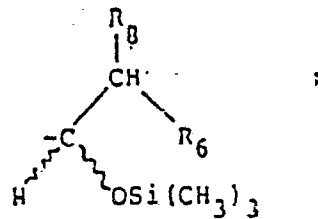
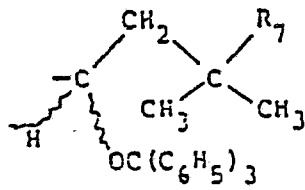
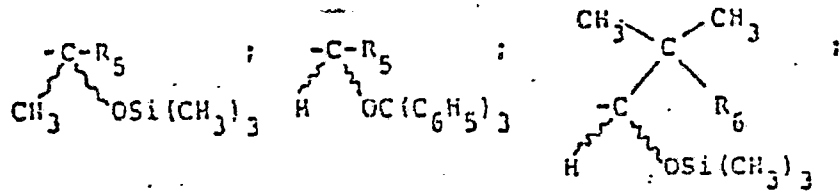


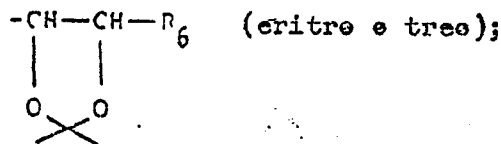
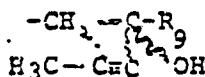
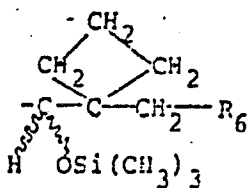
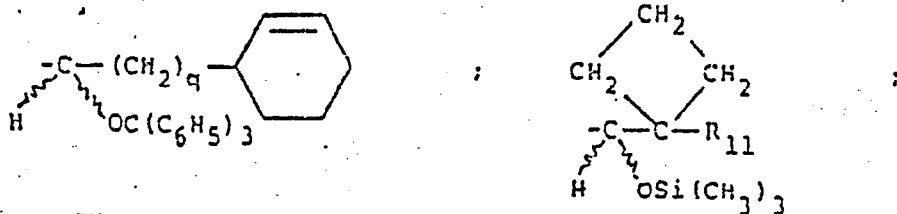
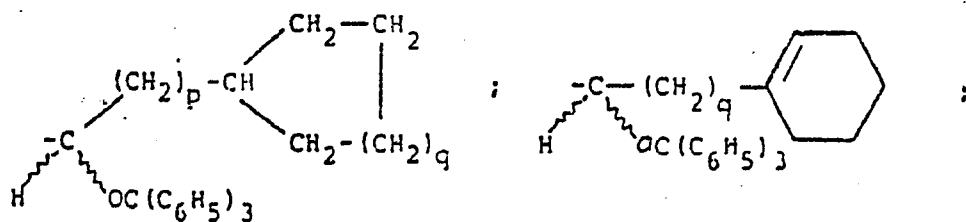
ó



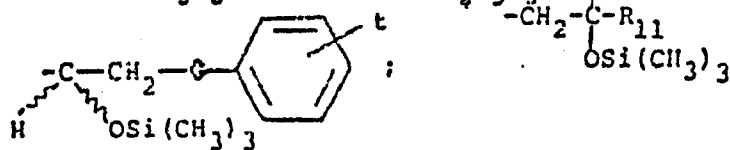
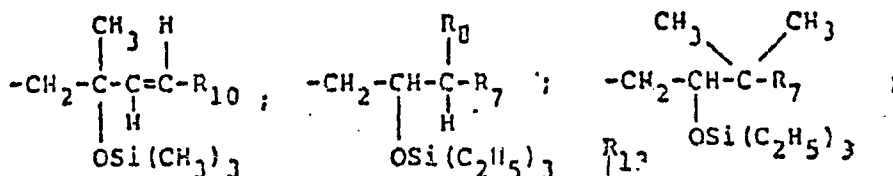
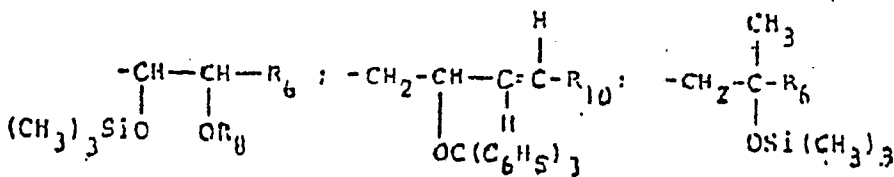
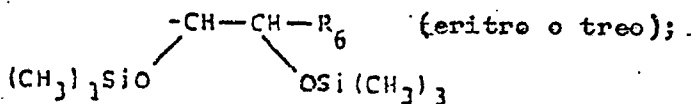
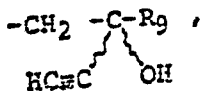
en donde k es como se ha definido anteriormente aquí. R' se selecciona del grupo que consiste en:

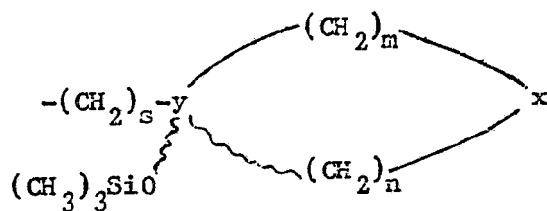
5





5





en donde $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{13}, G, p, q, t, s, m, n, y,$ y x son como se han definido anteriormente aquí.

De acuerdo con el esquema N el vinil ioduro (114) se
 5 trata con ya sea un equivalente de n-butillitio o 2 equivalentes de t-butillitio a temperatura baja, preferiblemente -30° a -70°C en un solvente inerte, por ejemplo hexano, éter o tolueno para proveer el reactivo trans alquenil-litio (116).

Alternativamente, el reactivo de vinillitio (116) puede
 10 prepararse por tratamiento de un derivado de vinilestanilo tal como (115) con n-butillitio entre -10° y -7°C en éter o THF.

Para la preparación del cuprato de litio asimétrico (117) o similares, una solución de un equivalente molar de cobre (I)-1-alquino, preferiblemente cobre (I)-1-pentino en triamida hexametilfosforosa anhidra preferiblemente uno a cinco
 15 equivalentes molares, y éter anhidro se agrega a un equivalente molar de la solución de vinillitio precedentemente mencionada enfriada aproximadamente a -78°C . Luego de aproximadamente 1 hora a esta temperatura, se agrega un equivalente molar de
 20 la ciclopentenona requerida (120). Luego de varias horas entre -78°C y -20°C la mezcla de reacción se enfría con solución de cloruro de amonio acuosa y el producto bloqueado (121) se aísla de la manera usual.

También es posible efectuar la 1,4-adición conjugada con cuprato de litio asimétrico (119) que deriva de vinillitio (116) y tiofenóxido cuproso. Una solución de vinillitio (116) en éter a -78°C se hace reaccionar con una cantidad equimolar de un reactivo preparado por mezcla, en éter a temperatura de 0°C a -78°C de cantidades equimolares de tiofenóxido cuproso y complejo de ioduro de cobre (I)-tributilfosfonio. Luego de aproximadamente 30 minutos a esta temperatura, el cuprato de litio (119) se trata con la requerida ciclopentenona (120) como se describió anteriormente aquí para la adición conjugada con cuprato de 1-alquinil litio (117).

Para la preparación del cuprato de litio simétrico (118) un equivalente molar de complejo de ioduro de cobre (I)-tributilfosfina, disuelto en éter anhidro, se agrega aproximadamente a -78°C a dos equivalentes molares de la solución precedentemente mencionada de vinil litio (116) en hexanos, enfriada a -78°C . Luego de 1 hora a esta temperatura, el cuprato de litio (118) se trata con la requerida ciclopentenona (120) como se describió anteriormente aquí para la adición conjugada con cuprato de 1-alquinil litio (117).

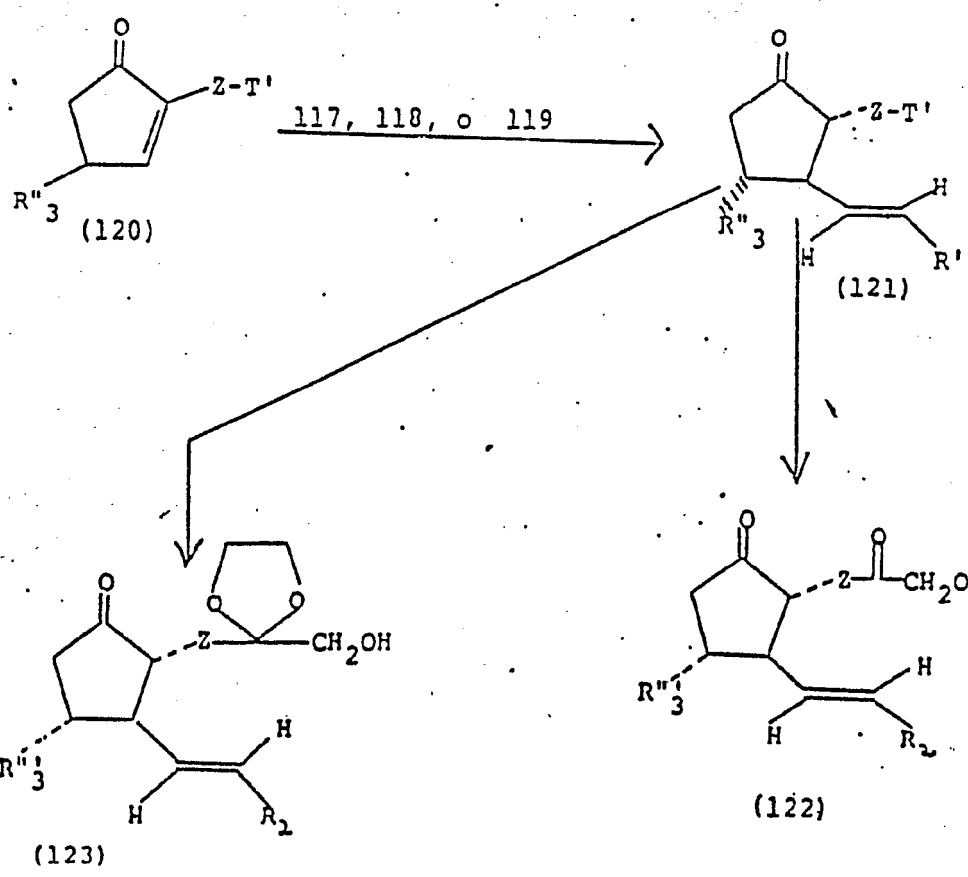
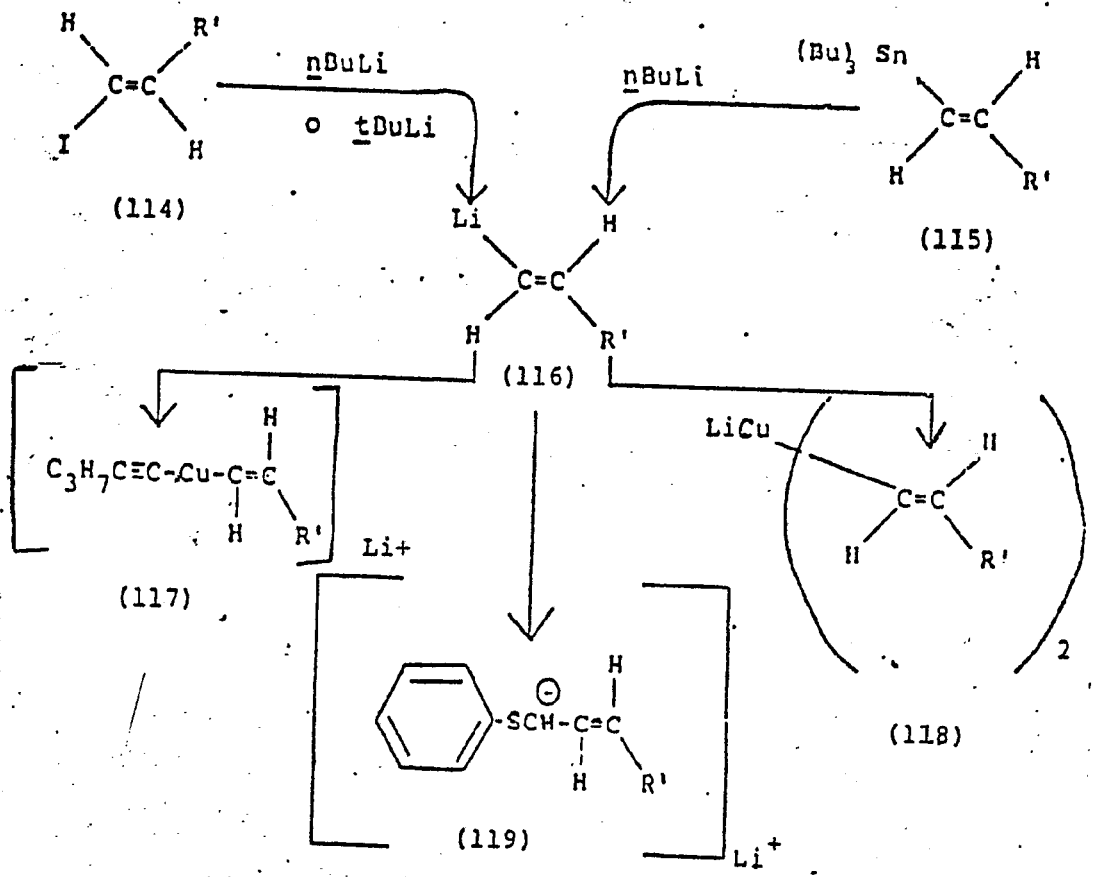
Los procedimientos para la adición conjugada que involucra los reactivos de organocobre son bien conocidos en el arte, ver por ejemplo, C. J. Sih, y otros., J. A. C. S., 97, 865 (1975).

Toda la evidencia lleva a la creencia de que la función $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_2$ introducida por el procedimiento con cuprato ocupa una posición trans respecto a la función 11-oxi. Similarmente, se llega a la conclusión de que en el producto (121) las dos ca-

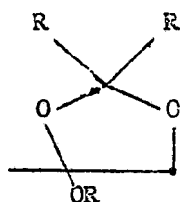
denas laterales fijadas a C_8 y C_{12} están trans una de la otra. Sin embargo, no se está seguro de esta relación de configuración en el producto según se obtiene directamente del procedimiento con cuprato. Estos productos pueden tener las cadenas laterales en la relación trans- o cis- o pueden ser una mezcla que contiene ambos isómeros trans- y cis.

Esto queda indicado en la nomenclatura de los compuestos involucrada por la designación β t. De manera de asegurar una relación trans- en (121) estos productos pueden someterse a condiciones conocidas en la bibliografía para equilibrar la cis- β -iso-PGE₁ a una mezcla que contiene aproximadamente 90% del producto trans. Estas condiciones involucran el tratamiento con acetato de potasio en metanol acuoso durante 96 horas a temperatura ambiente.

ESQUEMA N

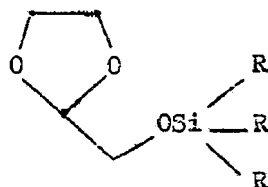


Cuanto T' es



la eliminación de los grupos bloqueadores de (121) para proporcionar el congénere de prostaglandina (122) se realiza por tratamiento de (121) con una mezcla de ácido acético, tetrahydrofurano y agua (4:2:1) entre 25° y 55°C.

Cuanto T' es



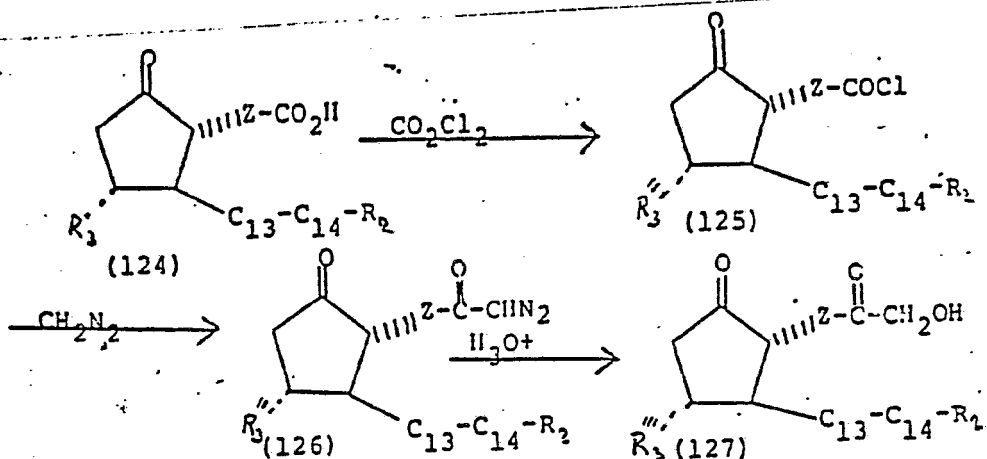
(121) puede parcialmente desbloquearse para proporcionar el cetal (123) por tratamiento de (121) con ácido clorhídrico 0,6N en tetrahydrofurano a temperatura ambiente durante 4 a 7 horas.

En ciertos casos es posible convertir la función de ácido carboxílico de un congénere de prostaglandina en una función terminal de hidroximetil cetona como se representa en el esquema 0 siguiente aquí en donde Z, C₁₃-C₁₄, y R₂ son como se han definido anteriormente aquí. El tratamiento de un congénere de prostaglandina (124) en donde el grupo 11-hidroxi y los grupos hidroxi de la cadena β están protegidos con un grupo apropiado tal como acetato o un dimetil-t-butilsilil éter, con cloruro de oxalilo en benceno durante 2 a 5 horas proporciona el cloruro de ácido (125), en donde R₃ es hidrógeno o un grupo de

oxígeno protegido. El compuesto de cloruro de 11-hidroxi-ácido protegido puede prepararse de la manera descripta anteriormente en el esquema K.

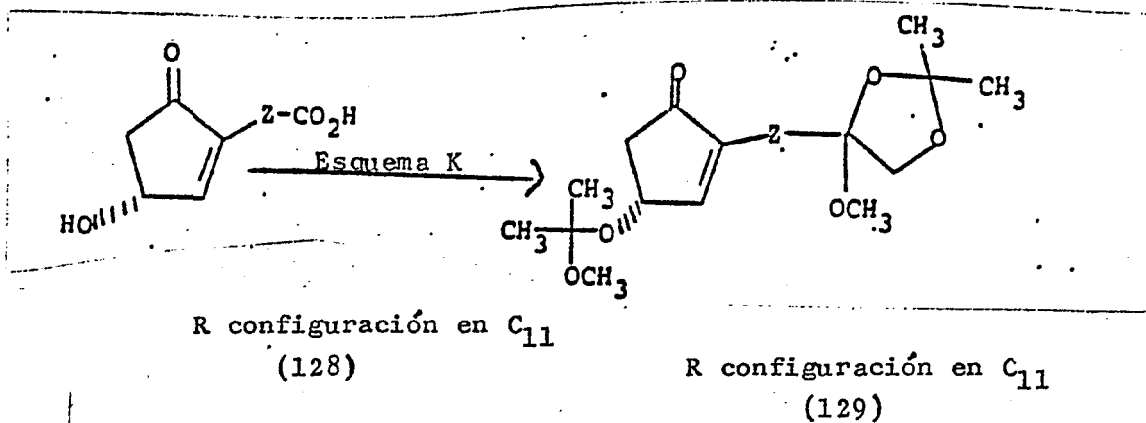
5 Los congéneres de prostaglandina (124) pueden prepararse mediante la adición 1,4 conjugada de las ciclopentenonas apropiadamente protegidas (76) ó (87) tal como (ciclopentenona 88) y el cuprato de litio (117, 118 ó 119) mediante los procedimientos dados aquí a conocer por los ejemplos y el esquema N. La adición del cloruro de ácido (125), disuelto en éter, a
10 una solución de éter de por lo menos tres equivalentes de diazometano proporciona la diazocetona (126). La hidrólisis de la diazocetona utilizando ácido sulfúrico acuoso y tetrahydrofurano a aproximadamente 0-55°C proporciona el análogo de hidroximetil cetona (127). El grupo protector de acetato puede
15 eliminarse sometiendo a reflujo con metanol acidificado. El grupo protector de dimetil-t-butilsilil éter puede eliminarse por tratamiento con ácido clorhídrico acuoso en tetrahydrofurano a 25-60°C.

ESQUEMA O

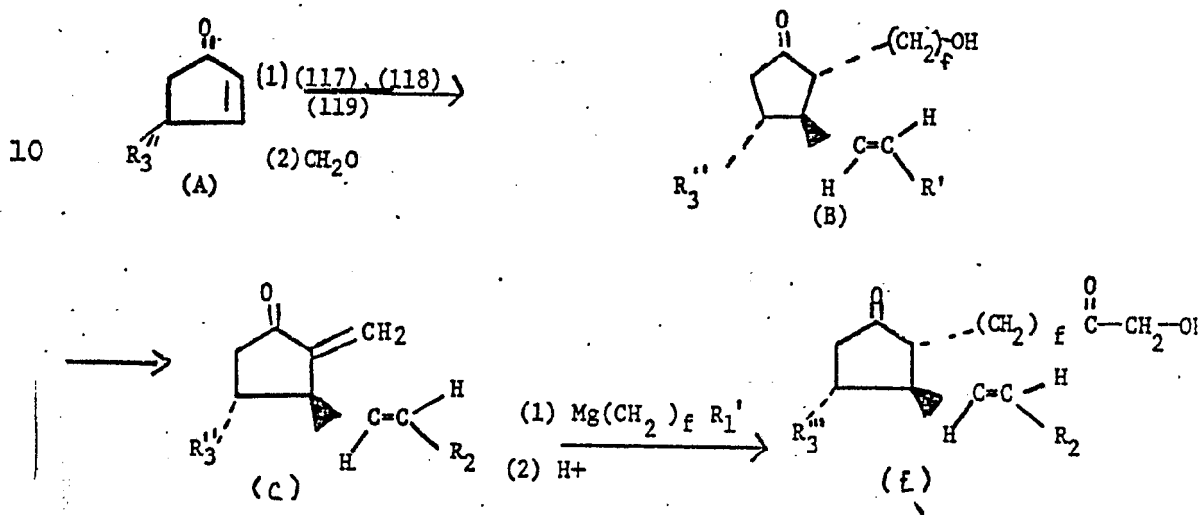


Cuando los compuestos de esta invención se preparan a partir de compuestos de partida racémicos se obtienen dos racematos. En casos apropiados estos racematos pueden separarse uno del otro por aplicación cuidadosa de los procedimientos usuales cromatográficos. En casos más difíciles puede ser necesario aplicar cromatografía líquida bajo elevada presión incluyendo técnicas de recirculación. Ver G. Fallick, American Laboratory, 19-27 (Agosto, 1973) como así las referencias ahí citadas. Información adicional referente a cromatografía líquida bajo elevada velocidad y los instrumentos necesarios para su aplicación es obtenible de Waters Associate, Inc., Maple Street, Milford, Mass⁷.

También es posible preparar los compuestos de esta invención en sus formas ópticamente activas mediante la conversión de los ácidos 4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona carboxílicos ópticamente activos (128) a los análogos de hidroxicetona protegidos ópticamente activos (129) utilizando los métodos representados anteriormente aquí en el esquema K.



5 De acuerdo con el siguiente esquema de reacción se preparan prostanoïdes como fue descrito por Stork en J.A.C.S. 97, 4745 (1975) y J.A.C.S. 97 6260 (1975) que se incorporan como referencia.



El tratamiento de la 4-oxociclopentenona protegida (A) con un cuprato tal como (117), (118) ó (119) como se ha definido anteriormente aquí, seguido por enfriamiento con formaldehido

para proveer el análogo de hidroximetilo (B) que se deshidrata con reactivos tales como cloruro de metansulfonilo en exceso en piridina seguido por tratamiento del mesilato crudo con diisopropiletilamina en éter durante la noche. R_3'' , R_3''' y R son como se han definido anteriormente. La adición de la metilenciclopentanona (C) a una solución del grignard $Mg(CH_2)_fR_1$ en donde f es como se ha definido anteriormente y R_1' es un sustituyente seleccionado del grupo R_1 en donde el grupo hidroxilo del sustituyente está protegido por un grupo bloqueador apropiado tal como 2-metoxi-propil-2-oxi, y una cantidad catalítica de $Bu_3P.CuI$ (Bu_3 es butilo terciario) seguido por suave hidrólisis del aducto provee el producto prostanoides (E) en donde f, R_3 y R_2 son como se han definido anteriormente.

El bromuro precursor del grignard descrito precedentemente se prepara de acuerdo con el procedimiento del esquema L.

La adición conjugada de los cupratos de vinilo a (129) seguido por desbloqueo como se describió anteriormente aquí en el esquema N luego proporciona los compuestos de esta invención en sus formas ópticamente activas. Si bien en algunos casos se forman dos diastereoisómeros, cada uno ópticamente activo, estos pueden separarse mediante procedimientos cromatográficos como se describió anteriormente aquí.

La preparación de 4-hidroxi-ciclopent-2-en-1-onas ópticamente activas tal como (128) se describe seguidamente aquí.

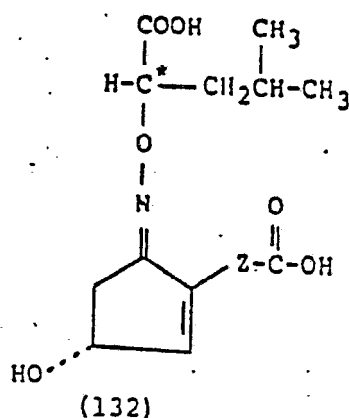
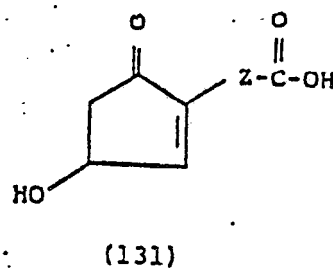
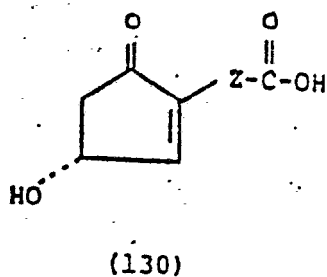
Los racematos de 4-hidroxiciclopentanona pueden desdoblararse en sus componentes enantiómeros (130) y (131) derivando la función de cetona con un reactivo que tiene un centro ópticamente activo. La mezcla diastereomérica resultante luego pue-

de separarse mediante cristalización fraccionada, o por cromatografía, o por cromatografía líquida bajo elevada velocidad que involucra, si es necesario, técnicas de recirculación.

5 Dentro de los reactivos derivadores de cetona ópticamente activos útiles están clorhidrato de ácido l- α -aminoxí- γ -metilpentanoico [para proporcionar (132)], clorhidrato de ácido (R)-2-aminoxí-3,3-dimetilbutírico, y semicarbazida de 4- α -metilbencilo.

10 Luego de la separación de los derivados diastereoméricos, la reconstitución de la función ceto provee los enantiómeros individuales de 4-hidroxíciclopentenona (130) y (131).

15 Un procedimiento útil para el desdoblamiento de un racemato de 4-hidroxíciclopentenona por medio de una oxima tal como (132) se describe en el arte [R. Pappo, P. Collins and C. Jung, Tetrahedron Letters, 943 (1973)].

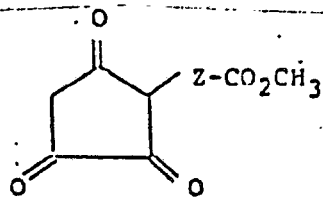


Un procedimiento alternativo para la preparación de los enantiómeros de 4(R)-hidroxyciclopentenona tal como (130) involucra como una etapa clave la reducción selectiva microbiológica o química de triona (133) a la 4(R)-hidroxyciclopentanodiona (134). Una amplia variedad de microorganismos es capaz de realizar esta reducción asimétrica, uno de los más útiles siendo *Dipodascus unincleatus*. Esta etapa también puede realizarse químicamente por hidrogenación catalítica de la manera usual (por ejemplo, bajo aproximadamente una atmósfera de hidrógeno en metanol) utilizando un catalizador de rodio soluble con ligandos de fosfina quiral, tal como tetrafluorborato de

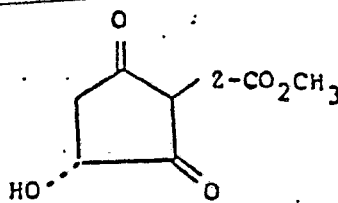
(1,5-ciclooctadieno)-bis-(o-anisilciclohexilmetilfosfina)rodio (I) en presencia de un equivalente de una base orgánica, tal como trietilamina.

La conversión de hidroxíciclopentanodiona (134) a un enol éter o enol éster, (135, E = alquilo, preferiblemente iso-propilo; aróilo tal como benzoílo; o arilsulfonilo tal como 2-mesitilensulfonilo), se realiza por tratamiento, por ejemplo, con isopropil ioduro y una base tal como carbonato de potasio en acetona bajo reflujo durante 15 a 20 horas, o con una base tal como trietilamina y 0,95 equivalentes de cloruro de benzoílo o un leve exceso de cloruro 2-mesitilensulfonilo, en un solvente no prototrópico a una temperatura de aproximadamente -10° a -15°C. La reducción de (135) con exceso de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en un solvente tal como tetrahydrofurano o tolueno a temperaturas bajas, tal como -60° a -78°C, seguido por suave hidrólisis ácida (condiciones representativas: ácido clorhídrico diluido acuoso, pH 2,5; o ácido oxálico, oxalato de sodio en cloroformo) a temperaturas ambiente de 1 a 3 horas provee el éster de 4(R)-hidroxíciclopentenona (136). El éster (136), luego puede hidrolizarse al ácido (130).

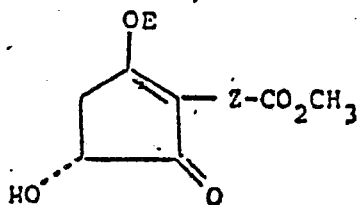
Para una descripción de estos procedimientos en el arte ver: C. J. Sih, y otros, J. A. C. S., 95, 1676 (1973); J. B. Heather y otros, Tetrahedron Letters, 2213 (1973); R. Pappo y P. W. Collins, Tetrahedron Letters, 2627 (1972); y R. Pappo, P. Collins, y C. Jung, Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 64 (1971).



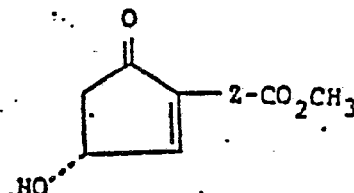
(133)



(134)

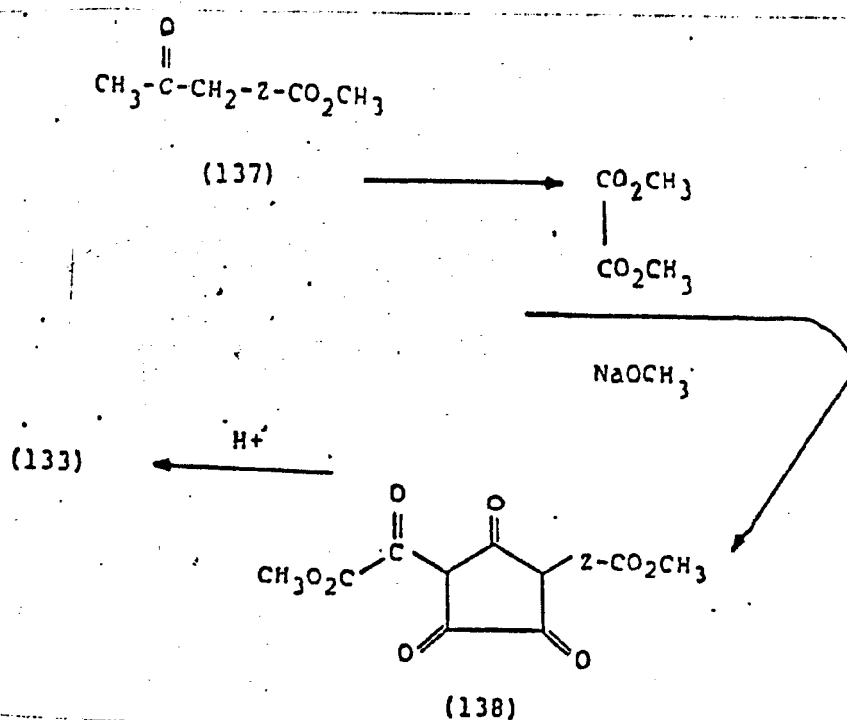


(135)

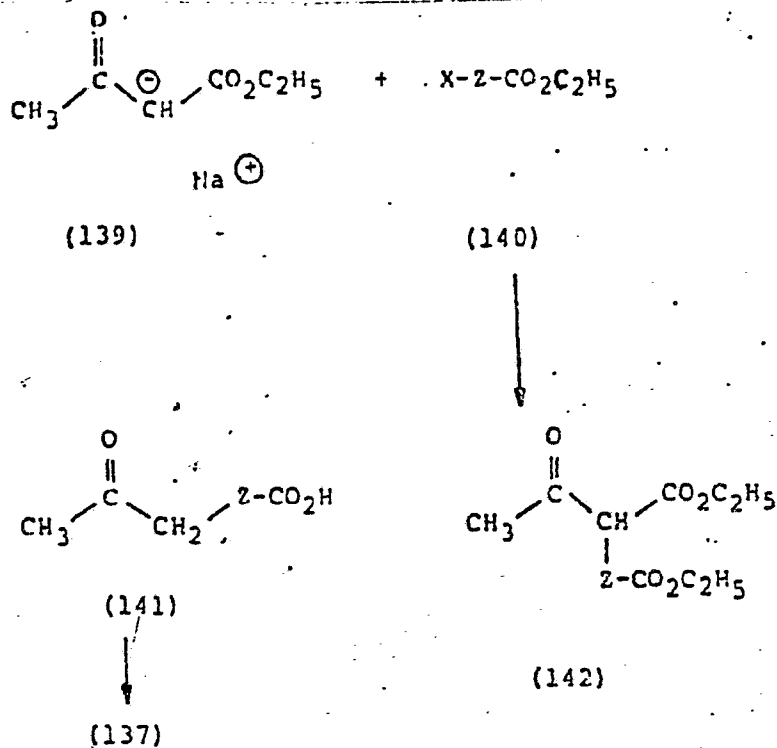


(136)

5 Los procedimientos para la preparación de las requeridas
ciclopentanetrionas (133) están bien establecidas en el arte
y generalmente involucran el tratamiento de un éster ω -1-oxo
de cadena larga (137) con oxalato de metilo o etilo y una base
tal como metóxido de sodio en metanol, seguido por tratamiento
10 con ácido clorhídrico diluido en metanol acuoso para efectuar
la desalcoxalilación del intermediario (138). Ver 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
15 (1971); C. J. Sih, y otros, J. A. C. S., **95**, 1676 (1973) (ver
referencia 7); y J. B. Heather, y otros, Tetrahedron Letters,
2313 (1973) para bibliografía de antecedentes pertinentes.



5 Los intermediarios ceto ésteres (137) pueden prepararse mediante una variedad de métodos conocidos en el arte. Un procedimiento útil se representa seguidamente e involucra la alquilación de la sal sódica de etil acetoacetato (139) de la manera usual con el apropiado precursor de cadena lateral (140, X=Cl, Br, I, preferiblemente Br ó I) seguido por descarbetoquilación y reesterificación, todo de la manera usual.

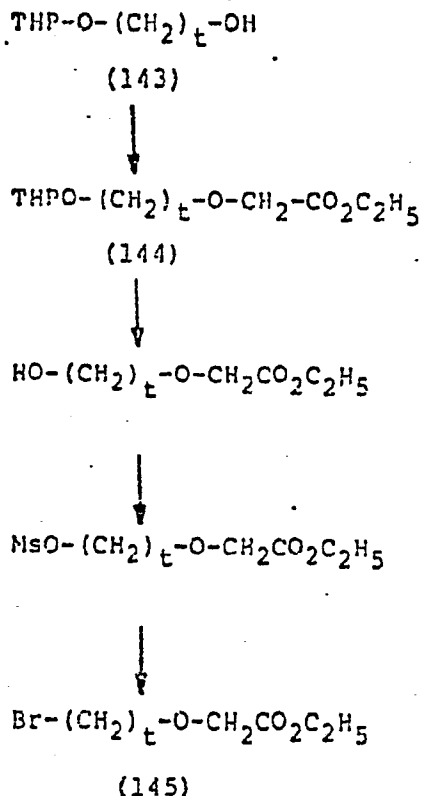


Los precursores de cadena lateral (140) son comercialmente obtenibles donde Z es $-(\text{CH}_2)_p-$, y pueden prepararse como se describe en la patente belga 786.215 (concedida y abierta a inspección el 15 de enero de 1973).

Aquellos precursores en donde Z es $-(\text{CH}_2)_t-\text{O}-\text{CH}_2-$ pueden prepararse mediante la transformación representada directamente a continuación partiendo del derivado de mono-tetrahidropiraniolo (143). Así, (143) se convierte en alcoholato de litio mediante tratamiento con butil litio, el alcoholato luego se O-alquila con bromoacetato de etilo para proveer (144), que por des-O-tetrahidropiranilación, mesilación y reacción con bromuro de litio proporciona el requerido (145). (Estas y todas las transformaciones precedentemente descritas pueden efectuarse de la manera usual bien establecida en el arte; ejem-

plos pertinentes para la mayoría de las reacciones pueden hallarse en la patente belga 786.215 precedentemente citada).

5

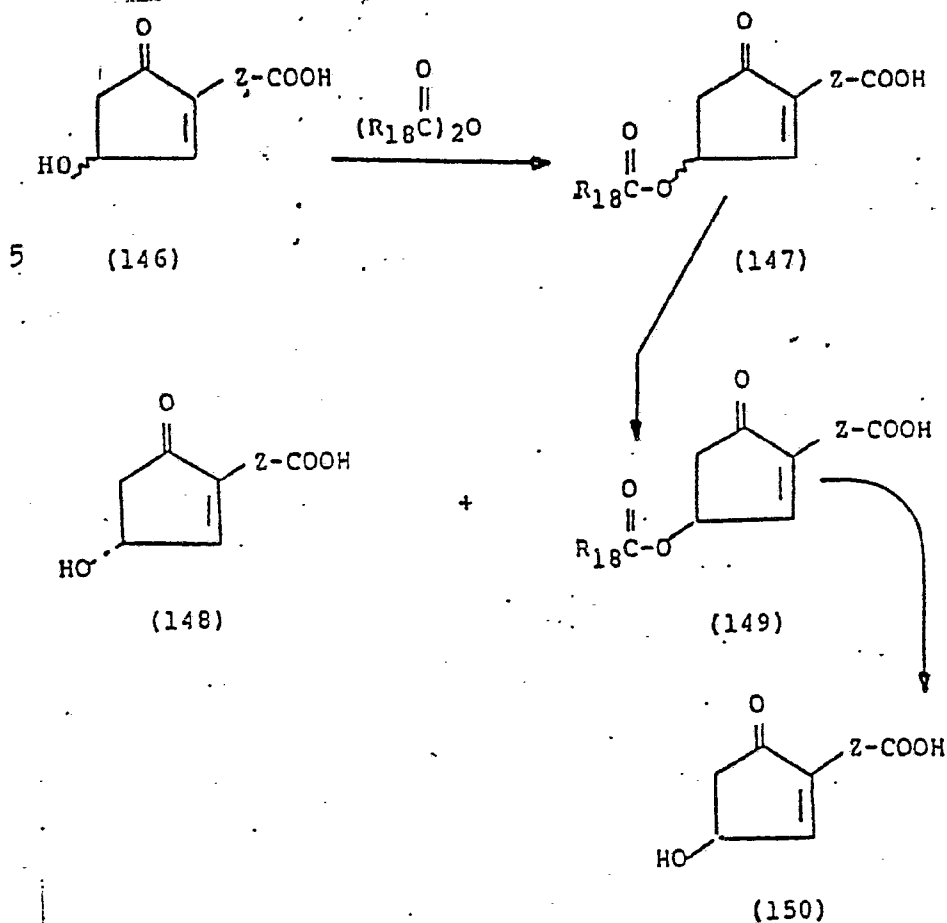


10

También es posible desdoblar el racemato de 4-hidroxiciclopentenona (146) mediante medios microbiológicos. Así, el tratamiento de los derivados de 4-O-alcanoilo o aroilo (147, R₁₈ = arilo o alquilo) del racemato (146) (preferiblemente los derivados de 4-O-acetilo y 4-O-propionilo) con el apropiado microorganismo, preferiblemente una especie de Saccharomyces por ejemplo, 1375-143, proporciona des-O-acilación preferencial del 4(R)-enantiómero para proporcionar (148), que luego se separa del 4(S)-O-acil enantiómero (149) no reaccionado mediante procedimientos cromatográficos. Luego de la separación, suave

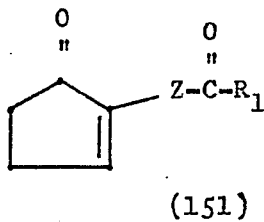
15

hidrólisis del 4(S) derivado (149) provee la 4(S)-hidroxiciclo-
pentenona (150). [Ver N. J. Marshecky y M. Miyano, Biochimica et
Biophysica Acta, 316, 363 (1973) para ejemplos relacionados].

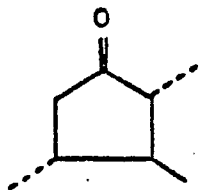


También es posible preparar las 4-hidroxyciclopentenonas
(148) y (150) individuales directamente por hidroxilaciones
10 microbianas selectivas de la correspondiente ciclopentenona

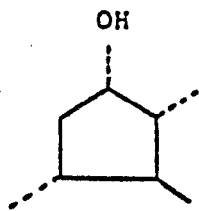
4-insubstituidas (151). Por ejemplo, con Aspergillus niger ATCC 9142; se ha registrado una 4(R)-hidroxilación selectiva de [151, Z = (CH₂)₆]; ver S. Kurozumi, T. Tora and S. Ishimoto, Tetrahedron Letters, 4959 (1973). Otros microorganismos también pueden realizar esta hidroxilación.



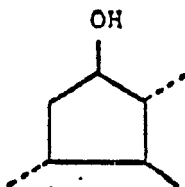
El sistema de anillo de los nuevos compuestos de esta invención permiten caracterizarse como sigue:



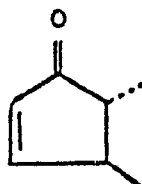
Tipo PGE



Tipo PGF α

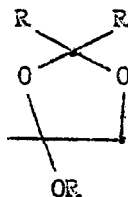


Tipo PGF β

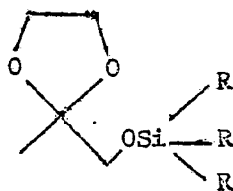


Tipo PGA

Los compuestos 9 α -hidroxi PGF de esta invención (154) se preparan mediante una reacción de adición conjugada como se describió anteriormente aquí en el esquema N. El producto de adición conjugado inicial (121) (en donde Z, T¹, R₃^{II} y R¹ son como se han definido anteriormente aquí) no es desbloqueado sino disuelto en tetrahidrofurano. Se agrega a -78°C un exceso de perhidro-9 β -borofenalhidruro (PBPH) de litio en tetrahidrofurano. Luego de calentar a 0°C, la mezcla de reacción se enfría con solución de cloruro de amonio saturada. El producto (153) se aísla y desbloquea con ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 a 40°C en los casos donde T¹ es

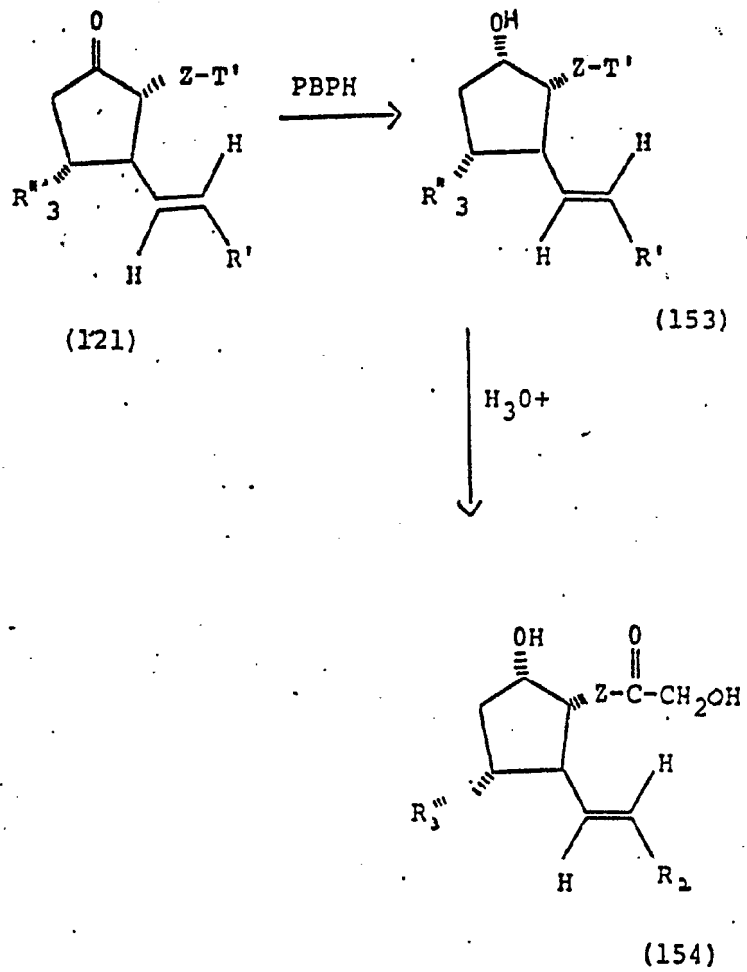


y con ácido clorhídrico diluido en casos donde T¹ es



15 para proporcionar los compuestos 9 α -hidroxi de esta invención (154). Ver esquema P seguidamente aquí en donde Z, T¹, R₃^{II}, R₂, R¹ y R₃^{II} como se han definido anteriormente.

ESQUEMA P

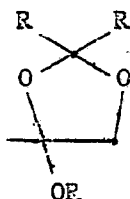


Los compuestos 9β-hidroxi_PGF de esta invención (156

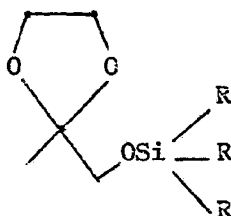
Los compuestos 9 β -hidroxi PGF de esta invención (156) se preparan realizando una adición conjugada como se describió anteriormente aquí en el esquema N. El producto de adición conjugado inicial (121) (en donde Z, T', R₃' y R' son como se han

5 definido anteriormente aquí) no es desbloqueado sino disuelto en etanol y se agrega un exceso de borohidruro de sodio. La mezcla se agita durante 8 horas, se vierte en agua y los productos reducidos (153) y (155) son obtenidos. Estos son desbloqueados con ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 a 40°C

10 en los casos donde T' es

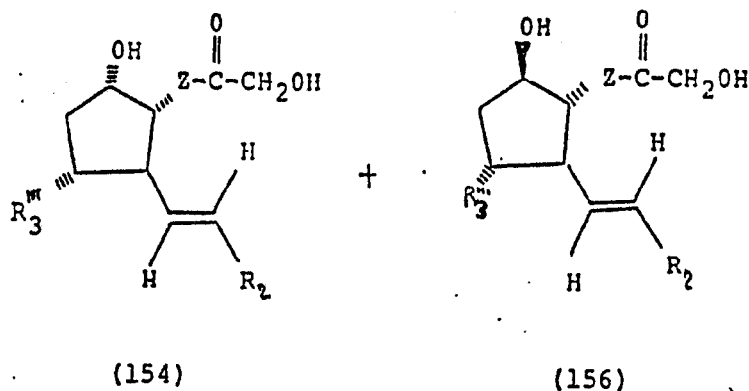
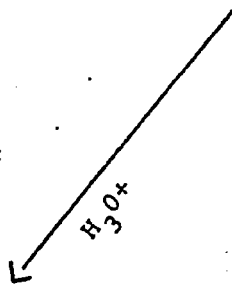
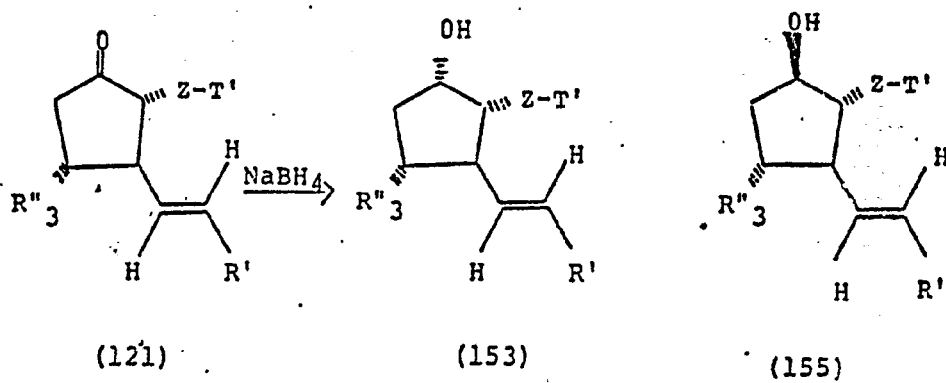


y con ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano en los casos donde T' es



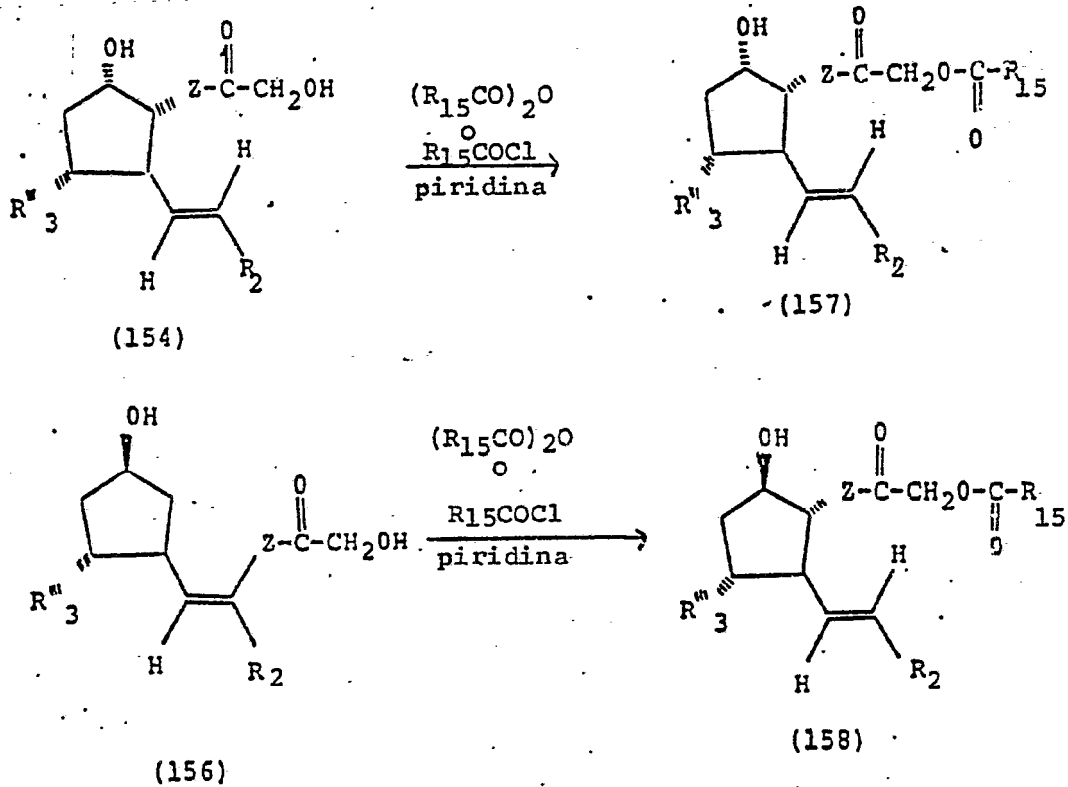
15 para proporcionar los compuestos 9 α -hidroxi (154) y 9 β -hidroxi (156) de esta invención que pueden separarse por cromatografía con gel de sílice. Ver esquema Q seguidamente aquí en donde Z, T', R, R', R₃', R₂' y R₃' son como se han definido anteriormente.

ESQUEMA O



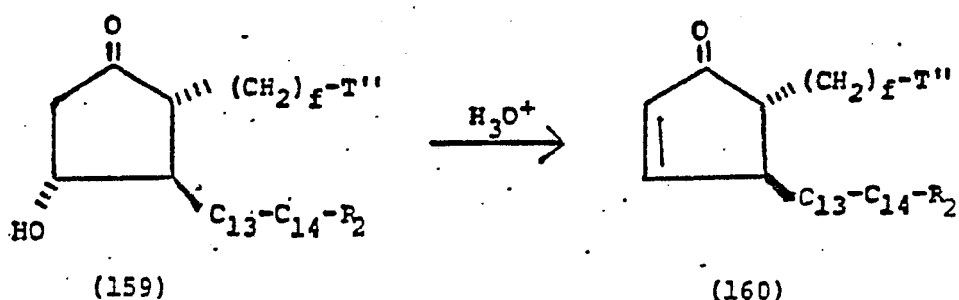
5

El grupo l-hidroximetilo de los compuestos de PGF de esta invención puede selectivamente esterificarse disolviendo el compuesto (154 ó 156) en piridina y agregando un equivalente de un anhídrido $(R_{15}-CO)_2O$ o el cloruro de ácido $R_{15}-\overset{O}{\parallel}C-Cl$ y dejando que la mezcla repose durante la noche para proporcionar los ésteres deseados (157 y 158).

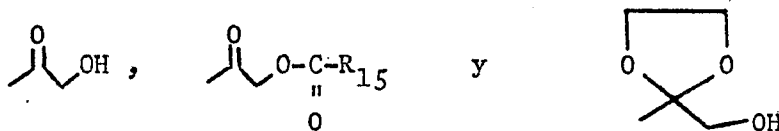


10 R_{15} es fenilo o fenilo sustituido con uno o más grupos tales como alquilo (C_1-C_4), OR, SR, F, Cl; dialquilamino; o C_1-C_4 alquilo, en donde R es C_1-C_4 alquilo. El compuesto de la serie E (122) también puede esterificarse por este procedimiento.

ESQUEMA R
PGA

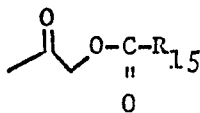


5 Los compuestos de PGA de esta invención (160) se preparan a partir de los correspondientes análogos de 11-hidroxi (159) por tratamiento de (159) con ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano durante 2 a 4 días a temperatura ambiente como se representa precedentemente aquí en el esquema R, en
10 donde $C_{13}-C_{14}$, R_2 y f son como se han definido anteriormente y T'' es un residuo seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R_{15} es como se ha definido anteriormente aquí.

15 Como se representa en el esquema S, seguidamente, los compuestos de esta invención en donde T'' es

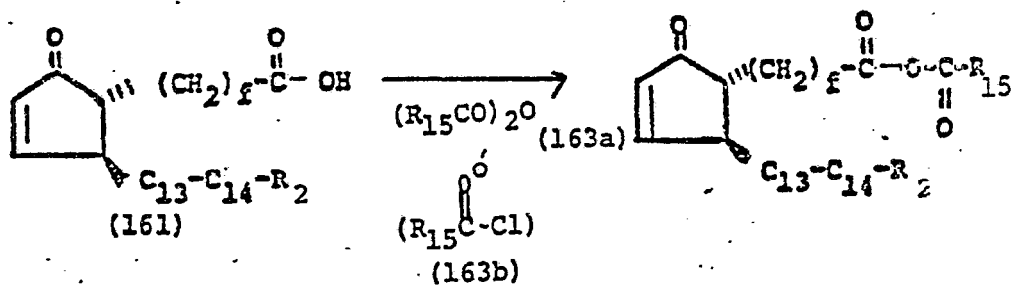


(162) también pueden prepararse por esterificación selectiva

del grupo terminal hidroxilo del compuesto (161), que también es parte de esta invención.

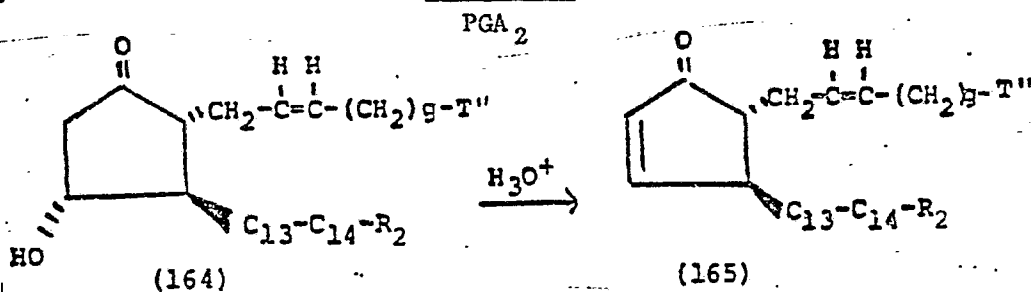
Esta esterificación puede realizarse por tratamiento de una solución de piridina de (161) con un equivalente de un anhídrido (163a) o cloruro de ácido (163b) a temperatura ambiente durante 24 horas.

ESQUEMA S



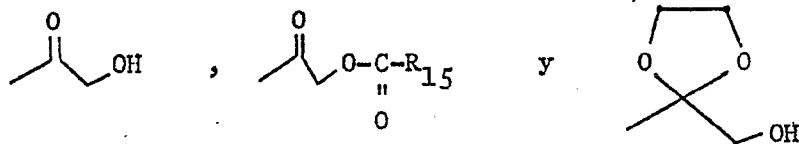
10

ESQUEMA T



15

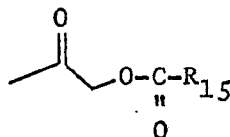
Los compuestos de PGA₂ de esta invención (165) se preparan a partir del correspondiente análogo de 11-hidroxi (164) por tratamiento de (164) con ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano durante 2 a 4 días a temperatura ambiente como se representó anteriormente aquí en el esquema T en donde C₁₃-C₁₄, R₂ y g son como se han definido anteriormente aquí y T'' es un residuo seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R_{15} es como se ha definido anteriormente.

Como se representa en el esquema U seguidamente, los compuestos de esta invención en donde T'' es

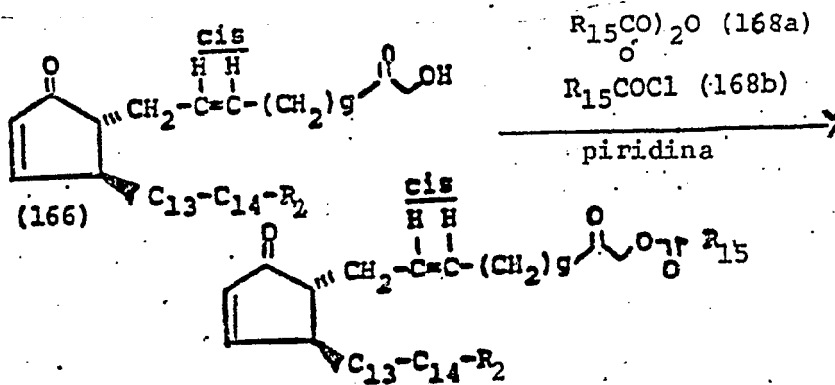
5



(167) también pueden prepararse por esterificación selectiva del grupo hidroxilo terminal del compuesto (166) que también es parte de esta invención.

Esta esterificación puede realizarse por tratamiento de una solución de piridina de (166) con un equivalente de un anhídrido (168a) o cloruro de ácido (168b) a temperatura ambiente durante 24 horas.

ESQUEMA U



15

De acuerdo con el procedimiento de Bundy y otros 44

J.A.C.S. 94, 2123 (1972) o E.J. Corey 38 J.O.C. 38, 3187 (1973) que se incorporan como referencia, los compuestos de las series PGA_1 , PGA_0 o PGA_2 de esta invención pueden convertirse al correspondiente compuesto de PGE_0 , PGE_1 o PGE_2 .

5 Esta conversión se logra tratando ya sea los compuestos de PGA protegidos o no protegidos (es decir 160 ó 165) con peróxido de hidrógeno alcalino para proveer una mezcla de 10, 11-epóxidos isómeros que, sin separación se reduce con acetato cromoso en ácido acídico o mediante amalgama de aluminio para
10 proveer luego de hidrólisis (si es necesario) y cromatografía de gel de sílice, los compuestos de 11 α -hidroxi- PGE y una cantidad menor del correspondiente 11 β -epímero.

 Los nuevos compuestos de la presente invención tienen utilidad potencial como agentes hipotensores, agentes anti-ulcerosos, agentes para el tratamiento de hipersecreción gástrica
15 y erosión gástrica, agentes para proveer protección contra las dificultades ulcerogénicas y otras gástricas asociadas con el uso de diversos agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina, aspirina y fenilbutazona), bronco-
20 dilatadores, agentes anti-inflamatorios, abortifacientes, agentes para la inducción del parto, agentes para la inducción de la menstruación, agentes controladores de la fertilidad, reguladores del celo para uso en la crianza de animales con el ganado y otros animales domésticos y agentes reguladores del sistema
25 nervioso central. Algunos de los compuestos novedosos de esta invención poseen utilidad como intermediarios para la preparación de los otros compuestos novedosos de esta invención.

 Los nuevos compuestos de esta invención poseen la activi-

dad farmacológica descrita seguidamente según se asocia con los tipos apropiados de prostaglandina precedentemente descritos.

5 Los compuestos conocidos de PGE, PGF α , PGF β , PGA y PGD son todos potentes para provocar múltiples respuestas biológicas aun a bajas dosis. Por ejemplo PGE $_1$, PGE $_2$, PGA $_1$ y PGA $_2$ son extremadamente potentes para provocar vasodepresión y estimulación de la musculatura lisa, y también son potentes como agentes antilipolíticos. Además, para muchas aplicaciones, estas prostaglandinas conocidas tienen una duración inconvenientemente corta de actividad biológica. En sorprendente contraste, los nuevos análogos de prostaglandina de esta invención son substancialmente más específicos con relación a la potencia para provocar respuestas biológicas semejantes a la prostaglandina, y/o tienen una duración substancialmente más prolongada de actividad biológica. Por ejemplo, los compuestos de 11-desoxi-PGE de esta invención son selectivos en que son a lo sumo estimulantes relativamente débiles de la musculatura lisa. Una ventaja adicional de estos nuevos compuestos reside en sus 15 aumentadas estabilidades y más prolongada vida de almacenamiento. 20

Por lo tanto, cada uno de estos nuevos análogos de prostaglandina de esta invención es sorprendente e inesperadamente más útil que una de las correspondientes prostaglandinas conocidas precedentemente mencionadas para por lo menos uno de los 25 propósitos farmacológicos indicados seguidamente para el último, ya sea debido a que tiene un espectro diferente y más estrecho de actividad biológica que las prostaglandinas conocidas, y

por lo tanto es más específico en su actividad y provoca pequeños y menores efectos laterales indeseables que las prostaglandinas conocidas, o debido a su actividad prolongada, pueden frecuentemente utilizarse menos y más pequeñas dosis del nuevo
5 análogo de prostaglandina para alcanzar el resultado deseado.

Otra ventaja de los nuevos compuestos de esta invención, en comparación con las prostaglandinas conocidas, es que los nuevos compuestos se administran eficazmente oral, sublingual, intravaginal, bucal o rectalmente, además de los métodos usuales
10 de inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea indicados anteriormente para los usos de las prostaglandinas conocidas. Estas cualidades son ventajosas debido que facilitan el mantenimiento de niveles uniformes de los compuestos en el cuerpo con dosis menores, más cortas y más pequeñas, y hacen posible una auto-administración por el paciente.
15

Los compuestos de PGE_1 , PGE_2 , PGE_3 , dihidro- PGE_1 , $PGF\alpha$, $PGF\beta$ y PGA , sus ésteres y sales farmacológicamente aceptables, son extremadamente potentes para provocar diversas respuestas biológicas. Por esta razón, estos compuestos son útiles para
20 propósitos farmacológicos. Ver, por ejemplo, Bergstrom y otros Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968), y referencias ahí citadas. Unas pocas de estas respuestas biológicas son la disminución de la presión sanguínea arterial sistémica en el caso de los compuestos de PGA y PGE según se mide, por ejemplo, en ratas anestesiadas (sodio fenobarbital) tratadas con pentolinio con cánulas
25 residentes aórtica y derecha del corazón; actividad presora, similarmente medida, para los compuestos de PGF ; estimulación de la musculatura lisa según se indica, por ejemplo, por ensayos

en tiras del ileon de conejillos de la India, duodeno del conejo, o colon del gerbile; potenciación de otros estimulantes de la musculatura lisa; actividad antilipolítica según se indica por el antagonismo de movilización de ácidos grasos libres inducida por epinefrina o inhibición de la liberación espontánea de glicerol desde patas de grasa de rata aislada; inhibición de la secreción gástrica en el caso de compuestos de PGE, según se indica en perros con secreción estimulada por infusión de alimento o histamina; actividad en el sistema nervioso central; disminución de la adhesividad de plaquetas sanguíneas en el caso de PGE, según se indica por la adhesividad de plaqueta a vidrio, e inhibición de agregación de plaqueta sanguínea y formación trombosa inducida por diversos estimulantes físicos, por ejemplo, daño arterial, y diversos estimulantes bioquímicos, por ejemplo, ADP, ATP, serotonina, trombina y colágeno, y en el caso de los compuestos de PGE y PGA, estimulación de la proliferación epidermal y ceratinización, según se indica cuando son aplicados en un cultivo a polluelos embrionicos y segmentos de piel de rata.

Debido a estas respuestas biológicas, estos compuestos de prostaglandinas son útiles para estudio, prevención, control, o alivio de una amplia variedad de enfermedades y estados fisiológicos indeseables en aves y mamíferos incluyendo seres humanos, animales domésticos útiles, animales domesticados, y especies zoológicas, y en animales de laboratorio, por ejemplo, ratones, ratas, conejos y monos.

Por ejemplo, estos compuestos son útiles en mamíferos, incluyendo el hombre, como descongestionantes nasales. Para este

propósito, los compuestos son utilizados en una gama de dosis de aproximadamente 10 microgramos, 10 mg por ml de un vehículo líquido farmacológicamente apropiado o como un rocío de aerosol, ambos para aplicación tópica.

5 Los compuestos de PGA, PGF β y PGE son útiles como agentes hipotensores para reducir la presión sanguínea en mamíferos incluyendo el hombre. Para este propósito, los compuestos de PGF β se administran por infusión intravenosa al régimen de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 40 mg por kg de peso corporal por minuto, o en una única dosis o en múltiples dosis de aproximadamente 25 mg a 2500 mg por kg de peso corporal total por día. Los compuestos de PGE y PGA son administrados por infusión intravenosa al régimen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 50 mg por kg de peso corporal por minuto, o en una única dosis o múltiples dosis de aproximadamente 25 a 2500 mg por kg de peso corporal total por día. 15

Los compuestos de PGE, PGF α y PGF β son útiles en lugar de oxitocina para inducir el parto en animales hembras preñados, incluyendo seres humanos, vacas, ovejas y cerdos, a o cerca del término o en animales preñados con muerte intrauterina del feto de aproximadamente 20 semanas al término. Para este propósito, el compuesto de PGF es infundido intravenosamente a una dosis de 0,01 mg a 50 mg por kg de peso corporal por minuto hasta o cerca de la terminación de la segunda etapa del parto, es decir, expulsión del feto. Similarmente, el compuesto 20 de PGE es infundido intravenosamente a una dosis de 0,01 a 25 50 mg por kg de peso corporal por minuto, hasta o cerca de la expulsión del feto. Estos compuestos son especialmente útiles cuando

do la hembra está una o más semanas postmadura y el parto natural no ha comenzado, ó 12 a 60 horas después que las membranas se han roto y el parto natural no ha comenzado aún.

5 Los compuestos de PGE, PGF α y PFG β son útiles para controlar el ciclo reproductor en mamíferos hembras en ovulación, incluyendo seres humanos y otros animales. Para ese propósito, PGF $_{2\alpha}$, por ejemplo, se administra sistemáticamente a un nivel de dosis en la gama de 0,01 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal, ventajosamente durante un lapso de tiempo que comienza
10 aproximadamente al mismo tiempo de ovulación y termina aproximadamente al mismo tiempo de menstruación o justo antes de menstruación. Similarmente, un compuesto de PGE se administra de la misma manera a un nivel de dosis de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal. Adicionalmente, la expulsión de un embrión
15 o feto se logra mediante administración similar del compuesto durante el primer tercio o el segundo tercio del período de gestación mamífera normal. Por consiguiente, tales compuestos son útiles como abortifacientes. También son útiles para la inducción de menstruación durante aproximadamente las primeras dos semanas de
20 un período menstrual faltante y por lo tanto, son útiles como agentes contraceptivos contra la fertilidad.

Los compuestos de 11 α -hidroxi-PGE son extremadamente potentes para provocar la simulación de la musculatura lisa, y también son altamente activos para potenciar otros estimuladores conocidos
25 de la musculatura lisa, por ejemplo agentes oxitócicos, por ejemplo, oxitocina, y los diversos alcaloides ergot incluyendo sus derivados y arálogos. Por lo tanto, PGE $_2$, por ejemplo, es útil en lugar o en combinación con menos de las cantidades usuales de es-

tos estimuladores conocidos de la musculatura lisa por ejemplo, para aliviar los síntomas de íleo paralítico, para controlar o prevenir la hemorragia uterina luego de abortión o alumbramiento, para ayudar la expulsión de la placenta, y durante el puerperio. Para este último propósito, el compuesto PGE se administra mediante infusión intravenosa inmediatamente después del aborto o alumbramiento a una dosis en la gama de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por minuto hasta que se obtiene el efecto deseado. Se proporcionan dosis subsiguientes mediante inyección o infusión intravenosa, subcutánea o intramuscular durante el puerperio en la gama de 0,01 a 2 mg por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso, y estado del paciente o animal.

Los nuevos PGA, PGE y PGF β de esta invención también son útiles como broncodilatadores para el tratamiento de asma y bronquitis crónica. Como tales pueden administrarse convenientemente mediante inhalación de rocíos de aerosol preparados en una gama de dosis de aproximadamente 10 ug a aproximadamente 10 mg/ml de un vehículo líquido farmacológicamente apropiado. Con relación a las prostaglandinas naturales, los compuestos de PGA y PGE en particular tienen la ventaja significativa de inducir efectos prolongados.

Los compuestos de PGE y PGA también son útiles en mamíferos, incluyendo el hombre y ciertos animales útiles, por ejemplo perros y cerdos, para reducir y controlar la excesiva secreción gástrica, reduciendo o evitando de este modo la erosión gástrica o formación de úlcera gastrointestinal, y acelerando la curación de tales úlceras ya presentes en el tracto gastrointestinal. Para

este propósito, los compuestos se inyectan o se infunden intravenosamente, subcutáneamente o intramuscularmente en una gama de dosis de infusión de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal por minuto, o en dosis diaria total mediante inyección o infusión en la gama de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg 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 también son útiles en combinación con diversos agentes anti-inflamatorios no esteroidales, tales como aspirina, fenilbutazona, indometacina y similares, para reducir al mínimo los efectos bien conocidos ulcerogénicos de esta última.

Los compuestos de PGE y PGA también estimulan la proliferación epidermal y ceratinización, y en tal capacidad son útiles para promover y acelerar la curación de la piel que ha sido dañada, por ejemplo, quemaduras, heridas, abrasiones o cirugía. La acción nasopresora de los compuestos de PGA los hace particularmente útiles para acelerar la adherencia y crecimiento de autoinjertos de la piel, especialmente pequeños injertos profundos (Davies) que están destinados a cubrir áreas sin piel por crecimiento exterior subsiguiente en lugar de inicialmente, y para retardar el rechazo de homoinjertos.

Para estos propósitos, estos compuestos preferiblemente se administra tópicamente a o cerca del sitio donde se desea la formación de crecimiento celular y formación de queratina, ventajosamente como un líquido de aerosol o rocío en polvo micronizado, como una solución acuosa isotónica en el caso de revestimientos húmedos, o como una crema de loción, o unguento en combinación con

los diluyentes farmacéuticamente aceptables usuales. En algunos casos, donde hay una pérdida substancial de fluido como en el caso de quemaduras extensas o pérdida de piel debido a otras causas, la administración sistémica de PGE es ventajosa, por ejemplo, por inyección o infusión intravenosa, separada o en combinación con las infusiones usuales de sangre, plasma, o sus substitutos. Vías alternas de administración son subcutánea o intramuscular cerca del sitio, oral, sublingual, bucal, rectal o vaginal. La dosis exacta depende de factores tales como la vía de administración, y la edad, peso, y estado del sujeto. Ilustrativo de un revestimiento húmedo para aplicación tópica a quemadura de la piel de segundo y/o tercer grado en un área de 5 a 25 cm² es el uso de una solución acuosa isotónica que contiene de 1 a 500 mg/ml del compuesto de PGA o varias veces esa concentración del compuesto de PGE. Especialmente para uso tópico, estas prostaglandinas son útiles en combinación con antibióticos tales como gentamicina, neomicina, polimixina B, bacitracina, espectinomina, y oxitetraclina; con otros antibacterianos tales como clorhidrato de mafenida, sulfadiazina, cloruro de furazolio, y nitrofurazona; y con esteroides corticoides, tales como hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona, y fluorprednisolona; cada uno de estos siendo utilizados en la combinación a la concentración usual apropiada para su uso solamente.

Los compuestos de PGA y derivados y sales de los mismos aumentan la circulación de la sangre en el riñón mamífero, aumentando de este modo el volumen y contenido electrolito de la orina. Por esta razón, los compuestos de PGA son útiles en el tratamiento de casos de mal función renal, especialmente en casos de circula-

ción sanguínea renal severamente dañada, por ejemplo, el síndrome de hepatorena y rechazo de trasplante de riñón temprano. En caso de secreción inapropiada de vasopresina de ADH de hormona anti-diurética, el efecto diurético de estos compuestos es aún mayor.

5 En estados anfréticos, la acción de vasopresina de estos compuestos es especialmente útil.

Los compuestos de PGE de esta invención también son útiles como vasodilatadores tópicos.

Los compuestos de PGE₁ de esta invención son útiles siempre que se desee inhibir la agregación de plaquetas, para reducir el

10 carácter adhesivo de plaquetas, y para eliminar o prevenir la formación de coágulos en mamíferos incluyendo el hombre, conejos, y ratas. Por ejemplo, estos compuestos son útiles para tratar y prevenir infartos de miocardio y trombosis post-operativa. Para

15 estos propósitos, estos compuestos se administran sistemáticamente, por ejemplo, intravenosamente, subcutáneamente, intramuscularmente y en la forma de implantaciones estériles para acción prolongada. Para una respuesta rápida, especialmente en situaciones de emergencia, la vía intravenosa de administración es la preferida. Se uti-

20 lizan dosis en la gama de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 20 mg 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.

Es bien conocido que los inhibidores de agregación de pla-

25 quetas pueden ser útiles como drogas anti-trombóticas. La inhibición de la agregación de plaquetas puede medirse convenientemente in vitro mediante cambios medidos en la densidad óptica y/o transmisión de la luz en plasma rico en plaqueta por adición de agentes

agregadores apropiados tales como difosfato de adenosina, epinefrina, trombina o colágeno. Alternativamente, la agregación de plaquetas puede medirse in vitro utilizando plasma rico en plaqueta que se obtiene a varios intervalos de tiempo de animales proporcionados con inhibidores mediante una vía oral o parenteral.

Los compuestos de PGE de la presente invención exhiben la capacidad de inhibir la agregación de plaquetas in vitro cuando se ensayan mediante el siguiente procedimiento.

Plasma rico en proteína humana se incuba con solución de Tyrode modificada en una proporción de 40-50% de plasma rico en proteína humana. Los compuestos de ensayo se agregan a diversas concentraciones y luego de una incubación de 5 minutos, se agrega un agente agregador tal como difosfato de adenosina o colágeno. El cambio en la densidad óptica (transmisión de la luz) se mide mediante el ojo y se registra la inhibición como un (-) o la falta de inhibición se registra como un (+). Los compuestos de ensayo se consideran efectivos si inhiben la agregación inducida por difosfato de adenosina o colágeno a una concentración de 0,025 mg/ml o menos en 5-10 minutos. Por ejemplo, un compuesto de esta invención, 1,9-dioxo-15-hidroximi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno, demuestra la inhibición de la agregación de plaquetas inducida por difosfato de adenosina y colágeno a una concentración de 0,025 mg/ml.

Los compuestos de PGE de esta invención también tienen actividad bronco dilatadora según se determina por ensayo que utiliza perros anestesiados, artificialmente ventilados y sometidos a un espasmo respiratorio continuo inducido por pilocarpina.

Se utilizan perros mestizos de cualquier sexo que pesan entre 5 y 10 kg. Son premedicados con HCl de morfina por inyección subcutánea a 1,5 mg/kg. Se comienza perfusión intravenosa de 5% (P/V) de cloralosa 1/2 hora después de la inyección de morfina de manera tal que se administra en 15 minutos 60 mg/kg. Luego de completarse, se mantiene a través del experimento una perfusión continua de 10 mg/kg/hora. Los perros se ventilan artificialmente por medio de una bomba Starling a un régimen de 20 respiraciones/minuto. El volumen se regula de acuerdo con el peso del animal.

10 /Kleinman y Radford, J. Appl. Physiol., 19, 360 (1964)]. Todas las mediciones se hacen con los perros dispuestos boca arriba en una tabla en forma de V calentada. La curarización se obtiene mediante cloruro de succinilcolina utilizando una inyección de partida de 3 mg/kg que dura 3 minutos, seguido por una perfusión continua de 15 0,1 mg/kg/minuto.

El espasmo respiratorio es inducido mediante una inyección de partida de 400 mcg/kg de HCl de pilocarpina que dura 5 minutos. Puede ocurrir un aumento o disminución en la dosis de HCl de pilocarpina como una función del efecto observado en la resistencia al trayecto de aire. Se observa una demora de 15 minutos antes del comienzo de una perfusión continua de HCl de pilocarpina a una dosis de 4 mcg/kg/minuto para mantener un espasmo constante durante el ensayo.

Se inserta y se fija una cánula metálica, luego traqueotomía, en la parte superior de la tráquea. Las dos venas cefálicas y las dos venas femorales se cateterizan para inyectar los diversos agentes. La arteria femoral es cateterizada para medir la presión sanguínea sistémica. Se introduce un globo esofágico

(11 cm x 2,5 cm) en la tercera parte inferior del esófago para medir la presión endotorácica. La medición del flujo de aire se realiza con un neumotacógrafo Fleish conectado al tubo traqueal.

5 La presión transpulmonar se mide como sigue: se equipa una cánula traqueal con un tubo axil de acero inoxidable (1,5 mm) que se cierra en su extremo distante del centro y se proyecta 2,5 cm del extremo de la cánula. Se perforan en este último segmento tres agujeros con un diámetro de 1 mm. Este tubo, que se utiliza para medir la presión traqueal, se conecta a una de las
10 dos cámaras de un transductor diferencial Sanborn 267 B/C. La otra cámara se conecta al globo esofágico por medio de un catéter de polietileno de la misma longitud y características que las del globo.

La circulación del aire se mide con el neumotacógrafo
15 Fleish por medio de un transductor diferencial Sanborn 270.

El volumen periódico se obtiene por integración electrónica de la señal de circulación utilizando un integrador R.C.

Las presiones sanguíneas sistémicas y pulmonares se calibran por medio de un transductor de presión Sanborn 267 B/C ó 1280B.

20 Se toma un electrocardiograma en el conducto 2. Su uso es para medir un medidor de régimen cardíaco.

Todos estos parámetros se registran en un polígrafo Sanborn. La presión transpulmonar y el volumen periódico también son desplegados como coordinados rectangulares en un osciloscopio.

25 La resistencia al trayecto de aire, expresada en cm de agua/litro/segundo, se mide restando desde el equivalente eléctrico de la presión transpulmonar, una tensión proporcional a la circulación de manera de sincronizar las señales de presión y volumen

en el osciloscopio [Mead and Whittenberger, J. Appl. Physiol, 5, 779 (1953)].

El valor de la elasticidad pulmonar, expresada en cm de agua/litro, se obtiene por medio del mismo principio, es decir, una señal eléctrica proporcionada al volumen es restada de la señal de presión transpulmonar, de manera de optimizar el lazo de circulación de presión en el osciloscopio.

Los detalles de este método son descriptos por Lulling, y otros [Med. Pharmacol. Exp., 16, 481 (1967)].

Las operaciones de computación se realizan con una computadora analógica que permite la lectura directa, ciclo a ciclo, de los valores de resistencia y elasticidad.

Los compuestos de ensayo se administran mediante una vía de Aerosol (R). El micronebulizador de un respirador Bird Mark 7 se equipa sobre una cánula metálica justo antes del neumotacógrafo. El "soplido" del compuesto de ensayo, en Aerosol (R) se impulsa mediante una presión de 2 kg/cm^2 , se deja en el micronebulizador justo durante un ciclo de inspiración. El micronebulizador está equipado sobre un tubo respiratorio solamente durante el "soplido". Se pesa justo antes y justo después de la administración para determinar la cantidad del compuesto de ensayo administrado.

El % de inhibición de espasmos es inducido por pilocarpina para algunos de los compuestos de esta invención se indica seguidamente en la Tabla A. Se administra a cada perro aproximadamente 50 mg de la solución.

TABLA A

Activador Broncodilatador (Ensayo con Pilocarpina) % de Inhibición de Espasmo

	Dosis mg/ml	% de Inhibición de Espasmo Inducido por Pilocarpina, como una función posterior a la administración de la droga		
		5 min.	30 min.	60 min.
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans prostadieno.	3,2	90	90	70
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans prostadieno	3,2	80	80	66
1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-16,16-trimetilen-1-hidroximetil-5-cis-13-trans prostadieno	3,2	80	74	68
1,9-dioxo-15-hidroxi-15-metil-1-hidroximetil-13-trans prosteno	3,2	37	30	30
1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroximetil prostano	3,2	70	45	30
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-1-acetoximetil-5-cis-13-trans prostadieno	3,2	92	75	55
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etil-1-hidroximetil-5-cis,13-trans-prostadieno	3.2	70	50	35
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	3.2	90	70	45
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-1-hidroximetil-13-trans prosteno	3.2	90	80	70
1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16,16-trimetilen-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	3.2	90	75	60
1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	3.2	80	40	15
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16,20-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	3.2	55	70	55

La actividad broncodilatadora de algunos de los compuestos 5 de PGE de esta invención se determina en conejillos de la India contra broncoespasmos provocados por inyecciones intravenosas de 5-hidroxitriptamina, histamina o acetilcolina mediante el procedimiento de Konzett. [Ver J. Lulling, P. Lievens, F. El Sayed y J. Prignot, Arzneimittel-Forschung, 18, 995 (1968)]7.

En la Tabla B que sigue, se expresa la actividad broncodilatadora para compuestos representativos de esta invención contra uno o más de los tres agentes espasmógenos como una DE₅₀ determinada de los resultados obtenidos con tres dosis intravenosas cumulativas logarítmicas.

5
TABLA B
Actividad Broncodilatadora (Ensayo Konzett) DE 50 mg/kg

	Agente Espasmógeno		
	5-hidroxitriptamina	Histamina	Acetilcolina
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno	3,81 x 10 ⁻³	3,0 x 10 ⁻³	6,4 x 10 ⁻³
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno	402 x 10 ⁻⁶	254 x 10 ⁻⁶	2,66 x 10 ⁻³
1,9-dioxo-15-hidroxi-15-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	288 x 10 ⁻⁶	373 x 10 ⁻⁶	293 x 10 ⁻⁶
1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroximetil-prostano	890 x 10 ⁻⁶	471 x 10 ⁻⁶	
1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	19,4 x 10 ⁻³	4,8 x 10 ⁻³	>320
1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	2,66 x 10 ⁻³	2,16 x 10 ⁻³	>3,2 x 10 ⁻³
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-1-acetoximetil-5-cis-13-trans-prostadieno	88,1 x 10 ⁻⁶	780 x 10 ⁻⁶	795 x 10 ⁻⁶
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	3,0 x 10 ⁻³	943 x 10 ⁻⁶	4,7 x 10 ⁻³
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	147 x 10 ⁻⁶	250 x 10 ⁻⁶	1,7 x 10 ⁻³
1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16,16-trimetilen-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	1,4 x 10 ⁻³	734 x 10 ⁻⁶	1,3 x 10 ⁻³
1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno	936 x 10 ⁻⁶	547 x 10 ⁻⁶	3,9 x 10 ⁻³
1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16,16-trimetilen-5-cis,13-trans-prostadieno	1,49 x 10 ⁻³	781 x 10 ⁻⁶	995 x 10 ⁻⁶
1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16,20-dimetil-1-hidroximetil-5-cis,13-trans-prostadieno	47 x 10 ⁻³	8,8 x 10 ⁻³	19,0 x 10 ⁻³

PROTOCOLO PARA LA EVALUACION DE AGENTES GASTRICOS ANTI-SECRETORIOS

A. MODELO:

5 Se utilizan perros mestizos no anestesiados con un peso de 10-15 kg. Los animales tienen una cavidad desnervada quirúrgicamente preparada (Heidenhain) que drena por gravedad a través de una cánula de titanio. Estos animales se entrenan para reposar quietamente en un soporte Pavlov. Se estimula la secreción gástrica al régimen más bajo proporcionando una secreción
10 estable (25-40% de máximo) con fosfato ácido de histamina, 30-50 µg/kg/hr. Bajo tal estimulación, una producción secretoria gástrica estable puede generalmente mantenerse durante un período de por lo menos 3 horas.

15 El jugo gástrico se recoge continuamente durante los estudios de secreción y se reúne en colecciones de 15 minutos. Se realiza la determinación del volumen recogido, pH y acidez titulable. El ácido se determina titulando una alícuota de la muestra gástrica con NaOH 0,1 N a pH 7,0 utilizando un titulador automático.

20 Las drogas se administran en el fondo de estimulación secretoria gástrica submáxima y los resultados se comparan con estudios de secreción de control sin el uso de la droga. Dependiendo de la duración de acción de una droga particular, puede ser posible que un único estudio de secreción de droga sirva para
25 su propio control. La vía de administración de la droga es administración oral en el estómago principal. Esta vía es fácil de realizar y no interfiere con la recolección uniforme del jugo gástrico de la cavidad.

Por ejemplo, uno de los compuestos de PGE de esta invención 1,9-dioxo-11 α -16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-trans prostadieno por administración en el estómago de uno de estos perros a una dosis de 100 mg/kg proporciona los resultados 5 indicados seguidamente en la Tabla D. Los datos en la Tabla D son el promedio de cuatro ensayos en un perro.

TABLA D

Volumen y actividad titulable de juego gástrico luego de administración de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis,13-trans prostadieno (100 mg/kg). 10

Tiempo después de administración, min.	0	15	30	45	60	75	90	105	120
Volumen (ml)	3,4	2,6	1,5	1,3	0,7	0,9	1,5	1,9	2,7
Acido (meg/15 min.)	0,43	0,35	0,22	0,20	0,09	0,13	0,21	0,27	0,40

Secreción de ácido gástrico en la fístula de un perro

Tres perros mestizos (20-32 kg) se prepararon quirúrgicamente con cánulas de acero inoxidable. Estas fueron insertadas 15 en la porción más dependiente del estómago ventral y se exteriorizaron a través del abdomen para la recolección de secreciones gástricas. Los perros se entrenaron para reposar quieta-mente en un soporte Pavlov y estuvieron consciente durante los estudios subsiguientes de secreción.

TABLA E

Efecto de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno, y 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans prostadieno en la secreción^a de ácido gástrico en la preparación de fístula canina

5

tratamiento	dosis (4g/kg I.G.)	n ^b	secreción gástrica cumula- tiva de dos horas ^c	
			volumen (ml)	ácido (mEq H ⁺)
control	-	20	130 ± 11	17,2 ± 1,6
Compuesto A	10	6	59 ± 19 (p < 0,01)	6,9 ± 2,8 (p < 0,005)
Compuesto B	10	6	76 ± 16 (p < 0,05)	7,5 ± 2,1 (p < 0,005)

10

15

^aLuego de un ayuno de 26 horas, se estimuló submaximalmente la secreción de ácido gástrico, comenzando 45 minutos después de tratamiento, utilizando una infusión intravenosa constante de fosfato ácido de histamina (40 g/kg/hr). ^bCada uno de los tres perros se trató seis a siete veces con vehículo (control) y una a tres veces con cada compuesto; n es el número de experimentos realizados para cada tratamiento. ^cLa secreción total de 45-120 minutos luego de la administración intragástrica (I.G.) de las drogas o vehículo. Los efectos término medio de tratamiento se compararon con los medios de control mediante un ensayo de estudiante t. El compuesto A es 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno, y

el compuesto B es 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno.

Restricción - Ulceras de tensión por inmersión en la rata (Wilson)

A. Inducción de Ulceras

5 Ratas macho "Sprague - Dawley Derived" (Locke-Erickson Laboratories, Maywood, Illinois) con un peso de 150 a 200 g, se hicieron ayunar, y se proporcionaron con agua bebestible durante 16 a 19 horas antes de comenzar el estudio. En el tiempo 0 las ratas se dosificaron oralmente con el compuesto o vehículo, (aproximadamente 0,5 ml) y luego se aseguraron en una jaula de restricción del tipo Bollman. Cinco minutos después de la dosificación, los animales se sumergieron (con la cola hacia abajo) hasta un "nivel de hombro" en un baño de agua a 22°C durante 100 minutos. Al término de este período, los animales se decapitaron y sus estómagos se extirparon prontamente con aproximadamente 5 mm cada uno de esófago y duodeno.

Con una tijera de punta afilada el estómago se abrió a lo largo de una mayor curvatura, comenzando en la punta del rumen a través de la mucosa glandular en el píloro y abriendo el trozo de duodeno a lo largo de su borde mesentérico. Se elimina el residuo del estómago lavando en solución salina a temperatura ambiente y secando con una gasa o papel de filtro. El estómago luego se esparce, con la superficie mucosal hacia arriba en una tarjeta de ficha de 3 x 5 o material similar.

25 B. Evaluación de lesiones

Con un amplificador iluminado las lesiones se contaban (para un total de recuento de lesión) y se valorizaron (para valoración de peso) según el método descrito por G. Osterloh y otros,

Arzneimittel-Forschung, 16 (8a):901910, Agosto 1966. La valoración para cada lesión se proporciona en la siguiente tabla, modificada del papel.

	<u>TIPO DE LESION</u>	<u>VALORACION</u>
5	Sin lesiones	0
	Eritema	1
	Hemorragias Petequiales	2
	Erosión	3
	Úlcera insignificante	4
10	Pequeña úlcera (0,5-1 mm)	5
	Úlcera mediana (1-3 mm)	6
	Úlcera grande (3 mm)	7
	Perforación	8

Se ven frecuentemente lesiones no perforadoras muy grandes (área). Estas se miden hasta tantas úlceras de diámetro de 3 mm y se valorizan como múltiplos de N° 7. Por ejemplo, una úlcera de diámetro de 3 mm² se toma como que tiene un área de 7,1 mm², de manera que una lesión que mide 9 x 4 mm tendrá un área de 36 mm² y por lo tanto es equivalente a 5 lesiones con una valoración N° 7.

TABLA F

Efecto de prostaglandinas en úlceras inducidas en ratas por tensión (inmersión)

Compuesto	Dosis (mg/Kg P.O.)	Valoración de Úlcera [Medio ± SEM (n)]	% Reducción
Control	-	40 ± 5 (27)	
A*	500	2 ± 1 (10)	95 (p <0,001)
	200	6 ± 3 (5)	85 (p <0,01)
B*	500	7 ± 2 (6)	82 (p <0,01)
	200	13 ± 7 (13)	67 (p <0,005)
	80	7 ± 6 (7)	82 (p <0,005)
	16	6 ± 4 (6)	85 (p <0,005)
	3	15 ± 11 (6)	62 (p <0,05)

Las ratas fueron dosificadas mediante alimentación forzada con el compuesto o vehículo y se sumergieron en un baño de agua a 22°C durante 100 minutos. Al término de este período, los animales se sacrificaron y sus estómagos se eliminaron y se valorizaron con relación a úlceras.

A^{*} es: 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis, 13-trans-prostadieno.

B^{*} es: 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno.

10 Indometacina-Ulceras inducidas en la rata

Ratas macho Wistar (Royal Hart, New Hampton, N.Y.) con un peso de 190-210 g se distribuyeron entre grupos de control y tratamiento (5 ratas/grupo) y se alojaron una rata por jaula. Durante el período de ensayo de 52 horas, las ratas tuvieron un libre acceso a alimento y agua bebestible durante las primeras 33 horas pero se hicieron ayunar durante la noche antes del sacrificio.

Se suspendió indometacina (4 mg/ml) en una solución de 1,5% de almidón-regulador fosfato (SPBS) Se disolvió 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno a 10 mg/ml en etanol y luego se diluyó en SPBS hasta 0,1 mg/ml o hasta una concentración inferior según se requirió. La suspensión de indometacina se inyecta subcutáneamente (10 mg/kg) y la suspensión de prostaglandina se proporciona mediante alimentación forzada (0,5 mg/kg o menos) b.i.d. en el día 0 y 1. Las ratas reciben solamente una dosis de prostaglandina e indometacina en el día 2 y 6 horas después se exterminan con cloroformo. Los estómagos se disecan, se abren a lo largo de la curvatura mayor, y se lavan brevemente en agua corriente. Luego se esparcen, con la superficie mucosal hacia arriba y se fijan en corchos de tamaño uniforme (diámetro de 6,35 cm) individualmente enumerados en la parte de

atrás. El número de identificación para cada estómago es desconocido al investigador y los estómagos se clasifican al azar de acuerdo con el siguiente esquema (10).

- 0 - Normal
- 5
 - 1 - Hemorragia petequiral, o úlceras insignificantes
 - 2 - Una o dos pequeñas úlceras o erosiones hemorrágicas
 - 3 - Muchas áreas de erosión hemorrágica o úlceras, algunas grandes
 - 10 4 - Areas masivas de erosión hemorrágica o muchas úlceras, mayormente grandes

Los intestinos también se eliminaron y se examinaron con relación a la presencia de úlceras, que se clasifican de acuerdo con el esquema indicado seguidamente.

- 0 - Normal
- 15
 - 1 - Mucosa delgada, hemorragia petequiral
 - 2 - "Reventón", cuando el intestino es inflado con aire
 - 3 - Pocas úlceras. Tripa más frágil que la normal, se desgarrar a lo largo de la línea de fijaciones mesenterias cuando se elimina
 - 20 4 - Muchas lesiones grandes perforadoras. Adhesiones. Tripa hemorrágica y muy frágil. Se desgarrar fácilmente y no puede eliminarse en forma intacta. Clasificada in situ

TABLA G

Efecto de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno (Compuesto B) en Ulceras Inducidas en Ratas por Indometacina

	5	Tratamiento		Ulcera Gástrica	Ulcera intes	Hemato-	
		Indometacina (mg/kg sub-cut.)	Compuesto B (mg/kg P.O.)	Valoración (Medio \pm S.E.M.)	tinal Valoración (Medio \pm S.E.M.)	crito (Medio \pm S.E.M.)	
		10	-	10	2,9 \pm 0,2	3,7 \pm 0,2	33,1 \pm 2,1
10		10	0,5	10	2,1 \pm 0,4	2,0 \pm 0,4 ^b	40,0 \pm 1,4 ^b
		10	0,1	10	1,7 \pm 0,3 ^b	2,7 \pm 0,2 ^b	41,1 \pm 2,4 ^b
		10	0,02	8	1,9 \pm 0,4 ^b	3,5 \pm 0,2	35,6 \pm 1,9
		-	-	10	0,3 \pm 0,2 ^b	0 ^b	48,0 \pm 0,6 ^b

15 ^a Tratamiento es B.I.D. en días 0 y 1, y una vez en el día 2, 6 horas antes del sacrificio para valoración.

^b Significativamente diferente de tratamiento con solo indometacina a p < 0,05.

20 Los nuevos compuestos de esta invención inducen las respuestas biológicas descritas precedentemente aquí según se asocian con sus tipos particulares de prostaglandina. Estos nuevos compuestos son por consiguiente utilizados para los propósitos correspondientes descriptos precedentemente.

25 Estos derivados descriptos precedentemente aquí también son más selectivos en su acción biológica y generalmente inducen un efecto más prolongado que las correspondientes prostaglandinas naturales. Estas preparaciones son nuevas, completamente no anticipadas y proveen ventajas singulares e importantes.

Además, ciertos de los nuevos compuestos de esta invención son útiles para la preparación de otros nuevos compuestos de su invención.

5 La invención será descripta con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos.

Los siguientes ejemplos describen la manera y procedimiento para preparar y utilizar la invención, pero no debe interpretarse como una limitación sobre la misma.

EJEMPLO 1

10 Preparación de etil 2,2-trimetilhexanoato

A una solución agitada de 27,6 g de N-isopropilciclohexilamina recién destilada en 200 ml de tetrahidrofurano seco enfriado a -78°C se agrega a un régimen rápido 96 ml de n-butil litio 2,04M en hexano. A la solución resultante se agrega gota a gota 15 25 g de etil ciclobutanocarboxilato. Luego de 30 minutos la solución resultante se deja calentar a temperatura ambiente, se transfiere a un embudo cuenta gotas bajo nitrógeno y se agrega gota a gota en un período de 1 1/4 horas a una solución de 54 g de n-butil ioduro en 100 ml de dimetilsulfóxido seco manteniendo la 20 temperatura a $16^{\circ}\text{--}20^{\circ}\text{C}$. Se continúa la agitación durante 30 minutos adicionales. Las sales separadas se separan por filtración, el licor madre se absorbe en un pequeño volumen y el aceite resultante se diluye con hexano. La solución se lava con ácido clorhídrico al 2%, la solución de cloruro de sodio saturada, y se seca con sul- 25 fato de magnesio anhidro. El solvente se separa y el aceite residual se diluye para proporcionar 14,6 g (41%) de producto, p.eb. $84^{\circ}\text{--}87^{\circ}\text{C}$ (10 mm).

EJEMPLC 2

Preparación de etil 2,2-tetrametilenhexanoato

De la manera descripta en el ejemplo 1, el tratamiento de la sal de litio de etil ciclopentanocarboxilato con n-butil ioduro proporciona el producto del tema.

EJEMPLO 3

Preparación de 2,2-trimetilenhexan-1-ol

A una solución agitada de 20 g de etil 2,2-trimetilenhexanoato (ejemplo 1) en 100 ml de tolueno seco, en una atmósfera de argón y enfriada en un baño de hielo, se agrega gota a gota 250 ml (2 equivalentes molares) de hidruro de diisobutil aluminio 0,39M en tolueno. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se vierte en ácido clorhídrico al 5% helado en exceso. La fase orgánica se separa y se lava con ácido clorhídrico al 5%, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se absorbe hasta sequedad para proporcionar 14,8 g (96%) de aceite; p.eb. 92°-93°C (10 mm).

EJEMPLO 4

Preparación de 2,2-tetrametilenhexan-1-ol

De la manera descripta en el ejemplo 3, el tratamiento de etil 2,2-tetrametilenhexanoato (ejemplo 2) con hidruro de diisobutilaluminio 0,89 molar proporciona el producto del tema.

EJEMPLO 5

Preparación de 2,2-trimetilenhexaldehido

Trióxido de cromo (61,5 g), secado en un desecador al vacío sobre pentóxido fosforoso, se agrega a una solución helada de 97 g de piridina seca en un litro de cloruro de metileno seco. La suspen

sión rojo profundo se agita durante 15 minutos a 0°C y luego durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se agrega toda a la vez a la suspensión una solución de 14,5 g de 2,2-trimetilhexanol-1 (ejemplo 3) en 55 ml de cloruro de metileno. Se forma inmediatamente un depósito alquitranado negro. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos la solución se decanta del depósito alquitranado que luego se tritura cuatro veces con pequeñas porciones de cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan dos veces con hidróxido de sodio al 5% helado, ácido clorhídrico al 5% helado y finalmente con solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de magnesio y se absorbe hasta sequedad. Una destilación proporciona 12,9 g de producto; p.eb. 69°C (11 mm).

EJEMPLO 6

15 Preparación de 2,2-tetrametilhexaldehído

La oxidación de 2,2-tetrametilhexan-1-ol (ejemplo 4) con complejo de trióxido de cromo-piridina de la manera descripta en el ejemplo 5 proporciona el producto del tema.

EJEMPLO 7

20 Preparación de 4,4-trimetil-1-octin-3-ol

A una solución de complejo de acetylida de litio-etilendiamina (9,4 g) en 90 ml de dimetilsulfóxido seco, enfriado en un baño de hielo, se agrega 12,94 g de 2,2-trimetilhexaldehído (ejemplo 5) en 10 ml de dimetilsulfóxido gota a gota, a un régimen tal que la temperatura se mantiene a 20°-25°C. La solución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico al 2% helado y éter. La capa de éter se separa y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos de éter combina-

dos se lavan con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se absorbe hasta sequedad. Una destilación provee 13,53 g de producto; p.eb. 108°-109°C (13 mm).

5

EJEMPLO 8

Preparación de 4,4-tetrametilen-1-octin-3-ol

El tratamiento de 2,2-tetrametilenhexaldehído (ejemplo 6) con complejo de acetilida de litio-etilendiamina en dimetilsulfóxido de la manera descrita en el ejemplo 4 es productor del compuesto del tema.

10

EJEMPLO 9

Preparación de 4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1-octino

A una solución agitada de 5,3 g de 4,4-trimetilen-1-octin-3-ol (ejemplo 7) y 5,42 g de imidazol en 32 ml de dimetilformamida seca, enfriada en un baño de hielo bajo atmósfera de argón se agrega 4,35 g de clorotrimetilsilano.

15

Luego de agitar a 0°C durante 15 minutos, la solución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se vierte en 200 ml de hexanos.

20

La solución se lava dos veces con agua helada, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se absorbe hasta sequedad.

Una destilación proporciona 6,02 g (80%) de aceite incoloro; p.eb. 110°-112°C (14 mm).

EJEMPLO 10

Preparación de 4,4-tetrametilen-3-trimetilsililoxi-1-octino

El tratamiento de 4,4-tetrametilen-1-octin-3-ol (ejemplo 8) con clorotrimetilsilano en dimetilformamida que contiene imidazol como se describe en el ejemplo 5 proporciona el producto del tema.

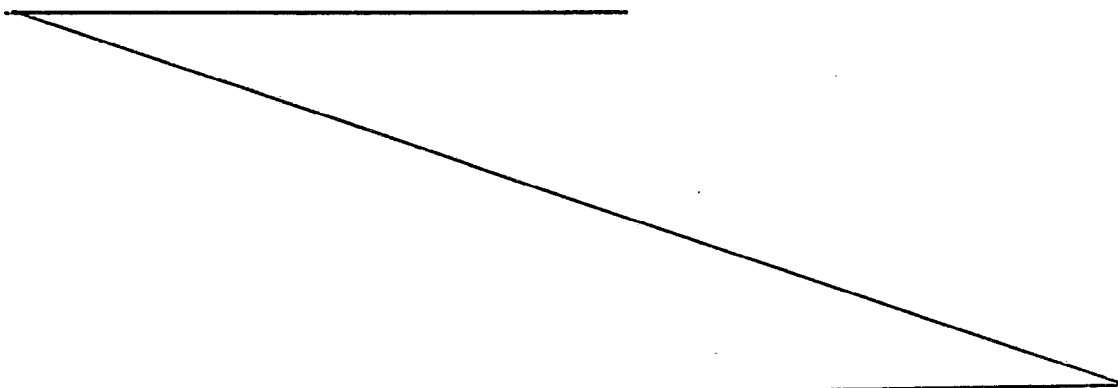
EJEMPLO 11

Preparación de 1-iodo-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1-octino

A una solución de 25 g de 4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1-octino (ejemplo 9), se agita bajo una atmósfera de argón a -78°C , se agrega gota a gota 93 ml de n-butil litio 2,3M en hexano a un régimen para mantener la temperatura debajo de -40°C .

Luego de agitar durante 40 minutos, se deja calentar a temperatura ambiente una solución de iodo y se agrega una solución de tiofosfato de sodio acuoso al 10% hasta que se elimina el color purpurea.

La fase orgánica se lava con solución de tiofosfato de sodio acuosa diluida, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se absorbe hasta sequedad para proporcionar el producto del tema como un aceite.



Ejemplo 12

Preparación de 1-iodo-4,4-trimetileno-3-trimetilsililoxi-1-cis-octeno

A una solución de 30 g de 1-iodo-4,4-trimetileno-3-trimetilsililoxi-1-octeno (Ejemplo 10) en 100 ml de metanol, bajo una atmósfera de argón se agrega 54 g de azodicarboxilato de potasio /J. Thiele, Annalen der Chemie, 271, 127 (1892)/. A esta solución se agrega gota a gota 45 ml de ácido acético en un período de aproximadamente dos horas. Los sólidos se eliminan por filtración y el licor madre se reduce hasta un pequeño volumen, se diluye con agua y se extrae con éter. El éter se evapora y el aceite residual se agita con 250 ml de solución de bicarbonato de sodio 1M. La solución se extrae varias veces con éter y los extractos combinados se lavan con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se lleva hasta sequedad para proporcionar el producto del tema como un aceite.

Ejemplo 13

Preparación de 1-iodo-4,4-trimetileno-3-trimetilsililoxi-1-trans-octeno

A una mezcla de 4,76 g de boro hidruro de sodio y 23,6 g de 2-metil-2-buteno en 220 ml de tetrahidrofurano seco a -5°C se agrega gota a gota 23,8 g de éterato de trifluoruro de boro recién destilado. La mezcla resultante se agita a -5°C a -0°C durante dos horas y a la misma se agrega gota a gota una solución de 20 g de 4,4-trimetileno-3-trimetilsililoxi-1-octeno (Ejemplo 12) en 20 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante dos horas y media. La mezcla luego se enfría a -5°C y se agrega 44 g de óxido de trimeti-

lenc en porciones durante un período de 20 minutos, manteniendo la temperatura a 15°-20°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas luego se vierte simultáneamente, con una solución de 119 g de iodo en 290 ml de tetrahidrofurano, en 1490 ml de solución de hidróxido de sodio acuosa al 15%. Luego de agitar durante 30 minutos la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con éter. La fase orgánica combinada se lava con solución de tiosulfato de sodio acuoso al 5%, solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se lleva hasta sequedad para proporcionar 27 g de material oleoso. Cromatografía sobre 135 g de florisil y elución con 500 ml de hexanos proporciona 24 g de producto oleoso que demuestra estar contaminado con material de partida y iodoformo mediante infrarrojo y cromatografía en capa delgada. El material se purifica eliminando el grupo trimetilsililo de la siguiente manera. El producto crudo se disuelve en 350 ml de ácido acético-tetrahidrofurano-agua (4:2:1) agitando a temperatura ambiente durante 5 minutos. El solvente se elimina bajo presión reducida y el aceite residual que contiene principalmente 1-iodo-3-hidroxi-4,4-trimetilén-1-trans-octeno se aplica a una columna seca de 5 cm (plana) que contiene 1200 g de gel de sílice Woelm. La columna se desarrolla con benceno, se corta en segmentos de 2,5 cm y cada segmento se eluye con cloroformo. La combinación de las fracciones apropiadas proporciona 300 mg de iodoetano, 2,8 g de 4,4-trimetilén-1-octino-3-cl, y 11,6 g de 1-iodo-3-hidroxi-4,4-trimetilén-1-trans-octeno. Sililación de este material de la manera descrita anteriormente seguida por destilación del aceite residual proporciona 13 g de producto

puro ; p.cb. 83-84°C (0,2 mm).

Ejemplo 14

Preparación de 1-iodo-4,4-tetra-metilen-3-trimetilsililoxi-1-trans-octeno

5 El tratamiento de 4,4-tetrametilen-3-trimetilsililoxi-1-octeno (Ejemplo 10) de la manera descripta en el Ejemplo 13 proporciona el producto del tema.

Ejemplos 15-20

10 El tratamiento de la sal de litio de etil ciclobutan-carboxilato con los alquil halogenuros indicados en la Tabla 1 siguiente mediante el procedimiento descripto en el Ejemplo 1 proporciona los 2,2-trimetilen ésteres de la tabla.

TABLA 1

Ejemplo	Alquil Halogenuros	Producto de 2,2-trimetilen ésteres
15	propil ioduro	etil 2,2-trimetilenpéñcanoato
16	amil ioduro	etil 2,2-trimetilenheptanoato
17	hexil ioduro	etil 2,2-trimetilenoctanoato
18	bencil ioduro	etil 2,2-trimetilen-3-fenilpropionato
19	2-ciclopentil-1-etil bromuro	etil 2,2-trimetilen-4-ciclopentilbutirato
20	1-cloro-2-butino	etil 2,2-trimetilen-4-hexinoato

Ejemplos 21-27

15 La reducción de los diversos ésteres indicados en la tabla 2 siguiente con hidruro de diisobutilaluminio todo de la manera descripta en el Ejemplo 3 precedente es productora de los alcoholes de la tabla.

TABLA 2

Ejemplo	Esteres de Partida del Ejemplo	Producto de Alcoholes
21	15	2,2-trimetilpenptan-1-ol
22	16	2,2-trimetilheptan-1-ol
23	17	2,2-trimetilnoctan-1-ol
24	18	2,2-trimetilen-3-fenilpropan-1-ol
25	19	2,2-trimetilen-4-ciclopentilbutan-1-ol
26	20	2,2-trimetilen-4-hexin-1-ol
27	55	2,2-trimetilen-4- <u>cis</u> -hexen-1-ol

Ejemplos 28-34

La oxidación de los alcoholes indicados en la Tabla 3 siguiente con complejo de trióxido de cromo-piridina mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 precedente proporciona los correspondientes aldehidos de la tabla.

TABLA 3

Ejemplo	Alcoholes de Partida del Ejemplo	Producto de 2,2-trimetilnaldehidos
28	21	2,2-trimetilnvaleraldehido
29	22	2,2-trimetilnheptaldehido
30	23	2,2-trimetilnoctaldehido
31	24	2,2-trimetilen-3-fenilpropionilaldehido
32	25	2,2-trimetilen-4-ciclopentilbutiraldehido
33	26	2,2-trimetilnhex-4-in-1-al
34	27	2,2-trimetilen-4- <u>cis</u> -hexen-1-al

Ejemplos 35-41

El tratamiento de los diversos aldehidos indicados seguidamente en la Tabla 4 con complejo de acetilida de litio-etilendiamina en la manera descripta en el Ejemplo 7 proporciona los hidroxiacetilenos de la tabla.

5

TABLA 4

Ejemplo	Aldehidos de Partida del Ejemplo	Product de Hidroxiacetilenos
35	28	4,4-trimetilen-1-heptin-3-ol.
36	29	4,4-trimetilen-1-nonin-3-ol
37	30	4,4-trimetilen-1-decin-3-ol
38	31	4,4-trimetilen-5-fenil-1-pentin-3-ol
39	32	4,4-trimetilen-6-ciclopentil-1-hexin-3-ol
40	33	4,4-trimetilen-1,6-octadiin-3-ol
41	34	4,4-trimetilen-4- <u>cis</u> -hexen-3-ol

Ejemplos 42-48

El tratamiento de los diversos alcoholes indicados seguidamente en la tabla 5 con cloro-trimetilsilano de la manera descripta en el Ejemplo 9 proporciona los correspondientes trimetilsililoxi acetilenos de la tabla.

10

TABLA 5

Ejemplo	Alcoholes de Partida del Ejemplo	Producto de Trimetilsililoxiacetilenos
42	35	4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1-heptino
43	36	4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1-nonino
44	37	4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1-decino
45	38	4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-5-fenil-1-pentino
46	39	4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-8-ciclo-pentil-1-hexino
47	40	4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1,6-octadiino
48	41	4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-4-cis-octen-1-ino

Ejemplos 49-54

En la manera descrita en el Ejemplo 13 el tratamiento de los diversos acetilenos de la tabla 6 siguiente con disiamilborano, preparado in situ a partir de borohidruro de sodio y 2-metil-2-buteno, seguido por oxidación del organoborano así formado con óxido de trimetilamina seguido por tratamiento de este producto con iodo y hidróxido de sodio proporciona los trimetilsililiodo-vinilcarbinoles de la tabla.

TABLA 6

Ejemplo	Acetilenos de Partida del Ejemplo	Producto de Trimetilsililvinilcarbinoles
49	42	1-iodo-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1- <u>-trans</u> -hepteno
50	43	1-iodo-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1- trans-noneno
51	44	1-iodo-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1- <u>-trans</u> -deceno
52	45	1-iodo-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-5- -fenil-1- <u>trans</u> -penteno
53	46	1-iodo-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-6- ciclopentil-1- <u>trans</u> -hexeno
54	47	1-iodo-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1- <u>trans</u> -octen-6-ino

Ejemplo 55

Preparación de etil 2,2-trimetilen-4-cis-hexenoato

Una solución de 5 g de etil 2,2-trimetilen-4-hexenoato (Ejemplo 20) en 40 ml de piridina seca se hidrogena en un aparato Farr utilizando 600 mg de paladio sobre sulfato de bario al 5%. Luego de una hora cuando se completa la absorción de hidrógeno, la solución se filtra a través de celite y el licor madre se lleva hasta sequedad para proporcionar 4 g de producto como un aceite.

Ejemplo 56

10 Preparación de 3-tetrahidropirani-1-oxi-1-propino

A una solución agitada de 112 g (2,0 mol.) de 3-hidroxi-1-propino y 260 g (3,0 mol.) de dihidropirano en 1,20 litros de cloruro de metileno enfriado a 0°C en un baño de hielo, se agrega gota a gota una solución de 20 mg de ácido para-toluensulfónico en 100 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante media hora, y a temperatura ambiente durante una hora. Luego se vierta 200 ml de una solución al 5% de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con 100 ml de cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de una solución de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora bajo vacío (12 mm) a 45°C para proporcionar 300 g de producto crudo, que se purifica mediante destilación fraccionada, p.eb. 71°-73°C (14 mm) para proporcionar 250 g (89%) de un líquido.

Ejemplo 57

Preparación de 3-tetrahidropirani-oxi-1-trimetilsilil-1-propino

A una solución a -20°C agitada de 125 g (0,89 mol.) de 3-tetrahidropirani-oxi-1-propino (Ejemplo 56) en 450 ml de éter, 5 bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega gota a gota, en una hora, una solución de 45 ml (0,89 mol.) de n-butillitio 2,0N en hexano. Luego de agregar 150 ml de éter seco y agitarse la mezcla a -20°C durante 30 minutos, se agrega gota a gota una 10 solución de 98 g (0,89 mol.) de trimetilclorosilano en 73 ml de éter. La agitación se continúa durante 30 minutos a -20°C y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción nuevamente se enfría a -20°C , se agrega gota a gota una solución de 90 ml de ácido acético en 300 ml de éter, seguido por 90 ml de agua. Esto luego se diluye con 500 ml de agua, y se extrae 15 tres veces con 300 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5%. La fase orgánica se separa, se lava con 500 ml de una solución de salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora a 40°C bajo vacío (12 mm). El producto crudo se destila fraccionadamente, p.eb. 120°C - 125°C (18 mm), para proporcionar 120 g 20 de un aceite.

Ejemplo 58

Preparación de d,l-eritro-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-1-trimetilsilil-1-octino.

A una solución a -78°C agitada de 62 ml (124 mmol.) de 25 una solución 2,0M de n-butillitio en hexano y 50 ml de tetrahidrofurano seco, bajo una atmósfera de nitrógeno se agrega gota a gota, una solución de 24 g (113 mmol.) de 3-tetrahidropirani-oxi-1-trimetilsilil-1-propino (Ejemplo 57) en 35 ml de tetra-

hidrofurano. Esta solución roja se agita durante una hora a -78°C , luego se agrega gota a gota a -78°C una solución recién preparada de ioduro de zinc (135 mmol) en 125 ml de tetrahidrofurano /F. Mercier, R. Epstein, y S. Holand, Bull. Soc. Chim. France, 2, 690 (1972)/ hasta que la mezcla se vuelve amarilla. Luego de agitar una hora adicional a -78°C , se agrega gota a gota una solución de 21 g (250 mmol) de n-valeraldehído en 35 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agita durante una hora a menos 78°C y 18 horas a temperatura ambiente. Luego se enfria a 0°C y se agrega gota a gota una solución de 12 ml de ácido acético en 65 ml de éter, seguido por 75 ml de agua helada. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan tres veces con solución de bicarbonato de sodio saturada, hasta que el último lavado es básico, luego con solución de salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para proporcionar 40 g de aceite amarillo. El producto crudo puede purificarse en una columna seca de 10 cm por 100 cm de alúmina, y se eluye con cloroforno, I.R.: puro; 3550 (OH), 2200 (C \equiv C), 840, 750 $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]$, cm^{-1} .

Ejemplo 59

Preparación de d,leritro-3,4-dihidroxi-1-trimetilsilil-1-octino

Una solución de 19,6 g (0,066 mol) de d,1-eritro-3-tetrahidropirani-4-hidroxi-1-trimetilsilil-1-octino (Ejemplo 58) en 55,5 ml de etanol, 22,2 ml de ácido acético, y 22,2 ml de agua se calienta a reflujo durante tres horas. La mezcla enfriada se lleva hasta sequedad y se evapora dos veces con benceno. El residuo se absorbe en hexano, se lava tres veces con solución de bicarbonato de potasio saturada, se seca con sulfato de magne-

sio, y se evapora para proporcionar 17,0 g de producto crudo
IR: puro; 3500-3400, ancho (dos OH).

Ejemplo 60

Preparación de d,1-eritro-3,4-isopropilidendioxi-1-trimetil-
silil-1-octino

5

A una solución agitada de 17,0 g (79,5 mmol) de
d,1-eritro-15,16-dihidroxi-1-trimetilsilil-1-octino crudo (Ejemplo
59) se agrega 33,6 ml de 2,2-dimetoxi propano a 0°C, y 0,05 ml
de ácido perclórico a 60%. Luego de 30 minutos a temperatura
10 ambiente, la mezcla se agita con 50 ml de hexano y 25 ml de solu-
ción de bicarbonato de sodio saturada. La fase de hexano se se-
para, se seca con sulfato de magnesio, y se evapora para propor-
cionar 19,0 g de producto crudo.

Ejemplo 61

15 Preparación de d,1-eritro-3,4-isopropilidendioxi-1-octino

Una mezcla de 19,0 g (75,0 mmol) de d,1-eritro-3,4-iso-
propilidendioxi-1-trimetilsilil-1-octino crudo (Ejemplo 60) con
95 ml de metanol y 3,0 g de carbonato de potasio se somete a
reflujo durante una hora. La mezcla se enfría y se evapora a
20 50°C (13 mm), se absorbe en 250 ml de benceno, y se lava con
100 ml de agua. El agua se satura con sal, la fase orgánica se
separa, se seca con sulfato de magnesio, y se evapora para pro-
porcionar 12 g del producto crudo. Destilación fraccionada pro-
porciona 7,0 g del compuesto del tema como un aceite incoloro,
25 p.eb. 103°-106°C (13 mm).

IR: neto; 3300 agudo (H-C C), 2100, (C≡C), 780 (configuración
eritro) Cm^{-1}

nmn: CDCl_3
 TMS 4,5 (dd., 1, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-\text{CH}$, $J=2\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$),
4,10 (m, 1, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2$, 2,5 (d, 1, $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}$),
1,9-1,2 (m, 14, alquilo, 0,90 (m, 3H, CH_2CH_3).

Ejemplo 62

5

Preparación de d,l-eritro-1-icdo-3,4-isopropilidendioxi-trans-1-octeno.

A una suspensión a 0°C agitada de 0,852 g (0,023 mol.)
de borohidruro de sodio y 4,21 g (0,060 mol) de 2-metil-2-buteno
10 en 40 ml de tetrahidrofurano seco, bajo una atmósfera de argón,
se agrega gota a gota 4,26 g (0,030 mol) de complejo de eterato
de trifluoruro de boro. Se agrega gota a gota una solución de
2,73 g (0,015 mol) de d,l-eritro-3,4-isopropilidendioxi-1-octino
(Ejemplo 61) en 5 ml de tetrahidrofurano, el baño de hielo se
15 separa, y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante
dos horas. Luego se enfría nuevamente a 0°C , y se agrega en por-
ciones durante 30 minutos 2,88 g (0,105 mol) de óxido de trimet-
tilamina seca. Luego de agitar tres horas a temperatura ambiente,
la mezcla se vierte simultáneamente con una solución a 0°C de
20 2,13 g de icdo en 53 ml de tetrahidrofurano en 766 ml de una so-
lución al 15% a 0°C de hidróxido de sodio en agua y el total se
agita vigorosamente a 0°C durante 45 minutos. La fase orgánica
se separa, la fase acuosa se extrae dos veces con éter, las fa-
ses orgánicas combinadas se lavan con una solución al 5% de tio-
25 sulfato de sodio, se seca con sulfato de magnesio, y se evapora
El producto crudo se cromatografía en una columna seca de 5 cm
por 100 cm de gel de sílice, eluyendo con cloroformo, para pro-
porcionar 1,2 g (25%) de un aceite amarillo.

IR: neto; 1599 agudo, $945 \begin{matrix} \text{H} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{H} \end{matrix}$, cm^{-1}

EJEMPLO 63

Preparación de d,l-eritro-3-tetrahidropirani-
loxi-4-acetiloxi-1-
trimetilsilil-7-octino

- 5 Una solución de 3,0 g (13,2 mmol) de d,l-eritro-3-tetra-
hidropirani-4-hidroxi-1-trimetilsilil-1-octino se calienta a
100°C durante 15 horas con 3 ml de anhídrido acético y 10 ml de
piridina. La mezcla se evapora hasta sequedad se disuelve en
éter, se lava con solución de bicarbonato de sodio y agua. La fa-
10 se orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para
proporcionar 2,5 g del compuesto del tema como un aceite, IR: ne-
to; 2200 (C C), 1730 (C=O), 830, 760 $\left[\left(\text{CH}_3 \right)_3 \text{Si} \right]$, cm^{-1} .

EJEMPLO 64

- Preparación de d,l-eritro-3-hidroxi-4-acetiloxi-1-trimetilsilil-7-
15 octino

De la manera del ejemplo 59, 2,5 g (7,4 mmol) de d,l-
eritro-3-tetrahidropirani-4-acetiloxi-1-trimetilsilil-1-octino
(ejemplo 63) en una solución de etanol, ácido acético y agua se
calienta a 100°C durante 3 horas. Luego de elaborar, el producto
20 crudo se cromatografía en una columna seca de 2,2 cm x 55,9 cm de
gel de sílice, y se eluye con cloroformo para proporcionar 1,0 g
de un aceite amarillo.

IR: neto; 3500 (OH), 1730 (C=O), cm^{-1} .

EJEMPLO 65

- 25 Preparación de d,l-eritro-3-paratoluensulfoniloxi-4-acetiloxi-1-
trimetilsilil-1-octino

A una solución de 7,5 g (41,0 mmol) de d,l-eritro-3-hidroxi-

4-acetiloxi-1-trimetilsilil-1-octino (ejemplo 64) en 41 ml de piridina seca se agrega 11,0 g (58 mmol) de cloruro de para-toluen-sulfonilo y la solución resultante se agita a 25°C durante 15 horas. La mezcla luego se calienta a 40°C durante 1 hora, y luego de enfriar, se divide entre 500 ml de éter dietílico y 100 ml de ácido clorhídrico 1,0N. La fase orgánica se lava tres veces con 100 ml de ácido clorhídrico 1,0N, una vez con solución de bicarbonato de sodio diluida, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El producto crudo se purifica en una columna seca de 5 cm x 100 cm de gel de sílice, se eluye con cloroformo para proporcionar un aceite amarillo.

IR: neto, 1730 (C=O), 1595 (aromático) cm^{-1} .

EJEMPLO 66

15 Preparación de d,l-treo-3-hidroxi-4-acetiloxi-1-trimetilsilil-1-octino

Una mezcla de 15,5 g (39,0 mmol) de d,l-eritro-3-para-toluensulfoniloxi-4-acetiloxi-1-trimetilsilil-1-octino (ejemplo 65), 5,0 g de carbonato de calcio, 25 ml de agua y 250 ml de tetrahydrofurano se somete a reflujo durante 4 días. La mezcla se enfría, se agrega 100 ml de agua y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con éter, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El producto crudo se cromatografía sobre una columna seca de 7,5 cm x 75 cm de gel de sílice, y se eluye con cloroformo para proporcionar 7,0 g de un aceite.

IR: neto; 3500, (OH), cm^{-1} .

EJEMPLO 67

Preparación de d,l-treo-3,4-dihidroxi-1-octino

Una solución de 7,0 g (28 mmol) de d,l-treo-3-hidroxi-4-acetiloxi-1-trimetilsilil-1-octino (ejemplo 66) en 50 ml de metanol se agita a temperatura ambiente durante 24 horas con una solución de 6,3 g (112 mmol) de hidróxido de potasio en 50 ml de agua. La mezcla se extrae dos veces con hexano, se lava con ácido clorhídrico 0,5M, salmuera, y se seca con sulfato de magnesio. Luego de evaporación, se obtiene el compuesto del tema como un aceite amarillo.

IR: neto, 2500 ancho (2-OH), cm^{-1} .

EJEMPLO 68

Preparación de d,l-treo-3,4-isopropilidendioxi-1-octino

De la manera del ejemplo 60, el tratamiento de una solución de d,l-treo-3,4-dihidroxi-1-octino (ejemplo 67) en dimetoxipropano con ácido perclórico al 60%, y destilación fraccionada (12 mm) es productor del compuesto del tema como un aceite incoloro que contiene 15% de d,l-eritro-3,4-isopropilidendioxi-1-octino (ejemplo 60), como una impureza.

IR: neto; 810 (configuración treo).

nmn: δ CDCl_3

TMS; 4,2 (dd, 1, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-$, $J's - 2H_z, 6H_z$), 4,1-3,9 (m, 1, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2,5 (d, 1, $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$, $J = 2H_z$), 1,9-1,2 (m, 14, alquilo), 0,90 (m, 3H, CH_2-CH_3).

EJEMPLO 69

Preparación de d,l-treo-1-iodo-3,4-isopropilidendioxi-trans-1-octeno

De la manera del ejemplo 62, d,l-treo-3,4-isopropiliden-

dioxi-trans-1-octino (ejemplo 68) se trata sucesivamente con disiamilborano, óxido de trimetilamina, iodo, e hidróxido de sodio para proporcionar el compuesto del tema.

EJEMPLO 70

5 Preparación de d,l-eritro-3-tetrahidropirani-
loxi-4-hidroxi-1-
octino

Una hidrólisis alcalina de d,l-eritro-3-tetrahidropirani-
loxi-4-hidroxi-1-trimetilsilil-1-octino (ejemplo 58) mediante el
procedimiento del ejemplo 61 es productora del compuesto del te-
10 ma.

EJEMPLO 71

Preparación de d,l-eritro-3-tetrahidropirani-
loxi-4-metoxi-1-
octino

A una suspensión agitada de 6,0 g (150 mmol) de una dis-
15 persión de aceite al 60% de hidruro de sodio y 96 g de yodometano,
bajo una atmósfera de argón, se agrega 700 ml de tetrahidrofurano
seco.

La mezcla agitada se enfría a -20°C y se agrega gota a go-
ta una solución de 30 g (133 mmol) de d,l-eritro-3-tetrahidropi-
20 raniloxi-4-hidroxi-1-octino (ejemplo 70), seguido por 0,1 ml de
metanol.

La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas,
se agrega 10 ml de metanol, y se evapora.

El residuo se absorbe en éter, se lava tres veces con agua,
25 se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora.

El producto crudo se purifica mediante destilación frac-
cionada para proporcionar 16,3 g de un aceite incoloro, p.eb.
137°-140°C (12 mm).

EJEMPLO 72

Preparación de d,l-eritro-3-tetrahidropirani-4-metoxi-1-iodo-trans-1-octeno

De la manera del ejemplo 62, 1,20 g (5,0 mmol) de d,l-eritro-3-tetrahidropirani-4-metoxi-1-octino (ejemplo 71) se trata sucesivamente con disiamilborano, óxido de trimetilamina, iodo, e hidróxido de sodio. Cromatografía sobre una columna seca de 5 cm x 91 cm de gel de sílice y elusión con cloroformo es productora de 0,80 g (40%) del compuesto del tema como un aceite.

10 $\text{mm: } \delta^{\text{a}} \text{CDCl}_3$

TMS; 7,9-6,1 (m, 2, HC=CH), 4,9-4,6 (2m, 2, C=C-CH, O-CH-O), 4,3-4,0 (m, 1, C=C-CH-CH-CH₂), 3,9-3,0 (m, 6, CH₂-O-CH, OCH₃), 1,8-1,2 (m, 12H, alquilo), 0,9 (m, 3, -CH₃).

EJEMPLO 73

15 Preparación de d,l-eritro-3-hidroxi-4-metoxi-1-iodo-trans-1-octeno

Una solución de 3,10 g (8,24 mmol) de d,l-eritro-3-tetrahidropirani-4-metoxi-1-iodo-trans-1-octeno (ejemplo 72) en 60 ml de ácido acético, 30 ml de tetrahidrofurano, y 15 ml de 20 agua se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Luego se evapora a 70°C bajo elevado vacío (1,0 mm), y tres veces con 40 ml de tolueno para proporcionar el producto crudo como un aceite.

EJEMPLO 74

Preparación de d,l-eritro-3-trimetilsililoxi-4-metoxi-1-
-iodo-trans-1-octeno

A una solución agitada de 3,0 g (10,2 mmol) de d,l-
5 eritro-3-hidroxi-4-metoxi-1-iodo-trans-1-octeno (Ejemplo 73)
en 11,0 ml de dimetilformamida y 1,90 g (26,0 mmol) de imida-
zol enfriada a 0°C se agrega, gota a gota 1,35 g (12,5 mmol)
de trimetilsilil cloruro. La mezcla de reacción se agita cua-
tro horas adicionales a temperatura ambiente. Luego se vierte
10 en una mezcla de 100 ml de hexano y 25 ml. de agua, la fase
orgánica se separa, se lava dos veces con agua, una vez con
una solución de cloruro de sodio saturado, se seca sobre sul-
fato de magnesio, y se evapora. El producto crudo se purifica
mediante destilación fraccionada para proporcionar 2,0 g.

15 de un aceite incoloro, p.eb. 82°-83°C (0,3 mm)

IR: neto; 1602 agudo ($\overset{\text{H}}{\text{C}=\text{C}}$), 840, 750 ancho $\int (\text{CH}_3)_3\text{Si}$, cm^{-1} .

EJEMPLO 75

Preparación de d,l-eritro-1-iodo-3,4-dihidroxi-trans-1-
octeno

20 Una solución de 1,40 g (4,50 mmol) de d,l-eritro-1-
-iodo-3,4-isopropilidendioxi-trans-1-octeno (Ejemplo 62) en
30 ml de ácido acético, 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de
agua se agita y se calienta a 50°C durante 5 horas. Luego se
evapora a 40°C bajo elevado vacío. (1,0 mm), y dos veces más
25 con 50 ml de benceno. Cristalización en 10 ml de cloroformo a

0°C es productiva de 700 mg del producto blanco cristalino del tema.

EJEMPLO 76

Preparación de 1,1-eritro-1-iodo-3,4-bis-trimetilsililo-
vi-trans-1-octeno

5

A una solución agitada de 700 mg (2,40 mmol) de 1,1-
-eritro-1-iodo-3,4-dihidroxi-trans-1-octeno (Ejemplo 75) y
800 mg. (12,0 mmol) de imidazol, en 10 ml de dimetilformamida
seca a 0°C se agrega gota a gota 1,20 g. (11,0 mmol) de tri-
10 metilclorosilano. El baño de hielo se separa, y la mezcla se
agita y se calienta a 50°C durante cinco horas. Luego se en-
fría, se agita con 50 ml de hexano y 50 ml. de agua, la capa
orgánica se separa y se lava con 15 ml. de ácido clorhídrico
0,5M, 15 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio,
15 se seca con sulfato de magnesio, y se evapora. Este producto
crudo se destila fraccionalmente, p.eb. 90°-92°C (0,40 mm)
para proporcionar 250 mg de un aceite incoloro.

EJEMPLO 77

Preparación de 1,1-eritro-3-trimetilsililoxi-4-etoxi-1-
-iodo-trans-1-octeno

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71, etilación
utilizando iodoetano de 1,1-eritro-3-tetrahidropiranoloxi-4-
-hidroxi-1-octino durante un periodo de 22 horas es producto-
ra del correspondiente 1,1-eritro-3-tetrahidropiranoloxi-4-
25 etoxi-1-octino. Este intermediario se convierte en 1,1-eritro-
-3-tetrahidropiranoloxi-4-etoxi-1-iodo-trans-1-octeno cuando

se trata sucesivamente con lisinamiltonano, óxido de trimetil-
 amina, iodo, y solución de hidróxido de sodio según el pro-
 cedimiento del Ejemplo 72. Una hidrólisis ácida mediante el
 método del Ejemplo 18 a d,1-eritro-3-hidroxi-4-etoxi-1-iodo-
 5 trans-1-octeno, seguido por tratamiento con clorotrimetilsila-
 no e imidazol en dimetilformamida utilizando el procedimiento
 del Ejemplo 74, y subsiguiente destilación, es productora
 de el compuesto del tema.

EJEMPLOS 78-82

10 Mediante el método del Ejemplo 50, una reacción de
 1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-oxi-1-propino con n-
 butililitio y tratamiento subsiguiente con los aldehidos
 indicados en la tabla 7, siguiente, provee los d,1-eritro-
 1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-1-alquino
 15 de la tabla.

TABLA 7

Ejemplo	aldehido de Partida	Producto de <u>d,1-eritro-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-1-trimetilsilil-1-alquino</u>
78	<u>n</u> -butanal	<u>d,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-1-heptino</u>
79	<u>n</u> -hexanal	<u>d,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-1-nonino</u>
80	<u>n</u> -heptanal	<u>d,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-1-decino</u>
81	4-metil- <u>n</u> -pentanal	<u>d,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-7-metil-1-octino</u>
82	2- <u>trans-n</u> -pentenal	<u>d,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-5-trans-eno</u>

EJEMPLOS 83-87

Hidrólisis del grupo 3-tetrahidropirani-oxi de los
 d,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-oxi-4-hidroxi-
 -1-alquino indicados en la Tabla 8 siguiente mediante el
 5 método descrito en el Ejemplo 59, seguido por conversión
 del d,1-eritro-1-trimetilsilil-3,4-dihidroxi-1-alquino resul-
 tante al correspondiente d,1-eritro-1-trimetilsilil-3,4-iso-
 propilidendioxi-1-alquino por tratamiento con dimetoxipropano
 en presencia de ácido perclórico mediante el método descrito
 10 en el Ejemplo 60 seguido por desililación del correspondiente
 d,1-eritro-3,4-isopropilidendioxi-1-alquino mediante el pro-
 cedimiento del Ejemplo 61 seguido por tratamiento con disiamil-
 borano, óxido de trimetilamina, iodo, y solución de hidróxido
 de sodio mediante el método descrito en el Ejemplo 62 provee
 15 a productos d,1-eritro-1-iodo-3,4-isopropilidendioxi-trans-
 1-alquino de la Tabla 8, siguiente.

TABLA 8

Ejemplo	d,1-eritro-1-trimetil-si- lil-3-tetrahidropirani- oxi-4-hidroxi-1-alquino de partida del Ejemplo	Producto de d,1-eritro-1-iodo-3,4-isopro- pilidendioxi- <u>trans</u> -1-alquino
83	78	d,1-eritro-1-iodo-3,4-isopropilidendioxi- <u>trans</u> - -1-hepteno
84	79	d,1-eritro-1-iodo-3,4-isopropilidendioxi- <u>trans</u> - -1-noneno
85	80	d,1-eritro-1-iodo-3,4-isopropilidendioxi- <u>trans</u> - -1-deceno
86	81	d,1-eritro-1-iodo-3,4-isopropilidendioxi-7-metil- <u>trans</u> -1-octeno
87	82	d,1-eritro-1-iodo-3,4-isopropilidendioxi- <u>trans</u> , <u>trans</u> -1,5-octadieno

EJEMPLOS 88-92

Acetilación del grupo 4-hidroxi de los 1,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-4-hidroxi-1-alquinos indicados en la Tabla 9 siguiente mediante el método descrito en el Ejemplo 63, seguido por hidrólisis de los 1,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-4-acetilo-1-alquinos a los correspondientes 1,1-eritro-1-trimetilsilil-3-hidroxi-4-acetilo-1-alquinos mediante el método del Ejemplo 65, seguido por epimerización a 1,1-treo-1-trimetilsilil-3-hidroxi-4-acetilo-1-alquinos mediante el método del Ejemplo 66 seguido por hidrólisis mediante el método del Ejemplo 67 para proporcionar 1,1-treo-3,4-dihidroxi-1-alquinos son convertidos en los correspondientes 1,1-treo-3,4-isopropilendioxi-1-alquinos por tratamiento con dimetoxipropano en presencia de ácido perclórico mediante el método descrito en el Ejemplo 68 seguido por tratamiento con disiamilborano, óxido de trimetilamina, iodo, y solución de hidróxido de sodio mediante el método descrito en el Ejemplo 62 para proveer el producto 1,1-treo-3,4-isopropilendioxi-trans-1-alquinos de la Tabla 9 siguiente.

TABLA 9

Ejemplo	<u>d,1-eritro-1-trimetilsilil-3-tetrahidropirani-4-hidroxi-1-alquino</u> de partida del Ejemplo	Producto de <u>d,1-treo-1-iodo-3,4-isopropilendioxi-trans-1-alquino</u>
88	78	<u>d,1-treo-1-iodo-3,4-isopropilendioxi-trans-1-hepteno</u>
89	79	<u>d,1-treo-1-iodo-3,4-isopropilendioxi-trans-noneno</u>
90	80	<u>d,1-treo-1-iodo-3,4-isopropilendioxi-trans-1-deceno</u>
91	81	<u>d,1-treo-1-iodo-3,4-isopropilendioxi-trans-1,7-metil-1-octeno</u>
92	82	<u>d,1-treo-1-iodo-3,4-isopropilendioxi-trans-1,5-trans-1-octadieno</u>

EJEMPLO 93

Preparación de 1-octin-4-ol

Una suspensión de 24,3 g. (1,0 mol) de magnesio en 90 ml de éter seco se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno con 100 mg. de cloruro mercúrico. La reacción se
5 inicia mediante la adición de 2 ml de propargil bromuro y se mantiene mediante la adición gota a gota de una solución 119,5 g. (1,0 mol) de propargil bromuro y 107,7 g. (1,25 mol) de valer-aldehído en 300 ml de éter seco. Mientras la reacción
10 inicial es bastante vigorosa y se mantiene a 30°C solamente por enfriamiento en un baño de hielo puede ser necesario luego calentar la mezcla a temperatura de reflujo después de haberse agregado aproximadamente una tercera parte de la solución de éter de manera de mantener la reacción. Luego de
15 completarse la adición la mezcla de reacción se somete a reflujo hasta que la mayoría del magnesio se ha disuelto (varias horas) y la mezcla de reacción se decanta del exceso de magnesio en 1500 ml de solución de cloruro de amonio helada agitada. La capa de éter se separa y la capa acuosa se extrae
20 tres veces con porciones de 300 ml de éter. El extracto de éter combinado se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. La evaporación del éter bajo vacío deja aproximadamente 115 g. de aceite amarillo, que se destila a 18 mm a través de una columna Vigreux de 15 cm. Se recoge (36 g) la fracción con
25 ebullición a 81°-82°C y los destilados de superior ebullición e inferior ebullición pueden re-destilarse para proporcionar producto adicional. Espectro de absorción de infrarrojo demues-

tra a lo sumo un vestigio de aleão (5,1 μ) y cromatografía de partición gas-líquido demuestra una pureza de aproximadamente 98% para la reacción principal.

EJEMPLOS 94-97

5 Los productos 1-alquin-4-oles de la Tabla 10 siguiente se preparan por tratamiento de los aldehídos indicados en la Tabla 10 con bromuro propargílico de magnesio mediante el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 93.

TABLA 10

Ejemplo	Aldehído de Partida	Producto
10		1-alquin-4-ol
94	<u>n</u> -hexaldehído	1-nonil-4-ol
95	<u>n</u> -heptaldehído	1-decín-4-ol
96	<u>n</u> -butiraldehído	1-heptín-4-ol
97	3- <u>cis</u> -hexenaldehído*	4-hidroxi-6- <u>cis</u> -eno-1-nonino

* M. Winter, Helv. Chim. Acta, 46, 1972 (1963).

EJEMPLO 98

Preparación de 4-trifenilmetoxi-1-octino

una mezcla de 10 g (0,08 moles) de 4-hidroxi-1-octino

15 $\bar{1}$. Crombie y A. G. Jacklin, J. Chem. Soc., 1632 (1957), también Ejemplo 93 $\bar{7}$ y 30,75 g. (0,09 moles) de trifenilmetil bromuro

en 85 ml. de piridina seca se calienta en un baño de vapor durante 2 horas. La mezcla enfriada se trata con agua y se extrae con éter. El extracto se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 2% helado, solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de magnesio, se lleva hasta sequedad. Cromatografía en columna del residuo sobre Florisil proporciona un aceite; λ max 3,01, 4,72 (hidrógeno acetilénico), 6,28, 9,65 y 14,25 μ (grupo trifenilmetoxi).

EJEMPLO 99

10 Preparación de 4-trifenilmetoxi-1-hexino

Una solución agitada de 9,81 g (0,10 moles) de 4-hidroxí-1-hexino y 33,5 g. (0,12 moles) de trifenilmetil cloruro en 100 ml de piridina seca se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla enfriada se trata con agua y se extrae con una mezcla de hexano-éter. El extracto se lava sucesivamente con agua y solución de cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. Cromatografía en columna de residuo sobre Florisil proporciona un aceite, max. 3290 (hidrógeno acetilénico), 1600, 1030 y 705 cm^{-1} (grupo trifenilmetoxi).

EJEMPLO 100-106

Los 1-alquinos trifenilmetoxi sustituidos indicados en la Tabla 11 siguientes se preparan mediante el método del Ejemplo 98 a partir de trifenilmetil bromuro y los correspondientes 1-alquinos hidroxí sustituidos, sobre los cuales se proveen en la Tabla apropiadas referencias bibliográficas.

TABLA 11

Ejemplo	Referencia al 1-alquino hidroxilado sustituido de partida	Producto 1-alquino trifenilmetoxilado sustituido
100	Referencia 1	4-trifenilmetoxi- -1-pentino
101	Referencia 1 (Ejemplo 96)	4-trifenilmetoxi- -1-heptino
102	Referencia 1	4-trifenilmetoxi- -5-metil-1-hexino
103	Referencia 2 (Ejemplo 94)	4-trifenilmetoxi- -1-nonino
104	Referencia 3 (Ejemplo 95)	4-trifenilmetoxi- -1-decino
105	Referencia 4	4-trifenilmetoxi- -5-etil-1-heptino
106	Ejemplo 97	4-trifenilmetoxi- -6-cis-eno-1-nonino

Referencias:

1. G. Fontaine, y otros., Bull. Soc. Chem. Francia, 1447 (1963).
2. S. Abe y K. Sato, Bull. Soc. Chem. Japón 29, 88 (1956); Chem. Abstr., 50, 13737 (1956).
3. L. Crombie y A. G. Jacklin, J. Chem. Soc., 1622 (1957);
4. Nobuharra, Akio, Chem. Abstr., 70, 3219 (1969).

EJEMPLO 107

Preparación de 1-iodo-4-trifenilmetoxi-trans-1-octeno

10 A una suspensión agitada de 1,78 g. (0,074 mol) de borohidruro de sodio en 200 ml de glicme seco a -5°C bajo nitrógeno se agrega 15,8 g (0,22 mol) de 2-metil-2-buteno y 16,2 g. (0,11 mol) de eterato de trifluoruro de boro, y la mezcla se agita durante 2 horas entre -5°C a 0°C. Se agrega a la solución fría durante 5-10 minutos una solución de 37,5 g (0,10 mol) de 4-tritiloxi-1-octino (Ejemplo 98) en 50 ml de glicme, y la solución se deja calentar a 20°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se agregan en 5 minutos 30 g (0,4 mol) de N-óxido de trimetilamina seco. Al eliminar el baño de enfriamiento la temperatura se eleva a 40°C y la mezcla se mantiene entre 30-40°C durante 1,5 horas. La suspensión se vierte rápidamente en un litro de solución de hidróxido de sodio al 15% helada con buena agitación y se agrega inmediatamente una solución de 80 g de iodo en 200 ml de tetrahidrofurano. La agitación se continua durante 30 minutos en enfriamiento adicional y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con tres porciones de 200 ml de éter y las capas orgánicas combinadas

15

20

25

se lavan sucesivamente con agua, solución de tiosulfato de sodio al 5% y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para proporcionar 50 g de aceite amarillo. El grueso del aceite se disuelve en hexano, y luego de decantación del sólido gomoso la solución de hexano se percola a través de una columna con un diámetro de 5,1 cm de 1500 g de alúmina con hexano adicional. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran hasta un aceite amarillo pálido, (33 g) que tiene características de espectros de r.m.n. y infrarrojo del producto deseado.

EJEMPLOS 108-114

El tratamiento de los 1-alcino trifenilmetoxi sustituidos indicados en la Tabla 12 siguiente con disiamilborano, preparado in situ a partir de 2-metil-2-buteno, trifluoruro de boro y borohidruro de sodio, seguido por N-óxido de trimetilamina, y luego hidróxido de sodio y yodo - todo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 107 precedente proporciona los productos 1-iodo-1-trans-alcenos trifenilmetoxi sustituidos de la Tabla.

TAELA 12

Ejemplo	1-Alquino metoxi sustituido de Partida del Ejemplo	Producto 1-Iodo-trifenilmetoxi-sustituido-1-trans- <u>alqueno</u>
108	99	1-iodo-4-trifenilmetoxi-1-trans- <u>hexeno</u>
109	100	1-iodo-4-trifenilmetoxi-1-trans- <u>penteno</u>
110	101	1-iodo-4-trifenilmetoxi-1-trans- <u>hepteno</u>
111	102	1-iodo-4-trifenilmetoxi-5-metil-1-trans- <u>hexeno</u>
112	103	1-iodo-4-trifenilmetoxi-1-trans- <u>noneno</u>
113	104	1-iodo-4-trifenilmetoxi-1-trans- <u>deceno</u>
114	106	1-iodo-4-trifenilmetoxi-1-trans-6-cis- <u>nonadieno</u>

EJEMPLOS 115-124a

Los aldehidos o cetonas de partida de la Tabla 13 siguiente se convierten en los productos 1-alquin-4-oles de

la Tabla mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 93.

TABLA 13

Ejemplo	Aldehído o Cetona de Partida	Producto 1-alquino-4-ol
115	2-octanon ^o	4-metil-4-hidroxi-1-decino
116	<u>trans</u> -2-hexenal	4-hidroxi-5- <u>trans</u> -nonen-1-ino
117	2,2-dimetilhexanal	5,5-dimetil-4-hidroxi-1-nonino
118	z-heptanona	4-metil-4-hidroxi-1-nonino
119	2,2-dimetilpentanal	5,5-dimetil-4-hidroxi-1-octino
120	2-metilpentanal	5-metil-4-hidroxi-1-octino
121	2-metilhexanal	5-metil-4-hidroxi-1-nonino
122	2-hexanona	4-hidroxi-4-metil-1-octino
123	<u>trans</u> -3-hexen-2-ona ^a	4-hidroxi-4-metil-5- <u>trans</u> - -octen-1-ino
124	<u>trans</u> -2-pentenal ^b	4-hidroxi-5- <u>trans</u> -octen-1-ino
124a	<u>trans</u> -2-heptenal ^b	4-hidroxi-5- <u>trans</u> -decen-1-ino

^aG. Sturtz, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 2477.

^bR. I. Hoaglin y D. M. Hirsh, U.S. 2,628,257; Chem. Abstr., 48, 1423e (1954)

EJEMPLO 125

Preparación de 4-metil-4-trimetilsililoxi-1-octino

A una solución agitada de 75,4 g. (0,537 moles) de 4-hidroxi-4-metil-1-octino (Ejemplo 122), 104,9 g. (1,54 moles) de imilazol, y 325 ml. de dimetilformamida se agrega 65,2 g (0,60 moles) de clorotrimetilsilano. Luego de reposar durante la noche la mezcla se vierte en 800 ml de hexano. La mezcla se lava a fondo con agua seguido con solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La solución se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora para proporcionar un líquido, espectro de r.m.f. δ 1,26 (singlete, 3, CH_3), 1,92 (triplete, 1, HC), 2,30 (doblete, 2, CH_2).

EJEMPLO 126-129a

Los 1-alquin-4-oles de la Tabla 14 se convierten en los productos trimetilsilil éteres de la Tabla por tratamiento con clorotrimetilsilanos de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 125.

TABLA 14

EJEMPLO	1-alquin-4-ol de partida	Producto trimetilsilil éter
126	5,5-dimetil-4-hidroxi-1-nonino (Ej. 117)	5,5-dimetil-4-trimetilsililoxi-1-nonino
127	4-metil-4-hidroxi-1-nonino (Ej. 118)	4-metil-4-trimetilsililoxi-1-nonino
128	5,5-dimetil-4-hidroxi-1-octino (Ej. 119)	5,5-dimetil-4-trimetilsililoxi-1-octino
129	4-hidroxi-4-metil-5-trans-octen-1-ino (Ej. 123)	4-metil-4-trimetilsililoxi-5-trans-octen-1-ino
129a	4-hidroxi-4-metil-1-decino (Ej. 124a)	4-metil-4-trimetilsililoxi-1-decino

EJEMPLO 130

Preparación de 1-iodo-4-hidroxi-4-metil-trans-1-octeno

A una solución agitada de 400 ml de 0,5 M de bis-(3-
5 metil-2-butil)borano en glime, preparada a partir de borohi-
druro de sodio, 2-metil-2-buteno, y eterato de trifluoruro
de boro como en el Ejemplo 107, se agrega 63,7 g. (0,30 moles)
de 4-metil-4-trimetilsililoxi-1-octino (Ejemplo 125) a -10°C.
La solución se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas,
se enfría a -10°C, y se trata durante 30 minutos con 158 g.
10 (2,1 moles) de óxido de trimetilamina sólido con enfriamien-
to. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas
y luego se vierte en una solución helada agitada de hidróxi-
do de sodio acuoso al 15%; la mezcla agitada se trata inmedia-
tamente con una solución de 426 g. (1,68 moles) de iodo en
15 1100 ml de tetrahidrofurano. Luego de 4 horas la mezcla se
extrae con éter. El extracto se lava sucesivamente con agua, tio-
sulfato de sodio acuoso, y salmuera y se seca sobre sulfato
de magnesio. El extracto se concentra, y el residuo se somete
a cromatografía sobre gel de sílice con hexano para proveer
20 un aceite, r.m.p. (CDCl_3): δ 1,18 (singlete grupo $4-\text{CH}_3$).

EJEMPLOS 131-134a

Los 4-trimetilsililoxi-1-alcinos de la Tabla 15 se
convierten los 4-hidroxi-1-iodo-trans-1-octenos de la tabla
mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 130.

TABLA 15

Ejemplo	4-trimetilsililoxi-1-octino de partida del Ejemplo	Producto 4-Hidroxi-1-iodo- <u>trans</u> -1-octeno	
5	131	126	1-iodo-5,5-dimetil-4-hidroxi- <u>trans</u> -1-noneno
	132	127	1-iodo-4-metil-4-hidroxi- <u>trans</u> -1-noneno
	133	128	1- iodo -5,5-dimetil-4-hidroxi- <u>trans</u> -1-octeno
10	134	129	1-iodo-4-metil-4-hidroxi- <u>trans</u> , <u>trans</u> -1,5-octedieno
	134a	129a	1-iodo-4-metil-4-hidroxi- <u>trans</u> -1-deceno

EJEMPLO 135

15 Preparación de 1-iodo-4-metil-4-trimetilsililoxi-trans-1-
-octeno

A una mezcla agitada de 24,5 g (55,6 mmoles) de 1-iodo-4-hidroxi-4-metil-trans-1-octeno (Ejemplo 130), 13,6 g (200 mmoles) de imidazol, y 75 ml. de dimetilformamida se agregan 10,9 g (100 mmoles) de clorotrimetilsilano. Luego de reposar durante la noche la mezcla se vierte en 250 ml. de hexano. La mezcla se lava con agua a fondo seguido por salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. Luego de eliminar el solvente, el

producto se destila para proporcionar un líquido incoloro;
p.eb. 67,5°-68°C (0,07 mm).

EJEMPLOS 136-139b

Los 1-iodo-4-hidroxi-trans-1-alquenos de la Tabla 16 se
5 convierten en los productos trimetilsilil éteres de acuerdo con
el procedimiento descrito en el Ejemplo 135.

TABLA 16

10	Ejemplo	1-Iodo-4-hidroxi- <u>trans</u> -1-alqueno de partida del Ejemplo	Producto Trimetilsilil Eter
	136	131	1-iodo-5,5-dimetil-4- -trimetilsililoxi- <u>trans</u> - -noneno
15	137	132	1-iodo-4-metil-4-tri- metilsililoxi- <u>trans</u> -1- -noneno
	138	133	1-iodo-5,5-dimetil-4- -trimetilsililoxi- <u>trans</u> - -1-octeno
20	139	134	1-iodo-4-metil-4-tri- metilsililoxi- <u>trans</u> - <u>trans</u> -1,5-octadieno
	139a	134a	1-iodo-4-metil-4-tri- metilsililoxi- <u>trans</u> -1- -deceno
	139b	134b	1-iodo-4-metil-4-tri- metilsililoxi- <u>trans</u> -1- -deceno

EJEMPLO 140

Preparación de 4-benzoiloxi-1-octino

A una solución agitada de 63 g (0,50 moles) de 1-octin-4-ol (Ejemplo 93) en 500 ml de piridina se agrega
5 77 g (0,55 moles) de benzoil cloruro. Luego de agitar durante 1,5 horas la mezcla se trata con 10 ml de agua, se deja reposar durante 15 minutos, y se concentra. Una solución de residuo de éter se lava sucesivamente con ácido clorhídrico helado, agua, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La solución se seca sobre sulfato de magnesio, se
10 filtra a través de celite, y se concentra para proporcionar un aceite, ν max. 3240 (acetileno terminal) y 1730 cm^{-1} (grupo benciloxi).

EJEMPLO 141

15 Hidrólisis Estereoselectiva de 4-benzoiloxi-1-octino
racémico mediante Rhizopus arrhizus

Una placa de agar de R. arrhizus (MUMF 1638) se utiliza para inocular siete matraces de agitación (Erlenmeyer de 250 ml). Cada frasco contiene 50 ml. de un medio que
20 consiste en 2% de Edamina, 2% de glucosa, y 0,72% de licor macerado de maíz en agua con pH regulado a 7,0. Se incuban un total de 14 de dichos matraces en un agitador rotativo a 28°C. Luego de 72 horas de incubación, se agrega a cada matriz 50 mg de 4-benzoiloxi-1-octino (Ejemplo 135) en
25 0,1 ml. de acetona. Luego de 28 horas los matraces se cosechan y se elaboran por extracción de la masa total con un volumen igual de cloroformo. Los extractos combinados se se-

can sobre sulfato de magnesio y se concentran. El aceite resultante se cromatografía en una columna de gel de sílice con hexano progresivamente enriquecida con acetato de etilo.

De las fracciones 3-6 se obtiene 150 mg de aceite
5 incoloro, idéntico a 4-benzoiloxi-1-octino, $\int \frac{\alpha}{D}^{25} = 5 \pm 1,0^\circ$
(C=0,91, acetato de etilo). Este compuesto tiene la configuración (S).

De las fracciones 13-20 se obtiene 75 mg. de aceite
10 incoloro, idéntico a 4-hidroxi-1-octino, $\int \frac{\alpha}{D}^{25} = -17 \pm 1,0^\circ$
(C=0,77, acetato de etilo). Esta compuesto tiene la configuración (R).

La cepa de R. arrhizus utilizada en este experimento era un hongo superior que crece uniformemente en una variedad de medios artificiales a 20°-25°C. En este estudio de los
15 aspectos taxonómicos de cultivo, se inocularon y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 días platillos Petri, de ágares de patata-dextrosa, extracto de malta, y harina de maíz. Las observaciones de las características culturales y farmacológicas se registran en la descripción siguiente.

20 Colonias sobre platillos Petri de agar de patata-dextrosa se desarrollan rápidamente, cubriendo la superficie del agar en 3-5 días y produciendo una masa espesa suelta de micelio grisáceo. La superficie de la colonia se caracteriza por esporangios negros abundantes. La colonia se vuelve
25 blanca grisácea. Las colonias sobre el agar de extracto de malta crecen rápidamente, cubriendo la superficie del agar en 3-5 días. Una mata de micelios espesa, amarillo grisácea.

La superficie de la colonia se vuelve negro parduzco por las masas de esporangios. La colonia se vuelve amarillenta. Las colonias en agar de harina de maíz son muy finas, blancuzcas; se distribuyen a través de la superficie del agar. Los cultivos son transparentes con la producción de relativamente pocos esporangios. La visibilidad de micromorfología es buena en este medio. Rizoides producidos escasamente a lo largo de hifas estoloníferas. Generalmente surgen dos o tres esporangios-foros de los rizoides. Las paredes de los esporangiosforos son de castaño oliva, de un ancho de 14,0-20,0 μm en la base, ahusados escasamente en el ápice; 0,5-1,5 mm de longitud, los esporangiosforos terminan en esporangios esféricos, de 130-225 μm de diámetro. Columnillas hemiesféricas de 3-50 μm de alto por 50-70 μm de ancho. Los esporos son parduzcos cuando están maduros, de 6,0-8,5 μm x 4,5-6,0 μm . Las paredes de los esporos conspicuamente marcadas por estriaciones longitudinales.

EJEMPLO 142

Preparación de (S)-4-hidroxi-1-octino

Una solución de 1,15 g (5,0 mmoles) de (S)-4-benzoil-oxi-1-octino (Ejemplo 141) y 1,40 g (25 mmoles) de hidróxido de potasio en 50 ml. de metanol-agua 10;1 se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. El grueso del metanol se evapora a temperatura ambiente, y la mezcla se extrae con éter. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora para proporcionar un aceite incoloro, idéntico a 4-hidroxi-1-octino $\alpha_D^{25} = +17 \pm 1,0^\circ$ (C=0,77, acetato de etilo). Este compuesto tiene la configuración

(S).

EJEMPLOS 143-148a

Los 1-alquin-4-oles de partida de la Tabla 17 siguiente se convierten en los 1-alquinos trifenilmetoxi sustituidos mediante el método del Ejemplo 98.

TABLA 17

Ejemplo	1-Alquin-4-ol de partida del Ejemplo	Producto 1-alquino trifenilmetoxi sustituido
10	143	4-trifenilmetoxi-5- <u>-trans-</u> nonen-1-ino
	144	5-metil-4-trifenilmetoxi-1-octino
15	145	5-metil-4-trifenilmetoxi-1-nonino
	146	4-trifenilmetoxi-5- <u>-trans-</u> octen-1-ino
20	147	(R)-4-trifenilmetoxi-1-octino
	148	(S)-4-trifenilmetoxi-1-octino
	148a	4-trifenilmetoxi-5- <u>-trans-</u> decen-1-ino

EJEMPLOS 149-154a

Los productos 1-iodo-1-trans-alquenos trifenilmetoxi-
sustituidos de la Tabla 18 siguiente se preparan a partir
de los 1-alquinos trifenilmetoxi sustituidos de partida de
5 la Tabla mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo
107.

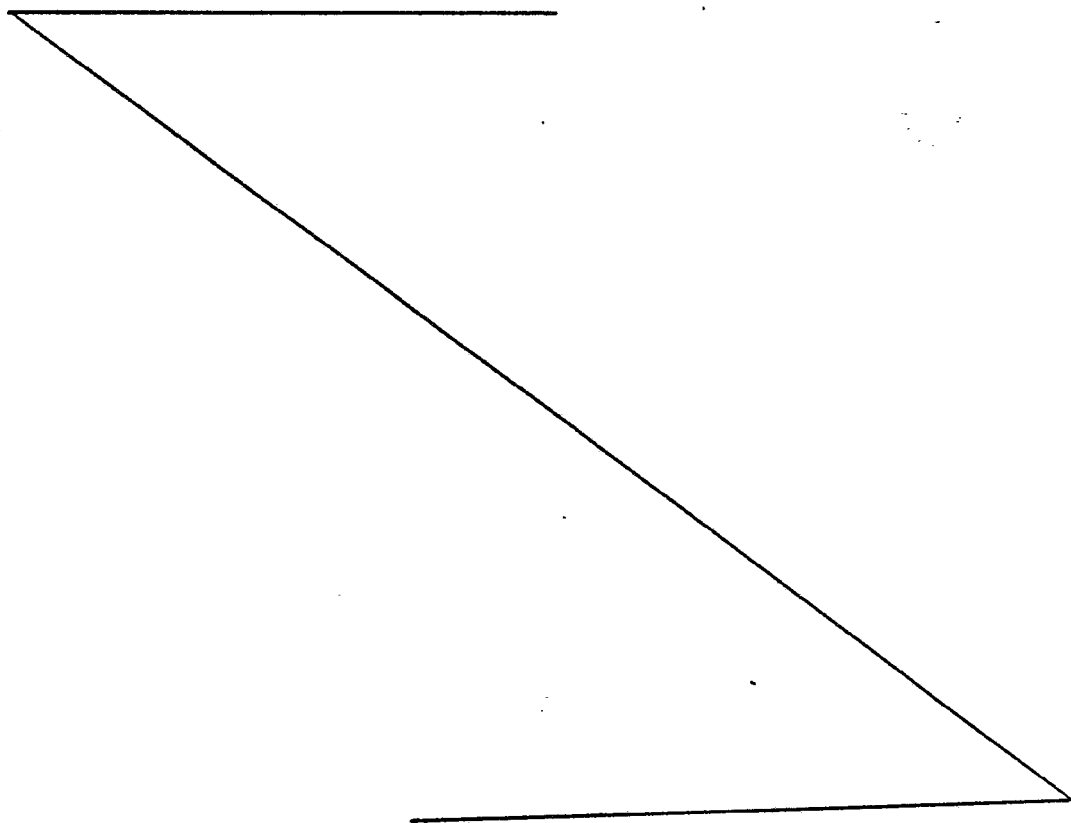
TABLA 18

Ejemplo	1-alquino trifenilmetoxi sustituido de partida del Ejemplo	Producto de 1-iodo- <u>trans</u> -1-alquino trifenilmetoxi sustituido
149	143	1-iodo-4-tri fenilmetoxi- <u>trans</u> , <u>trans</u> - 1,5-nonadieno
150	144	1-iodo-5-metil-4-trifenilmetoxi- trans-1-octeno
151	145	1-iodo-5-metil-4-trifenilmetoxi- <u>trans</u> -1-noneno
152	146	1-iodo-4-tri fenilmetoxi- <u>trans</u> , <u>trans</u> - 1,5-octadieno
153	147	(R)-1-iodo-4-tri fenilmetoxi-1- <u>trans</u> - octeno
154	148	(S)-1-iodo-4-tri fenilmetoxi-1- <u>trans</u> - octeno
154A	148a	1-iodo-4-tri fenilmetoxi-1- <u>trans</u> , <u>trans</u> - 1,5-decadieno

EJEMPLO 154B

Preparación de 4-Trimetilsiloxil-1-octino

A una solución enfriada de 166 g de 4-hidroxi-1-octino
[Prostaglandinas, 10, 289 (1975)]7, y 240 g de imidazol
5 en un litro de dimetilformamida se agrega gota a gota
202 g de cloro-trimetilsilano. La mezcla se deja reposar a
temperatura ambiente durante 2 a 3 días. La mezcla se di-
vide con agua y hexano. La capa de hexano se lava con sal-
muera, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra.
10 Una destilación del residuo proporciona un líquido incolo-
ro p.eb. 38° (0,2 mm).



EJEMPLO 154C

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

A una solución agitada de 0,20 moles de bis-(3-metil-2-
-butil) borano recién preparado en 300 ml. de tetrahidrofura-
5 no a 0°-5°C se agrega gota a gota a 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 varias ho-
10 ras a 25°-40°C y luego se vierte en 2 litros de hidróxido de
sodio al 15%. La mezcla resultante se trata inmediatamente con
una solución de 140g de iodo en 300 ml. de tetrahidrofurano.
Luego de 0,5 hora la fase orgánica se separa y el gas acuoso
se extrae con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan
15 con agua, solución de tiosulfato de sodio, y sal muera; se
seca sobre sulfato de magnesio; y se concentra para proporcio-
nar un aceite, espectro de ν_{mp} (CDCl_3): 6,2 (d, ICH=) y 6,7 (quin-
tuplete, =CH-).

EJEMPLO 154D-E

20 Preparación de 4-Hidroxi-1-Iodo-trans-1-octano

Una porción de 23 g. de 1-iodo-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. Luego
de ocurrir la solución, se agrega tolueno y la mezcla se eva-
25 pora. El aceite resultante se cromatografía sobre gel de síli-
ce con hexano progresivamente enriquecido en benceno seguido
por acetona para proporcionar 16g de un aceite, espectro de

rmp (CDCl) : 3,69 (m, CHOH) y 2,3 (s, OH).

EJEMPLO 154F

Preparación de 4-Oxo-1-iodo-trans-1-octeno

5 A una suspensión agitada de 6.15g. de clorocromato de
piridinio (Tetrahedron Letters, 1975, 2647) en 20 ml de clo-
ruro de metileno se agrega 450 mg. de acetato de sodio. Lue-
go de 5 minutos, se agrega en una porción una solución de
3,64 g. de 4-hidroxi-1-iodo trans-1-octano en 15 ml de cloru-
ro de metileno. La mezcla oscura se agita a temperatura am-
10 biente durante 75 minutos, se diluye con 50 ml. de éter y se
decanta. El iodo sólido se lava repetidamente con éter y se
decanta. Las soluciones combinadas se percolan a través de
Florisol. La solución se concentra para proporcionar un líqui-
do anaranjado, espectro de RMP (CDCl₂):3,20 (d, j= 7cps, = CH-
15 CH₂CO).

EJEMPLO 154G

Preparación de 4-Hidroxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-octeno

20 A una solución agitada de propinil litio a -25° se agre-
ga una solución de 4-oxo-1-iodo-trans-1-octano en tetrahidro-
furano. Luego de la adición, la solución se agita entre -20°
y -15°C durante 30 minutos. La reacción se enfría rápidamen-
te con una mezcla de hexano y hielo. La fase acuosa se sepa-
ra y se extrae con hexano adicional. Los extractos de hexano
combinados se lavan sucesivamente con agua y sal muera. La so-
25 lución se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El
residuo se sonete a cromatografía en columna sobre gel de sí-
lice con tolueno para proveer el producto como un aceite.

EJEMPLO 154H

Preparación de 4-Hidroxi-4(1-propinil)-1-iodo-trans-1-deceno

El tratamiento de 4-hidroxi-1-deceno (U.S. Pat. 3.950.406) mediante los procedimientos de los ejemplos 154B, 154C, 154D, 154F y 154G es productor del compuesto de iodo-deceno.

EJEMPLO 154I-154J

El tratamiento de los iodoalquenos de la tabla 4 con clorotrimetilsilano mediante el procedimiento del ejemplo 210H anterior es productor del trimetilsililéter de la tabla

TABLA 18A

Ejemplo	Alqueno de Partida	Producto Sililéter
154I	154G	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-octeno
154J	154H	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-deceno

EJEMPLO 155

Preparación de etil-p-fluorfenoxi-acetato

A una solución agitada de 50 g (0,29 moles) de ácido p-fluorfenoxi acético en un litro de etanol absoluto se agrega 10 ml de ácido sulfúrico. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se evapora bajo vacío. Luego se vierte en 300 g de hielo, se extrae 2 veces con 500 ml. de éter, se lava 2 veces con 250 ml. de una solución saturada de bicarbonato de sodio, 100 ml. de solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de

magnesio, se filtra y se evapora bajo vacío proporcionando 58 g de un aceite. Este se cristaliza en 50 ml de hexano a -25°C para proporcionar 55 g (90%) del producto del tema como cristales incoloros, p.f. $32^{\circ}=33^{\circ}\text{C}$.

5

Ejemplo 156

Preparación de p-fluorfenoxi acetaldehido

A una solución agitada de 1,98 g (10 mmoles) de etil-p-fluorfenoxi-acetato (Ejemplo 155) en 15 ml de tolueno seco, enfriado a -78°C , bajo argón, se agrega, gota a gota en 30 minutos, 8 ml de una solución 1,4M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (11 mmoles). La mezcla se agita durante dos horas a -78°C , se agrega 1 ml de metanol, seguido por 5 ml de agua, gota a gota. El gel formado se filtra a través de Celite y se lava con 100 ml de éter, en porciones. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con 25 ml de solución de salmuera saturada, se seca con sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora. El aceite obtenido se destila a $71^{\circ}-73^{\circ}\text{C}$ (0,1 mm) para proporcionar 600 mg (45%) del producto del tema, como un líquido incoloro.

10

15

Ejemplo 157

Preparación de 3-hidroxi-4-p-fluorfenoxi-1-butino

Gas acetileno, secado haciéndolo pasar a través de una trampa que contiene ácido sulfúrico, se burbujea a un régimen moderado, a través de 5 ml de tetrahidrofurano agitado vigorosamente, durante 15 minutos. A esta solución acetilénica, luego se agrega gota a gota, con pasaje continuo de acetileno, 3,5 ml de una solución 2.4M de cloruro de n-butilmagnesio en tetrahidrofurano (8,4 mmoles) durante 45 minutos. La mezcla se agita 15 minutos adicionales, y se agrega gota a gota en 15 minutos una solución de 580 mg (3,9 mmoles) de p-fluorfenoxi acetaldehido

25

(Ejemplo 156). Esta solución se agita durante dos horas, más, con pasaje de acetileno, se vierte en 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae dos veces con 50 ml de éter, se lava con 10 ml de solución de cloruro de amonio, se seca con sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora. El producto del tema crudo se purifica por sublimación a 75°C (0,1 mm) durante 5 horas para proporcionar 330 mg (48%) de cristales blancos, p.f. 46°-47°C.

Ejemplo 158

10 Preparación de 4-p-fluorfenoxi-3-trimetilsililoxi-1-butino

A una solución a 0°C de 10 g (55 mmoles) de 3-hidroxi-4-p-fluorfenoxi-1-butino (Ejemplo 157) en 75 ml de dimetilformamida seca y 88 g (130 mmoles) de imidazol se agrega gota a gota, con agitación, 7,5 g (68 mmoles) de cloro-trimetilsilano. La mezcla, mientras está bajo una atmósfera de argón, se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se vierte en 150 ml de hexano y 100 ml de agua helada. La fase orgánica se separa, se lava con 50 ml de solución de salmuera, se seca con sulfato de magnesio, y se evapora bajo vacío. Este producto crudo se destila bajo vacío a 0,1 mm (p.eb. 73°-75°C), para proporcionar 12,2 g (91%) del compuesto del tema como un líquido oleoso incoloro.

Ejemplo 159

25 Preparación de 1-tri-n-butilestanil-4-p-fluorfenoxi-3-trimetilsililoxi-trans-1-buteno

Una mezcla de 2,52 g (10 mmoles) de 3-trimetilsililoxi-4-p-fluorfenoxi-1-butino (Ejemplo 158), 2,91 g (10 mmoles) de hidruro de tri-n-butil-estaño, y 10 mg de azobisisobutironitrilo se calienta, bajo una atmósfera de argón, con agitación, durante

dos horas a 140°C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se destila fraccionadamente a 180°-185°C (0,05 mm) para proporcionar 4,6 g (85%) del producto del tema como un líquido incoloro.

5

Ejemplos 160-162

Los productos ésteres de la Tabla 19 siguiente se obtiene mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 155.

Tabla 19

10	Ejemplo	Acido ariloxi de Partida	Producto ariloxi etil éster
	160	ácido <u>m</u> -clorfenoxi acético	etil- <u>m</u> -clorfenoxi-acetato
	161	ácido 3,4-diclorofenoxiacético	etil-3,4-diclorofenoxiacetato
15	162	ácido fenoxiacético	etil fenoxiacetato

Ejemplo 163

Preparación de etil-m-trifluoroetilfenoxi-acetato

Una mezcla de 100 g (0,618 mol) de α, α, α -trifluoro-m-cresol, 106 g (0,632 mol) de etil bromacetato, 87,5 g (632 mol) de carbonato de potasio, y 1500 ml de acetona se agita a reflujo durante 4 horas, y a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se filtra, se evapora bajo vacío en un evaporador rotativo a 45°C y a 85°C (0,1 mm) para eliminar el exceso de bromacetato de etilo. La mezcla de reacción se absorbe en 500 ml de éter, se lava tres veces con 100 ml cada vez de carbonato de potasio 0,1 M, una vez con 100 ml de agua, 100 ml de ácido clorhídrico 0,01M y 100 ml de agua. Luego se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, proporcionando 142 g del producto crudo. Este se

destila fraccionadamente a 73°-75°C (0,1 mm) para proporcionar 124 g del producto del tema purificado como un líquido incoloro.

Ejemplo 164-166

5 Los productos ésteres de la Tabla 20 se obtienen tratando los fenoles de partida con bromoacetato de etilo mediante el procedimiento del Ejemplo 162.

Tabla 20

Ejemplo	Fenol de partida	producto éster
164	p-bromofenol	etil p-bromofenoxi-acetato
165	4-t-butilfenol	etil 4-butilfenoxi-acetato
166	p-metoxifenol	ácido p-metoxifenoxi-acético

Ejemplos 167-173

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 156, los ésteres de partida de la Tabla 21 se tratan con hidruro de diisobutilaluminio para proveer los productos aldehídos de la tabla.

Tabla 21

Ejemplo	Ester de partida	Producto aldehído
167	163	m-trifluorometilfenoxi acetaldehído
168	164	p-bromofenoxiacetaldehído
169	165	4-t-butilfenoxi acetaldehído
170	166	p-metoxifenoxi acetaldehído
171	160	m-clorofenoxi acetaldehído

Tabla 21 (Continuación)

Ejemplo	Ester de Partida	Producto aldehido
172	161	3,4-diclorofenoxi acetaldehico
5 173	162	fenoxiacetaldehico

Ejemplos 174-180d

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 156, el tratamiento del aldehido de partida de la Tabla 22 con cloruro acetilénico de magnesio provee los productos alquinos de la Tabla 22.

10

Tabla 22

Ejemplo	Aldehido de Partida	Producto ariloxi alquino
174	167	3-hidroxi-4- <u>m</u> -trifluormetil-fenoxi
15 175	168	3-hidroxi-4- <u>p</u> -bromofenoxi-1-butino
176	169	3-hidroxi-4- <u>t</u> -butilfenoxi-1-butino
177	170	3-hidroxi-4- <u>p</u> -metoxifenoxi-1-butino
20 178	171	3-hidroxi-4- <u>m</u> -clorofenoxi-1-butino
179	172	3-hidroxi-4-(3,4-diclorofenoxi)-1-butino
180	173	3-hidroxi-4-fenoxi-1-butino
18a	a	3-hidroxi-5-fenil-1-pentino
25 180b	b	3-hidroxi-5-(<u>p</u> -clorofenil)-1-pentino

Tabla 22 (Continuación)

Ejemplo	Aldehído de Partida	Producto ariloxi alquino
5 180c	c	3-hidroxi-5-(p-metoxifenil)-1-pentino
180d	d	3-hidroxi-5-(m-trifluorometilfenil)-1-pentino

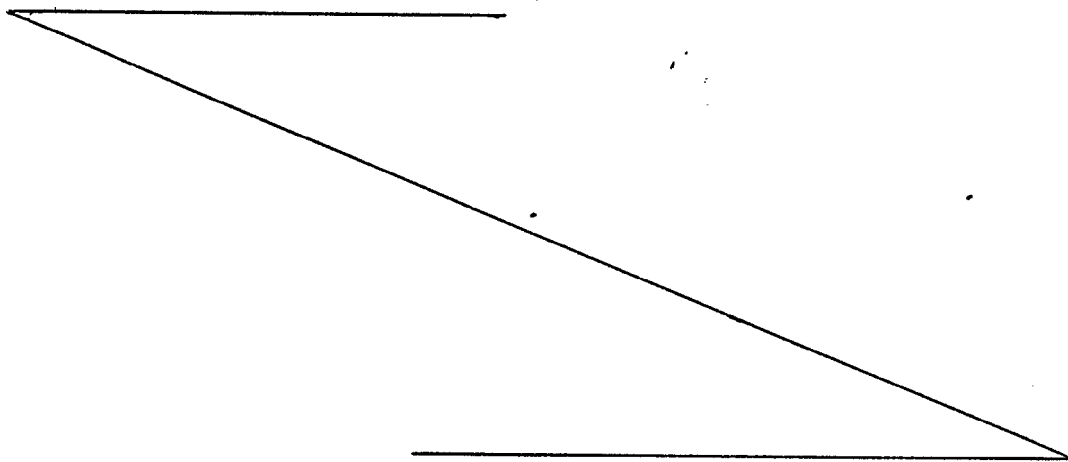
- 10 a. hidrocinamaldehído¹
b. p-clorohidrocinamaldehído¹
c. p-metoxihidrocinamaldehído¹
d. m-trifluorometilhidrocinamaldehído²

1) Billman, y otros, Synthetic Communications, 1, 127-131 (1971).

2) Lednicer, Journ. Med. Chem., 11, 1258 (1968).

15 Ejemplos 180e-186e

El tratamiento de los alquinos de partida de la Tabla 23 mediante el procedimiento del Ejemplo 159 provee los productos (E) 1-tri-n-butilestaño-1-alquino de la tabla.



Ejemplo	Alquino de partida	Producto de (E)-1-tri-n-butyltestaño-1-alquino
180e	174	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-4-m-trifluormetilfenoxi-1-buteno
181	175	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-4-p-bromofenoxi-1-buteno
182	176	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-4-t-butilfenoxi-1-buteno
183	177	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-4-p-metoxifenoxi-1-buteno
184	178	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-4-m-clorofenoxi-1-buteno
185	179	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-3,4-diclorofenoxi-1-buteno
186	180	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-4-fenoxi-1-buteno
186a	48	(E)-1-tri-n-butylestanil-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi(2)-6-octadieno
186b	180a	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-5-fenil-1-penteno
186c	180b	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-5-(p-clorofenil)-1-penteno
186d	180c	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-5-(p-metoxifenil)-1-penteno
186e	180d	(E)-1-tri-n-butylestanil-3-trimetilsililoxi-5-(m-trifluormetilfenil)-1-penteno

EJEMPLO 187

Preparación de 1-cloro-1-octen-3-ona

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento de Price y Pappalardo [C. C. Price and J. A. Pappalardo, Org. Syn, 32, 27 (1952)] a partir de hexanoil cloruro, acetileno, y cloruro de aluminio con un rendimiento de 94%, p.eb. 51°-52°C (0,1 mm); λ_{max} 1680, 1595, 941 cm^{-1} .

EJEMPLO 188

Preparación de 1-iodo-1-octen-3-ona

Una mezcla de 25 g (0,16 moles) de 1-cloro-1-octen-3-ona (Ejemplo 187) y 35 g (0,23 moles) de yoduro de sodio en 200 ml de acetona como reactivo se agita a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtra y el licor madre se lleva hasta sequedad. El aceite residual se disuelve en benceno y la solución se lava con solución de tiosulfato de sodio al 5%, solución de cloruro de sodio saturada, se seca y se lleva hasta sequedad. El aceite residual se cristaliza en hexano para proporcionar 26 g de un sólido blanco, p.f. 35°-37°C λ_{max} 1670, 950 cm^{-1} .

EJEMPLO 189

Preparación de 3-hidroxi-1-iodo-3-metil-1-octano

A una solución Grignard preparada con 1,05 g (0,41 moles) de magnesio y 6,2 g (0,435 moles) de metil yoduro en 30 ml de éter seco bajo argón se agrega gota a gota 10 g de 1-iodo-1-octen-3-ona (Ejemplo 183) en 45 ml de éter. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de agregarse 75 ml de cloruro de amonio saturado la ca-

pa de éter se separa y la capa acuosa se extrae varias veces con éter. Los extractos de éter combinados se lavan sucesivamente con cloruro de amonio y agua, se seca y se lleva hasta sequedad para proporcionar 9,24 g de un producto como un aceite; λ max 2,89, 3,23, 6,24 y 10,5.

EJEMPLO 190

Preparación de 1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-1-octano

A una solución agitada de 11,7 g de 3-hidroxi-1-iodo-3-metil-1-octeno (Ejemplo 184) y 7,4 g. de imidazol en 45 ml de dimetilformamida seca se agrega gota a gota 5,98 g de trimetilsililcloruro a 0°C bajo atmósfera de argón. Luego de agitar a 0°C durante 15 minutos adicionales, la solución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte en 600 ml de hexano y la solución resultante se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se lleva hasta sequedad para proporcionar 14,7 g. de aceite. Una destilación proporciona 13,4 g. de aceite claro; p.eb. 65°C (0,05 mm); λ max 6,21, 8,00, 9,90, 10,51, 11,90, 13,24.

EJEMPLO 190a

Preparación de 1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-1-deceno

El tratamiento de octanoilcloruro mediante el procedimiento del Ejemplo 187 seguido por el tratamiento de la 1-cloro-1-decen-3-ona resultante mediante el procedimiento del Ejemplo 188 seguido por el tratamiento de acuerdo con los Ejemplos 189 y 190 es productor del compuesto designado.

EJEMPLO 191

Preparación de 4-trimetilsiloxi-1-octino

A una solución fría de 166 g de 4-hidroxi-1-octino [Prostaglandinas, 10, 289 (1975)]7, y 240 g de imidazol en un litro de dimetilformanida se agrega gota a gota 202 g de cloro-trimetilsilano. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 a 3 días. La mezcla se divide con agua y hexano. La capa de hexano se lava con sal muera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. Destilación del residuo proporciona líquido incoloro, p.eb. 38°C (0,2 mm).

EJEMPLO 192

10 Preparación de 1-iodo-4-trimetilsiloxi-trans-1-octano

A una solución agitada de 0,20 moles de bis-(3-metil-2-butil)borano recién preparado en 300 ml de tetrahidrofurano a 0°-5°C se agrega gota a gota a 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 varias horas a 25°-40°C y luego se vierte en 2 litros de hidróxido de sodio al 15%. La mezcla resultante se trata inmediatamente con una solución de 140 g de iodo y 300 ml de tetrahidrofurano. Luego de 0,5 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 de sodio, y sal muera; se seca sobre sulfato de magnesio; y se concentra para proporcionar 1 aceite, espectro de rmp (CDCl₃): 6,2 (d, ICH=) y 6,7 (quintuplete, =CH-)

EJEMPLO 193

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

Una porción de 23 g de 1-iodo-4-trimetilsililoxi-1-octeno se disuelve en una mezcla de 200 ml de ácido acético o glacial, 100 ml de tetrahidrofurano, y 50 ml de agua. La concentración provee el producto mencionado.

5

EJEMPLO 194.

Preparación de 4-trientilsiloxi-4-vinil-1-iodo-trans-1-octeno

A una solución agitada de 456 mg de 4-hidroxi-4-vinil-1-iodo-trans-1-octeno y 320 mg de imidazol en 1,0 ml de dimetilformamida se agrega 0,23 ml de cloro-trimetilsilano durante 3 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 22 horas y se divide con una mezcla de hexano frío y agua. La capa de hexano se lava repetidamente con agua y luego sal muera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra para proporcionar un aceite, espectro de rmp (CDCl_3): 0,13 (s, grupo trimetilsiloxi) y 2,32 (d, $=\text{CHCH}_2$).

10

15

EJEMPLO 195

Preparación de n-butil ciclopropil cetona

A una solución vigorosamente agitada de 31,0 g. de ácido ciclopropanocarboxílico en 330 ml de éter se agrega una solución de n-butilitio (748 moles) en aproximadamente 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 se vierte en varias porciones de hielo: ácido clorhídrico 4N 1:1. Las fases etéreas se combinan y se lavan con sal muera, solución de carbonato de sodio y sal muera. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se destila para proveer un líquido p.eb. 102°-

20

25

104°C (80 mm), espectro de rmp (CDCl₃): δ 2,55 (triplete, -CH₂CO-).

EJEMPLO 196

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

5 A una suspensión en reflujo agitada de amalgama preparada a partir de 6,2 g de magnesio y 50 mg de cloruro mercuríco suspendido en 60 ml de éter se agrega una solución de una mezcla de 30,4 g de n-butil ciclopropil cetona (ejemplo 189) y 29,8 g de propargil bromuro en 65 ml de éter durante 60 minutos. Luego
10 de reacción a temperatura de reflujo durante 30 minutos adicionales, la mezcla se enfría a 0°C y se trata con 35 ml de cloruro de amonio 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
15 para proveer un líquido, δ 0,43 (hidrógenos de ciclopropilo), 2,07 (triplete, HC≡C), y 2,44 (doblete, C≡CCH₂).

EJEMPLO 197

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

A una solución agitada de 27,8 g de 4-ciclopropil-4-hi-
20 droxi-1-octino (ejemplo 190) y 33,3 g de imidazol en 130 ml de dimetilformamida a 5°C se agrega 24 ml de clorotrimetilsilano durante 5 minutos. La solución se agita a temperatura ambiente durante 17 horas y luego se divide con 600 ml de hexano y 250 ml de agua helada. La fase de hexano se separa y se lava sucesivamente con
25 agua y salmuera. La solución se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para proporcionar un líquido, espectro de rmp (CDCl₃): δ 0,12 (singlete, grupo trimetilsiloxi), 2,02 (triplete, HC≡C), y 2,45 (doblete, C≡CH₂).

EJEMPLO 198

Preparación de 4-ciclopropil-4-trimetilsiloxi-1-(tri-n-butil-estannil)-trans-1-octeno

5 Una mezcla agitada de 23,8 g de 4-ciclopropil-4-trime-
tilsiloxi-1-octino (ejemplo 191), 28 ml de hidruro de tri-n-bu-
tilestaño, y 50 mg de azobisisobutironitrilo bajo nitrógeno se
calienta a 85°C. Luego de apaciguarse la reacción exotérmica re-
sultante la mezcla se calienta a 130°C durante 1 hora. El produc-
to crudo se destila evaporadamente para proporcionar un líquido,
10 espectro de rmp (CDCl₃): δ 0,10 (grupo trimetilsiloxi), 2,33
(doblete, =CHCH₂), y 6,02 (hidrógenos de vinilo).

EJEMPLOS 199-204a

15 El tratamiento de los ácidos carboxílicos de partida de
la Tabla 24 con el apropiado alquil litio mediante el método del
ejemplo 190 provee los productos de cetonas de la Tabla.

TABLA 24

Ejemplo	Acido carboxílico de partida	Alquil litio	Producto de cetona
199	Acido ciclopropano carboxílico	n-hexillitio	n-hexilciclopropil cetona
200	Acido ciclopropano carboxílico	n-propillitio	n-propilciclopropil cetona
201	Acido acrílico	n-hexillitio	n-hexilvinil cetona
202	Acido acrílico	n-propillitio	n-propilvinil cetona
203	Acido crotónico	n-butillitio	n-but-1-1-propenil cetona
204	Acido crotónico	n-hexillitio	n-hex-1-1-propenil cetona
204a	Acido acrílico	n-butillitio	n-but-1-1-propenil cetona

EJEMPLOS 205-210E

El tratamiento de las cetonas de partida de la Tabla 25 con bromuro propargílico de magnesio mediante el procedimiento del ejemplo 190 seguido por tratamiento con clorotrimetilsilano mediante el procedimiento del ejemplo 191 seguido por tratamiento con hidruro de tri-n-butilestaño mediante el método del ejemplo 192 es productor de los derivados de vinilestaniolo de la tabla.

TABLA 25

Ejemplo	Cetona de Partida	Producto derivado de vinilestaniolo
205	199	(E)4-trimetilsililoxi-4-ciclopropil-1-tri- <u>n</u> -butilestanildeceno
206	200	(E)4-trimetilsililoxi-4-ciclopropil-1-tri- <u>n</u> -butilestanilhepteno
207	201	(E)4-trimetilsililoxi-4-vinil-1-tri- <u>n</u> -butilestanildeceno
208	202	(E)4-trimetilsililoxi-4-vinil-1-tri- <u>n</u> -butilestanilhepteno
209	203	(E)4-trimetilsililoxi-4-(1-propenil)-1-tri- <u>n</u> -butilestanilocteno
210	204	(E)4-trimetilsililoxi-4-(1-propenil)-1-tri- <u>n</u> -butilestanildeceno
210A	204a	(E)4-trimetilsililoxi-4-vinil-1-tri- <u>n</u> -butilestanilocteno
210B	2-hexanone	(E)4-trimetilsililoxi-4-metil-1-tri- <u>n</u> -butilestanilocteno
210C	3-heptanone	(E)4-trimetilsililoxi-4-etil-1-tri- <u>n</u> -butilestanilocteno
210D	3-octanone	(E)4-trimetilsililoxi-4-etil-1-tri- <u>n</u> -butilestanilnoneno
210E	3-hexanone	(E)4-trimetilsililoxi-4-etil-1-tri- <u>n</u> -butilestanilhepteno

EJEMPLO 210F

n-Butil trimetilsililetinil cetona

5 A una solución agitada de 14,4 g de cloruro de valerilo y 20,4 g de bis-trimetilsililacetileno en 300 ml de cloruro de metileno seco, enfriada en un baño de hielo, se agrega cloruro de aluminio anhidro en polvo, en porciones, en un período de 20 minutos. La mezcla se agita durante 5 minutos, luego el baño de enfriamiento se separa y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vierte en 500 ml de agua helada. La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra a través de tierra de diatomeas. El licor madre se evapora hasta sequedad proporcionando un residuo parduzco. Este residuo se destila por Kugelrohr para proporcionar 16,56 g de líquido incoloro a 15 45°C/0,3 mm que es esencialmente idéntico con el producto auténtico.

EJEMPLO 210G

4-Trimetilsililetinil-1-octin-4-ol

20 A una suspensión agitada de 1,29 g de magnesio y 10 mg de cloruro mercurico en 12 ml de éter se agrega 0,4 ml de bromuro de propargilo. La reacción se inicia luego de agitar a temperatura ambiente durante unos pocos minutos. La mezcla agitada se enfría en un baño de agua helada y una solución de 9,64 g de n-butyl trimetilsililetinil cetona y 3,51 ml de propargil bromuro en 13 ml de éter se agrega gota a gota de manera que la mezcla hierve muy suavemente durante 40 minutos. Luego de la adición, el baño de enfriamiento se separa y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se vuelve 25

a enfriar en un baño de hielo y se agrega 10 ml de solución de cloruro de amonio saturada. La mezcla blanca resultante se filtra a través de tierra de diatomeas. El licor madre claro se lava con solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evapora hasta sequedad proporcionando 10,5 g de un líquido rojo. Este líquido se destila por Kugelrohr a 60°C/0,25-0,3 mm. El destilado líquido amarillo pálido es el producto deseado que pesa 8,5 g.

EJEMPLO 210H

10 Trimetilsilil éter de 4-trimetilsililetinil-1-octin-4-ol

A una mezcla agitada de 8,5 g de 4-trimetilsililetinil-1-octin-4-ol y 6,2 g de imidazol en 24 ml de dimetilformamida seca se agrega, bajo nitrógeno, 5,7 ml de clorotrimetilsilano, en una corriente lenta, a través de una jeringa. La mezcla se agita en un baño de hielo durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en hexano, se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y luego salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Los solventes se evaporan hasta sequedad proporcionando 11,1 g del producto deseado.

20

EJEMPLO 210I

4-Trimetilsililetinil-4-trimetilsiloxi-1-octen-1-tri-n-butyl estannano

A una mezcla de 10 mg de azobisisobutironitrilo y 2,94 g de trimetilsilil éter de 4-trimetilsililetinil-1-octin-4-ol se agrega 2,65 ml de tri-n-butyl estannano a través de una jeringa. La mezcla se agita y se calienta bajo nitrógeno en un baño de aceite a 130°C durante 3 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. Esta mezcla se destila bajo vacío a través de un aparato

25

de destilación de trayecto corto para eliminar un comienzo a 40°C/0,4 mm.

El aceite amarillo (residuo de reacción) comprende el producto deseado.

5

EJEMPLOS 210J-210M

El tratamiento de los cloruros de ácido de la Tabla 1 mediante el procedimiento del ejemplo 210F con bis-trimetilsilil-acetileno es productor de las cetonas de la Tabla 25A.

TABLA 25A

Ejemplo	Cloruro de Acido de partida	Producto Alquil Trimetilsilil-etinil cetona
210L	butiril cloruro	<u>n</u> -propil trimetilsililetinil cetona
210M	heptanoil cloruro	<u>n</u> -hexil trimetilsililetinil cetona

10

EJEMPLOS 210N-210O

El tratamiento de las cetonas de la Tabla 25B mediante el procedimiento del ejemplo 210G es productor de los 4-trimetilsililetinil-1-alquin-4-oles de la Tabla.

TABLA 25B

Ejemplo	Cetona de Partida	Producto 4-trimetilsililetinil-1-alquin-4-ol
210N	210L	4-trimetilsililetinil-1-heptin-4-ol
210O	210M	4-trimetilsililetinil-1-decin-4-ol

EJEMPLOS 210P-210Q

5 El tratamiento de los alquin-4-oles de la Tabla 25B con clorotrimetilsilano mediante el procedimiento del ejemplo 210H seguido por tratamiento del trimetilsililéter resultante con tri-n-butilestannano mediante el procedimiento del ejemplo 210I es productor de los alquenos de la Tabla 25C.

TABLA 25C

Ejemplo	Alquin-4-ol de partida	Producto alqueno
210P	210N	(<u>E</u>)-4-trimetilsililetinil-4-trimetilsiloxi-1-tri- <u>n</u> -butilestannano-1-hepteno
210Q	210O	(<u>E</u>)-4-trimetiletinil-4-trimetilsililoxi-1-tri- <u>n</u> -butilestannano-1-deceno

10

EJEMPLO 211

Preparación de trans-1-Hidroxi-2-(3-trifluorometil) fenoxi-
ciclopentano

Una mezcla de 88 g de óxido de ciclopenteno, 150,7 g
5 de 3-trifluorometilfenol, 5,0 g de hidróxido de sodio en 30 ml
de agua y 4,0 g. cloruro de metiltricaprilil amonio se agita
a 70°-80°C durante 51 horas y a 25°C durante 96 horas. La mez-
cla luego se diluye con metilen cloruro y se vierte en agua.
La capa orgánica se lava con solución de hidróxido de sodio
10 diluida y agua. La solución se seca sobre sulfato de magnesio.
El solvente se elimina proporcionando 221,5 g. de un líquido
que se destila (p.eb. 110°-113°C 0,8 mm), proporcionando trans-
1-hidroxi-2-(3-trifluorometil) fenoxiciclopentano.

EJEMPLO 212

15 De la manera descrita en el Ejemplo 211 a partir de
4-fluorfenol y óxido de ciclopentano se prepara trans-1-
hidroxi-2-(4-fluoro) fenoxiciclopentano.

EJEMPLO 213

20 De la manera descrita precedentemente en el Ejemplo
211 a partir de 3-clorofenol y epóxido de ciclopentano se
prepara trans-1-hidroxi-2-(3-cloro) fenoxiciclopentano.

EJEMPLO 214

Preparación de 2-(3-Trifluorometilfenoxi) ciclopentanona

25 A una suspensión de 327,43 g. de clorocromato de piri-
dinio en un litro de metilen cloruro se agrega 220 g de trans-
1-hidroxi-2-(3-trifluorometilfenoxi) ciclopentano en 500 ml de me-

tilen cloruro. La mezcla se agita durante 2 horas 15 minutos. Se agregan otros 50 g del agente oxidante y la mezcla se agita durante 4 horas y media. La mezcla se diluye con éter y se decanta a partir de un residuo negro que se lava con más éter. Las soluciones combinadas se filtran a través de gel de sílice. El solvente se elimina. El residuo se disuelve en éter y nuevamente se filtra a través de gel de sílice. El solvente se elimina y el residuo se destila (p.eb. 113°-116°C, 1,5 mm) para dar 188 g de 2-(3-trifluorometilfenoxi)ciclopentanona.

EJEMPLO 215

De la manera descripta precedentemente para el Ejemplo 214 se prepara a partir del producto del Ejemplo 212; 2-(4-fluorofenoxi)ciclopentanona.

EJEMPLO 216

De la manera descripta precedentemente para el Ejemplo 214 se prepara a partir del producto del Ejemplo 213; 2-(3-clorofenoxi)ciclopentanona.

EJEMPLO 217

Preparación de 1R,2S(y 1S,2R)=1-Etinil-1-hidroxi-2-butil-ciclopentano y 1R,2R(y 1S,2S)-1-etinil-1-hidroxi-2-butilciclopentano

En 150 ml. de tetrahidrofurano seco se burbujea acetileno purificado, a medida que se agrega gota a gota con agitación en un período de 2 horas una solución de cloruro de n-butil magnesio de 2,4M (92 ml). La solución resultante de cloru-

ro acetilénico de magnesio se agrega 21 g de 2-butilciclo-
pentanona en 50 ml. de tetrahidrofurano gota a gota en
15 minutos. La solución se agita durante 30 minutos y luego
se vierte en una solución helada de cloruro de amonio satura-
do. La mezcla se acidifica a pH 5 y se extrae con éter. La
5 solución de éter se lava con salmuera y se seca sobre clo-
ruro de magnesio. El éter se elimina y el residuo se destila
proporcionando 14,8 g. de un líquido incoloro. Esto se cromatografía en una columna seca de gel de sílice eluyendo con
10 benceno-acetato de etilo (19:1) para separar isómeros propor-
cionando 1R,2S(y 1S,2R)-1-etinil-1-hidroxi-2-butilciclopentano
y 1R,2R(y 1S,2S)-1-etinil-1-hidroxi-2-butilciclopentano.

EJEMPLO 218

Preparación de 1-propargil-1-hidroxiciclohexano

15 Una suspensión agitada de 121,6 g. (5,0 mol) de mag-
nesio en 1-l de éter anhidro se trata con 0,6 g. de cloruro
mercúrico y aproximadamente 100 mg de iodo. Luego de varios
minutos, se agrega 3 ml de propargil bromuro y si no se observa
ningún isoterma, se agrega una pequeña cantidad de propargil-
20 bromuro reactivo y magnesio. Cuando comienza la reacción, se
agrega gota a gota una mezcla de 5,0 mol de ciclohexanona y
595 g. (5,0 mol) de propargil bromuro a un régimen que produce
un vigoroso reflujo de la solución. (El propargil bromuro debe
siempre estar presente en cierto exceso sino la reacción se
25 detiene. Si esto ocurre, la adición de aproximadamente 1 ml
de propargil bromuro reiniciará la reacción. Luego de haber-
se agregado aproximadamente la mitad de la mezcla de propargil-

bromuro-ciclohexanona, se utilizan otros 500-750 ml de éter para diluir la mezcla de reacción. Al término de la adición, la mezcla de reacción se somete a reflujo durante por lo menos 0,5 horas, se enfría y se vierte en 4 litros de cloruro de amonio saturado con buena agitación. La capa etérea se separa y la capa acuosa se lava con éter varias veces y el extracto combinado se lava con solución de cloruro de sodio saturado durante dos veces, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del éter proporciona 583 g (630 g teóricos) de un aceite oscuro que se destila proporcionando 1-propargil-1-hidrox ciclohexano, purificado.

EJEMPLOS 219-238

De la manera de los Ejemplos 217 y 218 descritos precedentemente se prepararon los siguientes alcoholes acetilénicos indicados en la Tabla 26 a partir del reactivo de Grignard acetilénico y cetona especificados.

TABLA 26

Ejemplo	Reactivo de Grignard	Cetona	Alcohol acetilénico
219	cloruro acetilénico de magnesio	ciclohexanona	1-etinil-1-hidrox ciclohexano
220	cloruro acetilénico de magnesio	ciclopentanona	1-etinil-1-hidrox ciclopentano
221	cloruro acetilénico de magnesio	cicloheptanona	1-etinil-1-hidrox cicloheptano
222	cloruro acetilénico de magnesio	3-propilciclopentanona	1R,3S-(y; 1S,3R) 1-etinil-1-hidrox-3-propilciclopentano
223	cloruro acetilénico de magnesio	3-propilciclopentanona	1R,3R-(y; 1S,3R) 1-etinil-1-hidrox-3-propilciclopentano
224	cloruro acetilénico	2-butilciclohexanona	1R,2S-(y; 1S,2R) 1-etinil-1-hidrox-2-butilciclohexano
225	cloruro acetilénico de magnesio	2-butilciclohexanona	1R,2R-(y; 1S,2S-) 1-etinil-1-hidrox-2-butilciclohexano

TABLA 26 (continuación)

Ejemplo	Reactivo de Grignard	Cetona	Alcohol acetilénico
226	cloruro acetilénico de magnesio	2-(3-trifluor- metilfenoxi)- ciclopentanona	1R,2S-(y 1S,2R); 1-etinil-1-hidroxi- -2-(3-trifluormetilfenoxi)ciclopenta- no
227	cloruro acetilénico de magnesio	2-(3-trifluor- metilfenoxi)- ciclopentanona	1R,2R-(y 1S,2S); 1-etinil-1-hidroxi- -2-(3-trifluormetilfenoxi)ciclopentano
228	cloruro acetilénico de magnesio	2-(4-fluorfen- oxi)ciclopentanono	1R,2S-(y 1S,2R); 1-etinil-1-hidroxi- -2-(4-fluorfenoxi)ciclopentano
229	cloruro acetilénico de magnesio	2-(4-fluorfen- oxi)ciclopentanona	1R,2R-(y 1S,2S); 1-etinil-1-hidroxi- -2-(4-fluorfenoxi)ciclopentano
230	cloruro acetilénico de magnesio	2-(3-clorofenoxi)- ciclopentanona	1R,2S-(y 1S,2R); 1-etinil-1-hidroxi- -2-(3-clorofenoxi)ciclopentano
231	cloruro acetilénico de magnesio	2-(3-clorofenoxi)- ciclopentanona	1R,2R-(y 1S,2S-); 1-etinil-1-hidroxi- -2-(3-clorofenoxi)ciclopentano
232	cloruro acetilénico de magnesio	3-metilciclohexanona	1R,3S-(y; 1S,3R) 1-etinil-1-hidroxi- -3-metilciclohexano
233,234	cloruro acetilénico de magnesio	3-metilciclohexano- no	1R,3R-(y; 1S,3S-) 1-etinil-1-hidroxi- -3-metilciclohexano
235	bromuro propargílico de magnesio	2-butilciclopenta- nona	1R,2S-(y; 1S,2R) 1-propargil-1-hidroxi- -2-butilciclopentano
236	bromuro propargílico de magnesio	2-butilciclopentano- na	1R,2R(y; 1S,2S) 1-propargil-1-hidroxi- -2-butilciclopentano
237	bromuro propargílico de magnesio	2-(3-trifluorme- tilfenoxi)-ciclo- pentanona	1R,2S-(y 1S,2R); 1-propargil-1-hidroxi- -2-(3-trifluormetilfenoxi)ciclopentano
238	bromuro propargílico de magnesio	2-(3-trifluor- metilfenoxi)- ciclopentanona	1R,2R-(y 1S,2S-); 1-propargil-1-hidroxi- -2-(3-trifluormetilfenoxi)ciclopentano

EJEMPLO 239

Preparación de 1R,2S(y 1S,2R)-1-Etinil-1-trimetilsililoxi-
2-butilciclopentano

5 A una solución de 29,4 g de 1R,2S(y 1S,2R)-1-
etinil-1-hidroxi-2-butilciclopentano y 30,2 g de imidazol
en 180 ml de dimetilformamida se agrega a 0°C con agitación
24, 1 g. de trimetilsilil cloruro. La mezcla se agita du-
rante 3 horas. La mezcla se vierte en 700 ml de hexano y se
lava con agua y una vez con salmuera. La solución de éter
10 se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y
el residuo se destila (p.eb. 64°-72°C, 0,6 mm) para dar 35,8
g de 1R,2S(y 1S,2R)-1-etinil-1-trimetilsililoxi-2-butilciclo-
pentano.

EJEMPLO 240

15 Preparación de 1R,2R(y 1S,2S)-1-Etinil-1-trimetilsililoxi-
-2-butilciclopentano

A una mezcla de 45,0 g de 1R,2R(y 1S,2S)-1-etinil-
1-hidroxi-2-butilciclopentano y 46,2 g. de imidazol en
255 ml de dimetilformamida a 0°C bajo nitrógeno se agrega
20 36,9 g. de trimetilsililcloruro. La mezcla se agita a tem-
peratura ambiente durante 3 horas y luego se vierte en 700
ml de hexano. Se agrega agua, la capa orgánica se separa y
la capa de agua se extrae con hexano. Las soluciones de he-
xano combinadas se lavan dos veces con agua y se secan sobre
25 sulfato de magnesio. El solvente se elimina y el residuo
se destila proporcionando el producto como 53 g de un aceite
incolore.

EJEMPLO 241

Preparación de 1-Etinil-1-trimetilsililoxiciclohexano

Una porción de 194 g de imidazol y 158,2 g de 1-etinil-
ciclohexan-1-ol se mezclan con 500 g de dimetilformamida
5 con enfriamiento en un bañod de hielo. Se agrega una por-
ción de 152 g de trimetilclorosilano con enfriamiento y
agitación en aproximadamente un minuto. La mezcla se agita
durante una hora y se deja reposar durante la noche. Se
agrega un litro de hexano. La capa inferior se separa, se
10 diluye con agua y se extrae con hexano. Las capas de he-
xano se lavan varias veces con agua y luego se combinan
y se secan sobre sulfato de magnesio. Filtración y luego
evaporación del hexano proporciona 198,5 g del producto
que se destila proporcionando 168 g del producto deseado.

15

EJEMPLO 242

Preparación de 1-Propargil-1-trimetilsililoxiciclohexano

A una solución agitada de 55,4 g de 1-(2-propin-1-
-il)ciclohexanol [H. Gutmann, y otros., Helv. Chim. Acta
42, 719 (1959)] y 79 g de imidazol en 240 ml de DMF a 10° C
20 se agrega inicialmente 56 ml de clorodimetilsilano en 10
minutos. La solución amarilla nebulosa se agita a temperatura
ambiente durante 26 horas. La mezcla resultante se diluye
entre 1000 ml de hexano y 400 ml de agua a 0°-5° C. La fase
de hexano se lava sucesivamente con 6 x 200 ml de agua fría
25 y 200 ml de salmuera. El extracto se seca sobre sulfato de
magnesio, se filtra, y se evapora para proporcionar 85 g
de líquido incoloro, y i.r. (película): 1240 y 830 cm⁻¹

(grupo trimetilsililoxi).

EJEMPLO 243

Preparación de 1R,2S(y 1S,2R)-1-(trans-2-Iodovinil)-1-tri-
metilsililoxi-2-butilciclopentano

5 A una mezcla de 9,2 g de borohidruro de sodio y
45,8 g de 2-metil-2-buteno en 350 ml de tetrahidrofurano
seco a 0°C con agitación bajo nitrógeno se agrega, en 20
minutos, 41,1 ml de eterato de trifluoruro de boro. Luego
de 3 horas, a esta solución resultante de diisomailborano
10 se agrega 38,8 g de 1R,2S(y 1S,2R)-1-etinil-1-trimetilsili-
loxi-2-butilciclopentano en 40 ml de tetrahidrofurano en 20
minutos. La mezcla se agita 2 horas y luego se almacena
a -20°C durante la noche. La mezcla se deja calentar a
0°C y a 0°C se agrega 85 g de óxido de trimetilamina seca
15 en porciones durante 20 minutos. Luego de agitar a 25°C
durante una hora la mezcla se filtra a través de tierra
de diatomeas. El filtrado se vierte simultáneamente con una
solución de 230 g de yodo y 250 ml de tetrahidrofurano en
una solución fría agitada de 430 g de hidróxido de sodio en
20 1900 ml de agua. Luego de agitar durante 30 minutos, la capa
orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con éter. Las
soluciones orgánicas combinadas se lavan dos veces con solu-
ción saturada de tiosulfato de sodio y una vez con salmuera.
La solución se seca sobre sulfato de magnesio, el solvente se
25 elimina y el residuo se disuelve en hexano. La solución de
hexano se filtra a través de tierra de diatomeas y gel de si-

lice. El hexano se elimina y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna seca sobre gel de sílice eluyendo con hexano: 45,35 g de 1R,2S(y 1S,2R)-1-(trans-2-iodo-vinil)-1-trimetilsililoxi-2-butilciclopentano, es obtenido.

5

EJEMPLO 244

Preparación de 1R,2R(y 1S,2S)-1-(trans-2-Iodovinil)-1-tri-
metilsililoxi-2-butilciclopentano

10 A una mezcla de 12,22 g de borohidruro de sodio y 60,82 g de 2-metil-2-butenos en 450 ml de tetrahydrofurano bajo nitrógeno a 0°C, se agregan 54,6 ml de eterato de cloruro de boro gota a gota en un periodo de 20 minutos. La solución se agita a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solución se enfría a 0°C y se agrega 55,5 g de 1R,2R(y 1S,2S)-1-etinil-1-trimetilsililoxi-2-butil-

15 ciclopentano en 50 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se deja reposar en un ambiente frío durante la noche. Esta mezcla a 0°C se agrega con agitación 112,8 g de óxido trimetilamina en un periodo de 20 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se filtra. Al filtrado

20 se agrega simultáneamente una solución de 565 g de hidróxido de sodio en 2000 ml de agua y una solución de 300 g de iodo en 300 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se agita durante 30 minutos, la capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con éter. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan

25 con solución de tiosulfato de sodio saturado y con solución de cloruro de sodio saturada. La solución se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra a través de una almohadilla de

gel de sílice. La solución se separa proporcionando un líquido anaranjado que se cromatografía sobre una columna seca de gel de sílice proporcionando 59,5 g del producto como un líquido amarillo.

5

EJEMPLO 245

Preparación de 1-(3-Tri-n-butilestannil-2-trans-propenil)-

-1-trimetilsililoxiciclohexano

10

A una mezcla agitada de 31,5 g de 1-propargil-1-trimetilsililoxiciclohexano y 150 mg de azobisisobutironitrilo y se agregan 41 ml de hidruro de tri-n-butil estaño. La mezcla agitada se calienta aproximadamente a 80°C. La reacción exotérmica inicial se modera, y la temperatura se mantiene subsiguientemente a 130°-135°C durante una hora.

15

El producto se destila para proporcionar 56 g de líquido incoloro, p.eb. 150°-160°C (0,15-0,3 mm), n_D^{20} (CDCl₃): 6,0 (multiplete, protones de vinilo).

EJEMPLO 246-265

20

Utilizando el procedimiento diagramado precedentemente para los Ejemplos 239-242, los alcoholes acetilénicos indicados en la Tabla 27 se convierten en sus correspondientes derivados acetilénicos de trimetilsililoxi, estos a su vez usando el procedimiento diagramado precedentemente para los Ejemplos 243 y 244, se convierten en sus correspondientes derivados de trans-2-iodovinilo o utilizando el procedimiento diagramado precedentemente para el Ejemplo 245, se convierten en sus correspondientes derivados de trans-2-tri-n-butilestannilo (Tabla 27).

25

TABLA 27

Ejemplo	Acetileno de Partida	Método del Ejemplo	Compuesto de vinil ioduro de vinilestaño
246	219	244	1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-ciclohexano
247	220	244	1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-ciclopentano
248	221	245	1-(trans-2-tri-n-butilestanilvinil)-1-trimetilsililoxicicloheptano
249	222	244	1R,3S-(y 1S,3R-) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-3-propilciclopentano
250	223	244	1R,3R-(y 1S,3S-) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-3-propilciclopentano
251	217	244	1R,2R-(y 1S,2S-) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-3-propilciclopentano
252	224	244	1R,2S-(y 1S,2R-) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-2-butilciclopentano
253	225	244	1R,2R-(y 1S,2S) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-2-butilciclohexano
254	226	245	1R,2S-(y 1S,2R-) 1-(trans-2-tri-n-butilestanilvinil)-1-trimetilsililoxi-2-(3-trifluorometilfenoxi)ciclopentano
255	227	245	1R,2R-(y 1S,2S-) 1-(trans-2-tri-n-butilestanilvinil)-1-trimetilsililoxi-2-(3-trifluorometilfenoxi)ciclopentano
256	228	244	1R,2S-(y; 1S,2R-) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-2-(4-fluorfenoxi)-ciclopentano
257	229	244	1R,2R-(y; 1S,2S) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-2-(4-fluorfenoxi)-ciclopentano
258	230	245	1R,2S, (y; 1S,2R) 1-(trans-2-tri-n-butilestanilvinil)-1-trimetilsililoxi-2-(3-clorofenoxi)ciclopentano
259	231	245	1R,2R-(y; 1S,2S) 1-trans-2-tri-n-butilestanilvinil)-1-trimetilsililoxi-2-(3-clorofenoxi)ciclopentano
260	232	244	1R,3S-(y 1S,3R-) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-2-metilciclohexano
261	234	244	1R,3R-(y 1S,3S-) 1-(trans-2-iodovinil)-1-trimetilsililoxi-3-metilciclohexano
262	235	245	1R,2S-(y 1S,2R-) 1-(3-tri-n-butilestanil-2-trans-propenil)-1-trimetilsililoxi-2-butilciclopentano
263	236	245	1R,2R-(y 1S,2S-) 1-(3-tri-n-butilestanil-2-trans-propenil)-1-trimetilsililoxi-2-butilciclopentano
264	237	245	1R,2S-(y 1S,2R-) 1-(3-tri-n-butilestanil-2-trans-propenil)-1-trimetilsililoxi-2-(3-trifluorometilfenoxi)ciclopentano
265	238	245	1R,2R-(y 1S,2S-) 1-(3-tri-n-butilestanil-2-trans-propenil)-1-trimetilsililoxi-2-(3-trifluorometilfenoxi)ciclopentano

EJEMPLO 266

Preparación de trimetilsilil-2-trimetilsililoxi
acetato

5 A una solución de 15 g (0,197 mol) de ácido glicé-
lico y 50 ml de piridina seca se vierten 32,3 g (0,2 mol)
de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazino. Luego de agitar 15 minu-
tos, se agrega gota a gota 10,86 g (0,1 mol) de trimetil-
sililo cloruro, la mezcla se agita durante una hora y luego
se filtra a partir de un sólido blanco que se lava con
10 éter de petróleo, el filtrado y los lavados se concentran
a presión reducida a 30°C. El residuo se destila a (85°-
86°, 15 minutos) para proporcionar 38 g del compuesto del
encabezamiento.

EJEMPLO 267

15 Preparación de tris-trimetilsililoxietileno

A una solución de 50,98 g (90,316 mol) de 1,1,1,3,3,3-
hexametildisilazina en 250 ml de tetrahidrofurano se agrega
con agitación bajo argón a 0°C gota a gota 133,3 ml (0,32
mol) de n-butil litio 2,4M en hexano. Luego de completarse
20 la adición la solución se mantiene a 45°C durante 30 minutos.
La solución se enfría a -78° y se agrega gota a gota 58,7
g. de acetato de trimetilsilil-2-trimetilsililoxi (Ejemplo
266). Luego de agitar 30 minutos, se agrega en 10 minutos
43,2 g (0,4 mol) de trimetilsilil cloruro. La solución se
25 deja calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos.
El solvente se elimina a presión reducida. El residuo se
mezcla con un volumen igual de éter de petróleo y se filtra

a partir del cloruro de litio suspendido. El solvente se elimina y el residuo se destila (70°-75°C, 1,4 minutos) para proporcionar 64,65 g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 268

5 Preparación de 2-[6-(cloroformil)hexil]ciclopent-2-en-1-ona

A una suspensión de 1,94 g (0,08 mol) de hidruro de sodio en 100 ml de tetrahidrofurano se agrega con agitación bajo argón gota a gota una solución de 17 g (0,08 mol) de 2-(6-carboxihexil)-ciclopent-2-en-1-ona en 160 ml de tetrahidrofurano. Luego de completarse la adición, la mezcla se agita durante una hora 15 minutos. La mezcla se enfría a 0°C se agregan 13 ml de oxalil cloruro. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se diluye con 500 ml de éter y se filtra a través de celite. El solvente se elimina del filtro y el residuo se extrae con hexano caliente. El hexano se elimina para proporcionar 16,0 g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 269

20 Preparación de 2-(8-hidroxi-7-oxo-octil)ciclopent-2-en-1-ona

Una mezcla de 6,3 g de 2-[6-(cloroformil)hexil]-ciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 268) y 16 g de tris-trimetilsililoxietileno (Ejemplo 267) se agita a 90° a 100°C bajo argón durante una hora. A esta mezcla se agrega 25 ml de dioxano y 10 ml de 0,6N de ácido clorhídrico.

La mezcla se calienta a 80°C durante 30 minutos. La mezcla se vierte en salmuera y se extrae con éter. La solu-

ción de éter se lava con bicarbonato de sodio saturado y se
seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y
el residuo se cromatografía en una columna seca de gel de
sílice eluyendo con éter que contiene ácido acético al 2%
5 para proporcionar 1,7 g del compuesto del encabezamiento.
($R_f = 0,45$).

EJEMPLO 270

Preparación de 2-(6-carbodimetil-t-butilsililoxihex-2-cis-enil)-4-dimetilt-butilsililoxi-ciclopent-2-en-1-ona

10 A 5,0 g de 2-(6-carboxihex-2-cis-enil)-4-hidroxi-ciclopent-2-en-1-ona y 7,5 g de imidazol en 24 ml de dimetilformamida, se agregan 10,2 g de dimetil-t-butilsililcloruro. La mezcla se mantiene a 37°C durante 4 horas. La mezcla se vierte en agua helada y se extrae con hexano. La
15 solución de hexano se lava con bicarbonato de sodio saturada y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina. Se agrega tolueno y se elimina. El residuo se destila en un aparato Kugelrohr (165°C, 0,5-0,1 mm) para proporcionar 4,56 g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 271

20 Preparación de 1-(6-carboxihex-2-cis-enil)-4-dimetil-t-butilsililoxi-ciclopent-2-en-1-ona

Una solución de 1-(6-carbodimetil-t-butilsililoxihex-2-cis-enil)-4-dimetil-t-butilsililoxi-ciclopent-2-en-1-ona
25 (Ejemplo 270) en 40 ml de ácido acético - tetrahydrofurano -

agua (4:2:1) se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los solventes se eliminan a presión reducida a 40°C. El residuo se disuelve en éter. La solución de éter se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina, se agrega tolueno y se elimina para proporcionar 3,1 g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 272

Preparación de 1-[6-(cloroformil)hex-2-cis-enil]-4-dimetil-

t-butilsililoxiciclopent-2-en-1-ona

10 A 59,66 g de 1-(6-carboxihex-2-cis-enil)-4-dimetil-t-butilsililoxiciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 271) en 300 ml de tetrahidrofurano que contiene 0,5 ml de dimetilformamida a 0°C bajo argón con agitación se agrega en 20 minutos 29,2 ml de oxalil cloruro en 10 ml de tetrahidrofurano. Luego 15 de 1,5 horas el solvente se elimina a presión reducida a 35°C. El residuo se disuelve en éter de petróleo y se filtra a través de celite. El solvente se elimina para proporcionar 59,3 g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 273

20 Preparación de 1-(8-hidroxi-7-oxo-oct-2-cis-enil)-4-hidroxi-

ciclopent-2-en-1-ona

Una mezcla de 59,3 g de 1-[6-(cloroformil)hex-2-cis-enil]-4-dimetil-t-butilsililoxiciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 272) y 101,5 g de tris-trimetilsililoxietileno (Ejemplo 25 267) se calienta bajo argón a 90°-95°C durante 3 horas, 10

minutos. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 300 ml de tetrahidrofurano y 140 ml de ácido clorhídrico 0,6N y la mezcla resultante se agita a 70°C durante 2,5 horas. La mezcla se vierte en salmuera y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y el residuo se cromatografía en una columna seca de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. El enlace de producto se extrae para proporcionar 6,45 g del compuesto del encabezamiento

EJEMPLO 274

Preparación de 5-bromopentanoil cloruro

A una solución de 97 g de ácido 5-bromopentanoico en 240 ml de metileno cloruro que contiene 1 ml de dimetilformamida se agrega gota a gota 76,2 g de oxalil cloruro. La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente y 30 minutos a 50°C. El solvente se elimina y el residuo se destila dos veces (75°C, 0,6 minuto) para proporcionar; 88,2 g del compuesto del encabezamiento.

20

EJEMPLO 275

Preparación de 6-bromo-1-hidroxi-2-hexanona

A 191,4 g de tris-trimetilsililoxietileno (Ejemplo 267) que contiene 15 gotas de tetracloruro estánnico bajo argón con agitación a 10°C se agregan 87 g. de 5-bromopentanoil cloruro (Ejemplo 274) gota a gota. Luego de media hora de haberse agregado el cloruro de ácido, la mezcla se agita hasta

que surge una exoterma. El cloruro de ácido restante se
agrega gota a gota manteniendo la exoterma de reacción a
65°C. La mezcla luego se agita durante 2,5 horas. La mezcla
se vierte lentamente en una mezcla agitada de 100 ml de
5 ácido clorhídrico 0,6N y 200 ml de tetrahidrofurano. La
mezcla se agita durante 30 minutos y se vierte en salmuera.
La mezcla se extrae con éter. La solución de éter se lava
con bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfato de
magnesio. El solvente se elimina. El residuo se mezcla con
10 éter de petróleo y se enfría en hielo seco-acetona para
inducir cristalización. El éter de petróleo se decanta y
el sólido se seca a presión reducida para proporcionar 64,72
g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 276

15 Preparación de 6-bromo-1-dimetil-t-butilsililoxi-2-hexa-
nona etilen cetal

Una mezcla de 84 g de 6-bromo-1-hidroxi-2-hexanona
(Ejemplo 275), 240 ml de etilenglicol, y 1,7 g. de ácido
p-toluensulfónico y se somete a reflujo en 1800 ml de to-
20 lueno utilizando una trampa Dean-Stark durante 1 hora 45
minutos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se lava
con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera. El solvente
se elimina proporcionando 75,17 g de un aceite amarillo. A una
porción de 27,36 g de este material y 16,2 g de imidazol en
25 57 ml de dimetilformamida a 0° con agitación se agrega 20,55
g de dimetil-t-butilclorosilano. La mezcla se agita a temperatura

ambiente durante 1,5 horas y luego se vierte en agua. La mezcla se extrae con éter de petróleo. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y el residuo se destila en un aparato Klugrohr (0,5-0,2 mm, 100°-110°C) para proporcionar 35,25 g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 277

Preparación de bromuro de 1-dimetil-t-butilsililoxi-2-hexanona

10

etilen cetal 6-trifenilfosfonio

Una mezcla de 35,25 g de 6-bromo-1-dimetil-t-butilsililoxi-2-hexanona etilen cetal (Ejemplo 276) y 26,2 g de trifenilfosfina en 68 ml de acetonitrilo se somete a reflujo durante 90 horas. El acetonitrilo se elimina a presión reducida. El residuo se lava tres veces con éter y se seca a presión reducida para proporcionar 53,8 g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 278

Preparación de 2,5-dihidro-2,5-dimetoxi-2-(9-dimetil-t-butil)-

20

sililoxi-8-oxanon-3-cis-enil) furano

Una suspensión de 2,3 g (0,096 mol) de hidruro de sodio libre de aceite se agita bajo argón a 65°C en 75 ml de dimetilsulfóxido. Luego cesar la evolución de gas (1 hora), a 0°C se agrega 53,8 g (0,086 mol) de bromuro de 1-dimetil-t-butilsililoxi-2-hexanona etilen cetal 6-trifenilfosfonio (Ejemplo 277) en 160 ml de dimetilsulfóxido. Luego de agitar 15 minutos a temperatura ambiente, se agrega

16,3 g (0,087 mol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetoxi-2-(3'-oxopropil)furano (U.S. Patente 3.952.033) en 40 ml de dimetilsulfóxido. Luego de agitar una hora a temperatura ambiente, el solvente se elimina a presión reducida a 5 55°C. El residuo sólido se extrae con una mezcla de éter-éter de petróleo. La solución se lava con agua, bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y se agrega éter de petróleo. Luego reposar 30 minutos, el óxido de trifenil 10 fosfina se elimina por filtración. El solvente se elimina y el residuo se cromatografía en una columna seca de florisil eluyendo primeramente con hexano y luego con hexano-éter 5:1 para proporcionar 13,2 g del compuesto del encabezamiento.

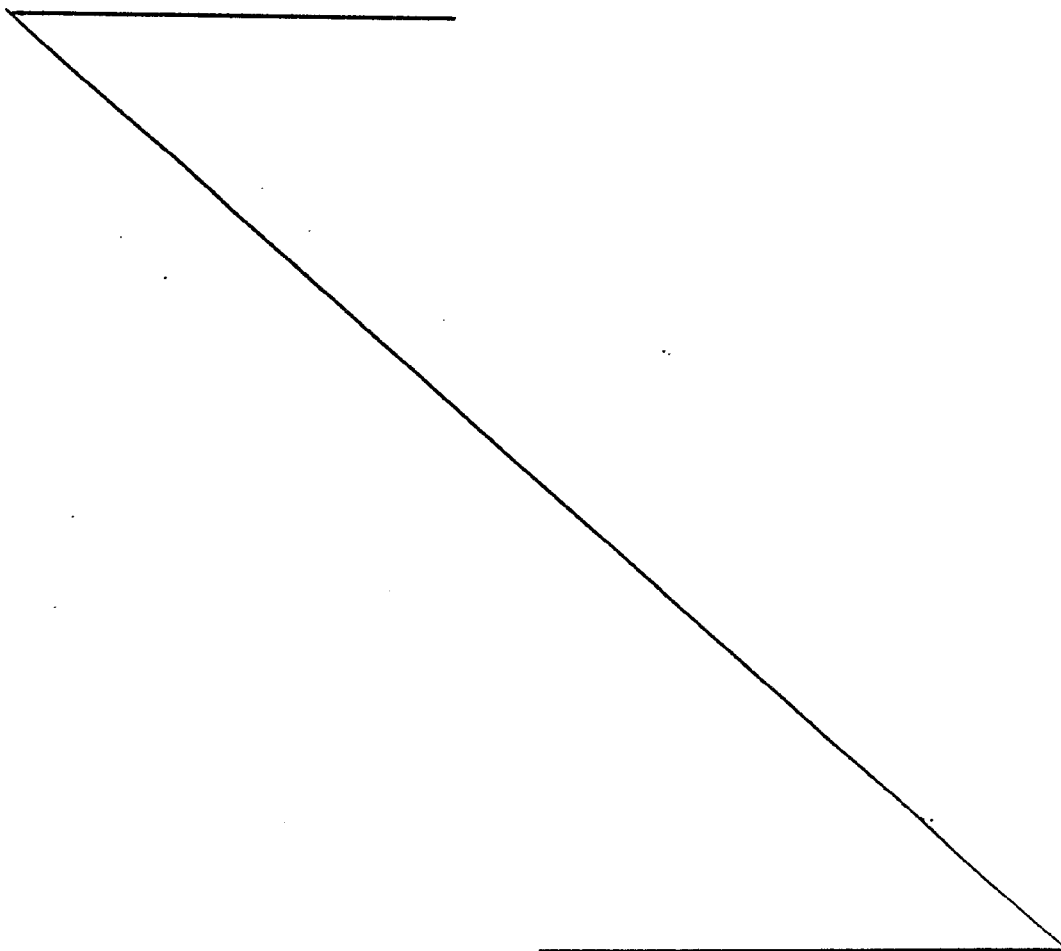
15

EJEMPLO 279

Preparación de 2-(8-dimetil-t-butilsililo-i-7-oxo-oct-2-cis-enil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetil

Una mezcla de 66,08 g de 2,5-dihidro-2,5-dimetoxi-2-(9-dimetil-t-butilsililo-i-8-oxonon-3-cis-enil)furano (Ejemplo 228), 26,4 g. de fosfato y ácido de sodio, 0,5 g de acetato de sodio y 0,5 g de hidroquinona en 1320 ml de dioxano y 660 ml de agua se agita a reflujo bajo argón durante 27 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se satura con cloruro de sodio, y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con éter. Las soluciones 25 orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina para proporcionar 57,5 g de un aceite. A esto se agrega 300 ml

de éter, 300 ml de éter de petróleo y 22 g de cloral anhí-
dro. La solución se agita bajo argón y se agrega 23 g de
trietilamina. Luego de 1 hora 40 minutos, se lava con agua,
ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio saturado,
5 salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente
se elimina y el residuo se cromatografía en una columna seca
de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano
1:1 para proporcionar 14,55 g del compuesto del encabeza-
miento. ($R_f = 0,4$).



Ejemplo 280

Preparación de 2-(8-dimetil-t-butilsililoxi-7-oxo-oct-2-cis-enil)-4-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetal

5 Una mezcla de 14,5 g (0,0367 mol) de 2-(8-dimetil-t-butilsililoxi-7-oxo-oct-2-cis-enil)-4-hidroxociclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetal (Ejemplo 279) y 3,34 g (0,04 mol) de imidazol en 30 ml de dimetilformamida se agita a medida que se agrega 4,98 g (0,046 mol) de trimetilsililcloruro. Luego de una hora, la mezcla se vierta en agua y se extrae con hexano. La solución de hexano
10 se lava con agua, bicarbonato de sodio saturado, y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice. El solvente se elimina y el residuo se seca a presión reducida para proporcionar 12,5 g del compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 281

15

Preparación de 2-/6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-hex-2-cis-enil/-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona

Una mezcla de 2-(8-hidroxi-7-oxo-oct-2-cis-enil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 273), 14 ml de 2-metoxipropeno, y
20 0,23 g de nitrato de amonio en 35 ml de benceno se agrega 7 ml de dimetoxipropeno. Se agrega ácido p-toluensulfónico en porciones muy pequeñas hasta que CCD indica que se ha iniciado la reacción. La mezcla se agita 1,5 horas a temperatura ambiente, 40°C durante 15 minutos, y otros 30 minutos a temperatura ambiente. A la solución
25 agitada se agrega 50 g de tamiz molecular 4A molido. Luego de 15 minutos, la solución se filtra, se lava con bicarbonato de sodio saturado, y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina

y el residuo se cromatografía en una columna seca de gel de sílice eluyendo con éter-hexano 1:1. El enlace de producto ($R_f = 0,5$) se extrae para proporcionar 3,44 g del compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 282

5 Preparación de 2-(8-hidroxi-7-oxo-octil)ciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal

Una solución de 5,5 g de 2-(8-hidroxi-7-oxo-octil)ciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 269), 25 ml de etilen glicol, y 0,1 g de ácido *p*-toluensulfónico en 200 ml de tolueno se somete a re-
10 flujo durante 40 minutos utilizando una trampa Dean-Stark. La solución se vierte en bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrae con benceno. La solución orgánica se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina para proporcionar 6,0 g del compuesto del encabezamiento.

15

Ejemplo 283

Preparación de 2-(8-trimetilsililoxi-7-oxo-octil)ciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal

A una solución de 2,2 g de 2-(8-hidroxi-7-oxo-octil)ciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal (Ejemplo 232) en 20 ml de piridina
20 se agrega 4,6 ml de 1,1,1,3,3,3-hexametildixilazina y, gota a gota, 2,3 ml de trimetilsililcloruro. Luego de 15 minutos, los reactivos en exceso y solvente se eliminan a presión reducida. El residuo se absorbe en éter y se filtra a través de una almohadilla corta de gel de sílice. El solvente se elimina. Se agrega
25 tolueno y se elimina. El residuo se seca a presión reducida para proporcionar 2,77 g del compuesto del encabezamiento.

Ejemplos 284-296

Mediante la sucesión de reacciones descriptas precedentemente aquí para los ejemplos 268 y 269 ó 270 a 273 y la reacción de protección descripta precedentemente aquí en el Ejemplo 281, se preparan las ciclopent-2-en-1-onas protegidas indicadas en la Tabla 28 siguiente a partir de los ácidos carboxílicos indicados.

TABLA 28

Ejemplo	Acido carboxílico	Ciclopent-2-en-1-ona protegido
284	2-(6-carboxihexil)ciclopent-2-en-1-ona	2-[6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-hexil]ciclopent-2-en-1-ona
285	2-(5-carboxipentil)ciclopent-2-en-1-ona	2-[5-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-pentil]ciclopent-2-en-1-ona
286	2-(7-carboxiheptil)ciclopent-2-en-1-ona	2-[7-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-heptil]ciclopent-2-en-1-ona
287	2-(6-carboxihex-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona	2-[6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-hex-2-cis-enil]ciclopent-2-en-1-ona
288	2-(5-carboxipent-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona	2-[5-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-pent-2-cis-enil]ciclopent-2-en-1-ona
289	2-(7-carboxihept-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona	2-[7-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-hept-2-cis-enil]ciclopent-2-en-1-ona
290	2-(5-carboxipent-2-cis-enil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-[5-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-pent-2-cis-enil]-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona
291	2-(7-carboxihept-2-cis-enil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-[7-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-hept-2-cis-enil]-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona
292	2-(6-carboxihexil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-[6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-hexil]-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona
293	2-(5-carboxipentil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-[5-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-pentil]-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona
294	2-(7-carboxiheptil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-[7-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-heptil]-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona
295	2-(6-carboxihex-2-cis-enil)-4(R)-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-[6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-hex-2-cis-enil]-4(R)-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona
296	2-(6-carboxihexil)-4(R)-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-[6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-hexil]-4(R)-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona

Ejemplo 296A

Preparación de 1-(1-metoxi-1-metiletoksi)-8-/3-(1-metoxi-1-metil-
etoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-2-octanona

5 A una solución agitada de 31,2 g (130mmol) de 1-hidroxi-
8-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopent-1-il)-2-octanona (Ejemplo 269)
en 190 ml de CH₂Cl₂ secado por tamiz se agrega 47 ml de 2-metoxi
propeno (Eastman) seguido por 0,1 ml de ácido dicloroacético.
El exoterma suave resultante se mantiene a 25°C mediante enfria-
miento con baño de agua frío. Luego de 30 minutos, CCD (acetato
10 de etilo, 2,4-DNP) no demuestra material de partida, manchas
menores a Rf = 0,5 y 0,6 , y una mancha principal a Rf = 0,78.
Luego de un tiempo total de una hora, se agrega otro 0,1 ml de
ácido dicloroacético. Luego de un tiempo de reacción total de
dos horas, la solución se diluye con 650 ml de hexano. La solu-
15 ción se lava con 50 ml de NaHCO₃ saturado y salmuera, la solu-
ción se seca (K₂CO₃, MgSO₄) y se agrega 0,05 ml de piridina.
Los solventes se eliminan proporcionando 48,4 g (97%) de Análi-
sis Calculado para C₂₁H₃₆O₆: C: 65,60; H: 9,44. Hallado:
C: 65,35; H: 9,45.

20 RMP: (CDCl₃), 7,06 (m, 1H, enona), 4,92 (m, 1H, CH₂O),
4,00 (s, 2H, CH₂O), 3,22 (s, 3H, OCH₃), 3,18 (s, 3H, OCH₃),
2,62, 2,40, 2,16 (m's, 6H, CH₂'s), 1,36 (m, 2CH, CH₂'s, CH₃'s).
IR: (neto) 5830 nm.

Ejemplos 296B-296N

25 De acuerdo con la reacción de protección descrita ante-
riormente aquí en el Ejemplo 296A, la sucesión de reacción de
los Ejemplos 267-273 y la reacción de protección del Ejemplo 296A,
se preparan las ciclopent-2-en-1-onas indicadas en la Tabla 28A

siguiente a partir de los ácidos carboxílicos indicados.

TABLA 28A

Ejemplo	Acido Carboxílico	Ciclopent-2-en-1-ona Protegida
296B	2-(6-carboxihexil)ciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi)-8-(5-oxo-1-ciclopenten-1-il)-2-octanona
296C	2-(5-carboxipentil)ciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi-7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-il)2-heptanona
296D	2-(7-carboxiheptil)ciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi-9-(5-oxo-1-ciclopenten-1-il)2-nonanona
296E	2-(6-carboxihex-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi-8-(5-oxo-1-ciclopenten-1-il)6-cis-octen-2-ona
296F	2-(5-carboxipent-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi-7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-il)-5-cis-hepten-2-ona
296G	2-(7-carboxihept-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi-9-(5-oxo-1-ciclopenten-1-il)-7-cis-nonen-2-ona
296H	2-(5-carboxipent-2-cis-enil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi-7- \int -3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopenten-1-il- \int -5-cis-hepten-2-ona
296I	2-(7-carboxihept-2-cis-enil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi-9- \int -3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopenten-1-il- \int -7-cis-nonen-2-ona
296J	2-(6-carboxihex-2-cis-enil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi-8- \int -3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopenten-1-il- \int -6-cis-octen-2-ona
296K	2-(5-carboxipentil)4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi)-7- \int -3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopenten-1-il- \int -2-heptanona
296L	2-(7-carboxiheptil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi)-9- \int -3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopenten-1-il- \int -2-nonanona
296M	2-(6-carboxihex-2-cis-enil)-4-(R)-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi)-8- \int -3R-3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopenten-1-il- \int -6-cis-octen-2-ona
296N	2-(6-carboxihexil)-4-(R)-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi)-8- \int -3R-3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopenten-1-il- \int -8-octanona
296O	2-(6-carboxihexil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	1-(1-metoxi-1-metiletóxi)-8- \int -3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il- \int -octen-2-ona

Ejemplos 297-298

Mediante la sucesión de reacción proporcionada anteriormente aquí en los Ejemplos 274 a 280, se preparan las ciclopent-2-en-1-onas protegidas de la Tabla 29 a partir del ácido bromo-carboxílico.

5

TABLA 29

Ejemplo	Acido Bromo-carboxílico	Ciclopent-2-en-1-ona protegida
297	4-bromobutanóil-cloruro	1-(7-dimetil-t-butilsililoxi-6-oxohept-2-cis-enil)-4-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona, 6-etilen acetal
298	6-bromhexanoil cloruro	1-(9-dimetil-t-butilsililoxi-8-oxonon-2-cis-enil)-4-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona, 8-etilen acetal

Ejemplos 299-308

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en los ejemplos 268 y 269 y la reacción de cetalización descrita en el Ejemplo 282, se preparan las ciclopent-2-en-1-onas de la Tabla 30 a partir del ácido carboxílico indicado. Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en la sucesión de reacciones indicadas en los Ejemplos 270-273 y la reacción de cetalización descrita en el Ejemplo 282 se preparan las 4-hidroxi-ciclopent-2-en-1-onas de la Tabla 30 a partir del ácido carboxílico indicado.

10

15

TABLA 30

Ejemplo	Acido Carboxilico	Ciclopent-2-en-1-ona
299	2-(5-carboxipentil)ciclopent-2-en-1-ona	2-(7-hidroxi-6-oxoheptil)ciclopent-2-en-1-ona, 6-etilen cetal
300	2-(7-carboxiheptil)ciclopent-2-en-1-ona	2-(9-hidroxi-8-oxononil)ciclopent-2-en-1-ona, 8-etilen cetal
301	2-(6-carboxihexil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-(1-hidroxi-7-oxooctil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal
302	2-(5-carboxipentil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-(7-hidroxi-6-oxoheptil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona, 6-etilen cetal
303	2-(7-carboxiheptil)ciclopent-2-en-1-ona	2-(9-hidroxi-8-oxononil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona, 8-etilen cetal
304	2-(6-carboxihex-2-cis-enil)ciclopent-2-en-1-ona	2-(8-hidroxi-7-oxooct-2-cis-enil)ciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal
305	2-(5-carboxipent-2-cis-enil)ciclopent-2-en-1-ona	2-(7-hidroxi-6-oxohept-2-cis-enil)ciclopent-2-en-1-ona, 6-etilen cetal
306	2-(7-carboxihept-2-cis-enil)ciclopent-2-en-1-ona	2-(9-hidroxi-8-oxonon-2-cis-enil)ciclopent-2-en-1-ona, 8-etilen cetal
307	2-(6-carboxihex-2-cis-enil)-4(R)-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-(8-hidroxi-7-oxooct-2-cis-enil)-4(R)-hidroxiciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal
308	2-(6-carboxihexil)-4(R)-hidroxiciclopent-2-en-1-ona	2-(8-hidroxi-7-oxooctil)-4(R)-hidroxiciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal

Ejemplo 309

Preparación de 2-(8-trimetilsililoxi-7-oxooctil)-4-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal

5

A una solución de de 2,2 g de 2-(8-hidroxi-7-oxooctil)-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona, 7-etilen cetal (Ejemplo 301) en 40 ml de piridina se agrega 9,2 ml de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilacina y, gota a gota, 4,6 ml de trimetilsililcloruro. Luego de 30 minutos, se eliminan el exceso de los reactivos y piridina a presión reducida. El residuo se absorbe en éter y se filtra a través de una almohadilla corta de gel de sílice. El solvente se elimina y el residuo se seca a presión reducida para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

10

15

Ejemplos 310-318

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en los Ejemplos 283 y 309, se convierten las hidroxiciclopent-2-en-1-onas indicadas en la tabla 31 a sus respectivos trimetilsilil éteres indicados.

TABLA 31

Ejemplo	Hidrociclopent-2-en-1-ona del ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona Protegida
310	299	2-(7-trimetilsililoxi-6-oxoheptil)ciclopent-2-en-1-ona,6-etilen cetal
311	300	2-(9-trimetilsililoxi-8-oxononil)ciclopent-2-en-1-ona,8-etilen cetal
312	302	2-(7-trimetilsililoxi-6-oxoheptil)-4-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona,6-etilen cetal
313	303	2-(9-trimetilsililoxi-8-oxononil)-4-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona,8-etilen cetal
314	304	2-(8-trimetilsililoxi-7-oxooct-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetal
315	305	2-(7-trimetilsililoxi-6-oxohept-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona,6-etilen cetal
316	306	2-(9-trimetilsililoxi-8-oxonon-2-cis-enil)-ciclopent-2-en-1-ona,8-etilen cetal
317	307	2-(8-trimetilsililoxi-7-oxooct-2-cis-enil)-4(R)-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetal
318	308	2-(8-trimetilsililoxi-7-oxooctil)-4(R)-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetal

Ejemplo 319

Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-1-hidroximetil-16,16-trimetilen-13-trans-5-cis-prostadieno y 1,9-dioxo-11 α -15-epi-dihidroxi-1-hidroximetil-17,16-trimetilen-13-trans-5-cis-prostadieno

5

A una solución de 1,95 g (0,00533 mol) de 1-iodo-4,4-trimetilen-3-trimetilsililoxi-1-trans-octeno (Ejemplo 13) en 6,5 ml de éter se agrega a -78°C con agitación bajo atmósfera de argón 6,66 ml (0,0107 mol) de t-butillitio 1,6M en pentano.

10 Luego de 15 minutos a -78°C, la mezcla se agita entre -10° a -5°C durante 90 minutos. La solución se enfría a -78°C y se agrega una solución de 0,704 g (0,00533 mol) de pentino de cobre y 1,75 g (0,0106 mol) de hexametilfosforotriamida en 20 ml de éter. Luego de agitar durante 1 hora, se agrega 1,7

15 (0,0044 mol) de 2-/6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolon-4-il) hex-2-cis-enil/-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 281) en 13 ml de éter. La solución se mantiene entre -40° y -50°C durante una hora y -30°C durante 30 minutos. Se agrega una solución de 1ml de ácido acético en 5 ml de éter

20 seguido por una solución saturada de cloruro de amonio y ácido clorhídrico diluido. La solución se filtra y los sólidos se lavan con éter. El filtrado combinado se extrae con éter. La solución de éter se lava con bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El éter se elimina proporcionan-

25 do un aceite amarillo que se disuelve en 60 ml de ácido acético tetrahidrofurano-agua 4:2:1 y se calienta a 40°-50°C durante 70 minutos. El solvente se elimina a presión reducida a 50°C. El residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución acetato

de etilo se lava con bicarboato de sodio saturado, salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina. El residuo se cromatografía en una columna seca de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-benceno 3:2 conteniendo ácido acético al 1% para proporcionar 0,35 g de 1,9-dioxo-11 α -15-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16,16-trimetilen-13-trans-5-cis-prostadieno y 0,39 g de 1,9-dioxo-11 α ,15-epi-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16,16-trimetilen -13-trans-5-cis-prostadieno.

Ejemplo 32C

10 Preparación de 1,9-dioxo-11 α -16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-5-cis-13-trans prostadieno

A una solución de 2,9 g (5,6mmol) de (E)4-trimetilsililoxi-4-vinil-1-tri-n-butilestaniloxeno (Ejemplo 210a) en 4 ml de tetrahidrofurano a -78°C bajo argón con agitación se agrega 2,4 ml de n-butillitio 2,4M en hexano. La solución se agita entre -30° y -20°C durante 2 horas. Se agrega a -78°C una solución de 0,74 g (5,6 mmol) de pentino de cobre y 2,3 ml de hexametilfosforotriamida en 18 ml de éter. La solución se agita a -78°C durante 1,5 horas. Se agrega una solución de 2,0 g (5,2 mmol) de 2-/6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)hex-2-cis-enil/-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 281) en 20 ml de éter. La solución se agita entre -30° y -20°C durante 1,5 hora. A la solución se agrega 100 ml de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con éter y la solución de éter se lava con ácido clorhídrico diluido, bicarboato de sodio saturado, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y el residuo se disuelve en 90 ml de ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1. La solución se agita a temperatura

ambiente durante dos horas. Los solventes se eliminan a presión reducida a 50°C. Se agrega tolueno y se elimina. El residuo se cromatografía en una columna seca de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 0,5 g del compuesto del encabezamiento.

Ejemplos 321-422E

Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en los Ejemplos 319 y 320, se prepara los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroxi-10-metilprosteno indicados en la tabla 32 a partir del método indicado a partir de compuesto de vinil ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona. En aquellos casos donde se obtienen isómeros en las posiciones C₁₅ ó C₁₆, solamente se indican en la tabla 32 los isómeros C₁₅ ó C₁₆-normal; se comprenderá que también se forman los correspondientes isómeros C₁₅ ó C₁₆-epi y éstos son parte de la presente invención.

En aquellos casos donde el producto de adición conjugado inicial contiene un grupo bloqueador de trifenilmetoxi, se realiza un desbloqueo en ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 a 50°C durante 5 horas.

TABLA 32

EJEMPLO	Método del Ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona	Vinil yoduro ó Vinil estaño del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi metil prostenos
321	319	281	49	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16,16-trimetileno-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
322-332	319	281	50	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16,16-trimetileno-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
333	319	281	51	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16,16-trimetileno-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno
334	320	281	199	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
335	320	281	201	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-vinil-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadieno
336a	320	281	198	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
336b	320	281	210c	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadi-
337	319	281	74	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
338	319	281	77	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-16-etoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
339	319	281	83	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
340	319	281	84	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
341	319	281	85	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno
342	319	281	86	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-19-metil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
343	319	281	87	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-17-trans-prostadieno

TABLA 32 (continuación)

344	319	281	69	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
345	319	281	88	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-bor-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
346	319	281	76	dl-citra-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
347	319	281	89	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
348	319	281	90	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
349	319	281	91	dl-treo-1,9-dioxo-11c,15,16-trihidroxi-19-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
350	319	281	92	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrieno
351	319	281	107	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
352	319	281	108	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-19,20-dinor-5-cis-13-trans-prostadieno
353	319	281	109	1,9-dioxo-11a-dihidroxi-1-hidroximetil-18,19,20-trinor-5-cis-13-trans-prostadieno
354	319	281	110	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
355	319	281	144	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
356	319	281	112	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
357	319	281	113	1,9-dioxo-11c,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
358	319	281	139a	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
359	319	281	115	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-cis-5-cis-prostatrieno
360	319	281	135	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno

TABLA 32 (continuación)

361	319	281	136	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,17,20-trimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
362	319	281	137	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,20-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-5-cis-prostadieno
363	319	281	138	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,17-dimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
364	319	281	139	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrieno
365	319	201	149	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrieno
366	319	281	150	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
367	319	281	151	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,20-dimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
368	319	281	152	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrieno
369	319	281	153	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
370	319	281	154	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
371	319	281	148a	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrieno
372	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Patente N° 3.873.607).	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
373	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-noneno (U.S. Patente N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
374	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-deceno (U.S. Patente N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
375	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4,4-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Patente N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-dimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
376	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Patente N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,17-dimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno

Tabla 32 (continuación)

377	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-metil-1-trans-octeno (U.S. Patente N° 3.876.690)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
378	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-etil-1-trans-octeno (U.S. Patente N° 3.976.690)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
379	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-ciclo-pentil-1-trans-buteno (U.S. Patente N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,20-tetra-nor-16-ciclo-pentil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
380	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Patente N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,20-pentano-15-ciclohexil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
381	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Patente N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,20-tri-nor-17-ciclohexil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
382	319	281	1-iodo-3-trifenilmetoxi-6-ciclo-pentil-1-trans-hexeno (U.S. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-19,20-18-ciclo-pentil-1-hidroximetil-5-ciclo-pentil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
383	319	281	1-iodo-3-metil-3-trimetilsilil-oxi-trans-1-octeno (Ejemplo 125)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-15-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
384	319	281	1-iodo-3-metil-3-trimetilsilil-oxi-trans-1-deceno (Ejemplo 190a)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-15-metil-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
385	320	281	159	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-fluorofenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
386	320	281	186	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-fenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
387	320	281	181	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-bromofenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
388	320	281	182	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-t-butil fenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
389	320	281	183	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-metoxifenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
390	320	281	184	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-m-clorofenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
391	320	281	180	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-m-trifluorfenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno

TABLA 32 (continuación)

392	320	281	185	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19-20-tetranor-16-(3,4-diclorofenoxi)-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
393	320	281	186b	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-fenil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
394	320	281	186e	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-(m-trifluormetilfenil)-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
395	320	281	186d	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
396	319	290	1-iodo-3-trifenil-metoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
397	319	290		1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-15-metil-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno.
398	319	290	1-iodo-3-trifenil-metoxi-5,5-dimetil-octeno (U.S. Pat. 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-dimetil-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
399	319	290		1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-trimetil-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
400	319	290		eritro-1,9-dioxo-11a,15a,16-trihidroxi-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
401	319	290		ereo-1,9-dioxo-11a,15a,16-trihidroxi-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
402	319	290		eritro-1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
403	319	290		1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
404	319	290		1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno

TABLA 32 (continuación)

405	319	290	134	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
406	320	290	186	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,17,18,-19,20-pentanon-16-fenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
407	320	290	180	1,9-dioxo-11a-15a-dihidroxi-2,17,18,-19,20-pentanon-16-m-trifluormetil-fenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
408	319	290	194	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-vinil-1-hidroximetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
409	320	290	198	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-hidroximetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
410	320	290	186b	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,18,19,-20-tetranor-17-fenil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
411	319	290	186e	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,18,19,-20-tetranor-17-(m-trifluorfenil)-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
412	319	290	186d	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,18,19,-20-tetranor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
413	319	285	125	1,9-dioxo-15-hidroxi-15-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
414	319	289	130	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-homo-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
415	319	289	134	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-homo-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrieno
416	320	289	186	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-homo-17,18,19,20-tetranor-16-fenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
417	320	289	180	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-homo-17,18,19,20-tetranor-16-m-trifluormetil-fenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
418	319	289	194	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-vinil-1-homo-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
419	320	289	198	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-homo-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
420	320	289	186b	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-homo-18,19,20-trinor-17-fenil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
421	319	289	186e	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-homo-18,19,20-trinor-17-(m-trifluorfenil)-13-trans-1-hidroximetil-5-cis-prostadieno
422	319	289	186d	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-homo-18,19,20-trinor-17-(p-metoxifenil)-13-trans-1-hidroximetil-5-cis-prostadieno

TABLA 32 (continuación)

422A*	320	281	210I	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-5-cis,13-trans-prostadieno
422B*	320	281	210P	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-5-cis,13-trans-prostadieno
422C*	320	281	210Q	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno
422D	319	281	154I	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-5-cis,13-trans-prostadieno
422E	319	281	154J	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno

* Par disociación del grupo TMC-C=C ver, Ejemplo 772 (B)

Ejemplos 423-445

- 5 Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en los Ejemplos 319 y 320, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroximetil prosteno indicados en la tabla 33 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil icduro o vinil estaño indicado y las ciclopent-2-en-1-ona.
- 10 En aquellos casos donde se forman dos diastereoisómeros en la adición conjugada, solamente se indica en la tabla 33 uno de los diastereoisómeros. Se comprenderá que también se forma el otro diastereoisómero que en su formas nat y ent tiene una configuración opuesta (imagen especular) en los átomos de carbono asimétricos en la cadena β- (la cadena que contiene C₁₃.... C₁₄ etc)
- 15 a aquella de las formas nat y ent respectivas del diastereoisómero indicado.; ambos de estos diastereoisómeros son reivindicados en la presente invención como así sus componentes enantiómeros.

TABLA 33

Ejemplo	Método del Ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona del Ejemplo	Vinil ioduro o vinil estaño del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi metilprosteno y su diastereomero
423	319	281	246	nat(y ent)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-5-cis,13-trans-prostadieno
424	320	281	245	nat(y ent)-1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16,17-tetrametilen-18,19,20-trinor-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
425	319	281	243	nat-15S,16R(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
426	319	281	243	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
427	319	281	251	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
428	319	281	247	nat-(y ent)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
429	320	281	248	nat-(y ent)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-pentametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
430	319	281	249	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
431	319	281	250	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
432	319	281	252	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
433	319	281	253	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
434	320	281	254	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluormetilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
435	320	281	255	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluormetilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno

TABLA 33 (continuación)

436	319	281	256	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo- -11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16- -(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor- -1-hidroximetil-13-trans-5-cis-prostadi- eno
437	319	281	257	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo- -11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16- -(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor- -1-hidroximetil-13-trans-5-cis-prostadi- eno
438	320	281	258	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo- -11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16- -(3-clorofenoxi)-17,17,19,20-tetranor- -1-hidroximetil-13-trans-5-cis-prostadi- eno
439	320	281	259	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo- -11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16- -(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor- -1-hidroximetil-13-trans-5-cis-prostadi- eno
440	319	281	260	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo- -11a,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-19, 20-dinor-1-hidroximetil-13-trans-5-cis- -prostadieno
441	319	281	261	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo- -11a,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-19,- 20-dinor-1-hidroximetil-13-trans-5-cis- -prostadieno
442	320	281	262	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo- -11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-20- -metil-1-hidroximetil-13-trans-5-cis- -prostadieno
443	320	281	263	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo- -11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-20- -metil-1-hidroximetil-13-trans-5-cis- -prostadieno
444	320	281	264	nat-16R,17S(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo- -11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-16- -(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-tri- nor-1-hidroximetil-13-trans-5-cis- -prostadieno
445	320	281	265	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo- -11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-16- -(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-tri- nor-1-hidroximetil-13-trans-5-cis- -prostadieno

Ejemplos 446-530E

Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en los Ejemplos 319 y 320, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroxi-1-prosteno indicados en la tabla 34 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona.

En aquellos casos donde se obtienen isómeros en las posiciones C₁₅ ó C₁₆, solamente se indican en la tabla 34 los isómeros C₁₅ ó C₁₆-normal, se comprenderá que los correspondientes isómeros C₁₅ ó C₁₆-epi también se forman y son parte de la presente invención.

En aquellos casos donde el producto de adición conjugado inicial contiene un grupo bloqueador de trifenilmetoxi, el desbloqueo se realiza en ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 a 50°C durante 5 horas.

TABLA 34

Ejemplo	Método del Ejemplo	ciclopent-2-en-1-ona	Vinil ioduro o Vinil estaño del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi-1-prosteno
446	319	292	49	1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-nor-13-trans-prosteno
447	319	292	50	1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-metil-13-trans-prosteno
448	319	292	51	1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-etil-13-trans-prosteno
449	320	292	193	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-1-hidroxi-13-trans-prosteno
450	320	292	195	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-1-hidroxi-13-trans-prosteno
451	320	292	192	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi-13-trans-prosteno
452	319	292	13	1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-13-trans-prosteno
453	320	292	210a	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroxi-16-vinil-13-trans-prosteno
454	319	292	74	dl-eritro-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi-13-trans-prosteno
455a	319	292	77	dl-eritro-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi-13-trans-prosteno
455b	320	292	210c	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etil-1-hidroxi-13-trans-prosteno

TABLA 34 (continuación)

456	319	292	83	<u>dl-citro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno</u>
457	319	292	84	<u>dl-citro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-20-metil-13-trans-prosteno</u>
458	319	292	85	<u>dl-citro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
459	319	292	86	<u>dl-citro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-19-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
460	319	292	87	<u>dl-citro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno</u>
461	319	292	69	<u>dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
462	319	292	88	<u>dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-nor-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
463	319	292	76	<u>dl-citro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
464	319	292	89	<u>dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
465	319	292	90	<u>dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
466	319	292	91	<u>dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-19-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
467	319	292	92	<u>dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno</u>
468	319	292	107	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
469	319	292	108	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-19,20-dinor-13-trans-prosteno</u>
470	319	292	109	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-18,19,20-trinor-13-trans-prosteno</u>
471	319	292	110	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno</u>
472	319	292	144	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
473	319	292	112	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
474	319	292	113	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
475	319	292	139a	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
476	319	292	115	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-cis-prostadieno</u>
477	319	292	135	<u>1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>

TABLA 34 (continuación)

478	319	292	136	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-17,17,20-trimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
479	319	292	137	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16,20-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
480	319	292	138	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-17,17-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
481	319	292	139	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno
482	319	292	149	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno
483,484	319	292	150	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
485	319	292	151	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-17,20-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
486	319	292	152	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno
487	319	292	153	1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
488	319	292	154	1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
489	319	292	148a	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno
490	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prostadieno
491	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-noneno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
492	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-deceno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
493	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4,4-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16,16-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
494	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,17-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno

TABLA 34 (continuación)

495	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-metil-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.376.690).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
496	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-etil-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.376.690)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
497	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-ciclopentil-1-trans-butano (U.S. Pat. N° 3.384.969).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,20-tetranor-15-ciclopentil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
498	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. N° 3.384.969).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16,20-pentanor-15-ciclohexil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
499	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. N° 3.384.969).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-18,20-trinor-17-ciclohexil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
500	319	292	1-iodo-3-trifenilmetoxi-6-ciclopentil-1-trans-hexeno (U.S. Pat. No. 3.884.969).	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-19,20-dinor-18-ciclopentil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
501	319	292	1-iodo-3-trimetilsililoxi-1-trans-octeno (Ejemplo 125)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-15-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
502	319	292	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-deceno (Ejemplo 190a)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-15-metil-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
503	320	292	159	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,13,19,20-tetranor-16-p-fluorfenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
504	320	292	186	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-fenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
505	320	292	181	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-bromofenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
506	320	292	182	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-t-butilfenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
507	320	292	183	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-metoxifenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno

TABLA 34 (continuación)

508	320	292	184	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-m-clorofenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
509	320	292	180	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-m-trifluorfenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
510	320	292	185	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-(3,4-diclorofenoxi)-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
511	320	292	186b	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-18,19,20-trinor-17-fenil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
512	320	292	186e	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-18,19,20-trinor-17-(m-trifluorometilfenil)-1-hidroxi-13-trans-prosteno
513	320	292	186d	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-18,19,20-trinor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
514	319	293		1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-1-hidroxi-metil-trans-prostadieno
515	319	293	190	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-15-metil-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
516	319	293		1,9-dioxo,11 α ,15 α -dihidroxi-16,16-dimetil-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
517	319	293	13	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16,16-trimetilen-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
518	319	293	76	eritro-1,9-dioxo-11 α ,15 α ,16-trihidroxi-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
519	319	293	69	ereo-1,9-dioxo-11 α ,15 α ,16-trihidroxi-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
520	319	293	74	eritro-1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
521	319	293	107	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
522	319	293	130	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
523	319	293	134	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
524	320	293	186	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-2,17,18,19,20-pentanor-16-fenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
525	320	293	180	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-2,17,18,19,20-pentanor-16-m-trifluorometilfenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
526	319	293	194	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-15-vinil-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
527	320	293	198	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi-metil-2-nor-13-trans-prosteno
528	320	293	186b	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-fenil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
529	319	293	186e	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorfenil)-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
530	319	293	186d	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno

TABLA 34 (continuación)

530A*	320	292	210I	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -prosteno
530B*	320	292	210P	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-13- <u>trans</u> -prosteno
530C*	320	292	210Q	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-13- <u>trans</u> -prosteno
530D	319	292	154I	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -prosteno
530E	319	292	154J	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-13- <u>trans</u> -prosteno

* Para la disociación del enlace TMS-C=C ver, Ejemplo 772(B)

Ejemplos 531-553

5 Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en los Ejemplos 319 y 320, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroximetil prosteno indicados en la tabla 35 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil yoduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona.

10 En aquellos casos donde se forman dos diastereoisómeros en la adición conjugada, solamente se indican en la tabla 35 uno de los diastereoisómeros. Se comprenderá que también se forma el otro diastereoisómero que en su formas nat y ent tiene una configuración opuesta (imagen especular) en los átomos de carbono asimétricos en la cadena β (cadena que contiene C₁₃... C₁₄ etc) a las formas respectivas nat y ent del diastereoisómero indicado; ambos de estos diastereoisómeros son reivindicados en la presente invención como así también sus componentes enantiómeros.

TABLA 35

Ejemplo	Método del Ejemplo	ciclo-pent-2-en-1-ona del Ejemplo	Vinil isoduro o vinil estano del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxiacetilprosteno y su diastereómero
531	319	292	246	nat(y ent)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
532	320	292	245	nat(y ent)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-tetrametilen-18,19,20-trinor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
533	319	292	243	nat-15S,16R(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
534	319	292	243	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
535	319	292	251	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
536	319	292	247	nat-(y ent)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
537	320	292	248	nat-(y ent)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-pentametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
538	319	292	249	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
539	319	292	250	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
540	319	292	252	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
541	319	292	253	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
542	320	292	254	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
543	320	292	255	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
544	319	292	256	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno
545	319	292	257	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno

TABLA 35 (continuación)

546	320	292	258	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetraor-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno
547	320	292	259	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetraor-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno
548	319	292	260	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dior-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno
549	319	292	261	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dior-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno
550	320	292	262	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno
551	320	292	263	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno
552	320	292	264	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trior-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno
553	320	292	265	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trior-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno

Ejemplos 554-637G

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en los
 5 Ejemplos 319 y 320, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroxi metil prosteno indicados en la tabla 36 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil icduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona indicada.

En aquellos casos donde se obtienen isómeros en las posi-
 10 ciones C₁₅ ó C₁₆, solamente se indican en la tabla 36 los isómeros C₁₅ ó C₁₆-normal; se comprenderá que los correspondientes isómeros C₁₅ ó C₁₆-epi también se forman y son parte de la presente invención.

En aquellos casos donde el producto de adición conjugado
 15 inicial contiene un grupo bloqueador de trifenilmetoxi, el desbloqueo se realiza en ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 a 50°C durante 5 horas.

TABLA 36

Ejemplo	Método del Ejemplo	ciclopent-2-en-1-ona	Vinil ioduro o vinil estaño del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi-1-prostano
554	319	287	49	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
555	319	287	50	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
556	319	287	51	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno
557	320	287	193	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
558	320	287	195	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-vinil-20-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
559	320	287	192	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
560	319	287	13	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-13-trans-5-cis-prostadieno
561	320	287	210a	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadieno
562	319	287	74	dl-eritro-1,9-dioxo-15-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
563	319	287	77	dl-eritro-1,9-dioxo-15-hidroxi-16-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
564	319	287	83	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
565	319	287	84	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno
566	319	287	85	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
567	319	287	86	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-19-metil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
568	319	287	87	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-5-cis-13-trans-17-trans-prostadieno
569	319	287	69	dl-treo-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
570	319	287	88	dl-treo-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-nor-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
571	319	287	76	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
572	319	287	89	dl-treo-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno
573	319	287	90	dl-treo-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno

TABLA 36 (continuación)

574	319	287	91	dl- <u>trans</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-17- <u>metil</u> -1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
575	319	287	92	dl- <u>trans</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -prostatrieno
576	319	287	107	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
577	319	287	108	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -19,20-dinor-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
578	319	287	109	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -18,19,20-trinor-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
579	319	287	110	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -20-nor-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
580	319	287	144	1,9-dioxo-16-hidroxi-17- <u>metil</u> -1-hidroxi- <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
581	319	287	112	1,9-dioxo-16-hidroxi-20- <u>metil</u> -1-hidroxi- <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
582	319	287	113	1,9-dioxo-16-hidroxi-20- <u>etil</u> -1-hidroxi- <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
583	319	287	139a	1,9-dioxo-16-hidroxi-16- <u>metil</u> -20- <u>etil</u> -1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
584	319	287	115	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -5- <u>cis</u> -prostatrieno
585	319	287	135	1,9-dioxo-16-hidroxi-16- <u>metil</u> -1-hidroxi- <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
586	319	287	136	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,17,20-tri <u>metil</u> -1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
587	319	287	137	1,9-dioxo-16-hidroxi-16,20-di <u>metil</u> -1-hidroxi <u>metil</u> -13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno
588	319	287	138	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,17-di <u>metil</u> -1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
589	319	287	139	1,9-dioxo-16-hidroxi-16- <u>metil</u> -1-hidroxi- <u>metil</u> -13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostatrieno
590	319	287	149	1,9-dioxo-16-hidroxi-20- <u>metil</u> -1-hidroxi- <u>metil</u> -13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostatrieno
591	319	287	150	1,9-dioxo-16-hidroxi-16- <u>metil</u> -1-hidroxi- <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
592	319	287	151	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,20-di <u>metil</u> -1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
593	319	287	152	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostatrieno
594	319	287	153	1,9-dioxo-16(K)-hidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
595	319	287	154	1,9-dioxo-16(Z)-hidroxi-1-hidroxi <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno
596	319	287	149a	1,9-dioxo-16-hidroxi-20- <u>etil</u> -1-hidroxi- <u>metil</u> -5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -prostatrieno

TABLA 36 (continuación)

597	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U. S. Pat. No 3.873.607)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
598	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-nonano (U. S. Pat. No 3.873.607)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-20-metil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
599	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-deceno (U. S. Pat. No 3.873.607)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-20-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
600	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4,4-dimetil-1-trans-octeno (U. S. Pat. No 3.873.607)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15,16-dimetil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
601	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-1-trans-octeno (U. S. Pat. No 3.873.607)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,17-dimetil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
602	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-metil-1-trans-octeno (U. S. Pat. No 3.876.690)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
603	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-etil-1-trans-octeno (U. S. Pat. No 3.876.690)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
604	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-ciclopentil-1-trans-buteno (U. S. Pat. No 3.884.969)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,20-tetranor-16-ciclopentil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
605	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclohexil-1-trans-penteno (U. S. Pat. No 3.884.969)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15,20-pentanor-15-ciclohexil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
606	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5-ciclohexil-1-trans-penteno (U. S. Pat. No 3.884.969)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,20-trinor-17-ciclohexil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
607	319	287	1-iodo-3-trifenilmetoxi-6-ciclopentil-1-trans-hexeno (U. S. Pat. No 3.884.969)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-19,20-dinor-13-ciclopentil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
608	319	287	1-iodo-3-metil-3-trimetil sililoxi-trans-1-octeno (Ejemplo 125)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno

TABLA 36 (continuación)

609	319	287	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililo-xi-trans-1-decano-	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-20-etil-
			(Ejemplo 190a) -	-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prosta-
610	320	287	159	dieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-
611	320	287	186	nor-16-g-fluorfenoxi-1-hidroximetil-5-
612	320	287	181	cis-13-trans-prostadieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-
613	320	287	182	nor-16-g-bromofenoxi-1-hidroximetil-5-
614	320	287	183	cis-13-trans-prostadieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-
615	320	287	184	nor-16-p-t-butilfenoxi-1-hidroximetil-
616	320	287	180	-5-cis-13-trans-prostadieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-
617	320	287	185	nor-16-p-clorofenoxi-1-hidroximetil-
				-5-cis-13-trans-prostadieno 1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-
618	320	287	180a	metil-5-cis-13-trans-prostadieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-
619	320	287	186e	nor-16-p-clorofenoxi-1-hidroximetil-
620	320	287	186d	-5-cis-13-trans-prostadieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-trinor-17-
621	319	288	1-iodo-3-trifenil-	-(m-trifluorometilfenil)-1-hidroximetil-
			metoxi-1-trans-octano (U.S. Pat. N $^{\circ}$ 3.873.607)	-13-trans-prostadieno 1,9-dioxo-15 α -dihidroxi-1-hidroximetil-
622	319	288	190	-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hi-
623	319	288	1-iodo-3-trifenil-	droximetil-2-nor-5-cis-13-trans-pro-
			metoxi-5,5-dimetil-	tadieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,16-dimetil-1-
624	319	288	13	hidroximetil-2-nor-5-cis-13-trans-
				-prostadieno 1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15,16-trimetilen-
625	319	288	75	-1-hidroximetil-2-nor-5-cis-13-trans-
				-prostadieno nitro-1,9-dioxo-15 α ,16-dihidroxi-1-hi-
626	319	288	69	droximetil-2-nor-5-cis-13-trans-prosta-
				dieno trans-1,9-dioxo-15 α ,16-dihidroxi-1-hi-
				droximetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno

TABLA 36 (continuación)

627	319	288	74	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16-metoxi-1-hidroxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
628	319	288	107	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
629	319	288	130	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
630	319	288	134	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-17-trans-prostadieno
631	320	288	186	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,17,18,19,20-pentanon-16- α -fenoxi-1-hidroxiacetil-5-cis-13-trans-prostadieno
632	320	288	180	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,17,18,19,20-pentanon-16- α -trifluoroacetilfenoxi-1-hidroxiacetil-5-cis-13-trans-prostadieno
633	319	288	194	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-vinil-1-hidroxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
634	320	288	198	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
635	320	288	186b	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-fenil-1-hidroxiacetil-5-cis-13-trans-prostadieno
636	319	288	186a	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(α -trifluoroacetil)-1-hidroxiacetil-5-cis-13-trans-prostadieno
637A	319	288	186d	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(p -metoxifenil)-1-hidroxiacetil-5-cis-13-trans-prostadieno
637B	320	288	210c	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etil-1-hidroxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
637C*	320	287	210I	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etil-1-hidroxiacetil-5-cis,13-trans-prostadieno
637D*	320	287	210P	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etil-1-hidroxiacetil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
637E*	320	287	210Q	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etil-1-hidroxiacetil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno
637F	319	287	154I	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroxiacetil-5-cis,13-trans-prostadieno
637G	319	287	154J	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroxiacetil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno

* Para la disociación del enlace TMS-C=C ver, Ejemplo 772(B)

Ejemplos 638-660

Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en los Ejemplos 319 y 320, los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroxi metil prosteno indicados en la tabla 37 se preparan mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona.

En aquellos casos donde se forman dos diastereoisómeros en la adición conjugada, solamente se indica en la tabla 37 solamente uno de los diastereoisómeros. Se comprenderá que también se forma el otro de los diastereoisómeros que en sus formas nat y ent tiene una configuración opuesta (imagen especular) en los átomos de carbono asimétricos de la cadena β (la cadena que contiene C₁₃....C₁₄ etc.) a aquélla de las formas respectivas nat y ent del diastereoisómero indicado ; ambos de estos diastereoisómeros son reivindicados en la presente invención como así también sus componentes enantiómeros.

TABLA 37

Ejemplo	Método del Ejemplo	ciclopent-2-en-1-ona del Ejemplo	Vinil ioduro o vinil estaño del Ej.	1,9-dioxo-1-hidroxi metil prosteno y su diastereoisómero
638	319	287	246	<u>nat</u> -(y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
639	320	287	245	<u>nat</u> -(y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-tetrametilen-18,19,20-trinor-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
640	319	287	243	<u>nat</u> -15,16R(y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno
641	319	287	243	<u>nat</u> -15S,16R-(y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
642	319	287	251	<u>nat</u> -15R,16S-(y <u>ent</u> -15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
643	319	287	247	<u>nat</u> -(y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
644	320	287	248	<u>nat</u> -(y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-pentametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
645	319	287	249	<u>nat</u> -15R,17R-(y <u>ent</u> -15R,17S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno
646	319	287	250	<u>nat</u> -15S,17S-(y <u>ent</u> -15R,17R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi metil-13-trans-5-cis-prostadieno

TABLA 37 (continuación)

647	319	287	252	ant-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
648	319	287	253	ant-15S,16S,(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
649	320	287	254	ant-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetraenor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
650	320	287	255	ant-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetraenor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
651	319	287	256	ant-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetraenor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
652	319	287	257	ant-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetraenor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
653	320	287	258	ent-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetraenor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
654	320	287	259	ent-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetraenor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
655	319	287	260	ant-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dienor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
656	319	287	261	ant-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dienor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
657	320	287	262	ant-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
658	320	287	263	ant-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
659	320	287	264	ent-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-15-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trienor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno
660	320	287	265	ent-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-15-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trienor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prostadieno

Ejemplos 661-746E

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en los Ejemplos 319 y 320, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroxi-metil-prosteno indicados en la tabla 38 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona.

En aquellos casos donde se obtienen isómeros en las posiciones C₁₅ ó C₁₆, solamente se indican en la tabla 38 los isómeros C₁₅ ó C₁₆-normal; se comprenderá que los correspondientes isómeros C₁₅ ó C₁₆-epi también son formados y que son parte de la presente invención.

En aquellos casos donde el producto de adición conjugado inicial contiene un grupo bloqueador de trifenilmetoxi, el desbloqueo se realiza en ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 a 50°C durante 5 horas.

TABLA 38

Ejemplo	Método del Ejemplo	ciclopent-2-en-1-ona	Vinil ioduro o Vinil estaño del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi-metil-prosteno
661, 662	319	284	49	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-metil-16,-16,-trimetilen-20-nor-13-trans-prosteno
663	319	284	50	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-metil-16,-16-trimetilen-20-metil-13-trans-prosteno
664	319	284	51	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-metil-16,-16-trimetilen-20-etil-13-trans-prosteno
665	320	284	193	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
666	320	284	195	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-vinil-20-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
667	320	284	192	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
668	319	284	11	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-metil-16,-16-trimetilen-13-trans-prosteno
669	320	284	210a	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-13-trans-prosteno
670	319	284	74	dl-epi-1,9-dioxo-15-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
671	319	284	77	dl-epi-1,9-dioxo-16-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
672	319	284	83	dl-epi-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-20-nor-13-trans-prosteno
673	319	284	84	dl-epi-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-20-secil-13-trans-prosteno

TABLA 38 (continuación)

674	319	284	85	dl- <u>eritro</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20- -otil-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -prostano
675	319	284	86	dl- <u>eritro</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-19- -metil-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -prostano
676	319	284	87	dl- <u>eritro</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1- -hidroximetil-13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -prostadieno
677	319	284	69	dl- <u>treo</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hi- droximetil-13- <u>trans</u> -prostano
678	319	284	88	dl- <u>treo</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20- -nor-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -prostano
679	319	284	76	dl- <u>eritro</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1- -hidroximetil-13- <u>trans</u> -prostano
680	319	284	89	dl- <u>treo</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20- -metil-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -prostano
681	319	284	90	dl- <u>treo</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20- -otil-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -prostano
682	319	284	91	dl- <u>treo</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-19- -metil-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -prostano
683	319	284	92	dl- <u>treo</u> -1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hi- droximetil-13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -prostadieno
684	319	284	107	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-13- - <u>trans</u> -prostano
685, 686	319	284	108	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-19,- 2-dinor-13- <u>trans</u> -prostano
687	319	284	109	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-18,- 19,20-trinor-13- <u>trans</u> -prostano
688	319	284	110	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-20- -nor-13- <u>trans</u> -prostano
689	319	284	144	1,9-dioxo-16-hidroxi-17-metil-1-hidroxi- metil-13- <u>trans</u> -prostano
690	319	284	112	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-metil-1-hidroxi- metil-13- <u>trans</u> -prostano
691	319	284	113	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-otil-1-hidroxi- metil-13- <u>trans</u> -prostano
692	319	284	139a	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-20-otil- 1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -prostano
693	319	284	115	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-13- - <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadieno
694	319	284	135	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxi- metil-13- <u>trans</u> -prostano
695	319	284	136	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,17,20-trimetil- 1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -prostano
696	319	284	137	1,9-dioxo-16-hidroxi-16,20-dimetil-1- -hidroximetil-13- <u>trans</u> -prostano
697	319	284	138	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,17-dimetil-1- -hidroximetil-13- <u>trans</u> -prostano
698	319	284	139	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxi- metil-13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -prostadieno
699	319	284	149	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-metil-1-hidroxi- metil-13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -prostadieno

**POOR
QUALITY**

TABLA 38 (continuación)

700	319	284	150	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
701	319	284	151	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,20-dimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,
702	319	284	152	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-13-trans-17-trans-prostadieno
703	319	284	153	1,9-dioxo-16(R)-hidroxi-1-hidroxi-metil-16-trans-prosteno
704	319	284	154	1,9-dioxo-16(R)-hidroxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
705	319	284	148a	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-17-trans-prostadieno
706	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607).	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prostadieno
707	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-noneno (U.S. Pat. N° 3.873.607).	1,9-dioxo-15a-hidroxi-20-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
708	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-deceno (U.S. Pat. N° 3.873.607).	1,9-dioxo-15a-hidroxi-20-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
709	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4,4-dimetil-1-trans-octeno (U. S. Pat. N° 3.873.607).	1,9-dioxo-15a-hidroxi-16,16-dimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
710	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-1-trans-octeno (U. S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-15a-hidroxi-17,17-dimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
711	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-metil-1-trans-octeno (U. S. Pat. N° 3.876.590)	1,9-dioxo-15a-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
712	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-etil-1-trans-octeno (U.S. Pat N° 3.876.590)	1,9-dioxo-15a-hidroxi-16-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
713	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-ciclo-pentil-1-trans-buteno (U.S. Pat. N° 3.884.969).	1,9-dioxo-15a-hidroxi-17,20-tetranor-16-ciclo-pentil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
714	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. N° 3.884.969).	1,9-dioxo-15a-hidroxi-16,20-pentanor-15-ciclohexil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno
715	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat N° 3.884.969).	1,9-dioxo-15a-hidroxi-18,20-trinor-17-ciclohexil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno

TABLA 38 (continuación)

716	319	284	1-iodo-3-trifenilmetoxi-6-ciclopentil-1-trans-hexeno (U.S. Pat. No 3.884.969)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-19,20-dinor-18-ciclopentil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
717	319	284	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-octeno (Ejemplo 125).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
718	319	284	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-deceno (Ejemplo 190a).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
719	320	284	159	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- <u>nor-16-p-fluorofenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
720	320	284	186	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- <u>nor-16-fenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
721	320	284	181	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- <u>nor-16-p-bromofenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
722	320	284	182	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- <u>nor-16-p-t-butilfenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
723	320	284	183	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- <u>nor-16-p-metoxifenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
724	320	284	184	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- <u>nor-16-m-clorofenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
725	320	284	130	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- <u>nor-16-m-trifluorfenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
726	320	284	185	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- <u>nor-16-(3,4-diclorofenoxi)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
727	320	284	186b	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-trinor-17- <u>fenil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
728	320	284	186e	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-trinor-17- <u>-(m-trifluormetilfenil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
729	320	284	186d	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-trinor-17- <u>-(p-metoxifenil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno</u>
730	319	285	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. No 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prostadieno
731	319	285	190	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
732	319	285	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-octeno (U.S. Pat. No 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15,16-dimetil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
733	319	285	13	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,16-trimetil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
734	319	285	76	eritro-1,9-dioxo-15 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
735	319	285	69	troco-1,9-dioxo-15 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno

TAFLA 38 (continuación)

736	319	285	74	eritro-1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16-metoxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
737	319	285	107	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
738	319	285	130	1,9-dioxo-15-hidroxi-16-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
739	319	285	134	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-17-trans-prostadieno
740	320	285	186	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,17,18,19,20-pentanor-16-fenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
741	320	285	180	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,17,18,19,20-pentanor-16-p-trifluormetilfenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
742	319	285	194	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-vinil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
743	320	285	198	1,9-dioxo-15-hidroxi-16-ciclopropil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno
744	320	285	186b	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-fenil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
745	319	285	186e	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorfenil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
746	319	285	186d	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
746A*	320	284	210I	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
746B*	320	284	210P	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno
746C*	320	284	210Q	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prosteno
746D	319	284	154I	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
746E	319	284	154J	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prosteno

Para la disociación del enlace TMC-C=C ver, Ejemplo 772(B)

EJEMPLOS 747-769

Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en los Ejemplos 319 y 320, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroxi-1-metil-1-prosteno indicados en la tabla 39 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona.

En aquellos casos donde se forman dos diastereoisómeros en la adición conjugada, solamente se indica en la tabla 39 uno de los diastereoisómeros. Se comprenderá que también se forma el otro diastereoisómero que en sus formas nat y ent tiene una configuración opuesta (imagen especular) en los átomos de carbono asimétricos en la cadena β (la cadena que contiene C₁₃.... C₁₄ etc.) a quélla de las formas nat y ent respectivas del diastereoisómero indicado; ambos de estos diastereoisómeros son reivindicados en la presente invención, como así también sus componentes enantiómeros.

TABLA 39

Ejemplo	Método del Ejemplo	ciclopent-2-en-1-ona del Ejemplo	Vinil ioduro o vinil estaño del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi-1-metil-1-prosteno y su diastereómero
747	319	284	246	<u>nat</u> -(y <u>ent</u> -1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
748	320	284	245	<u>nat</u> -(y <u>ent</u> -1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-tetrametilen-18,19,20-trinor-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
749	319	284	243	<u>nat</u> -15S,16R-(y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
750	319	284	243	<u>nat</u> -15S,16R-(y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
751	319	284	251	<u>nat</u> -15S,16S-(y <u>ent</u> -15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
752	319	284	247	<u>nat</u> -(y <u>ent</u> -1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
753	320	284	248	<u>nat</u> -(y <u>ent</u> -1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-pentametil-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
754	319	284	249	<u>nat</u> -15S,17R-(y <u>ent</u> -15R,17S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
755	319	284	250	<u>nat</u> -15S,17S-(y <u>ent</u> -15R,17R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno
756	319	284	252	<u>nat</u> -15S,16S-(y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi-1-metil-13-trans-prosteno

TABLA 39 (continuación)

757	319	284	253	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
758	320	284	254	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
759	320	284	255	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
760	319	284	256	nat-15R,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-15-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
761	319	284	257	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
762	320	284	258	nat-15R,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
763	320	284	259	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
764	319	284	260	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-16,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
765	319	284	261	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
766	320	284	262	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
767	320	284	263	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
768	320	284	264	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano
769	320	284	265	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prostano

Ejemplos 769A-769H

La adición conjugada del vinilestanano del Ejemplo 210(a) mediante el procedimiento del Ejemplo 320 ó 772A es productora del prostanoide ópticamente activo o racémico de la tabla 39A.

5 Los compuestos indicados son separables mediante cromatografía en columna seca de gel de sílice ó técnica de H.P.L.C. en los 16 α - ó 16 β -isómeros individuales.

TABLA 39A

Ejemplo	ciclopentenona del Ejemplo	Producto Prostanoida
769A	296N	nat.-1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-13-trans-prosteno
769B	296N	nat.-1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-13-trans-prosteno
769C	296M	nat.-1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadieno
769D	296M	nat.-1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadieno
769E	296-0	dl-1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-13-trans-prosteno
769F	296-0	dl-1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-13-trans-prosteno
769G	296J	dl-1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadieno
769H	296J	dl-1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-vinil-5-cis, 13-trans-prostadieno

Ejemplo 770

A una solución de 0,5 g de ácido 1-9-oxo-15(S)-acetoxi prostanoico en 10 ml de benceno a 0°C con agitación se agrega 0,5 ml de oxalil cloruro. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y media. El solvente y exceso de oxalil cloruro se eliminan a presión reducida. El residuo se disuelve en hexano y se filtra. El solvente se elimina proporcionando el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 771

10 Preparación de 1-1,9-dioxo-15(S)-acetoxi-1-hidroxi-metil-prosteno

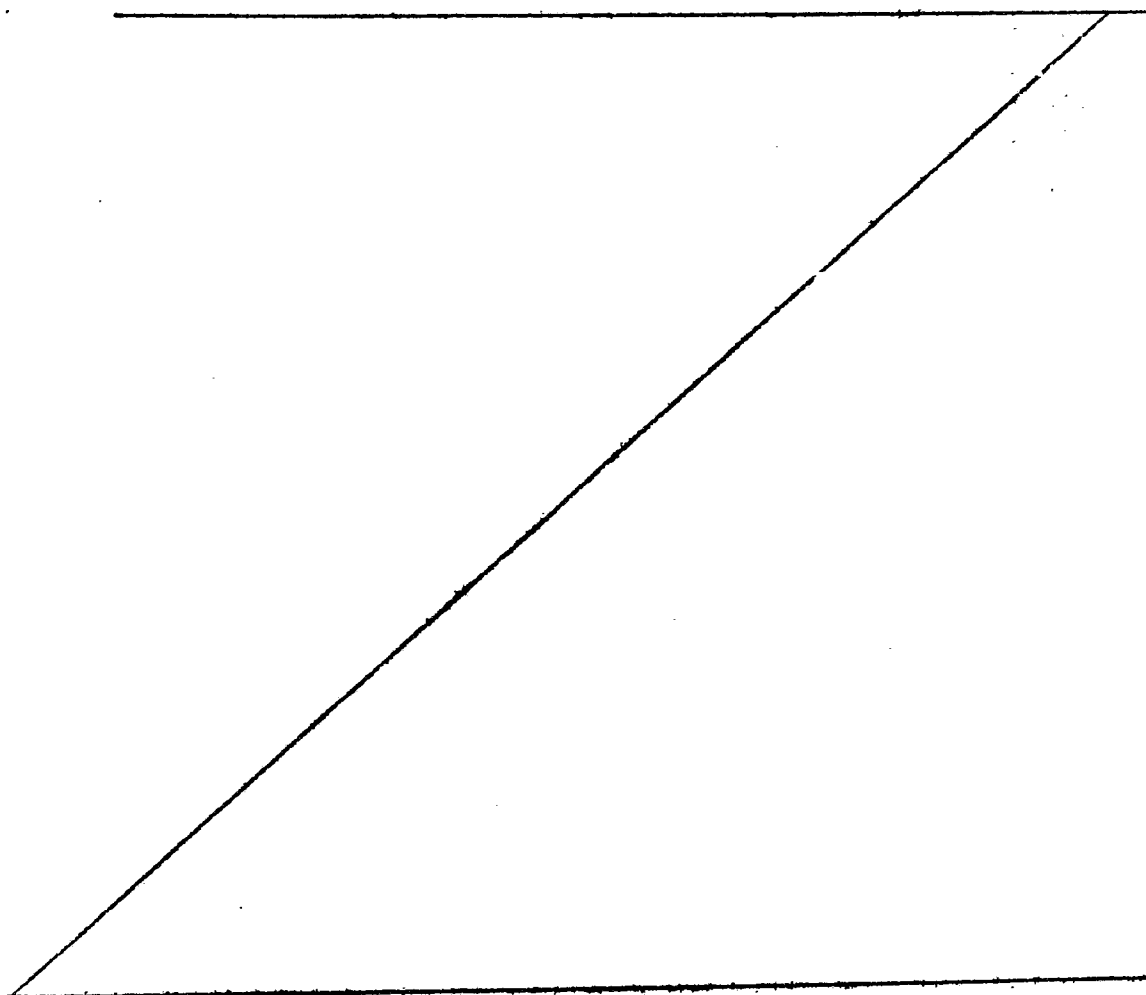
A una solución de 11,9 mmol de diazometano en éter a 0°C con agitación se agrega gota a gota a una solución de 2,99 mmol de 1-9-oxo-15(S)-acetoxi prostanoil cloruro (Ejemplo 770) en 10 ml de éter. Luego de 10 minutos la solución se calienta a temperatura ambiente y el solvente y exceso de diazometano se eliminan en una corriente de nitrógeno. El residuo se agita a 55°C en 15 ml de tetrahidrofurano que contiene 5,75 ml de ácido sulfúrico 2M durante 30 minutos. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La solución de éter se lava con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El éter se elimina y el residuo se cromatografía en una columna seca en gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo 3:2 para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 772

25 Preparación de 1-1,9-dioxo-15(S)-hidroxi-1-hidroximetil

Una solución de 0,41 g de 1-1,9-dioxo-15(S)-acetoxi-1-hidroximetil prostano (Ejemplo 771) en 8 ml de metanol que

contiene 1 ml de agua y 0,19 ml de ácido sulfúrico concentrado que se somete a reflujo durante 5 horas. El metanol se elimina a presión reducida y se agrega agua y tetrahidrofurano. La mezcla luego se somete a reflujo durante 1 hora. La mezcla se vierte en bicarbonato de sodio diluido y se extrae con éter. La solución de éter se lava y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina proporcionando 0,34 g del compuesto del encabezamiento.



EJEMPLO. 772A

Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-trimetilsililetinil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno

A una solución de 9,2 g de E-1-tri-n-butilestannil-4-tri-
5 metilsililetinil-4-trimetilsililoxi-octeno (ejemplo 210I) en 8,2
ml de tetrahidrofurano destilado (de LiAlH_4) a -78°C se agrega,
gota a gota, 5,2 ml de *n*-butil litio 2,0M (en hexano). Luego de
15 minutos a -78°C , la temperatura del baño se eleva a -40°C y
 -30°C durante 1,5 horas. La solución se enfría a -78°C y se
10 agrega una solución de 1,5 g de pentinil cobre en 4,2 ml de
hexametil fosforamida destilada y 3 ml de éter seco. La solución
se agita a -78° durante 1 hora.

A la solución de cuprato precedente a -78° se agrega una
solución de 2,0 g de 1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8-(5-oxo-1-ciclo-
15 penten-1-il)-2-octanona (ejemplo 269A) en 5 ml de éter seco. Lue-
go de agitar a -78°C durante 10 minutos, la solución se agita a
 -40 y -30°C durante 1 1/2 horas. La solución se calienta breve-
mente a -25°C y luego se enfría a -78°C y se agrega gota a gota
1,1 ml de ácido acético glacial. La solución se vierte en éter
20 (70 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (NH_4Cl) (70 ml) y se
agita durante 15 minutos a temperatura ambiente.

La fase orgánica se separa y la capa acuosa se extrae dos
veces nuevamente con éter (50 ml). Las fases orgánicas se combi-
nan, se lavan con HCl acuoso frío al 5% (50 ml), tres veces con
25 NaCl saturado (50 ml), se seca sobre MgSO_4 , y se concentra en
vacío hasta un aceite viscoso.

El residuo oleoso se diluye con ácido acético-tetrahidro-
furano-agua (4:2:1) (70 ml) y esta solución se agita vigorosamente

entre 40°C y 44°C durante 1 hora. Se agrega tolueno (50 ml) y la solución se concentra en vacío. Se agrega una porción adicional de tolueno (50 ml) y se concentra. La adición de tolueno y la concentración se repiten en dos o más veces para eliminar vestigios de ácido acético.

El residuo se disuelve en metanol (40 ml) y la fase inferior (mayormente tetrabutilestannano) se descarta. La solución de metanol se extrae dos veces con heptano (40 ml). La solución de heptano combinada se extrae con metanol (10 ml) y las fracciones de metanol se combinan y se concentran en vacío hasta un residuo oleoso.

Este residuo se disuelve en acetato de etilo-hexano-ácido acético (60:40:1) (10 ml) y se aplica a una columna seca con gel de sílice (Woelm: 550 g - 175 cm x 3,8 cm). La columna seca se desarrolla con la solución precedente y se recoge una fracción de 200 ml.

La columna se corta en segmentos de 2,5 cm y se aislan 540 mg del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 772B

20 Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno

A una solución de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-trimetilsilil etinil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno (400 mg) en dimetilformamida (11 ml) a temperatura ambiente se agrega 400 mg de dihidrato de fluoruro de potasio. Luego de 90 minutos la solución se diluye con ya sea (60 ml) y se lava tres veces con 30 ml de agua y una vez con 30 ml de salmuera.

Los extractos acuosos se acidifican con HCl diluido y se ex-

traen con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran en vacío para proveer 303 mg de un aceite viscoso.

5 El aceite viscoso se disuelve en una pequeña cantidad de acetato de etilo-hexano (3:2) y se aplica a una columna seca (de gel de sílice) (Woelm: 225 g, 137 cm x 2,5 cm). La columna se desarrolla con acetato de etilo-hexano (3:2). La columna se corta en segmentos de 2,5 cm y las porciones que contienen el
10 producto se separan por elusión del gel de sílice con acetato de etilo para proporcionar 160 mg del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 772C

Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno

15 A. A una solución agitada de 75,5 g (150 mmol de vinilestannano total); estimado 120 mmol de trans-isómero por RMC de E-1-tri-n-butilestannil-4-metil-4-trimetilsililoxi-1-octeno en 120 ml de THF a -78° se agregó inicialmente 60 ml de n-butil litio 2,0M en hexano durante 5 minutos de manera que la temperatura fue de
20 (-60° . La solución ámbar claro se calentó a -40° durante 10 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. La solución se volvió a enfriar a -78° para uso en el párrafo C. (B). A una muestra bien agitada de 17,25 g (132 mmol) de pentino de cobre se agregó 48 ml (aproximadamente 43,1 g, ó 264 mmol) de hexametil-
25 fósforo triamida recién destilada. Luego de 20 minutos, se agregó 300 ml de éter. La solución amarillo claro límpida resultante se enfrió a -78° durante 60 minutos.

C. A la solución de vinil litio preparada en el párrafo A a

78°, se agregó inicialmente la solución preenfriada de complejo de cobre preparado en el párrafo B mediante una técnica de aguja de punta doble durante 10 minutos de manera de que la temperatura fue de < -65°. La solución ámbar claro resultante se agitó a -78° durante 60 minutos.

5

D. A la solución agitada preparada en el párrafo C a -78° se agregó inicialmente una solución de 23,07 de (60,0 mmol) de 1-(1-metoxi-1-metiletóxi)-8- $\sqrt{3}$ -(metoxi-1-metiletóxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-octanona en 50 ml de éter durante 10 minutos de manera que la temperatura fue de < -65°. La jeringa y la botella se lavaron con 10 ml de éter. Luego de 5 minutos la solución ámbar claro se calentó a 40° durante 10 minutos. La solución se agitó a -40° durante 1,5 horas y luego se dejó calentar a -20° durante 30 minutos y luego se volvió a enfriar a -78°. La reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de una solución de 14,4 ml (aproximadamente 240 mmol) de gl HOAc en 100 ml de éter. El precipitado que se formó era agitable con un agitador magnético en esta escala.

10

15

E. La mezcla precedente se transfirió con la ayuda de lavado con 750 ml de éter a una mezcla helada agitada de 480 ml de HCl N/1 y 240 ml de NH₄Cl saturado. La mezcla se agitó vigorosamente a 0-5° durante 5 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo con 350 ml de éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 2 x 240 ml de HCl N/1 helado, 240 ml de salmuera media saturada, 240 ml de 1:1 salmuera saturada-NaHCO₃, 240 ml de salmuera media saturada, 3 x 240 ml de salmuera saturada. La solución se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite, y se concentró en vacío a cerca de 30° para proporcionar 108 g de líquido amarillo pálido móvil.

20

25

F. Los materiales del párrafo E resultante de esta prueba (escala de 60 mmol, 108 g) y una prueba similar (escala de 57,7 mmol, 103 g) se combinaron. Este material (211 g) se trató con una solución preparada con 940 ml de gl HOAc, 470 ml de THF, y 235 ml de agua. La solución resultante se agitó a 40-43° durante 60 minutos. Parte de (n-Bu)₄ no se disolvió. La mezcla se diluyó con 600 ml de tolueno. Luego se eliminaron 600 ml de destilado mediante un evaporador rotativo a aproximadamente 30°. El matraz que contenía la solución se dispuso para un destilado bajo vacío normal (receptor enfriado con acetona-hielo seco). La solución se diluyó con 600 ml de tolueno. Luego se eliminaron 600 ml de destilado (ambos a aproximadamente 30°, 0,1 mm). La solución se diluyó con 600 ml de tolueno. Luego el volumen de la solución se redujo a aproximadamente 1000 ml. La solución se diluyó con 600 ml de tolueno. Luego el volumen se redujo aproximadamente a 500 ml. La solución se diluyó con 300 ml de tolueno (total de tolueno utilizado fue de 2700 ml). Esta solución se evaporó para proporcionar 194 g de una mezcla de (n-Bu)₄Sn incoloro y un aceite ámbar oscuro.

G. Los materiales del párrafo F se colocaron, con la ayuda de lavado con hexano repetido, en la parte superior de una almohadilla de 385 g de gel de sílice de Mallinckrodt Silica Ar CC-7 contenida en una columna de vidrio; dimensiones 5,8 x 30 cm. La columna se lavó con 2500 ml de hexano para eliminar material de estannano. La columna luego se lavó con 4000 ml de acetato de etilo, tomando cuidado de lavar todo el material insoluble en hexano en un matraz y en los lados de la columna sobre la parte superior del gel de sílice. Los primeros 3250 cc de eluato de ace-

tato de etilo proporcionaron 77,4 g de aceite ámbar por evaporación. Los últimos 750 ml de eluato proporcionaron 0,1 g de aceite ámbar (total = 77,5 g).

5 H. Cromatografía. A una columna con un diámetro de 5,4 cm rellena con 2:1 heptano-acetato de etilo se agregó 970 g de gel de sílice de Mallinckrodt SilicAr CC-7. La columna estuvo en reposo durante la noche; las dimensiones 5,4 x 98 cm. Esta columna se utilizó para purificar la mayoría del material del párrafo G (71,0 g).

10 El material (71,0 g) se disolvió en 250 ml de 2:1 heptano-acetato de etilo y 50 ml de acetato de etilo (requerido para producir solución). La solución se desarrolló en la columna anteriormente descrita. La elusión se realizó bajo una presión leve de nitrógeno para producir un régimen de flujo de aproximadamente 3-4 l/hr.

15 Las fracciones que emergieron de la columna se examinaron por CCD con el sistema solvente 20:1 EtOAc-MeOH. Se desarrollaron placas rociando primeramente con solución 2,4-DNP y luego con solución de acetato cúprico y carbonización.

20 La columna se eluyó con gradientes de bloque de heptano-acetato de etilo de acuerdo con el siguiente programa:

<u>Carga</u>	<u>Volumen (l)</u>	<u>Relación de Solventes</u>
1	7	2:1 heptano-EtOAc
2	7	5:3 "
25 3	12	3:2 "
4	2	4:3 "
5	2	10:9 "
6	4	1:1 "

<u>Carga</u>	<u>Volumen (ℓ)</u>	<u>Relación de Solventes</u>
7	2	3:2 EtOAc-heptano
8	2	2:1 "
9	6	3:1 "
5 10	12	3:1 "

aumentado hasta EtOAc puro

Las fracciones recogidas eran del tamaño apropiado (aproximadamente 1500-2000 ml) y se recogieron de acuerdo con CCD como antes. El producto emergió de la columna correspondiente a las cargas de solventes 6-10 precedentes para proveer 16,9 g de producto.

EJEMPLOS 772D-772AAA

La adición conjugada del vinil estannano o vinil ioduro indicado con la ciclopentenona indicada de la siguiente tabla mediante el procedimiento de los ejemplos 772A, 772B, 772C o el procedimiento de los ejemplos 319-320 es productora del prostanoides racémico ópticamente activo de la Tabla 39A.

Los compuestos indicados son separables por cromatografía en columna seca con gel de sílice o técnicas de H.P.L.C. en los 16 α - y 16 β -isómeros individuales.

TABLA 39A

Ejemplo	Ciclopentenona	Vinilestannano o Vinil ioduro	Producto prostanoido
772D	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6-cis, octen-2-ona	4(S)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil ioduro (U.S. Pat. 4.060.091-Ej. 11-C, 11-E)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1- hidroximetil-16-metil-5-metil-5-cis,13- trans-prostadieno
772E	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6-cis, octen-2-ona	4(R)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil ioduro (U.S. Pat. 4.060.091-Ej. 11-D)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1- hidroximetil-16-metil-5-cis,13-trans- prostadieno
772F	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6- octanona	4(S)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil-ioduro (U.S. Pat. 4.060.091-Ej. (11C, 11E)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1- hidroximetil-16-metil-13-trans- prosteno
772G	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6- octanona	4(R)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil ioduro (U.S.-Pat. 4.060.091 Ej. 11-D)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1- hidroximetil-16-metil-13-trans- prosteno
772H	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6-cis, octen-2-ona	4(S)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil ioduro (U.S. Pat. 4.060.091-Ej. 11-C, 11-E)	1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1- hidroximetil-16-metil-5-cis,13-trans- prostadieno
772I	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6-cis, octen-2-ona	4(R)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil ioduro (U.S. Pat. 4.060.091-Ej. 11-D)	1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1- hidroximetil-16-metil-5-cis,13-trans- prostadieno
772J	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6- octanona	4(S)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil-ioduro(U.S. Pat. 4.060.091-Ej. 11-C, 11-E)	1,9-dioxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-1- hidroximetil-16-metil-13-trans- prosteno
772K	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6- octanona	4(R)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil-ioduro (U.S. Pat. 4.060.091-Ej. 11-D)	1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi-1- hidroximetil-16-metil-13-trans- prosteno
772L	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6-cis- octen-2-ona	4(R/S)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil-ioduro (U/S. Pat. 4.060.091-Ej. 11-C, 11-E)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(R/S)- dihidroxi-1-hidroximetil- 16-metil-5-cis-13-trans- prostadieno
772M	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6- octanona	4(R/S)-4-metil-4-trietilsililoxi- trans-1-octenil-ioduro (U/S. Pat. 4.060.091-Ej. 11-C, 11-E)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16-(R/S)- dihidroxi-1-hidroximetil- 16-metil-13-trans-proste- no-
772N*	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-ciclopent-1-il/7-6-cis- octen-2-ona	4-trimetilsililetinil-4-tri- metilsililoxi-tri-n-butyl- estannano-1-heptano (Ejemplo 210P)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi- etil-1-hidroximetil- 20-nor-5-cis,13-trans-prosta- dieno
772O*	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-ciclopent-1-il/7-6-cis- octen-2-ona	4-trimetilsililetinil-4-tri- metilsililoxi-tri-n-butyl- estannano-1-deceno (Ejemplo 210Q)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi- 16-etinil-1-hidroximetil- 20-etil-5-cis,13-trans-prosta- dieno
772P*	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6-cis- octen-2-ona	tri-n-butylstannil-4-tri- metil-sililetinil-4-trimetil- sililoxi-1-octeno (Ejemplo 210I)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi- 16-etinil-1-hidroxime- til-5-cis,13-trans-prosta- dieno
772Q*	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6- octanona	4-trimetilsililetinil-4-tri- metilsililoxi-tri-n-butyl- estannano-1-hepteno (Ejemplo 210P)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi- 16-etinil-1-hidroxime- til-20-nor-13-trans-prosteno
772R*	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8/3R-3-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/7-6- octanona	4-trimetilsililetinil-4-tri- metilsililoxi-1-tri-n-butyl- estannano-1-deceno (ejemplo 210Q)	nat. 1,9-dioxo-11 α ,16(R)-dihidroxi- 16-etinil-1-hidroxime- til-20-etil-13-trans-proste- no

TABLA 39A (continuación)

772S *	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-octanona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-tri-n-butyl-estannano-1-octano (Ejemplo 210I)	nat.1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
772T	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-octeno (Ejemplo 154I)	nat.1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-5-cis,13-trans-prostadieno
772U	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-deceno (Ejemplo 154J)	nat.1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno
772V	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-octanona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-octeno (Ejemplo 154I)	nat.1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
772W	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-octanona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-deceno (Ejemplo 154J)	nat.1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prosteno
772X *	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-tri-n-butyl-estannano-1-hepteno (Ejemplo 210P)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-5-cis,13-trans-prostadieno
772Y *	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-tri-n-butyl-estannano-1-deceno (Ejemplo 210Q)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno
772Z *	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il)-6-cis-octen-2-ona	tri-n-butylestannil-4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-octeno (Ejemplo 210I)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-5-cis,13-trans-prostadieno
772AA *	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il)-6-octanona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-tri-n-butyl-estannano-1-hepteno (Ejemplo 210P)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno
772BB *	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-tri-n-butyl-estannano-1-deceno (Ejemplo 210Q)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prosteno
772CC *	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il)-6-octanona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-tri-n-butyl-estannano-1-octeno (Ejemplo 210I)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
772DD	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-octeno (Ejemplo 154I)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-5-cis,13-trans-prostadieno
772EE	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-deceno (Ejemplo 154J)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno
772FF	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-octanona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-octeno (Ejemplo 154I)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno
772GG	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il)-6-octanona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-deceno (Ejemplo 154J)	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prosteno

TABLA 39A (continuación)

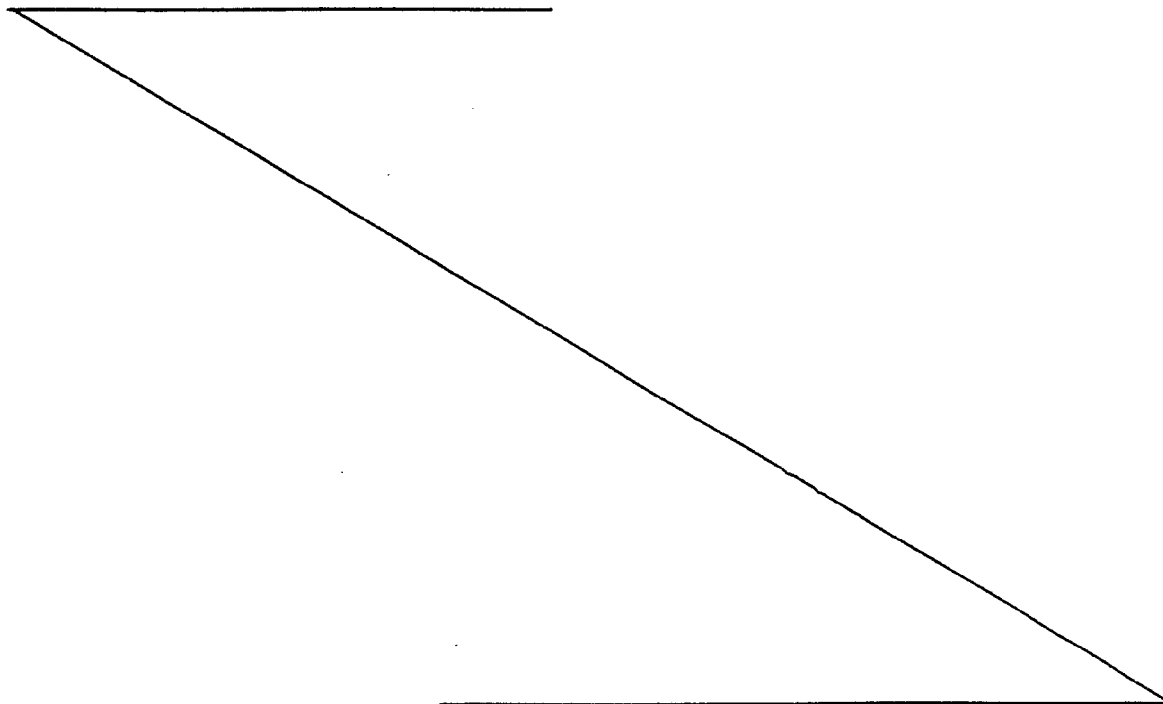
772HR*	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il-7-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-tri-n-butilestannano-1-hepteno (Ejemplo 210P)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
772II*	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il-7-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-tri-n-butilestannano-1-deceno (Ejemplo 210Q)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno
772JJ*	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-cis-octen-2-ona	tri-n-butilestannil-4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-octeno (Ejemplo 210I)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
772KK*	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-octanona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-tri-n-butilestannano-1-hepteno (Ejemplo 210P)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno
772LL*	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-octanona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-tri-n-butilestannano-1-deceno (Ejemplo 210Q)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prosteno
772mm*	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-9- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-octanona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-tri-n-butilestannano-1-octeno (Ejemplo 210I)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno.
772nn	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il-7-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-octeno (Ejemplo 154I)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
772oo	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il-7-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-deceno (Ejemplo 154J)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno
772pp	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il-7-6-octanona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-octeno (Ejemplo 154I)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-13-trans-prostadieno
772qq	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3R-3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il-7-6-octanona	4-trimetilsililoxi-4-(1-propinil)-1-iodo-trans-1-deceno (Ejemplo 154J)	nat. 1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prostadieno
772RR ^R	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il-7-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-tri-n-butilestannano-1-hepteno (Ejemplo 210P)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno
772SS ^R	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il-7-6-cis-octen-2-ona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-tri-n-butilestannano-1-deceno (Ejemplo 210Q)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno
772TT ^R	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-cis-octen-2-ona	tri-n-butilestannil-4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-octeno (Ejemplo 210I)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno
772UU ^R	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-octanona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-tri-n-butilestannano-1-hepteno (Ejemplo 210P)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno
772VV ^R	1-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-8- γ -3-(1-metoxi-1-metiletotoxi)-5-oxo-1-ciclopent-1-il-7-6-octanona	4-trimetilsililetinil-4-trimetilsililoxi-1-tri-n-butilestannano-1-deceno (Ejemplo 210Q)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prosteno

TABLA 39A (continuación)

772HW*	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8- $\sqrt{3}$ -(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-1-ciclopent-1-il/6- octanona	4-trimetilsililetinil-4-tri- metilsililoxi-1-tri-n-butil cstannano-1-octeno (ejemplo 210I)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi- 16-ctinil-1-hidroximetil-13- trans-prosteno
772XX	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8- $\sqrt{3}$ -(metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-ciclopent-1-il/6-cis- octen-2-ona	4-trimetilsililoxi-4-(1-pro- pinil)-1-iodo-trans-1-octe- no (ejemplo 154I)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi- 16-(1-propinil)-1-hidroxime- til-5-cis,13-trans-prostadieno
772YY	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8- $\sqrt{3}$ -(metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-ciclopent-1-il/6- cis-octen-2-ona	4-trimetilsililoxi-4-(1-pro- pinil)-1-iodo-trans-1-dece- no (ejemplo 154J)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi- 16-(1-propinil)-1-hidroxime- til-20-etil-5-cis,13-trans- prostadieno
772ZZ	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8- $\sqrt{3}$ -(1-metoxi-1-metiletoxi)- 5-oxo-ciclopent-1-il/6- octanona	4-trimetilsililoxi-4-(1-pro- pinil)-1-iodo-trans-1-octe- no (ejemplo 154I)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi- 16-(1-propinil)-1-hidroxime- til-13-trans-prostadieno
772AAA	1-(1-metoxi-1-metiletoxi)- 8- $\sqrt{3}$ -(1-metoxi-1-metil- etoxi)-5-oxo-ciclopent-1-il/6- octanona	4-trimetilsililoxi-4-(1-pro- pinil)-1-iodo-trans-1-dece- no (ejemplo 154J)	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi- 16-(1-propinil)-1-hidroximetil- 20-etil-13-trans-prosteno

¶

Para la disociación del enlace TMS-C=C ver, Ejemplo 772(B)



EJEMPLO 773

Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-20-homo-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal

A una solución de 3,58 g (7,0 mmol) de 1-iodo-4-trifenilmetoxi-1-trans-noneo (Ejemplo 112) en 8,0 ml de éter se
5 agrega 8,0 ml de solución de t-butil litio (14,1 mmol) con agitación bajo argón á -78°C. La solución se deja calentar a -30°C durante un período de 2 horas. La solución se vuelve a enfriar á -78°C y se agrega una solución de 7,0 mmol de pen-
10 tino de cobre y 2,9 ml de hexametilfosfortriamida en 20 ml de éter. Luego de 1 hora, se agrega 3,28 g (7,0 mmol) de 2-(8-dimetil-t-butilsililoxi-7-oxo oct-2-cis-enil)-4-trimetil-silixiciclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetal (Ejemplo 280) en 5 ml de éter. La mezcla se agita á -30°C durante 2 horas y á 0°C du-
15 rante 30 minutos. La mezcla se vierte en 150 ml de cloruro de amonio saturado y se extrae con éter. La solución de éter se lava con ácido clorhídrico diluído y se seca sobre sulfato de magnesio para proporcionar 6,0 g de un aceite. Una porción de 3,0g de este aceite se agita en 40 ml de tetrahidrofurano-
20 -ácido clorhídrico 0,6N 5:1 durante 5 horas a temperatura ambiente.

La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. El éter se elimina y el residuo se calienta en 70 ml de ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 á 60°C durante 4 horas.
25 El solvente se elimina a presión reducida. Se agrega tolueno y se elimina. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel y sílice cluyendo con acetato de etilo proporcionando 0,1 g del compuesto del encabezamiento..

EJEMPLO 774

Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-
metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal

A una solución de 3,4 mg (6,75 mmol) de (E)-4-trimetil-
5 sililoxi-4-metil-1-tri-n-butilestannilocteno (Ejemplo 210) en
3,5 ml de tetrahidrofurano con agitación á -78°C bajo argón
se agrega 2,8 ml (6,75 mmol) de n-butil litio 2,4M en hexano.
La solución se mantiene entre -20° y -15°C durante 2 1/2 horas.
Se agrega á -78°C una solución de 0,89 g (6,75 mmol) de pentino
10 de cobre y 2,2 g de hexametilfosfortriamida en 25 ml de éter.
Luego de 1 hora, se agrega una solución de 2,3 g (5,0 mmol)
de 2-(8-dimetil-t-butilsililoxi-7-oxo oct-2-cis-enil)-4-tri-
metilsililoxiciclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetal (Ejemplo
280) en 20 ml de éter. La solución se agita á -45°C durante
15 30 minutos y entre -45° y -20°C durante 30 minutos. A la solu-
ción se agrega 3 ml de ácido acético seguido por cloruro de
amonio saturado. La mezcla se vierte en agua y se extrae con
éter. La solución de éter se lava con ácido clorhídrico diluí-
do, bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfato de
20 magnesio. El solvente se elimina y el residuo se agita en 75
ml de tetrahidrofurano que contiene 15 ml de ácido clorhídrico
0,6N y 1 ml de ácido acético a temperatura ambiente durante
5 horas. La solución se satura con fluoruro de sodio y se ex-
trae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se
25 lava con bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfa-
to de magnesio. El solvente se elimina y el residuo se cro-
matografía sobre una columna seca de gel y sílice eluyendo
con acetato de etilo que contiene ácido acético al 0,5% (100Cml)

para proporcionar 0,65 g del compuesto del encabezamiento.

EJEMPLOS 775-868E

5 Mediante los métodos anteriormente descritos aquí en los Ejemplos 773 y 774, se preparan los derivados de 1,9 di-oxo-1-hidroximetilprosteno indicados en la Tabla 40 mediante el método indicado a partir de la ciclopent-2-en-1-ona.

10 En aquellos casos donde se obtienen isómeros en las posiciones C₁₅ ó C₁₆, solamente se indican en la Tabla 40 los isómeros C₁₅ ó C₁₆-normal; se comprenderá que también se forman los correspondientes isómeros C₁₅ ó C₁₆-epi y que éstos son parte de la presente invención.

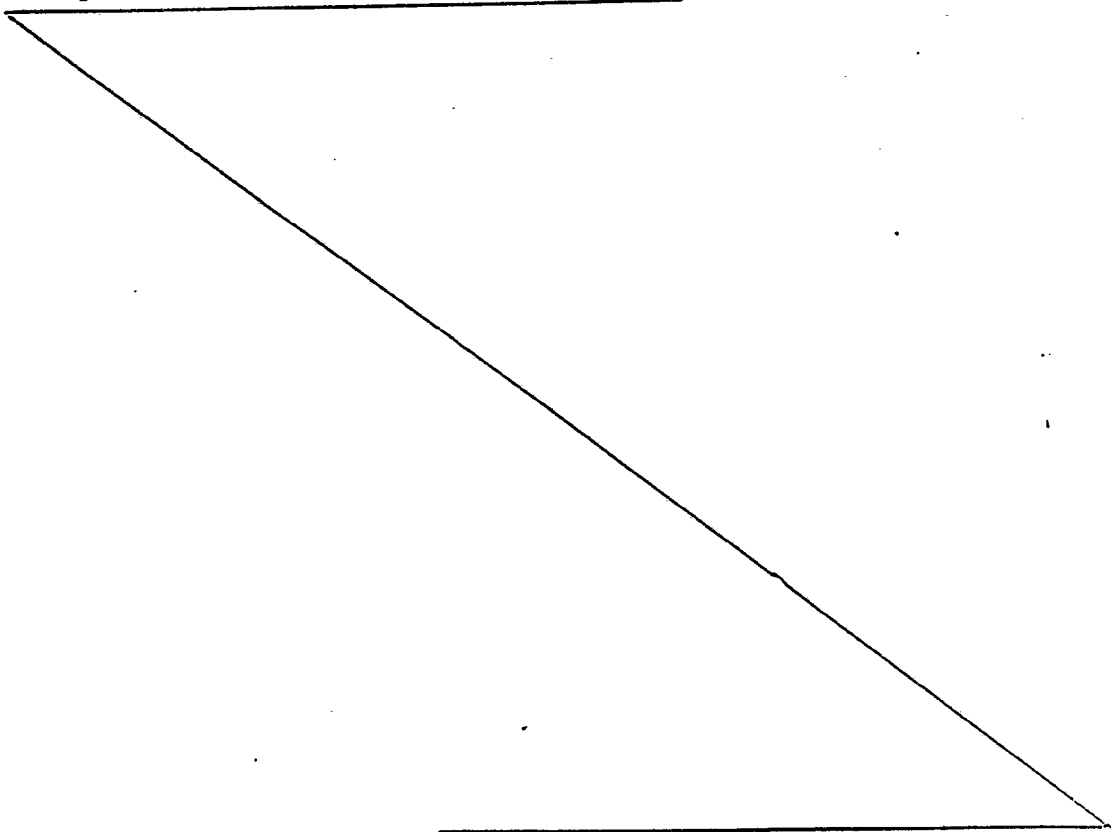


TABLA 40

Ejemplo	Método del Ejemplo	Ciclopent-2-en-ona	Vinil yoduro o vinil estano del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi metilprosteno
775	773	280	49	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroxi metil-16,16-trimetileno-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
776	773	280	50	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroxi metil-16,16-trimetileno-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
777	773	280	51	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroxi metil-16,16-trimetileno-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
778	773	280	13	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroxi metil-16,16-trimetileno-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etileno cetal
779	774	280	210a	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroxi metil-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
780	774	280	199	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
781	774	280	201	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
782	774	280	198	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
783a	773	280	74	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
783b	774	280	210c	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
784	773	280	77	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
785	773	280	83	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
786	773	280	84	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-metil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
787	773	280	85	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
788	773	280	86	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-19-metil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
789	773	280	87	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrieno,1-etileno cetal
790	773	280	69	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-hidroxi metil,1-etileno cetal
791	773	280	88	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-nor-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal
792	773	280	76	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etileno cetal

TABLA 40 (continuación)

793	773	280	89	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
794	773	280	90	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
795	773	280	91	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-19-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
796	773	280	92	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal
797	773	280	107	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
798	773	280	108	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-19,20-dinor-5-cis-13-trans-prostadieno-1-etilen cetal
799	773	280	109	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-1a,19,20-trinor-5-cis-13-trans-prostadieno
800	773	280	110	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
801	773	280	144	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
802	773	280	112	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
803	773	280	113	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
804	773	280	139a	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
805	773	280	115	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-cis-5-cis-prostatrieno,1-etilen cetal
806	773	280	135	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
807	773	280	136	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,17,20-trimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
808	773	280	137	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,20-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
809	773	280	138	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,17-dimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
810	773	280	139	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrieno,1-etilen cetal
811	773	280	149	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrieno,1-etilen cetal
812	773	280	150	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal

TABLA 40 (continuación)

813	773	280	151	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,20-dimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
814	773	280	152	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrieno-1-etilen cetal
815	773	280	153	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
816	773	280	154	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
817	773	280	148a	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrieno,1-etileno cetal
818	773	280		1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
819	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno 1-etilen cetal
820	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-deceno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
821	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4,4-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-16,16-dimetil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
822	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,17-dimetil-1-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
823	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-metil-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.876.690)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno 1-etilen cetal
824	773	280	1,9-iodo-3-trifenilmetoxi-4-etil-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.876.690)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16-etil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno 1-etilen cetal
825	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclopentil-1-trans-buteno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,20-tetranor-16-ciclopentil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
826	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,20-pentanor-15-ciclohexil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
827	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11,15a-dihidroxi-18,20-trinor-17-ciclohexil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal

TABLA 40 (continuación)

828	773	280	1-iodo-3-trifenilmetoxi-6-ciclopentil-1-trans-hexeno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-19,20-dinor-18-ciclopentil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno-1-etilen cetil
829	773	280	1-iodo-3-metil-3-trimetilsilil-oxi-trans-1-octeno (Ejemplo 125)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-15-metil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
830	773	280	1-iodo-3-metil-3-trimetilsilil-oxi-trans-1-deceno (Ejemplo 190a)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-15-metil-20-etil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
831	774	280	159	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-fluorfenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
832	774	280	186	1-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-fenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
833	774	280	181	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-bromofenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
834	774	280	182	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-t-butilfenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
835	774	280	183	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-metoxifenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
836	774	280	184	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-clorofenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
837	774	280	180	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-m-trifluorfenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
838	774	280	185	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-(3,4-diclorofenoxi)-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
839	774	280	186b	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-fenil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
840	774	280	186e	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-(m-trifluorometilfenil)-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
841	774	280	186d	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
842	773	297	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
843	773	297	185	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-15-metil-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil

TABLA 40 (continuación)

Ejemplo	Método del Ejemplo	ciclopent-2-en-1-ona	Vinil estaño del Ejemplo-	
844	773	297	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-octenp (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-dimetil-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
845	773	297	13	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-trimetilen-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
846	773	297	76	eritro-1,9-dioxo-11a,15a-trihidroxi-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
847	773	297	69	ereo-1,9-dioxo-11a,15a,16-trihidroxi-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
848	773	297	74	eritro-1,9-dioxo-11a,15a,16-dihidroxi-10-metoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
849	773	297	107	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
850	773	297	130	1,9-dioxo-11a,16a-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
851	773	297	134	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetál
852	774	297	186	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,17,18,19-20-pentano-16-fenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
853	774	297	180	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,17,18,19-20-pentano-16-m-trifluorometilfenoxi-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
854	773	297	194	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-vinil-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
855	774	297	198	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi metil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
856	774	297	186b	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-fenil-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
857	773	297	186e	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorfenil)-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
858	773	297	186d	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
859	773	310	125	1,9-dioxo-15-hidroxi-15-metil-1-hidroxi metil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetál
860	773	298	130	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-homo-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetál
861	773	298	134	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-homo-1-hidroxi metil-5-cis-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetál

TABLA 40 (continuación)

862		298	186	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-fenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
863	774	298	180	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-m-trifluormetil-fenoxi-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
864	773	298	194	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-vinil-1-homo-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
865	774	298	198	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-homo-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
866	774	298	186b	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-homo-18,19,20-trinor-17-fenil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
867	773	298	186e	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-homo-18,19,20-trinor-17-(m-trifluorfenil)-1-hidroximetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
868	773	298	186d	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-homo-18,19,20-trinor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroximetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
868A*	774	280	210I	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
868B*	774	280	210P	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-5-cis,13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
868C*	774	280	210Q	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
868D	773	280	154I	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-5-cis,13-trans-prostadieno,1-
868E'	773	280	154J	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno 1-etilen cetal

* Para disociación del enlace TMS-C=C, ver Ejemplo 772(B)

EJEMPLOS 869-891

Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en los Ejemplos 773 y 774, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroximetil prosteno indicados en la Tabla 41 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinilioduro ó vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona.

En aquellos casos donde se forman dos diastereoisómeros en la adición conjugada, solamente se indica en la Tabla 41 uno de los diastereoisómeros. Se comprenderá que también se forma el otro diastereoisómero que en sus formas nat y ent tiene una configuración opuesta (imagen especular) en los átomos de carbono asimétricos en la cadena β (la cadena que contiene C₁₃...C₁₄ etc) a aquélla de las formas nat y ent respectivas del diastereoisómero indicado; ambos de estos diastereoisómeros son reivindicados en la presente invención, como así también sus componentes enantiómeros.

TABLA 41

Ejemplo	Método del Ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona del Ejemplo	Vinil yoduro o Vinil Estaño del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroximetilprosteno y su diastereómero
869	773	280	245	<u>nat</u> -(y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroximetil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno, 1-etilen cetil
870	774	280	245	<u>nat</u> -(y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-tetrametilen-18,19,20-trinor-1-hidroximetil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno, 1-etilen cetil
871	773	280	243	<u>nat</u> -15S,16R-(y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroximetil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno, 1-etilen cetil
872	773	280	243	<u>nat</u> -15S,16R-(y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno, 1-etilen cetil
873	773	280	251	<u>nat</u> -15S,16S-(y <u>ent</u> -15R,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno, 1-etilen cetil
874	773	280	247	<u>nat</u> -(y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno, 1-etilen cetil
875	774	280	248	<u>nat</u> -(y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-pentametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno, 1-etilen cetil
876	773	280	249	<u>nat</u> -15S,17R-(y <u>ent</u> -15R,17S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno, 1-etilen cetil

TABLA 41 (continuación)

877	773	280	250	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
878	773	280	252	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
879	773	280	253	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
880	774	280	254	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
881	774	280	255	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
882	773	280	256	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
883	773	280	257	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
884	774	230	258	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
885	774	280	259	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
886	773	280	260	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
887	773	280	261	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
888	774	280	262	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
889	774	280	263	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
890	774	280	264	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil
891	774	280	265	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor-1-hidroxiacetil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetil

EJEMPLOS 892-975E

Durante los métodos descritos anteriormente aquí en los Ejemplos 773, y 774, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-hidroximetil prosteno indicados en la Tabla 42 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil yoduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona.

En aquellos casos donde se obtienen isómeros en las posiciones C₁₅ o C₁₆, solamente se indican en la tabla 42 los isómeros C₁₅ o C₁₆; se comprenderá que los correspondientes isómeros C₁₅ o C₁₆-epi son formados y son parte de la presente invención.

En aquellos casos donde el producto de adición conjugado inicial contiene un grupo bloqueador trifenilmetoxi, mientras el bloqueo se realiza en ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 a 50° C durante 5 horas.

TABLA 42

Ejemplo	Método del Ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona	Vinil Yoduro o Vinil Estaño del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroximetilprosteno
892	773	309	49	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroximetil-16,16-trimetil-20-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
893	773	309	50	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroximetil-16,16-trimetil-20-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
894	773	309	51	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroximetil-16,16-trimetil-20-etil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
895	774	309	193	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
896	774	309	195	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-vinil-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
897	774	309	192	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-ciclopropil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
898	773	309	13	1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-1-hidroximetil-16,16-trimetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
899	773	309	210a	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-16-vinil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
900	773	309	74	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
901	773	309	77	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15-dihidroxi-16-etoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal

TABLA 42 (continuación)

902	773	309	83	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
903	773	309	84	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-20-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
904	773	309	85	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-20-etil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
905	773	309	86	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-19-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
906	773	309	87	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-13-trans-17-prostadieno,1-etilen cetal
907	773	309	69	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
908	773	309	88	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-nor-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
909	773	309	76	dl-eritro-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
910	773	309	89	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
911	773	309	90	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
912	773	309	91	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-19-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
913	773	309	92	dl-treo-1,9-dioxo-11a,15,16-trihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-prostadieno,1-etilen cetal
914	773	309	107	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
915	773	309	108	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-19,20-dinor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
916	773	309	109	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-18,19,20-trinor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
917	773	309	110	1,9-dioxo-11a,16-dojodrxo-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
918	773	309	144	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
919	773	309	112	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-prosteno,1-etilen cetal
920	773	309	113	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
921	773	309	139a	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal

TABLA 42 (continuación)

922	770	309	115	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-13-trans-17-cis-prostadieno,1-etilen cetal
923	773	309	135	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
924	773	309	136	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,17,20-trimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
925	773	309	137	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16,20-dimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
926	773	309	138	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,17-dimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
927	773	309	139	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal
928	773	309	149	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal
929	773	309	150	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
930	773	309	151	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-17,20-dimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
931	773	309	152	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal
932	773	309	153	1,9-dioxo-11a,16(R)-dihidroxi-1-hidroxi-metoxi-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
933	773	309	154	1,9-dioxo-11a,16(S)-dihidroxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
934	773	309	148a	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal
935	773	309	1-iodo-3-trifenil-metoxi-1-trans-octeno (U.S.Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
936	773	309	1-iodo-3-trifenil-metoxi-1-trans-noneno (U.S.Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-20-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
937	773	309	1-iodo-3-trifenil-metoxi-1-trans-deceno (U.S.Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-20-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
938	773	309	1-iodo-3-trifenil-metoxi-4,4-dimetil-1-trans-octeno (U.S.Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-dimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
939	773	309	1-iodo-3-trifenil-metoxi-5,5-dimetil-1-trans-octeno (U.S.Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,17-dimetil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal

TABLA 42 (continuación)

940	773	309	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-metil-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.876.690)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
941	773	309	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-etil-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.876.690)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
942	773	309	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-ciclopentil-1-1-trans-buteno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,20-tetranor-16-ciclopentil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
943	773	309	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-16,20-pentanor-15-ciclohexil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
944	773	309	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-18,20-trinor-17-ciclohexil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
945	773	309	1-iodo-3-trifenilmetoxi-6-ciclopentil-1-trans-hexeno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-19,20-dinor-18-ciclopentil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
946	773	309	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-octeno (Ejemplo 125)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-15-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
947	773	309	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-deceno (Ejemplo 190a)	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-15-metil-20-etil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
948	774	309	159	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-fluorfenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
949	774	309	186	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-fenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
950	774	309	181	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-bromofenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
951	774	309	182	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-t-butilfenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
952	774	309	183	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-metoxifenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
953	774	309	184	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-clorofenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
954	774	309	180	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-m-trifluorfenoxi-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal

TABLE 42 (continuación)

955	774	309	185	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-(3,4-diclorofenoxi)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
956	774	309	186b	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-fenil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
957	774	309	186e	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-(m-trifluormetilfenil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
958	774	309	186d	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-18,19,20-trinor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
959	773	312	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
960	773	312		1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-15-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
961	773	312	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-dimetil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
962	773	312		1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16,16-trimetilen-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
963	773	312	76	eritro-1,9-dioxo-11a,15a,16-trihidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
964	773	312	69	ereo-1,9-dioxo-11a,15a,16-trihidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
965	773	312	74	eritro-1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-16-metoxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
966	773	312	107	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
967	773	312	130	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
968	773	312	134	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal
969	774	312	186	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,17,18,19,20-pentanor-16-fenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
970	774	312	180	1,9-dioxo-11a,15a-dihidroxi-2,17,18,19,20-pentanor-16-m-trifluormetilfenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
971	773	312	194	1,9-dioxo-11a,16-dihidroxi-16-vinil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal

TABLA 42 (continuación)

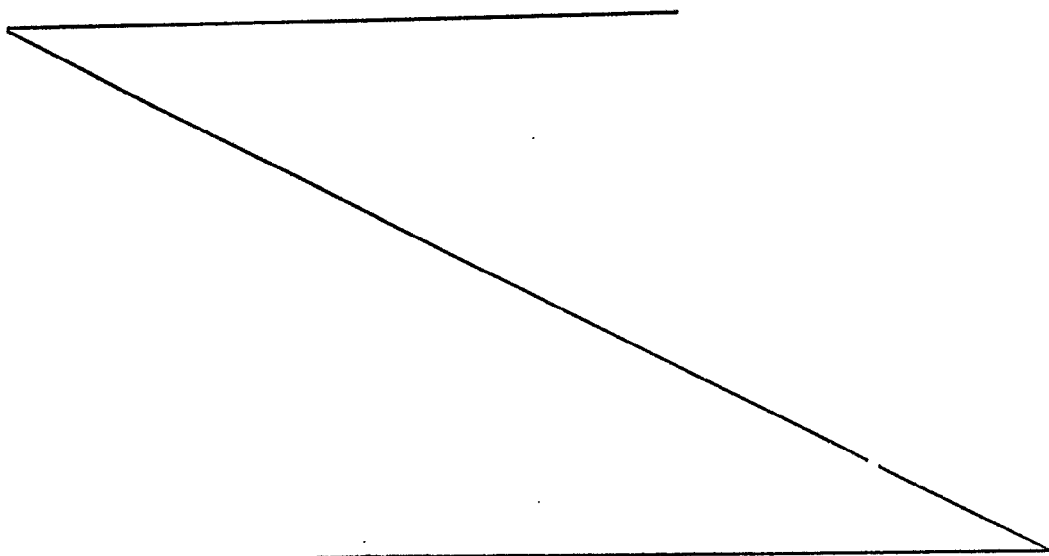
972	774	312	198	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-cicloprop-11-1-hidroximetil-2-nor-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
973	774	312	186b	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-fenil-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
974	773	312	186e	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(<i>m</i> -trifluorfenil)-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
975	773	312	186d	1,9-dioxo-11 α ,15 α -dihidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(<i>p</i> -metoxifenil)-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
975A*	774	309	210I	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
975B*	774	309	210P	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-nor-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
975C*	774	309	210Q	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-etinil-1-hidroximetil-20-etil-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
975D	773	309	154I	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
975E	773	309	154J	1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroximetil-20-etil-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal

* Para la disociación del enlace TMS-C=C ver, Ejemplo 772 (B)

EJEMPLOS 976-990

Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en los Ejemplos 773 y 774, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroxi-metil prosteno indicados en la Tabla 43 mediante el método
5 indicado a partir del compuesto de vinil ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona indicada.

En aquellos casos donde se forman dos diasterisómeros en la adición conjugada, solamente se indica en la Tabla 43 uno de los diasterisómeros. Se comprenderá que también se forman
10 otros diasterisómeros que en sus formas nat y ent tiene una configuración opuesta (imagen especular) en los átomos de carbono asimétricos (en la cadena β que contiene $C_{13} \dots C_{14}$ etc) a aquella de las formas nat y ent respectivas del diasterisómero indicado; ambos de estos diasterisómeros son reivindicados en la presente
15 invención como así también sus componentes enantiómeros.



Ejemplo	Número del Ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona	Vinil Isobutirato o Vinil Estirato del Ejemplo	1,9-dioxo-hidroxiacetilprostenos y sus diastereoisómeros
976	773	309	246	nat-(y ent)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
977	774	309	245	nat-(y ent)-1,9-dioxo-11α,16-dihidroxi-16,17-tetrametilen-18,19,20-trinor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
978	773	309	243	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etileno cetil
979	773	309	243	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etileno cetil
980	773	309	251	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etileno cetil
981	773	309	247	nat-(y ent)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
982	774	309	248	nat-(y ent)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
983	773	309	249	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
984	773	309	250	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
985	773	309	252	nat-15S,16S-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
986	773	309	253	nat-15S,16S-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
987	774	309	254	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
988	774	309	255	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
989	773	309	256	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil
990	773	309	257	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11α,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetil

POOR QUALITY

TABLA 43 (continuación)

991	774	309	258	nut-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-13-trans-prostano,1-etilen cetil
992	774	309	259	nut-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi metil-13-trans-prostano,1-etilen cetil
993	773	309	260	nut-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxi metil-13-trans-prostano,1-etilen cetil
994	773	309	261	nut-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-11 α ,15-dihidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxi metil-13-trans-prostano,1-etilen cetil
995	774	309	262	nut-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi metil-13-trans-prostano,1-etilen cetil
996	774	309	263	nut-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi metil-13-trans-prostano,1-etilen cetil
997	774	309	264	nut-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-15-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor-1-hidroxi metil-13-trans-prostano,1-etilen cetil
998	774	309	265	nut-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16,17-trimetilen-15-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor-1-hidroxi metil-13-trans-prostano,1-etilen cetil

EJEMPLOS 999-1082E

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí
en los Ejemplos 773 y 774, se preparan los derivados de
1,9-dioxo-1-hidroximetil prosteno indicados en la Tabla 44
5 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil
ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona
indicada.

En aquellos casos donde se obtienen isómeros en las
posiciones C_{15} o C_{16} , solamente se indican en la Tabla 44
10 los isómeros C_{15} o C_{16} -normal; también se comprenderá que
forman los correspondientes isómeros C_{15} o C_{16} -epi y que
son parte de la presente invención.

En aquellos casos donde el producto de adición conjugada
do inicial contiene un grupo bloqueador de trifenilmetoxi,
15 en los bloqueos se realiza en ácido acético-tetrahidrofurano-
agua 4:2:1 a 50°C durante 5 horas.

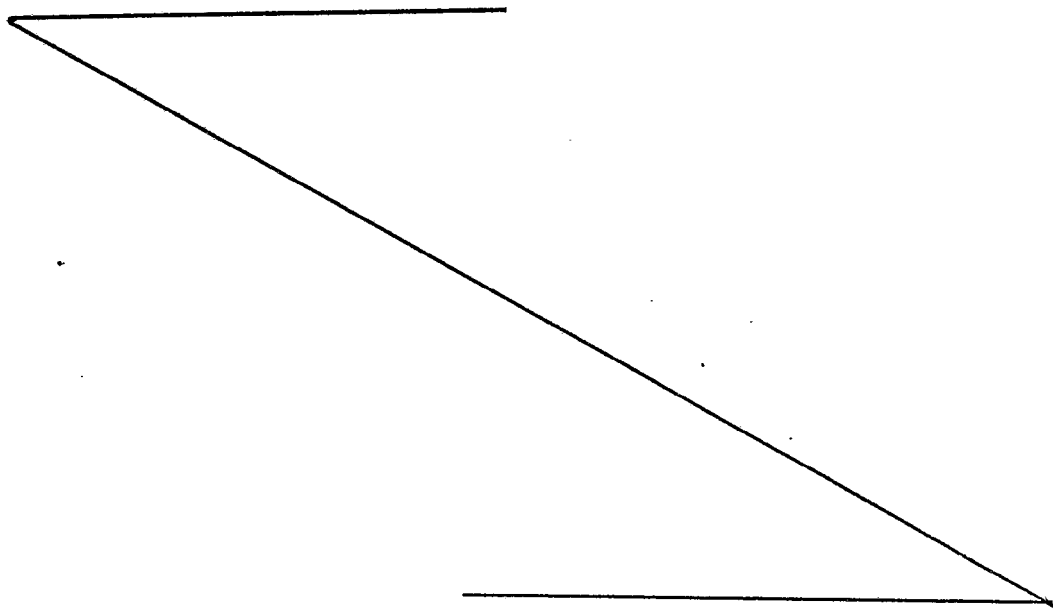


TABLA 44

Ejemplo	Ejemplo del	5-celopent-2-en-1-ona	Vinil Estero o Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi-16-prosteno
999	773	314	49	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1000	773	314	50	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1001	773	314	51	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1002	774	314	193	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-cicloropil-20-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1003	774	314	195	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-vinil-20-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1004	774	314	192	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-cicloropil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1005	773	314	13	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi-16,16-trimetilen-13-trans-5-cis-prostadieno, 1-etilen cetol
1006	774	314	210a	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1007	773	314	74	dl-eritro-1,9-dioxo-15-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1008	773	314	77	dl-eritro-1,9-dioxo-15-hidroxi-16-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1009	773	314	83	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1010	773	314	84	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1011	773	314	85	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1012	773	314	86	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1013	773	314	87	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1014	773	314	69	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-20-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1015	773	314	88	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-nor-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1016	773	314	76	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi-20-etil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1017	773	314	89	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1018	773	314	90	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol
1019	773	314	91	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetol

**POOR
QUALITY**

TABLA 44 (continuación)

1020	773	314	92	dl- <u>trans</u> -1,9-dioxo-16,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -prostatriceno,1-etilen cetal
1021	773	314	107	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1022	773	314	108	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-19,20-dinor-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1023	773	314	109	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-19,19,20-trinor-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1024	773	314	110	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-20-nor-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1025	773	314	144	1,9-dioxo-16-hidroxi-17-metil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1026	773	314	112	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-metil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1027	773	314	113	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-etil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1028	773	314	139a	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-20-etil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1029	773	314	115	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-17- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -5- <u>cis</u> -prostatriceno,1-etilen cetal
1030	773	314	135	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1031	773	314	136	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,17,20-trimetil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1032	773	314	137	1,9-dioxo-16-hidroxi-16,20-dimetil-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1033	773	314	138	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,17-dimetil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1034	773	314	139	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostatriceno,1-etilen cetal
1035	773	314	149	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-metil-1-hidroxi-metil-13- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostatriceno,1-etilen cetal
1036	773	314	150	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1037	773	314	151	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,20-dimetil-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1038	773	314	152	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-17- <u>trans</u> -17- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostatriceno,1-etilen cetal
1039	773	314	153	1,9-dioxo-16(N)-hidroxi-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1040	773	314	154	1,9-dioxo-16(S)-hidroxi-1-hidroxi-metil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal

TABLA 44 (continuación)

1041	773	314	145a	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-etil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-17-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1042	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. Nº 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1043	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-noneno (U.S. Pat. Nº 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-20-metil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1044	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-deceno (U.S. Pat. Nº 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-20-etil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1045	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4,4-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Pat. Nº 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,16-dimetil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1046	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Pat. Nº 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,17-dimetil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1047	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-metil-1-trans-octeno (U.S. Pat. Nº 3.876.690).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1048	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-etil-1-trans-octeno (U.S. Pat. Nº 3.876.690).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16-etil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1049	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-ciclopentil-1-trans-buteno (U.S. Pat. Nº 3.884.969).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,20-tetranor-16-ciclopentil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1050	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. Nº 3.884.969).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,20-pentanor-15-ciclohexil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1051	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. Nº 3.884.969).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,20-trinor-14-ciclohexil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1052	773	314	1-iodo-3-trifenilmetoxi-6-ciclopentil-1-trans-hexeno (U.S. Pat. Nº 3.884.969).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-19,20-dinor-18-ciclopentil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1053	773	314	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-octeno (Ejemplo 125)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1054	773	314	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-deceno (Ejemplo 125)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-20-etil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal

TABLA 44 (continuación)

1055	774	314	159	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-16-p-fluorfenoxi-1-hidroxiacetil-5- -cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1056	774	314	186	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-16-fenoxi-1-hidroxiacetil-5-cis-13- -trans-prostadieno,1-etilen cetil
1057	774	314	181	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-16-p-bro ofenoxi-1-hidroxiacetil-5- -cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1058	774	314	182	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-16-p-4-butilfenoxi-1-hidroxiacetil-5- -cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1059	774	314	183	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-16-metoxifenoxi-1-hidroxiacetil-5- -cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1060	774	314	184	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-16-clorofenoxi-1-hidroxiacetil-5- -cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1061	774	314	180	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-p-trifluorfenoxi-1-hidroxiacetil-5- -cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1062	774	314	185	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-16-(3,4-diclor fenoxi)-1-hidroxiacetil-5- -cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1063	774	314	186b	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra- nor-16-fenil-1-hidroxiacetil-5-cis-13-trans- -prostadieno,1-etilen cetil
1064	774	314	186e	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-tetra- nor-17-(m-trifluoracetilfenil)-1-hidroxiacetil- -5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1065	774	314	186d	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-tetra- nor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroxiacetil-5-cis- -13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1066	773	315	1-iodo-3-trifenil- metoxi-1-trans- -octeno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-1-hidroxiacetil-2- -nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1067	773	315	185	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hidroxi- acetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1- -etilen cetil
1068	773	315	1-iodo-3-trife- nilmetoxi-5,5-di- metil-octeno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,16-dimetil-1-hi- droxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadi- eno,1-etilen cetil
1069	773	315	13	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,16-trimetileno- -1-hidroxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-pros- tadieno,1-etilen cetil
1070	773	315	76	critra-1,9-dioxo-15 α ,16-dihidroxi-1-hi- droxiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prosta- dieno,1-etilen cetil
1071	773	315	69	tra-1,9-dioxo-15 α ,16-dihidroxi-1-hidro- xiacetil-2-nor-5-cis-13-trans-prostadi- eno,1-etilen cetil

TABLA 44 (continuación)

1072	773	315	74	eritro-1,9-dioxo-15 α -anor-1-16-metoxi-16-hidroxi-metil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1073	773	315	107	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-metil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1074	773	315	130	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1075	773	315	134	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroxi-metil-20-nor-5-cis-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1076	774	315	186	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,17,18,19,20-pentano-16-fenoxi-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1077	774	315	180	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,17,18,19,20-pentano-16-m-trifluorometilfenoxi-1-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1078	774	315	194	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-vinil-1-hidroxi-metil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1079	774	315	198	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi-metil-20-nor-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1080	774	315	186b	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetra-nor-17-fenil-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1081	773	315	186e	1,9-dioxo-15 -hidroxi-2,18,19,20-tetra-nor-17-(m-trifluorfenil)-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1082	773	315	186d	1,9-dioxo-15 -hidroxi-2,18,19,20-tetra-nor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroxi-metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1082A*	774	314	210I	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroxi-metil-5-cis,13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1082B*	774	314	210P	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroxi-metil-20-nor-5-cis,13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1082C*	774	314	210Q	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroxi-metil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1082D	773	314	154I	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-(1-propinil)-hidroxi-metil-5-cis,13-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1082E	773	314	154J	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-(1-propinil)-hidroxi-metil-20-etil-5-cis,13-trans-prostadieno,1-etilen cetal

* Para disociación del enlace TMS-C=C ver, Ejemplo 772 (B)

EJEMPLOS 1083-1105

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí los ejemplos 773 y 774, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroximetil prosteno indicados en la Tabla 45

5 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona indicada.

En aquellos casos, donde se forman dos diasterisómeros en la adición conjugada, solamente se indican en la Tabla 45 uno de los diasterisómeros. Se comprenderá que también se forma el otro diasterisómero que en sus formas nat y ent tienen una configuración opuesta (imagen especular) en los átomos de carbono asimétricos en la cadena β (que contiene $C_{13} \dots C_{14}$ etc). a aquella de las formas nat y ent respectiva del diasterisómero indicado; a ambos de estos diasterisómeros son reivindicados en la presente invención como así también sus componentes enantiómeros.

TABLA 45

Ejemplo	Método del Ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona del Ejemplo	Vinil yoduro o Vinil estaño el Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroximetilprosteno y su diastereomero
1083	773	314	246	<u>nat-</u> (y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroximetil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1084	774	314	245	<u>nat-</u> (y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-tetrametilen-18,19,20-trinor-1-hidroximetil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1085	773	314	243	<u>nat</u> -15S,16R- (y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroximetil-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1086	773	314	243	<u>nat</u> -15S,16R- (y <u>ent</u> -15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1087	773	314	251	<u>nat</u> -15S,16S- (y <u>ent</u> -15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1088	773	314	247	<u>nat-</u> (y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno,1-etilen cetal
1089	774	314	248	<u>nat-</u> (y <u>ent</u>)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-pentametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroximetil-13- <u>trans</u> -5- <u>cis</u> -prostadieno,1-etilen cetal

TABLA 45 (continuación)

1090	773	314	249	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1091	773	314	250	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1092	773	314	252	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1093	773	314	253	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1094	774	314	254	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1095	774	314	255	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1096	774	314	256	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1097	774	314	257	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1098	774	314	258	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1099	774	314	259	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1100	773	314	260	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1101	773	314	261	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal
1102	774	314	262	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-20-metilen,1-etilen cetal
1103	774	314	263	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-5-cis-prostadieno,1-etilen cetal

TABLA 45 (continuación)

1104	774	314	264	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluormetilfenoxi)-13,19,20-trinor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prosta: dien-1-etilen acetal
1105	774	314	265	nat-16R,17R-(y ant-16S,17S)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluormetilfenoxi)-13,19,20-trinor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prosta: dien-1-etilen acetal

EJEMPLOS 1106-1189E

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en
 5 los Ejemplos 773 y 774, se preparan los derivados de 1,9-dioxo-1-hidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluormetilfenoxi)-13,19,20-trinor-1-hidroxi-13-trans-5-cis-prosta: dien-1-etilen acetal indicados en la Tabla 46 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil yodo o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona indicado.

En aquellos casos donde se obtienen isómeros en las
 10 posiciones C₁₅ o C₁₆ solamente se indican en la Tabla 46 los isómeros C₁₅ o C₁₆-normal; se comprenderá que también se forman los correspondientes isómeros C₁₅ o C₁₆-eni y que son parte de la presente invención.

En aquellos casos donde el producto de adición conjugado
 15 inicial contiene un grupo bloqueador de trifenilmetoxi, el desbloqueo se realiza en ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 a 50° C durante 5 horas.

TABLA 46

Ejemplo	Método del Ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona	Vinil yoduro o Vinil estano del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi metilprosteno
1106	773	283	49	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi metil-16, 16-trimetilen-20-nor-13-trans-prosta-dien, 1-etilen cetal
1107	773	283	50	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi metil-16, 16-trimetilen-20-metil-13-trans-prosta-dien, 1-etilen cetal
1108	773	283	51	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi metil-16, 16-trimetilen-20-etil-13-trans-prosta-dien, 1-etilen cetal
1109	774	283	193	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-20-etil-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1110	774	283	195	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-vinil-20-etil-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1111	774	283	192	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1112	773	283	13	1,9-dioxo-15-hidroxi-1-hidroxi metil-16, 16-trimetilen-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1113	774	283	210a	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi metil-16-vinil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1114	773	283	74	dl-eritro-1,9-dioxo-15-hidroxi-16-metoxi-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1115	773	283	77	dl-eritro-1,9-dioxo-15-hidroxi-16-etoxi-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1116	773	283	83	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi metil-20-nor-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1117	773	283	84	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi metil-20-metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1118	773	283	85	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi metil-20-etil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1119	773	283	86	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-19-metil-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1120	773	283	87	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi metil-13-trans-17-trans-prosta-dien, 1-etilen cetal
1121	773	283	69	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1122	773	283	88	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-nor-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1123	773	283	76	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1124	773	283	89	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-metil-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1125	773	283	90	dl-eritro-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-20-etil-1-hidroxi metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal

TABLA 46(continuación)

1126	773	283	91	dl-treo-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-19-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1127	773	283	92	dl-treo-1,9-dioxo-15,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1128	773	283	107	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1129	773	283	108	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-19,20-dinor-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1130	773	283	109	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-18,19,20-trinor-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1131	773	283	110	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-20-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1132	773	283	144	1,9-dioxo-16-hidroxi-17-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1133	773	283	112	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1134	773	283	113	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1135	773	283	139a	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1136	773	283	115	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-cis-prostadieno,1-etilen cetil
1137	773	283	135	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1138		283	136	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,17,20-trimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1139	773	283	137	1,9-dioxo-16-hidroxi-16,20-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1140	773	283	138	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,17-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1141	773	283	139	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-17-prostadieno,1-etilen cetil
1142	773	283	149	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-metil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1143	773	283	150	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1144	773	283	151	1,9-dioxo-16-hidroxi-17,20-dimetil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1145	773	283	152	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetil
1146	773	283	153	1,9-dioxo-16(R)-hidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1147	773	283	154	1,9-dioxo-16(S)-hidroxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetil
1148	773	283	148a	1,9-dioxo-16-hidroxi-20-etil-1-hidroximetil-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetil

TABLA 46 (continuación)

1149	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-1-hidroxiacetil-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal
1150	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-noneno (U.S. Pat. No. 3.873.607)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-20-metil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1151	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-1-trans-deceno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-20-etil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1152	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4,4-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,16-dimetil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal.
1153	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5,5-dimetil-1-trans-octeno (U.S. Pat. No. 3.873.607).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,17-dimetil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1154	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-metil-1-trans-octeno (U.S. Pat. No. 3.876.690).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16-metil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1155	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-etil-1-trans-octeno (U.S. Pat. No. 3.876.690)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16-etil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1156	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-4-ciclopentil-1-trans-buteno (U.S. Pat. N° 3.884.969).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,20-tetranor-16-ciclopentil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1157	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-3-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. 3.884.969)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,20-pentanon-15-ciclohexil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1158	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-5-ciclohexil-1-trans-penteno (U.S. Pat. N° 3.884.969)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,20-trinor-17-ciclohexil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1159	773	283	1-iodo-3-trifenilmetoxi-6-ciclopentil-1-trans-hexeno (U.S. Pat. N° 3.884.969).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-19,20-dinor-18-ciclopentil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1160	773	283	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-octeno (Ejemplo 125).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1161	773	283	1-iodo-3-metil-3-trimetilsililoxi-trans-1-deceno (Ejemplo 190a).	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-20-etil-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal
1162	774	283	159	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-p-fluorfenoxi-1-hidroxiacetil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal

TABLA 46 (continuación)

1163	774	283	186	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-nor-16-fenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1164	774	283	181	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-nor-16-p-bromofenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1165	774	283	182	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-nor-16-p-t-butilfenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1166	774	283	183	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-nor-16-p-metoxifenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1167	774	283	184	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-nor-16-p-clorofenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1168	774	283	180	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-nor-m-trifluorfenoxi-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1169	774	283	185	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-17,18,19,20-tetra-nor-16-(3,4-diclorofenoxi)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1170	774	283	186b	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-trinor-17-fenil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1171	774	283	186e	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-trinor-17-(m-trifluormetoxifenil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1172	774	283	186d	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-18,19,20-trinor-17-(p-metoxifenil)-1-hidroximetil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1173	773	310	1-iodo-3-trifenil-metoxi-1-trans-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1174	773	310	185	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-15-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1175	773	310	1-iodo-3-trifenil-metoxi-5,5-dimetil-octeno (U.S. Pat. N° 3.873.607)	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,16-dimetil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1176	773	310	13	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-16,16-trimetilen-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1177	773	310	76	eritro-1,9-dioxo-15 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1178	773	310	69	eritro-1,9-dioxo-15 α hidroxi-16-metoxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1179	773	310	74	1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1180	773	310	107	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1181	773	285	130	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal
1182	773	285	134	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-metil-1-hidroximetil-2-nor-13-trans-17-trans-prostadieno,1-etilen cetal

TABLA 46 (continuación)

1183		285		1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,17,18,19,20-pentanor-16-fenoxi-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1184	774	285	180	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,17,18,19,20-pentanor-16- <u>m</u> -trifluorometilfenoxi-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1185	773	285	194	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-vinil-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1186	774	285	198	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-ciclopropil-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1187	774	285	186b	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-fenil-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1188	773	285	186e	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(<u>m</u> -trifluorfenil)-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1189	773	285	186d	1,9-dioxo-15 α -hidroxi-2,18,19,20-tetranor-17-(<u>p</u> -metoxifenil)-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1189A *	774	283	210I	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1189B *	774	283	210P	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1189C *	774	283	210Q	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-etinil-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1189D	773	283	154I	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal
1189E	773	283	154J	1,9-dioxo-16-hidroxi-16-(1-propinil)-1-hidroxi-13- <u>trans</u> -prosteno,1-etilen cetal

* Para disociación del enlace TMS-C=C ver, Ejemplo 772 (B)

EJEMPLOS 1190-1212

5 Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en los Ejemplos 773 y 774, se preparan los derivados 1,9-dioxo-1-hidroxi-metil prosteno indicados en la Tabla 47 mediante el método indicado a partir del compuesto de vinil ioduro o vinil estaño indicado y la ciclopent-2-en-1-ona indicada.

10 En aquellos casos donde se forman dos diastereoisómeros en la adición conjugada, solamente se indica en la Tabla 47 uno de los diastereisómeros. Se comprenderá que también se forma el otro diastereisómero que en sus formas nat y ent tienen una configuración opuesta (imagen especular) en los átomos de carbono asimétricos en la cadena β (la cadena que contiene $C_{13} \dots C_{14}$ etc). a aquella que en la forma nat y ent respectiva del diastereisómeros indicados; 15 de estos diastereisómeros son reivindicados en la presente invención como así también sus componentes enantiómeros.

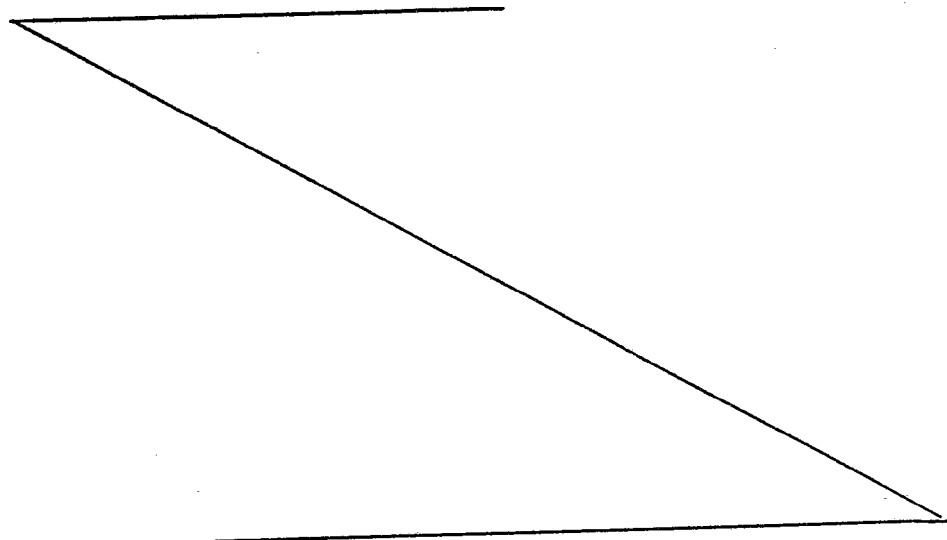
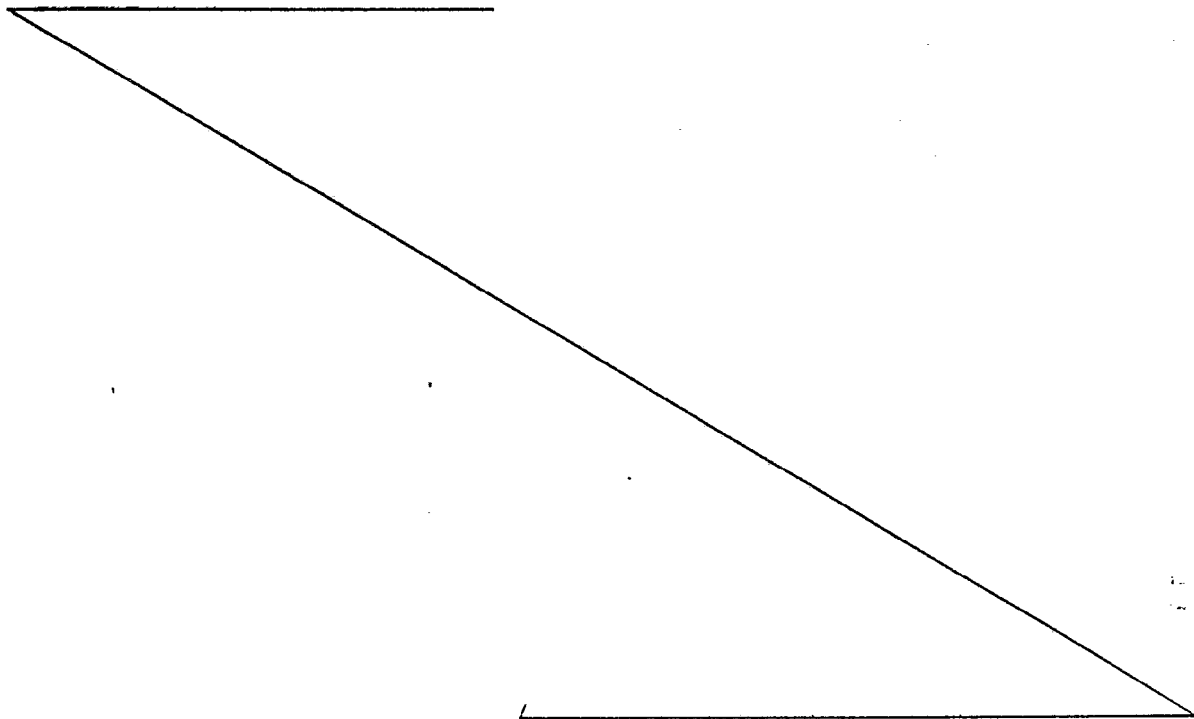


TABLA 47

Ejemplo	Método del Ejemplo	Ciclopent-2-en-1-ona del Ejemplo	Vinil ioduro Vinil estafío del Ejemplo	1,9-dioxo-1-hidroxi-metilprosteno y su diastereomero
1190	773	283	246	nat-(y ent)-1,9-dioxo-16-hidroxi-15,16-tetrametilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1191	774	283	245	nat-(y ent)-1,9-dioxo-16-hidroxi-15,17-tetrametilen-18,19,20-trinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1192	773	283	243	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1193	773	283	243	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1194	773	283	251	nat-15S,16S-(y ent-15R,16P)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1195	773	283	247	nat-(y ent)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1196	773	283	248	nat-(y ent)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-pentameten-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1197	773	283	249	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1198	773	283	250	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-dimetilen-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1199	773	283	252	nat-15S,16R-(y ent-15R,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1200	773	283	253	nat-15S,16S-(y ent-15R,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-tetrametilen-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1201	774	283	254	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluormetilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1202	774	283	255	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-trifluormetilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1203	773	283	256	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1204	773	283	257	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(4-fluorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1205	774	283	258	nat-15R,16S-(y ent-15S,16R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal

TABLA 47 (continuación)

1206	774	283	259	nat-15R,16R-(y ent-15S,16S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,16-trimetilen-15-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1207	773	283	260	nat-15S,17R-(y ent-15R,17S)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1208	773	283	261	nat-15S,17S-(y ent-15R,17R)-1,9-dioxo-15-hidroxi-15,17-trimetilen-19,20-dinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1209	774	283	262	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1210	774	283	263	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-20-metil-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1211	774	283	264	nat-16R,17S-(y ent-16S,17R)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal
1212	774	283	265	nat-16R,17R-(y ent-16S,17S)-1,9-dioxo-16-hidroxi-16,17-trimetilen-16-(3-trifluorometilfenoxi)-18,19,20-trinor-1-hidroxi-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal



EJEMPLO 1213

1,9-Dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-1-acetoximetil-5-cis-13-trans-
prostadieno

5 A una solución de 0,1 g de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-
16-vinil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno en 0,75 ml
de piridina se agrega 0,026 g de anhídrido acético. Luego de
reposar durante la noche, la piridina se elimina a presión re-
ducida. El residuo se cromatografía sobre una columna seca de
gel de sílice eluyendo con benceno-acetato de etilo 1:1 para
10 proporcionar 0,049 g del producto.

De acuerdo con el Ejemplo 1213 precedente los análogos
1-hidroximetilo de los Ejemplos 319-772AAA se tratan con anhi-
drido acético, anhídrido propiónico, anhídrido n-butírico y
anhídrido n-valérico para proporcionar los respectivos análogos
15 de 1-acetoximetil-1-propanoiloxi, 1-n-butanoiloximetilo, y
1-n-pentanoiloximetilo.

EJEMPLO 1214

Preparación de 1-oxo-9 β ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroximetil-16-vinil-
13-trans-prosteno y 1-oxo-9 α ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroximetil-16-
vinil 13-trans-prosten.

20 A una solución de 2,9 g. (5,6 mmol) de (E) 4-
trimetilsililoxi-4-vinil-1-tri-n-butil estannilacteno (Ejemplo
210a) en 4 ml de tetrahidrofurano a 78°C bajo argón con agitación
se agregan 2,4 ml de n-butillitio 2,4M en hexano. La solución
25 se agita a -30° a -20°C durante 2 horas. Se agrega una solución
de 74 g (5,6 mmol) de pentino de cobre y 2,3 ml de hexametilfos-
forotriamida en 18 ml. de éter a -78°C. La solución se agita
a -78°C durante 1,5 horas. Se agrega una solución de 2,0 g
(5,2 mmol) de 1- $\sqrt{6}$ -(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-

hexenil-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclopent-2-en-1-ona en 20 ml de éter. La solución se agita a -30° y -20° durante 1,5 horas. La solución se agrega a 100 ml de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con éter y la solución de éter se lava con ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio saturado, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se elimina el solvente seco y el residuo se disuelve en 30 ml de etanol y se agregan 0,37 g de borohidruro de sodio. La mezcla se agita durante 8 horas. El solvente se elimina. El residuo se disuelve en 90 ml de ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2;L. La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminan a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-oxo-9 β ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroxiometil-16-vinil-13-trans-prosteno y 1-oxo-9 α ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroxiometil-16-vinil-13-trans-prosteno.

Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en el Ejemplo 1214 los compuestos de vinil ioduro o vinil estaño utilizados en los Ejemplos 319-772AAA se intercambian con t-butil litio o n-butillitio respectivamente para proporcionar los reactivos de vinil litio que por reacción con pentino de cobre y hexametil fosfor triamida proporcionan los reactivos de cuprato. La adición de las ciclopent-2-en-1-onas utilizadas en los Ejemplos 319-772GG a -78° seguido por calentamiento a -20° como se describió anteriormente aquí en el Ejemplo 1214 proporciona los análogos 9-oxo en donde la característica de 1-oxo aún está protegida. La reacción de estos con borohidruro de sodio en etanol seguido

por desbloqueo con ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 o con ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano proporciona los análogos 1-oxo-9 β -hidroxi y 1-oxo-9 α -hidroxi correspondientes a los análogos 1,9-dioxo de los Ejemplos 319-772AAA.

5

EJEMPLO 1215

Preparación de 1-oxo-9 α ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroximetil-

-16-metil-13-trans prosteno

A una solución de 3,4 (0,00675 mol) de (E) 4-trimetilsililoxi 4-metil-1-tri-n-butilestanniocteno (Ejemplo 210b) en 3,5 ml de tetrahidrofurano a -78° bajo argón, se agrega con agitación 2,8 ml. (0,00675 mol) de 2,4-M n-butillitio en hexano. La solución se mantiene a -15° y -20° durante 2,5 horas. Se agrega a -78° una solución de 0,89 g (0,00675 mol) de pentino de cobre y 2,2 g de hexametil fosfortriamida en 25 ml de éter. Luego de una hora, se agrega una solución de 2,3 g (0,005 mol) de 1-(8-dimetil-t-butilsililoxi-7-oxooctenil)-4-trimetilsililoxiciclopent-2-en-1-ona,7-etilen etal en 10 ml de éter. La mezcla se agita a -45° durante 0,5 horas, se deja calentar a -20° en 40 minutos. La solución se vuelve a enfriar a -30° y se agregan 2,5 ml de ácido acético seguido por cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con éter. La capa de éter se elabora con ácido clorhídrico diluido seguido por bicarbonato de sodio saturado. La solución se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina. El residuo se disuelve en 10 ml de éter a -78° bajo argón con agitación y se agregan 20 ml (0,01 mol) de perhidro-9b-borofenilhidruro de litio 0,5M en tetrahidrofurano.

La solución se deja calentar a 0° durante 35 minutos. A 0° se agregan 8 g de carbonato de sodio en 60 ml de agua seguido por 13 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla se agita durante 10 minutos, luego se extrae con éter. La solución
5 de éter se lava con agua, bisulfito de sodio saturado, y bicarbonato de sodio saturado,

La solución se seca mediante sulfato de magnesio. El residuo se disuelve en 60 ml de tetrahidrofurano que contiene 9,6 ml de agua y 1,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La
10 solución se agita a 55°-60° durante 4 horas, 45 minutos. La mezcla se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina. El residuo se cromatografía en una columna seca
15 con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo que contiene 4% de metanol para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en el Ejemplo 1215 los compuestos de vinil ioduro o vinil
20 estaño utilizados en los Ejemplos 319-772AAA son intercambiados con t-butillitio o n-butil litio respectivamente para proporcionar los reactivos de vinil litio que por reacción con pentino de cobre y hexametil fosfortriamida proporcionan los reactivos de cuprato. La adición de las ciclopent-2-en-
25 1-onas utilizadas en los Ejemplos 319-772AAA a -78° seguido por calentamiento a -20° como se describió anteriormente aquí en el Ejemplo 1214 proporciona los análogos 9-oxo en donde la

característica 1-oxo aún no está protegida. La reacción de estos con el perhidro-9b-borofenolhidruro de litio a -78° seguido por calentamiento a 0° , rápido enfriamiento con carbonato de sodio y peróxido de hidrógeno y desbloqueo con ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 o con ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano proporcionan los análogos 1-oxo-9 α -hidroxi correspondientes a los análogos 1,9-dioxo de los Ejemplos 319-772AAA.

EJEMPLO 1216

10 Preparación de 1-oxo-9 α ,11 α ,16-trihidroxi-hidroximetil-16-metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal y 1-oxo-9 β ,11 α ,16-trihidroxi-hidroximetil-16-metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal

A una solución de 0,1 g. de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-16-metil-5-cis,13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal (Ejemplo 77.) en 25 ml de etanol se agrega 0,1 g de borohidruro de sodio. Luego de agitar durante 3 horas la mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y los compuestos del encabezamiento se separan por cromatografía sobre gel de sílice.

20 Mediante el método descrito anteriormente aquí en el Ejemplo 1216 se hacen reaccionar los análogos de 1,9-dioxo,1-etilen cetal de los ejemplos 775-1212 con un exceso de borohidruro de sodio en etanol para proporcionar los correspondientes análogos 9 α -hidroxi-1-etilen cetal y 9 β -hidroxi-1-etilen cetal.

EJEMPLO 1217

Preparación de 1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-16-metil-10,13-trans-prostadieno.

A una solución de 0,1 g de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-16-metil-13-trans-prosteno en 4 ml de tetrahidrofurano se agregan 2 ml de ácido clorhídrico 1,5N. Luego de 2 días la mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La solución de éter se seca sobre sulfato de magnesio y el éter se elimina para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

5

EJEMPLO 1218

Preparación de 1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-16-metil-10,13-trans-prostadieno-1-etilen cetal.

A una solución de 0,1 g de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-16-metil-13-trans-prosteno-1-etilen cetal en 4 ml de tetrahidrofurano, se agregan 2 ml de ácido clorhídrico 1,5N. Luego de 2 días la mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La solución de éter se seca sobre sulfato de magnesio y el éter se elimina para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

15

EJEMPLO 1219

20 Preparación de 1,9-dioxo-16-hidroxi-1-acetoximetil-16-metil-10,13-trans-prostadieno

A una solución de 0,1 g de 1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-16-metil-10,13-trans-prostadieno (Ejemplo 1214) en 0,75 ml de piridina se agregan 0,026 g de anhídrido acético. Luego de 18 horas a temperatura ambiente, el solvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía con gel de sílice para propor-

25

cionar el compuesto del encabezamiento.

Mediante el método descrito anteriormente aquí en los Ejemplos 1218 y 1219 se tratan los análogos 11 α -hidroxi de los ejemplos 319-1213 con ácido clorhídrico 1,5N en tetra-
5 hidrofurano durante 2 días para proporcionar los correspondientes compuestos Δ 10 de la presente invención.

EJEMPLO 1220

Preparación de 1-oxo-9 β ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroximetil-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadieno y 1-oxo-9 α ,11 α ,16-tri-
10 hidroxi-1-hidroximetil-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadieno

A una solución de 2,9 g (5,6 mmol) de (E) 4-trimethylsililoxi-4-vinil-1-tri-n-butilestanniocteno (Ejemplo 210a) en 4 ml de tetrahidrofurano a 78°C bajo argón con agitación se agregan 2,4 ml de n-butillitio 2,4M en hexano. La solución
15 se agita entre -30° y -20°C durante 2 horas. Se agregan a -78°C una solución de 0,74 g (5,6 mmol) de pentino de cobre y 2,3 ml de hexaetilfosforotriamida en 18 ml de éter. La solución se agita a -78°C durante 1,5 horas. Se agrega una
20 solución de 2,0 g (5,2 mmol) de 1-[6-(4-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-il(hex-2-enil)-4-(2-metoxipropil-2-oxi)ciclo-pent-2-en-1-ona en 20 ml de éter. La solución se agita entre -30° y -20°C durante 1,5 horas. A la solución se agrega 100 ml de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con éter y la solución de éter se lava con ácido clorhídrico
25 diluido, bicarbonato de sodio saturado, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se elimina el solvente seco y el residuo se disuelve en 30 ml de etanol y se agregan 0,37 g de borohidruro

de sodio. La mezcla se agita durante 8 horas. El solvente se elimina. El residuo se disuelve en 90 ml de ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1. La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminan a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-oxo-9 β ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroximetil-16-vini-5-cis-3 trans-prostadieno y 1-oxo-9 α ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroximetil-16-vinil-5-cis-13-trans-prostadieno.

5

Mediante los métodos descriptos anteriormente aquí en el Ejemplo 1220 los compuestos de vinil ioduro o vinil estaño utilizados en los ejemplos 319-772AAA se intercambian con t-butil litio o n-butillitio respectivamente para proporcionar los reactivos de vinil litio que por reacción con pentino de cobre y hexametilfosfortriamida proporcionan los reactivos de cuprato. La adición de la ciclopent-2-en-1-onas utilizadas en Ejemplos 319-772AAA a -78° seguida por calentamiento a -20° como se describió anteriormente en el Ejemplo 1214 proporciona los análogos 9-oxo en donde la característica 1-oxo aún no está protegida. La reacción de estos con borohidruro de sodio en etanol seguida por desbloqueo con ácido acético-tetrahidrofurano-agua 4:2:1 o con ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano proporciona los análogos 1-oxo-9 α -hidroxi y 1-oxo-9 α -hidroxi correspondientes a los análogos 1,9-dioxo de los ejemplos 319-772AAA.

10

15

20

Ejemplo 1221

Preparación de 1-oxo-9a,11a,- 16-trihidroxi-1-hidroximetil
-16-metil-5-cis-13-trans-prostadieno

A una solución de 3,0 (0,00675 mol) de (E) 4-trimetilsililoxi 4-metil-1-tri-n-butilestannilocteno (Ejemplo 210b) en 3,5 ml. de tetrahidrofurano a -78° bajo argon, con agitación se agrega 2,8 ml. de (0,00675 mol) de M n-butilitio de 2,4 M en hexano. La solución se mantiene entre -15° y -20° durante 2,5 horas. Se agrega a -78° una solución de 0,89 g. (0,00675 mol) de pentina de cobre y 2,2 g. de hexametil fosforo triamina en 25 ml. de ese punto. Luego de 1 hora, se agrega una solución de 2,4 g. (0,005 mol) de 1-(8-dimetil-t-butilsililoxi-7-oxoct-2-enil)-4-trimetilsililoxi-ciclopent-2-en-1-ona,7-etilen cetal en 10 ml. de éter. La mezcla se agita a -45° durante 0,5 horas y se deja calentar a -20° durante 40 minutos. La solución se vuelve enfriar a -30° y se agrega 2,5 ml. de ácido acético seguido de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con éter. La capa de éter se elabora con ácido clorhídrico diluido seguido por bicarbonato de sodio saturado. La solución se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina. El residuo se disuelve en 10 ml. de éter a -78° bajo argon con agitación se agrega 20 ml. (0,01 mol) de perhidro-9b-borofenilhidruro de litio 0,5M en tetrahidrofurano. La solución se deja calentar 0° durante 35 minutos. A 0° se agrega 8 g. de carbonato de sodio en 60 ml. de agua seguido por 13 ml. de peróxido de hidrogeno al 30%. La mezcla se agira durante 10 minutos y luego se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, y bisulfito de sodio saturado, y bicarbonato de sodio saturado. La solución se seca con sulfato de magnesio. El residuo se disuelve en 60 ml. de tetrahidrofurano.

que contiene 9,6 ml. de agua y 1,2 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La solución se agita a 55°-60° durante 4 horas 45 minutos. La mezcla se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina. El residuo se cromatografía sobre una columna seca de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo que contiene 4 ml. de metanol para proporcionar el compuesto del encabezamiento. Mediante los métodos descritos anteriormente aquí en el Ejemplo 1221 los compuestos de 5
10
15
20
vinil ioduro o vinil estaño utilizados en los Ejemplos 319-772AAA se intercambian con n-butilitio o n-butil litio respectivamente para proporcionar los reactivos de vinil litio que por reacción con pentino de cobre y hexametil fosforo triamida proporcionan los reactivos de cuprato. La adición de clopent-2-en-1-ona utilizadas en los ejemplos 319-772AAA a -78° seguido por calentamiento a -20° como se describió anteriormente aquí en el ejemplo 1214 proporciona los analogos 9-oxo en donde la característica 1-oxo aún está protegida. La reacción de estos con perhidro-9b-borafenolhidruro de litio a -78° seguido por calentamiento a 0°, enfriamiento con bicarbonato de sodio y peróxido de hidrogeno y desbloqueo con ácido-acético-tetrafurano-agua 4:2:1 o con ácido clorhídrico diluido en tetrahidrofurano proporciona los analogos 1-cxc-9 hidroxil correspondientes a los analogos 1,9-dioxo de los ejemplos 319-772AAA.

Ejemplo 1222

25 Preparación de 1-oxo-9a,11a,16-trihidroxi-1-hidroximetil-16-metil-5-cis-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal y 1-oxo-9b,11a,16-trihidroxi-1-hidroximetil-5-cis-1a-metil-13-trans-prostadieno, 1-etilen cetal.

A una solución de 0,1 g. de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroxi-
16-metil-5-cis-13-trans-prostadieno,1-etilen cetal (E-
jemplo 774) en 25 ml. de etanol se agrega 0,1 g. de borohidruro de
sodio. Luego de agitarse durante 3 horas la mezcla se vierte en
5 agua y se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de
etilo se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y
los compuestos del encabezamiento se separan mediante cromatografía
de gel de sílice.

Mediante el método descrito anteriormente aquí en el Ejemplo
10 1222 los analogos de 1,9-dioxo,1-etilen cetal de los Ejemplos 773-
1212 se hacen reaccionar con un exceso de borohidruro de sodio en
etanol para proporcionar los correspondientes analogos de 9 α -hidro-
xi-1-etilencetal y 9 β -hidroxi-1-etilen cetal.

Ejemplo 1223

15 Preparación de 1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-16-
metil-5-cis-10,13-trans-prostatrieno.

A una solución de 0,1 g. de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-
hidroximetil-16-metil-5-cis-13-trans prostadieno en 4 ml. de te-
trahidrofurano se agrega 2 ml. de ácido clorhídrico 1,5N. Luego de
20 dos días la mezcla se hierve con agua y se extrae con éter. La so-
lución de éter se seca sobre sulfato de magnesio y el éter se elimi-
na para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 1224

Preparación de 1,9-dioxo-16-hidroxi-1-hidroxi-16-metil-5-cis-
25 10,13-trans-prostatrieno-1-etilen cetal.

A una solución de 0,1 g. de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-
hidroximetil-16-metil-5-cis-13-trans-prostadieno-1-etilen cetal en
4 ml. de tetrahydrofurano se agrega 2 ml. de ácido clorhídrico 1,5N.

Luego de dos días la mezcla se hierve con agua y se extrae con éter. La solución de éter se seca sobre sulfato de magnesio y el éter se elimina para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 1225

5 Preparación de 1,9-dioxo-16-hidroxi-acetoximetil-16-metil-5-cis-10,13-trans-prostatrieno

A una solución de 0,1 g. de 1,9 dioxo-16-hidroxi-1-hidroximetil-16-metil-5-cis-10,13-trans-prostatrieno en 0,75 ml. de piridina se agrega 0,026 g. de anhídrido acético. Luego de 18 horas a temperatura ambiente, el solvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía con gel de sílice para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

10 Mediante el método descrito anteriormente aquí en los Ejemplos 1223 y 1224 los análogos 11 α -hidroxi de los Ejemplos 319-1213 se tratan con ácido clorhídrico 1,5N en tetrahidrofurano durante 2 días para proporcionar los correspondientes compuestos A 10 de la presente invención.

Ejemplo 1226

20 Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno por hidrogenación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis, 13-trans-prostadieno .

Una solución de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-5-cis-13-trans-prostadieno en CH₂Cl₂ a 0° se trata con 3,3 equivalentes de hidropirano y una cantidad catalítica de ácido cloroacético. Luego de dos horas, se agrega KHCO₃ sólido, la solución se filtra, y se concentra en vacío para proporcionar 1,9-dioxo-11 α -16-bistetrahidropirani-oxi-1-tetrahidropirani-oximetil-16-metil-5-cis,13-trans-prostadieno.

El derivado de tritetrahidropirano se disuelve en etanol y se hidrogena a -15° y -20° bajo una atmósfera de hidrógeno con paladio sobre carbono al 5% como es descrito por Corey, J.A.C.S., 92, 2586 (1970).

5 El producto de reacción se aísla y se somete a hidrólisis en ácido acético-agua-THF (20:10:3) a 40°C durante 4 horas. La reabsorción y la cromatografía sobre gel de sílice (impregnada con AgNO_3 si es necesario), provee 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-13-trans-prosteno.

10 Otros grupos protectores apropiados se derivan de dihidrofurano, etilvinileter, metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano-clorometilmetil eter, cloro-trialquilo inferior-silano, y similares.

Ejemplo 1227

De acuerdo con el procedimiento de hidrogenación parcial del Ejemplo 1226 pueden prepararse los correspondientes compuestos de la serie E_1 a partir de los compuestos de la serie E_2 de los Ejemplos 319-1213. También, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1226, los compuestos de la serie F_2 descritas en los Ejemplos 1220-1222, pueden parcialmente hidrogenarse para proveer los correspondientes compuestos de la serie F_1 .

Ejemplo 1228

Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroxi-13-trans-prosteno a partir del correspondiente F_1 congenere.

25 A una solución de 1-oxo-9 α ,11 α ,16-trihidroxi-1-hidroxi-16-metil-13-trans-prosteno (Ej. 1215) en acetona seca a -40° se agrega N-trimetilsilidietilamina de acuerdo con el procedimiento de Yankee, Lin y Fried, J. Chem.Soc., 1121 (1972).

La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter; el éter se seca y se concentra en vacío para proveer 1-oxo-11 α -trimetilsililoxi-9 α ,16-dihidroxi-1-trimetilsililoximetil-13-trans-prosteno.

5 El material bisililado se oxida con reactivo collins in situ (preparado a partir de CrO₃ con piridina en CH₂Cl₂) de acuerdo con la referencia anterior durante 5 minutos a 25° seguido por desidri-lación con una mezcla de metanol, agua y ácido acético (1: 0,1: 0,05) durante 1 hora.

10 El solvente se elimina en vacío y el producto se purifica sobre gel de sílice, para proveer 1,9-dioxo-11 α 16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno.

Ejemplo 1229

Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroximetil-13-trans pros
15 prosteno a partir de 9 α -11 α ,16-trihidroxi-1-hidroximetil-16-metil-
13-trans-prosteno, 1-etilen cetal.

Una solución de 1-oxo-9 α ,11 α 16-trihidroxi-1-hidroxi-metil-16-metil-13-trans-prosteno, 1-etilen cetal, (Ej. 1216) en acetona seca a -40° se agrega N-trimetilsilidietilamina de acuerdo con el
20 procedimiento de Yankee, Lin y Fried, J. Chem.Soc., 1121 (1972).

La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter el éter se seca y se concentra en vacío para proveer 1-oxo-9 α ,16-trihidroxi-11 α -trimetil-sililoxi-1-trimetilsililoximetil-16-metil-13-trans-prosteno,1-etilen cetal.

25 Este derivado 9 α -hidroxi se oxida mediante el procedimiento de la referencia anterior utilizando reactivo Collins (preparado en in situ a partir de CrO₃, y piridina en CH₂Cl₂). Luego de 5 minutos

a 25°, la desidrilación se realiza con una mezcla de metanol, agua ácido acético, (1: 0,01:0,05) que contiene una cantidad catalítica de HCL, durante 1 hora.

5 Los solventes se concentran en vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía con gel de sílice para proveer 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-13-trans-prosteno.

Ejemplo 1230

10 De acuerdo con el procedimiento 1228 se pueden preparar los correspondientes compuestos de las series E₁ a partir de los compuestos de la serie F₁ descritos en los Ejemplos 1214-1216.

También de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1228, se pueden preparar los correspondientes compuestos de la serie E₂ a partir de los compuestos de la serie F₂ descritos en los Ejemplos 1220-1222.

Ejemplo. 1231

15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1229, se pueden prepararse los correspondientes compuestos de etilen cetal o dioxolano de la serie E₁ a partir de los compuestos de etilen cetal o dioxolano de la serie F₁ descritos en los Ejemplos 1214-1216.

20 También, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1229, se pueden preparar los correspondientes compuestos de etilen cetal o dioxolano de la serie E₂ a partir de los compuestos de etilen cetal o dioxolano de la serie F₂ descritos en los Ejemplos 1220-1222.

Ejemplo 1232

Preparación de 1,9-dioxo-11 α , 16-dihidroxi-16-metil-1-hidroximetil-
prostano a partir de 1,9-dioxo-11 α , 16-dihidroxi-16-metil-1-hidro-
ximetil-5-cis-13-trans-prostadieno

5 Una solución de 1,9-dioxo-11 α , 16-dihidroxi-16-metil-1-hi-
droximetil-5-cis-13-trans-prostadieno en 50 ml. de acetato de eti-
lo puede hidrogenarse completamente en un aparato Parr utilizando
50 mg. de rodio sobre carbón al 5%. El catalizador se elimina por
filtración y el filtrado se lleva hasta sequedad para proporcionar
10 el producto del encabezamiento.

Ejemplo 1233

De acuerdo con el procedimiento de hidrogenación del Ejem-
plo 1232 pueden hidrogenarse los derivados de prostaglandina E₁,
E₂, F₁ o F₂ de los Ejemplos 319-1231 para proveer los correspon-
15 dientes derivados de prostaglandina de E₀ y F₀.

Ejemplo 1234

Preparación de 1,9-dioxo-11 α , 16-dihidroxi-1-p-metoxibenzoximetil-
16-metil-13-trans-prosteno.

20 Una mezcla de 200 mg. de 1,9-dioxo-11 α , 16-dihidroxi-1-hi-
droximetil-16-metil-13-trans-prosteno y 89,2 mg. (1 eq) de p-ani-
soil cloruro se agrega 2 ml. de piridina seca. Luego de agitación
para completar la disolución, la solución se deja reposar a tem-
peratura ambiente durante 2 horas. La solución se aplica directa-
mente a una columna de gel de sílice (79 cm x 2,5 cm) y se desarro-
25 lla con acetato de etilo. La columna se segmenta y las fracciones
que contienen el producto ester se eluyen con acetato de etilo pa-
ra proporcionar 123 mg. del compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 1235

Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-p-clorobenzoximetil-16-metil-13-trans-prosteno.

5 A una mezcla de 303 mg. de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hi-
droximetil-16-metil-13-trans-prosteno y 139 mg. (1 eq) de p-cloro-
benzoilcloruro se agrega 2,5 ml. de piridina seca. Luego de diso-
lución, la mezcla de reacción se deja reposar 18 horas a temperatu-
ra ambiente. La mezcla de reacción se coloca directamente en una
10 columna seca de gel de sílice (127 cm x 2,5 cm) que contiene 225 g.
de gel de sílice y se desarrolla con acetato de etilo. La columna
se segmenta y las secciones que contienen el producto se diluyen
con acetato de etilo para proveer 121 mg. del ester del encabeza-
miento como una cera.

Ejemplo 1236

15 Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-carbetoxioximetil-16-
metil-13-trans-prosteno.

A una mezcla de 200 mg. de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hi-
droximetil-16-metil-13-trans-prosteno y 57 mg. (1 eq) de cloroformato
de etilo se agrega 1,5 ml. de piridina seca. Luego de agitar
20 a temperatura ambiente durante 18 horas la mezcla se aplica direc-
tamente a una columna seca de 79 cm x 2,5 cm de gel de sílice y
se desarrolla con acetato de etilo. La columna se segmenta y la
porción que contiene el producto se lava con acetato de etilo para
proporcionar 105 mg. del producto carbonato.

Ejemplo 1237

25 Preparación de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-acetoximetil-16-metil-
13-trans-prosteno.

A una solución de 218 mg. de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-

5 hidroximetil-16-metil-13-trans-prosteno en 1 ml. de piridina seca a 0°, se agrega, gota a gota, una solución de 58 mg. (eq) de anhídrido acético en 0,6 ml. de piridina seca. Luego de agitar a 0° durante 18 horas, la mezcla de reacción se coloca directamente sobre una columna seca de gel de sílice (150 g. de gel de sílice, 89 cm x 2,5 cm, equilibrada con 15 ml. de ETOAC) y se desarrolla con acetato de etilo. La columna se segmenta y las porciones que contiene el producto se eluyen con acetato de etilo para proporcionar 88 mg. del 1-oxo-acetoximetil prostanoide.

10 Ejemplo 1238

El tratamiento de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-metil-13-trans-prosteno o los isómeros ópticos individuales del mismo con 1,1 eq de los siguientes halógenuros de ácidos mediante el procedimiento de los Ejemplos 1234-1236 o un anhídrido de ácido carboxílico mediante el procedimiento del Ejemplo 1237 provee los correspondientes derivados carboximetil prostanoico 1-substituidos:

Halógenuros Carboxílicos

- Acetil bromuro
- 20 Acetil cloruro
- Cloruro de ácido O-Acetilmandélico
- O-Acetilisalicílico cloruro
- Acrilóil cloruro
- Cloruro de ácido 1-Adamantanocarboxílico
- 25 p-Anisóil cloruro
- Benzoil bromuro
- Benzoil cloruro

- Anhidrido 3,3-dimetilglutarico
Anhidrido 2,3-dimetil glutarico
Anhidrido Heptafluorbutirico
Anhidrido Homoftalico
5 Anhidrido Maleico
Anhidrido 3-metilglutarico
Anhidrido Metilsuccinico
Anhidrido Propionico
Anhidrido Succinico
10 Anhidrido 3,3-tetrametilen glutarico
Anhidrido benzoico
Anhidrido ftalico
Anhidrido 3-nitroftalico
Anhidrido Tetrabromoftalico
15 Anhidrido Tetracloroftalico
Anhidrido α -Camforico
Anhidrido cis-1,2-Ciclobutanodicarboxilico
Anhidrido cis-1,2-Ciclohexanodicarboxilico
Anhidrido Hexahidro-4-metilftalico
20 Anhidrido cis-1,2,3,6-Tetrahidroftalico
Anhidrido 3,4,5,6-Tetrahidroftalico

Ejemplo 1239

El tratamiento de 1,9-dioxo-11 α ,16-dihidroxi-1-hidroxi-metil-16-metil-5-cis,13-trans-prostadieno, o los isomeros individuales del mismo, con 1,1 eq. de los halogenuros o anhídridos de ácidos indicados en el Ejemplo 1238 mediante los procedimientos de los Ejemplos 1234-1237 es productor de los correspondientes deri-

vados carboximetil prostanoicos l-substituidos.

Ejemplo 1240

El tratamiento de los l-oxo-hidroxinetil E,F y A prostanoicos descritos aquí con los halogenuros y anhídridos de ácidos descritos en el Ejemplo 1238 mediante los procedimientos de los Ejemplos 1234-1237 es productor de los correspondientes derivados carboximetil prostanoicos l-oxo-l-substituidos.

En su aspecto amplio, la presente invención abarca compuestos del tipo de prostaglandina caracterizados por una cadena α que tiene un grupo terminal de hidroximetil cetona o los derivados de acilo o precursores protegidos de los mismos. La expresión cadena α según se emplea aquí está destinada a designar la cadena lateral de prostaglandina que, en prostaglandinas naturales mariferas o racémica que lleva la función de ácido carboxílico. Las prostaglandinas, como se ha indicado anteriormente en la descripción, son designados como derivados de la molécula de ácido prostanoico básica. Ver también, Journal of Medicinal Chemistry 1974, Vol. 17, No. 9, pp. 911-918 y Chemistry and Industry, April 17, 1976, pp. 334-338, que se incorporan aquí como referencia. Como se demuestra a través de esta descripción el compuesto de tipo de prostaglandina al cual la presente invención es aplicable varía ampliamente. Durante los últimos varios años se han separado numerosas prostaglandinas y la presente invención es aplicable a los diversos muchos derivados de la estructura de prostaglandina básica.

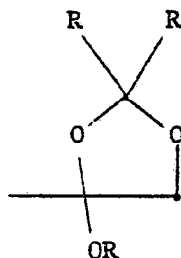
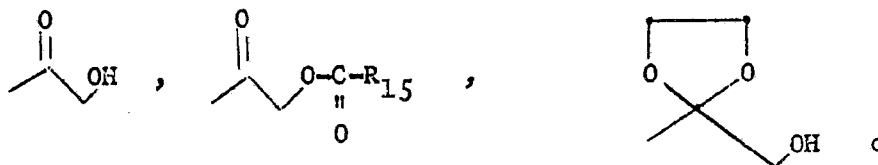
En su aspecto más amplio, la presente invención abarca toda la prostanglandinas es decir los derivados de ácidos prostanoicos funcionalizados, y su significado convencionalmente aceptado, que se ca-

- 4-Bifenilcarbonil cloruro
Bromoacetil bromuro
2-Bromobenzoil cloruro
4-Bromobenzoil cloruro
- 5 2-Bromo-2,2-difenilacetil bromuro
2-Bromopropionil cloruro
3-Bromopropionil cloruro
p-t-Butilacetil cloruro
t-Butilacetil cloruro
- 10 Butiril cloruro
3-Carbonetoxipropionil cloruro
Cloroacetil cloruro
o-Clorobenzoil cloruro
m-Clorobenzoil cloruro
- 15 p-Clorobenzoil cloruro
4-Clorobutiril cloruro
 α -Cloro- α,α -difenilacetil cloruro
p-(Cloroformil)-fenil metil carbonato
 α -Clorofenilacetil cloruro
- 20 2-Cloropropionil cloruro
3-Cloropropionil cloruro
5-Clorovaleril cloruro
Cinnamoil cloruro
Crotonil cloruro
- 25 4-Cianobenzoil cloruro
Cloruro de ácido Ciclobutanocarboxilico
Cloruro de ácido Ciclohexanocarboxilico

- Cloruro de ácido Ciclopropanocarboxílico
Decanoil cloruro
Dicloroacetil cloruro
2,4-Diclorobenzoil cloruro
5 2,6-Diclorobenzoil cloruro
3,4-Diclorobenzoil cloruro
Diethylcarbamil cloruro
3,5-Dimetoxibenzoil cloruro
3,3-Dimetilacriloil cloruro
10 3,5-Dinitrobenzoil cloruro
Difenilcarbamil cloruro
trans-3,6-Endometilen-1,2,3,6-tetrahidroftaloil cloruro
2-Etilhexanoil cloruro
Etil malonil cloruro
15 Etil oxalil cloruro
Etil succinil cloruro
o-Fluorobenzoil cloruro
m-fluorbenzoil cloruro
p-Fluorbenzoil cloruro
20 2-Furoil cloruro
Hexanoil cloruro
Isobutiril cloruro
Isoftaoil dicloruro
Isovaleril cloruro
25 Itaconil cloruro
Lauroil cloruro
Metacriloil cloruro
Metoxiacetil cloruro

- Metil 4-(cloroformil)-butirato
Metil-oxalil cloruro
Miristoil cloruro
m-Nitrobenzoil cloruro
5 p-Nitrobenzoil cloruro
Nonanoil cloruro
5-Norbomeno-2-carbonil cloruro
Octanoil cloruro
Palmitoil cloruro
10 Pentafluorobenzoil cloruro
Fenoxiacetil cloruro
Fenilacetil cloruro
Cloruro de trans-2-fenilciclopropano-1-carboxilico
Propionil cloruro
15 2-Quinoxaloil cloruro
Tereftaloil cloruro
o-Toluoil cloruro
m-Toluoil cloruro
p-Toluoil cloruro
20 3,4,5-Trimetoxibenzoil cloruro
Trimetilacetil cloruro
10-Undecenoil cloruro
Valeril cloruro
Anhidridos de Acido Carboxilico
25 Anhidrido acetico
Anhidrido n-butirico
Anhidrido 2,2-dimetilglutarico

racterizan por tener en el carbono metileno terminal de la cadena α un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



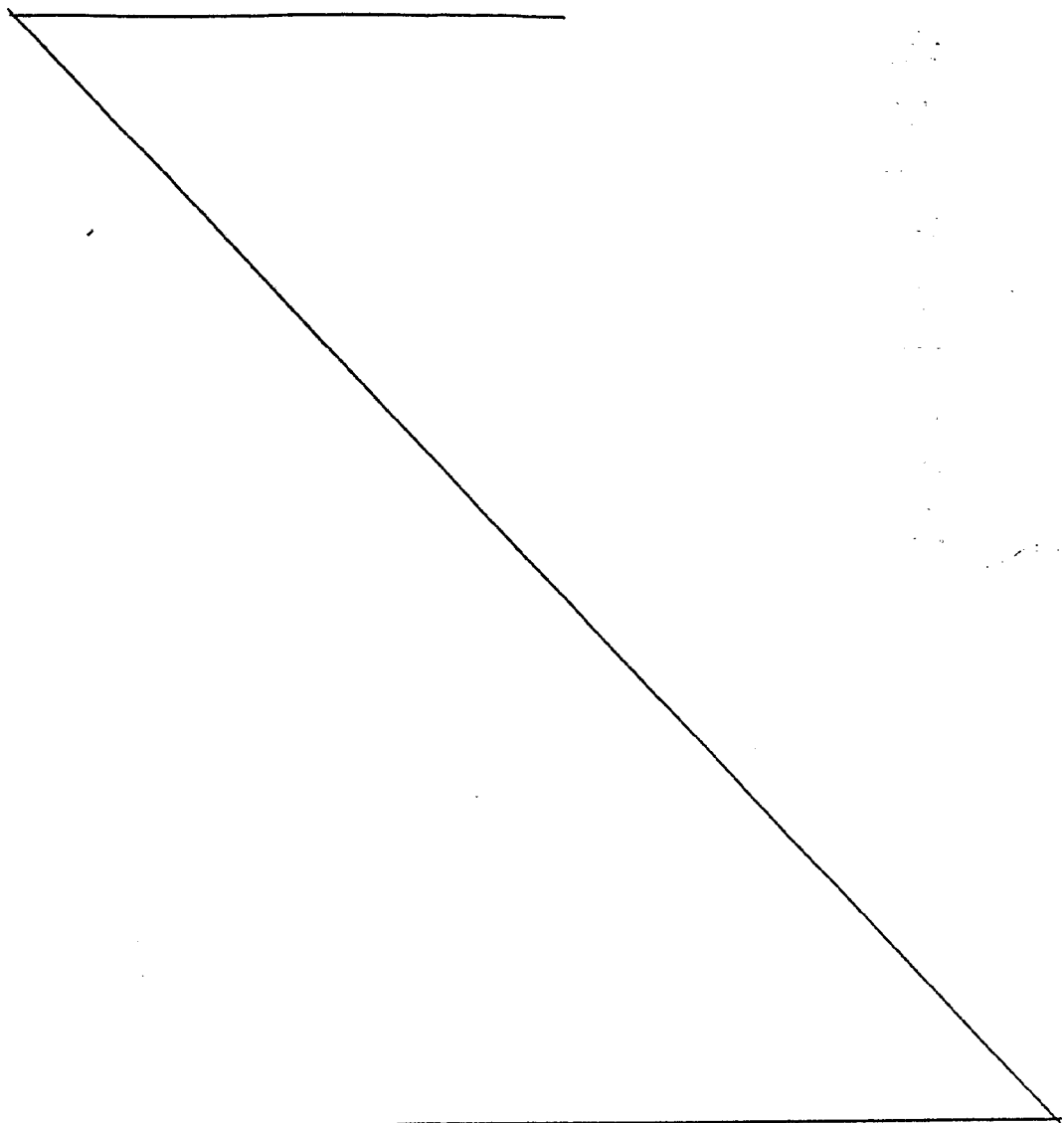
5 donde R y R₅ son como se han definido anteriormente.

En ciertas formas preferidas, la presente invención está dirigida a prostaglandinas del tipo E, F y A que tienen un sustituyente de cadena α terminal según se define en el párrafo precedente.

Una prostaglandina 15-deoxi-16-hidroxi substituida consiste en dos racematos de dl (16 α -hidroxilo y 16 β -hidroxilo), y similar-
 10 mente un compuesto 15-hidroxi-15-substituido consiste en dos racematos dl (15 α -hidroxilo y 15 β -hidroxilo) a menos que se especifique lo contrario, que respectivamente son separables en los efimeros 16 α y 16 β , y epimeros 15 α y 15 β . Una reivindicación de especie en
 15 donde la estereoquímica del carbono C₁₅ o C₁₆ no es especificada abarca las formas nat.-15 α y 15 β , y nat. -16 α y 16 β del compuesto y sus mezclas racemicas.

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.

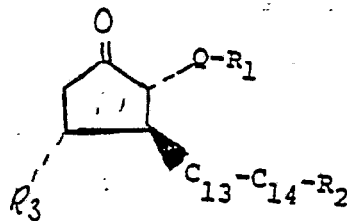
5



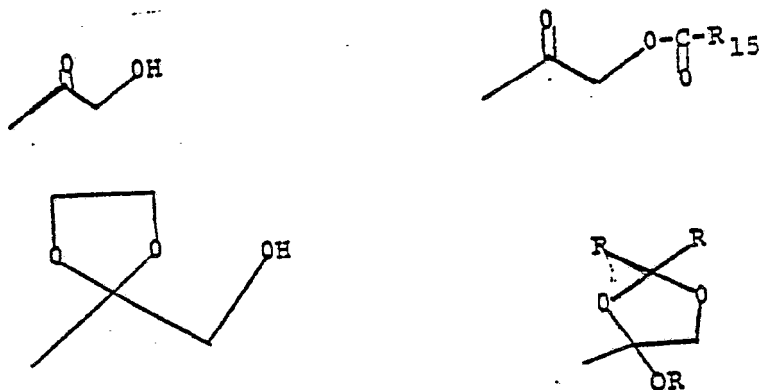
REIVINDICACIONES

=====

1.- Procedimiento para preparar derivados de
1-hidroximetil-oxo-prostano de las series E, A y F de fórmula

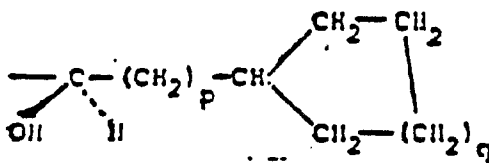
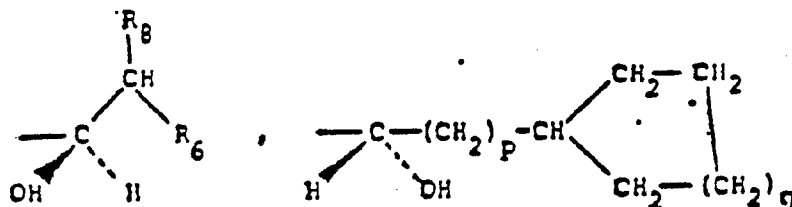
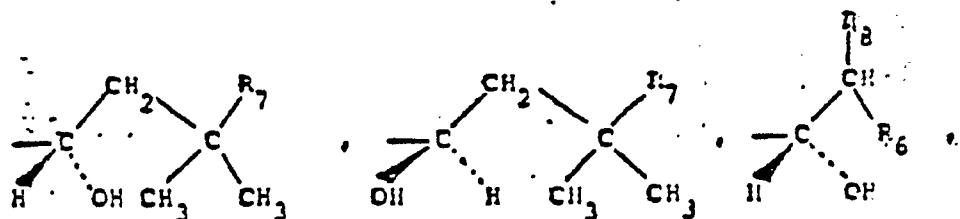
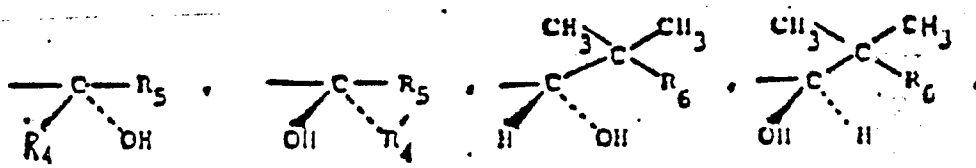


5 en donde Q es $-(CH_2)_f-$ ó $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_g-$, en donde f es un entero de 5 a 7 inclusive y g es cis un entero de 2 a 4 inclusive; $C_{13}-C_{14}$ es etileno o trans-vinileno; R_3 es hidrógeno o hidroxilo; R_1 se elige del grupo consistente en

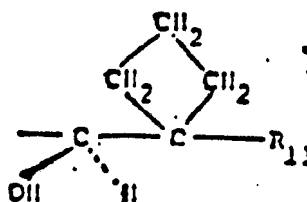
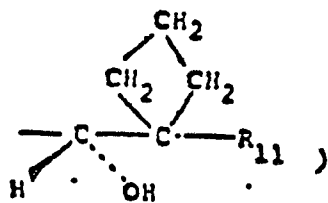


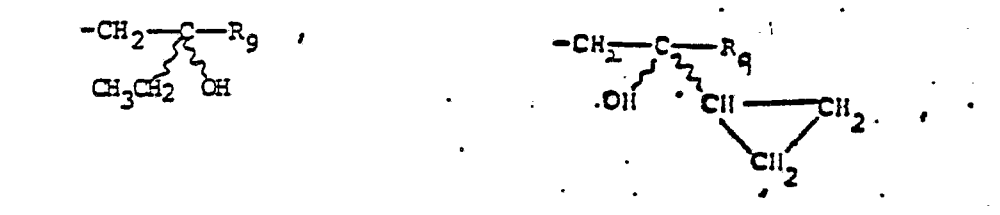
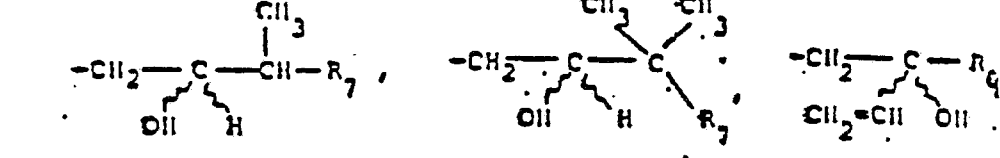
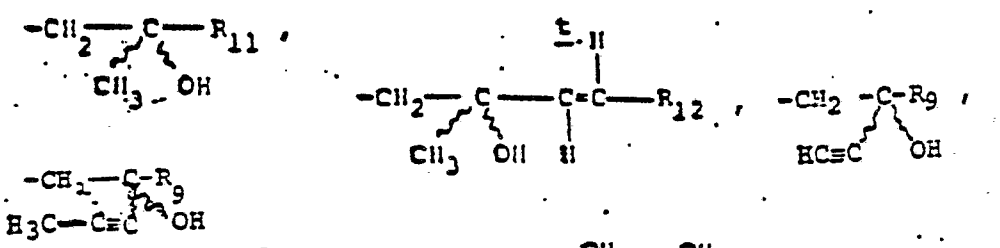
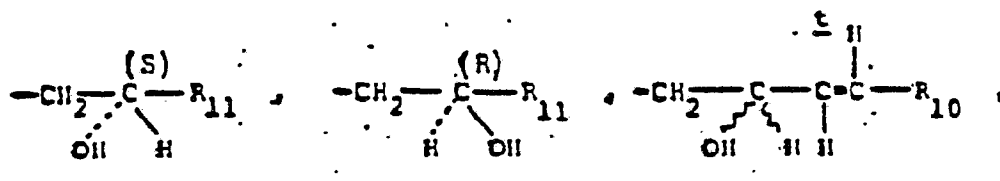
en donde R es alquilo C₁-C₁₄; y R₁₅ se elige del grupo consistente en alquilo C₁-C₄, di-alquilamino (C₁-C₄), y fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo consistente en alquilo C₁-C₄, -OR, -SR, F ó Cl donde R se define como anteriormente; y R₂ se elige del

5 grupo consistente en

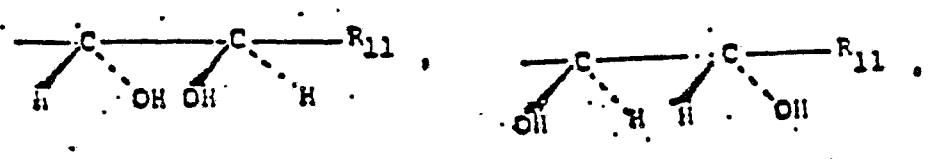
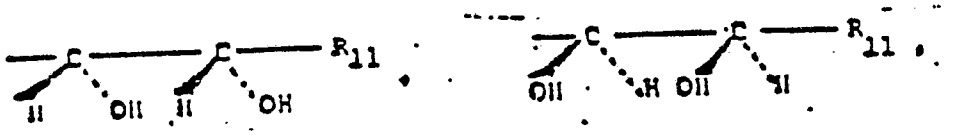


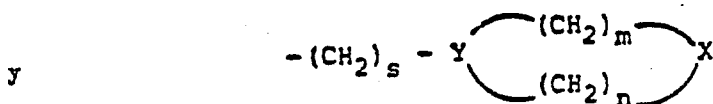
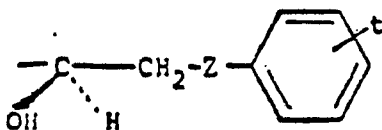
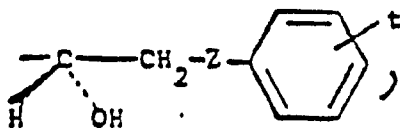
10



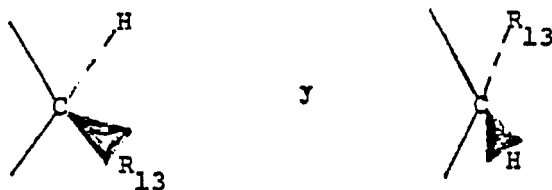


5





en donde R_4 es hidrógeno o metilo; R_5 se elige del grupo consistente en alquilo C_4-C_7 ; R_6 se elige del grupo consistente en alquilo C_3-C_6 ; R_7 se elige del grupo consistente en alquilo C_2-C_4 ; R_8 se elige del grupo consistente en alquilo C_1-C_2 ; R_9 se elige del grupo consistente en alquilo C_3-C_6 ; R_{10} se elige del grupo consistente en alquilo C_1-C_4 ; R_{11} se elige del grupo consistente en C_3-C_7 ; R_{12} se elige del grupo consistente en C_1-C_4 ; p es un entero de 0 a 3; q es 1 ó 2; X es un radical divalente elegido del grupo consistente en:



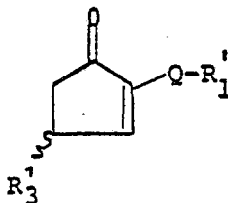
en donde R_{13} se elige del grupo consistente en alquilo C_2-C_7 , hidrógeno y un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo y alquilo C_1-C_4 ; Y es un radical divalente elegido del grupo consistente en



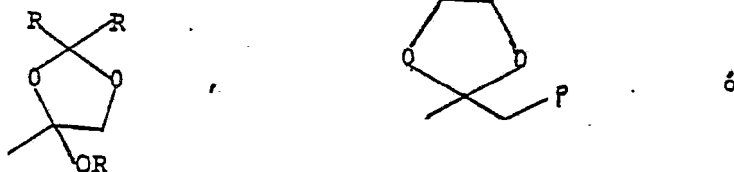
Z es un radical divalente elegido del grupo consistente en -O- y -CH₂-;
 m es 0 ó un entero de 1 a 4 inclusive; n es 0 ó un entero de 1 a 4 inclu-
 sive; con la condición de que la suma de m y n tengan un valor de 1 a 4;
 5 s es 0 ó el entero 1; y t se elige del grupo consistente en hidrógeno, clo-
 ro, fluor, dicloro, difluorometilo, metoxi; caracterizado porque compren-
 de las etapas de:

(A) reaccionar una ciclopentanona racémica u ópticamente activa de fórmula

10

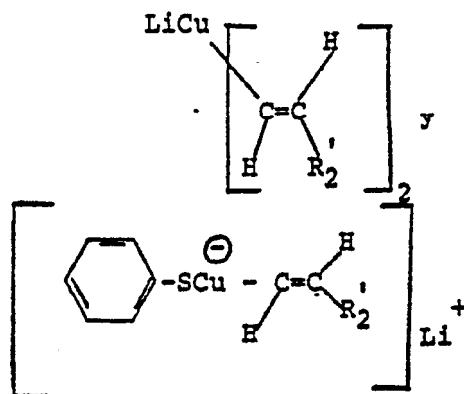
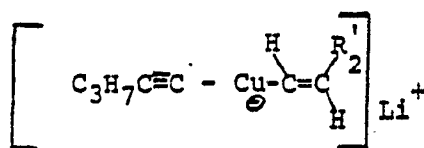


en donde Q se define como anteriormente, R₃ es hidrógeno o un grupo oxígeno bloqueado tal como 2-metoxi-propil-2-oxi ó tri-(C₁-C₄)- alquilsililoxi y R₁ se elige del grupo consistente en

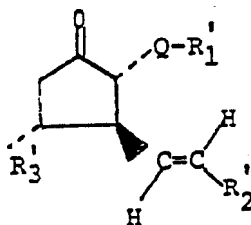


15

O
 "
 -C-CH₂-P, en donde P es un grupo oxígeno bloqueado tal como tri-(C₁-C₄)al-
 quilsililoxi, o 2-metoxi-propil-2-oxi, y R es alquilo C₁-C₄, con un litio-
 cuprato elegido del grupo consistente en

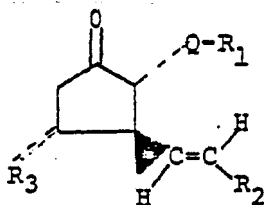


5 en donde R'_2 es una mitad elegida de las mitades hidroxilo-sustituidas del grupo R_2 en donde el grupo hidroxilo está bloqueado con un grupo protector tal como tri-($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilsililo; para proporcionar un compuesto racémico u ópticamente activo de fórmula:

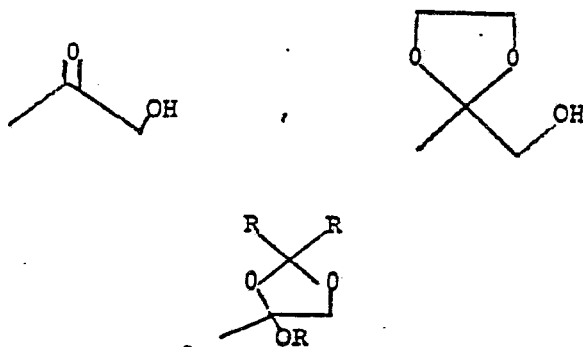


en donde Q, R'_1 , R'_3 y R'_2 son como se han definido anteriormente;

10 (B) Separación de los grupos protectivos para proporcionar un compuesto de fórmula

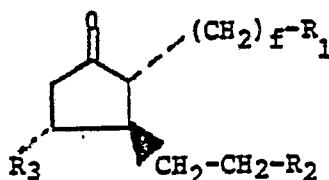


donde Q, R_2 , R_3 se definen como anteriormente y R_1 es



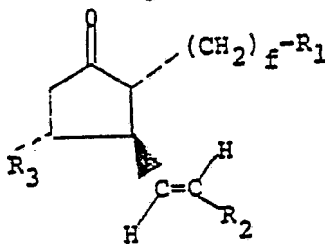
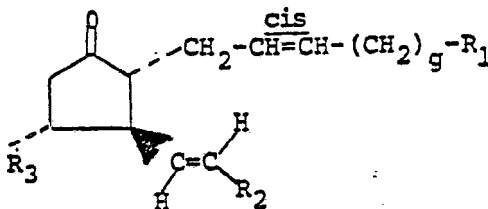
en donde R se define como anteriormente;

5 (C) hidrogenación completa de los productos de las etapas (A) ó (B) para proporcionar un compuesto de fórmula:



(D) hidrogenación parcial de los compuestos de las etapas (A) ó (B) de fórmula:

10



en donde R_3 , f , R_1 y R_2 se definen como anteriormente; y

(E) tratamiento de los productos de las etapas (A), (B), (C) ó (D) en donde R_1 o R_1' incluye una mitad cíclica con un agente carbonilo de reducción estereo-selectiva, tal como litioperhidro-9 β -borafenalhidruro para proporcionar el derivado 9 α -hidroxi de los compuestos de las etapas (A)-(D), o si se desea,

(F) tratamiento de los productos de las etapas (A), (B), (C) ó (D) en donde R_1 ó R_1' incluye una mitad cíclica, con un agente carbonilo de reducción tal como borohidruro sódico para proporcionar una mezcla separable de los derivados 9 α - y 9 β -hidroxi de las etapas (A)-(D).

2.- Procedimiento para preparar derivados de 1-hidroxi-metil-1-oxo-prostano de las series E, A y F, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 308 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 8 NOV. 1979

AMERICAN CYANAMID COMPANY

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO
a. p. Firmados J. Suarez Pina

