

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES 11 21 22

NUMERO	482 330
FECHA DE PRESENTACION	

10 A1

(Case PA-909)

PATENTE DE INVENCION

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

60 PRIORIDADES:	62 FECHA	63 PAIS
61 NUMERO		
922.957	10 Julio 1.978	U.S.A.

64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C177/00; A61K31/045	

67 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE ACIDO (DL)-16-FENOXI-, y 16-FENOXI-SUBSTITUIDO-9-CETO-PROSTATRIENOICO"

71 SOLICITANTE (ES)

SYNTEX (U.S.A.) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 U.S.A.

72 INVENTOR (ES)

Albert R. Van Horn - Gabriel Garay - John A. Edwards

73 TITULAR (ES)

SYNTEX (U.S.A.) INC.

74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

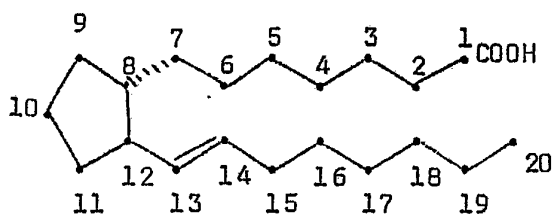
### MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a ciertos nuevos análogos de prostaglandina y al procedimiento para su producción.

5. Mas particularmente el invento se refiere a 16-fenoxi- y 16-(o, m o p)fenoxi-substituidos-derivados de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-17,18,19,20-tetra-norprosta-4,5,13-trans-trienoico, así como los ésteres de alquilo inferior y sus sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables y a los procedimientos para producir estos compuestos.

Las prostaglandinas se han descrito, clásicamente, como ácidos grasos hidroxílicos de cadena con 20 átomos de carbono químicamente relacionados que tienen el esqueleto básico del ácido prostanoico:

15



20.

Las prostaglandinas que tienen un grupo hidroxílico en la posición C-11 y un grupo ceto en la posición C9 se conocen como la serie PGE, las que tienen un grupo hidroxílico en lugar del grupo ceto se conocen como la serie PGF y se designan adicionalmente mediante un sufijo alfa o beta para indicar la configuración del grupo hidroxílico en dicha posición. Los compuestos naturales son los compuestos alfa-hidroxi-substituidos.

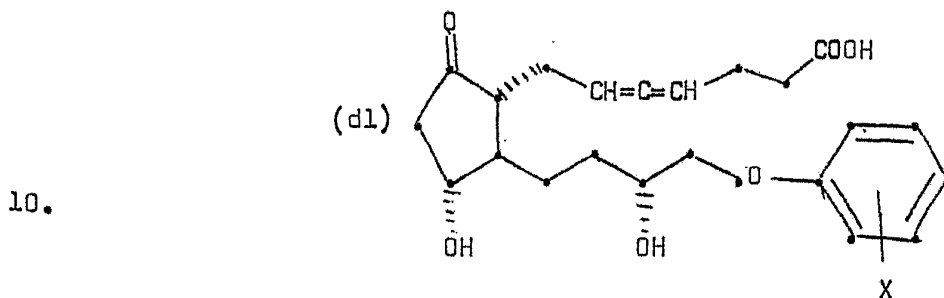
25.

Estos pueden contener diferentes grados de insaturación en la molécula, particularmente en C-5, C-13 y

- C-17, indicándose también la insaturación mediante un sufijo. Así pues, por ejemplo, las series PGF<sub>1</sub> y PGE<sub>1</sub> se refieren a ácidos prostanoicos que tienen un enlace olefínico trans en la posición C-13, mientras que las series PGF<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> se refieren a ácidos prostadienoicos que tienen un enlace cis-olefínico en la posición C-5 y un enlace olefínico trans en la posición C-13. Para una revisión sobre las prostaglandinas y la definición de prostaglandinas primarias véase, por ejemplo, S. Bergstrom, Recent Progress in Hormone Research 22, pág. 153-175 (1966) y Science 157, pág. 382 (1967) del mismo autor.
5. La preparación de derivados de ácido prostanoico se ha vuelto de gran importancia debido a la demostración de la gama altamente interesante de actividades biológicas y farmacológicas de las prostaglandinas naturales.
10. La gran mayoría de estos estudios se han enfocado sobre la modificación de las dos cadenas laterales, o modificaciones de los sustituyentes unidos a la fracción ciclopentánica véase, por ejemplo, U. Axen et al., Synthesis Vol. 1, John Wiley y Sons Inc., New York, N.Y. 1973 y P. H. Bently, Chem. Soc. Reviews 2, 29 (1973)]. La síntesis de los análogos de prostaglandina que tienen insaturación dietilénica (alénica) en la cadena de ácido carboxílico se ha descrito, entre otros, en la patente USA nº 3.879.438, expedida el 22 de abril de 1975, de Crabbe y Fried. La síntesis de diversos análogos de prostaglandina, en donde la cadena de alquilo unida a C-15 en los compuestos naturales se sustituye por un grupo de ariloximetilo se ha expuesto en, por ejemplo, las patentes USA núms. 3.864.387, 3.954.881 (compuestos 9-ceto-16fenoxi-5,13-prostadienóicos), 3.985.791 (compuestos 9al-
- 15.
- 20.
- 25.

fa-hidroxi-16-fenoxi-4,5,13-prostatrienoicos) y patente belga nº 806,995.

De conformidad con el presente invento se han preparado ciertos nuevos análogos de 16-fenoxi-16-fenoxi-5. -substituido-9-ceto-prostaglandina representados por la fórmula siguiente:



en donde

15. R es hidrógeno, un grupo de alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, o las sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables de compuestos en donde R es hidrógeno y X es hidrógeno, *o*-, *m*- o *p*-halo (fluo- ro, cloro o bromo), *o*-, *m*- o *p*-metil o *o*-, *m*- o *p*-me- toxi.

20. Las líneas mostradas en la fórmula anterior y en las fórmulas que siguen como " " indican que los susti- tuyentes están en la configuración alfa, o sea por debajo del plano del anillo ciclopentánico.

25. El doble enlace en C-13 en los compuestos del presente invento tiene la misma configuración que en las prostaglandinas naturales de la serie PGE y PGF, o sea la configuración trans.

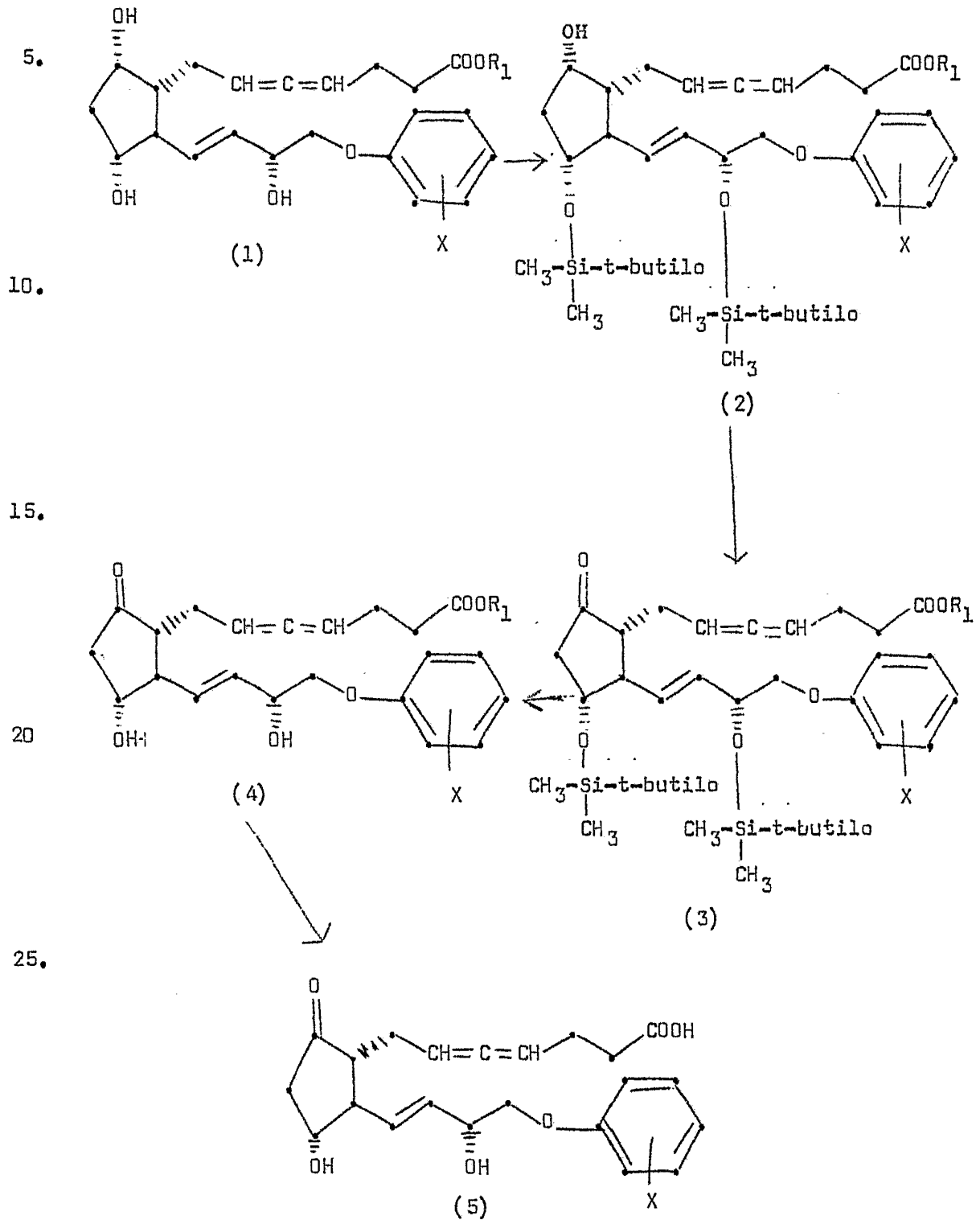
Estos nuevos compuestos poseen centros asi- métricos y pueden producirse, por tanto, como mezclas racé- micas" (dl)" o como 8R-antímeros individuales. Las mezclas

racémicas pueden resolverse si se desea en etapas apropiadas con métodos conocidos por los expertos en el arte, para obtener los antímeros individuales respectivos.

5. El término "alquilo inferior" tal como aquí se utiliza, a menos que se indique de otro modo, se refiere a grupos alquílicos lineales o ramificados conteniendo 4 átomos de carbono a lo sumo, por ejemplo metilo, etilo, m-propilo, isopropilo, n-butilo y similares.

10. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases atóxicas aceptables en farmacia, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, ferrosas, zinc, cobre, manganosas, aluminicas, férricas, mangánicas y similares. Se prefiere, en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
15. Las sales derivadas de bases atóxicas orgánicas aceptables en farmacia incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas incluyendo las aminas sustituidas que se encuentran en estado natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, tal como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, N-metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases atóxicas orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina, colina y cafeína.
- 20.
- 25.

El nuevo compuesto 9-ceto del presente invento puede obtenerse siguiendo un procedimiento ilustrado por medio de la secuencia de reacciones siguiente:



en donde

X tiene el significado antes indicado; y

R<sub>1</sub> es un grupo de alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono.

5. Los compuestos de partida de la fórmula (I) pueden prepararse siguiendo procedimientos expuestos en la patente estadounidense 3.985.791, cuyos procedimientos se incorporan por tanto como referencia y forman parte de la descripción.
10. Los compuestos de la fórmula (1), de preferencia en donde R<sub>1</sub> es metilo, se tratan con haluro de t-butildimetilsililo, de preferencia cloruro de t-butildimetilsililo, en presencia de imidazol, N-metilimidazol y similares, de preferencia imidazol, en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, piridina, y similares, de preferencia dimetilformamida, o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre alrededor de -40°C y alrededor de -10°C, de preferencia entre alrededor de -30°C y alrededor de -20°C, durante un tiempo comprendido entre alrededor de 5 y alrededor de 24 horas, de preferencia entre alrededor de 15 y alrededor de 20 horas, para obtener los compuestos de 9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxilo de la fórmula (2). Cualquier compuesto mono- y/o trisiloxílico que se forma puede hidrolizarse, tal como se describe mas ampliamente a continuación, para obtener los compuestos de la fórmula (1) para el reciclado como materiales de partida.
- 20.
- 25.

Luego se tratan los compuestos de la fórmula (2) con un agente oxidante, por ejemplo trióxido de cromo,

- dicromato de piridina y similares, de preferencia trióxido de cromo, en presencia de piridina, triamida hexametilfosfórica, 3,5-dimetilpirazol y similares, de preferencia piridina, o clorocromato de piridinio con acetato sódico, y un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, dicloroetano y similares, de preferencia diclorometano, o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  y alrededor de  $30^{\circ}\text{C}$ , de preferencia entre alrededor de  $15^{\circ}\text{C}$  y alrededor de  $25^{\circ}\text{C}$ , durante un tiempo comprendido entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 2 horas, de preferencia entre alrededor de 15 minutos y alrededor de 45 minutos, para obtener los compuestos de 9-ceto-11alfa, 15alfa-bis-t-butildimetilsililoxilo de la fórmula (3). Ventajosamente esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones anhidras en una atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno gaseoso.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula (4) se obtienen mediante hidrólisis de los compuestos de la fórmula (3), de preferencia hidrólisis ácida con un ácido orgánico o mineral, por ejemplo ácido acético, ácido monocloroacético, ácido propiónico y similares, o sus mezclas, de preferencia ácido acético, a una temperatura comprendida entre alrededor de  $0^{\circ}\text{C}$  y alrededor de  $35^{\circ}\text{C}$ , de preferencia entre alrededor de  $15^{\circ}\text{C}$  y alrededor de  $25^{\circ}\text{C}$ , durante un tiempo comprendido entre alrededor de 10 y alrededor de 24 horas, de preferencia entre alrededor de 15 y alrededor de 20 horas.
- 20.
- 25.

La hidrólisis ulterior de los compuestos de la fórmula (4) para obtener los compuestos de ácido libre de la fórmula (5), los ácidos de 9-ceto-11alfa, 15alfa-dihidroxilo libres, se lleva a cabo biológicamente, de prefe-

rencia enzimáticamente, utilizando una preparación de lipasa pancreática para disociar el grupo éster (de preferencia el éster metílico), dando así el ácido libre.

- Alternativamente los compuestos de la fórmula
5. (5) pueden convertirse en sus ésteres de alquilo correspondientes siguiendo métodos conocidos en el arte, por ejemplo mediante tratamiento del ácido libre con un exceso de un diálcoano, tal como diazometano, diazoetano o diazopropano en éster o solución de cloruro de metileno, en forma convencional.
- 10.

- Los derivados de sal de los ácidos 9-ceto-prostatrienicos libres del presente invento, tal como ilustra la fórmula (5), pueden prepararse tratando los ácidos libres correspondientes con alrededor de un equivalente molar de una base farmacéuticamente aceptable, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas por equivalente molar de ácido libre. Las sales sódicas, potásicas, líticas, amónicas, cálcicas, magnésicas, ferrosas de zinc, cúpricas, manganosas, aluminicas, férricas y mangánicas y similares. Se prefieren, en particular, las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas incluyendo aminas substituidas que se encuentran en estado natural, aminas cíclicas y resinas
- 15.
- 20.
- 25.
- básicas de intercambio iónico, tal como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, pi-

peracina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases atóxicas orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trome-  
tamina, colina y cafeína.

5. La reacción se lleva a cabo en agua, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte miscible en agua, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de 100°C, de preferencia a la temperatura del ambiente. Los disolventes orgánicos miscibles en agua, iner-  
ter y típicos incluyen metanol, etanol, isopropanol, butanol,  
10. acetona, dioxano o tetrahidrofurano. La relación molar del ácido libre frente a la base utilizada se elige de modo que proporcione la relación deseada para cualquier sal particular. Para preparar, por ejemplo, las sales cálcicas o las sales de magnesio, el material de partida de ácido libre puede  
15. tratarse con, por lo menos, un equivalente 0,5 molar de base farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal neutra. Cuando se preparan las sales de aluminio se utiliza, por lo menos, un tercer equivalente molar de la base farmacéuticamen-  
te aceptable cuando se desea un producto de sal neutro,  
20.

- En el procedimiento preferido las sales de calcio y las sales de magnesio de los compuestos de los com-  
puestos de ácido prostatrienoico pueden prepararse tratando  
las sales sódica o potásica correspondiente con por lo menos  
un equivalente 0,5 molar de cloruro de calcio o cloruro de  
25. magnesio, respectivamente, en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico, inerte, miscible en agua, a una temperatura comprendida entre alrededor de 20°C y alrededor de 100°C. De preferencia las sales de alu-

- minio de los ácidos prostatrienoicos del presente invento pueden prepararse tratando los ácidos libres correspondientes con, por lo menos, un equivalente tercio molar de un alcóxido de aluminio, tal como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbónico, tal como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a una temperatura comprendida entre 20°C y alrededor de 80°C. Pueden utilizarse procedimientos similares para preparar sales de bases inorgánicas que no sean suficientemente solubles para la fácil reacción.
- 5.
- 10.

Los productos de sal se aíslan por medio de métodos convencionales.

- Los compuestos del presente invento exhiben actividades biológicas como la prostaglandina y se utilizan, por consiguiente, en el tratamiento de mamíferos en donde está indicado el uso de prostaglandinas. Los compuestos del presente invento son útiles para el control del ataque asmático ya que son broncodilatadores y exhiben también propiedades anti-alérgicas por inhibición la soltura media. Además son útiles también en el tratamiento de mamíferos para los espasmos bronquiales o siempre que estén indicados los broncodilatadores. Los compuestos exhiben también propiedades vasodilatadores y son útiles para controlar o paliar la hipertensión en mamíferos y exhiben adicionalmente actividad depresiva sobre el sistema nervioso central de los mamíferos y son útiles como sedantes.
- 15.
- 20.
- 25.

Más particularmente, y sorprendentemente estos compuestos 9-ceto-16-fenoxi-4,5,13-prostatrienoicos, de la fórmula (I), han demostrado ser, inesperadamente, mas

potentes inhibidores de la secreción gástrica e inducción de úlcera que los compuestos 9-ceto-16-fenoxi-5,13-prostadienoi-  
cos correspondientes. Así pues, los compuestos de la fórmula  
(I) son extremadamente útiles en el tratamiento y prevención  
5. de las úlceras gástricas y duodenales.

- Los presentes compuestos pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación, solos o en combinación con otros medicamentos farmacéuticamente compatibles, en forma de composiciones farmacéuticas aptas para ad-  
10. ministración oral o parenteral o inhalación en el caso de bron-  
codilatadores. Estos se administran típicamente como composi-  
ciones farmacéuticas constituidas, esencialmente, por el ácido  
libre, sal o éster del invento y un vehículo farmacéutico. El  
vehículo farmacéutico puede ser un material sólido, líquido  
15. o aerosol, en donde el compuesto (ácido libre, sal o éster) se  
disuelve, dispersa o suspende, y puede contener, opcionalmente  
pequeñas cantidades de conservadores y/o agentes de tampón de  
pH. Los conservadores apropiados que pueden utilizarse incluyen,  
por ejemplo, alcohol bencílico y similares. Los agentes de tam-  
20. pón apropiados incluyen, por ejemplo, acetato sódico y sales  
de fosfato farmacéuticas y similares.

- Las composiciones líquidas pueden, por ejem-  
plo, adoptar forma de soluciones, emulsiones, suspensiones,  
jarabes o elixires. Las composiciones sólidas pueden adoptar  
25. forma de pastillas, polvos, cápsulas, píldoras o similares,  
de preferencia en forma de dosificación unitaria para admi-  
nistración simple o dosis concretas. Los vehículos sólidos  
apropiados incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de  
almidón lactosa, sacarina sódica, talco, bisulfito sódico y

similares.

5. Para administración de inhalación los ácidos libres, sales y ésteres pueden administrarse, por ejemplo, como un aerosol comprendiendo los compuestos o sales en un propulsor inerte junto con un codisolvente, por ejemplo metanol, junto con conservadores opcionales y agentes tampón. Puede obtenerse información general adicional relativa a la administración por inhalación de aerosoles con referencia a las patentes USA núms. 2,868,691 y 3,095,355.

10. Los compuestos de este invento se administran típicamente en dosis de alrededor de 1 microgramo hasta a alrededor de 100 microgramos por kilo de peso corporal. Evidentemente la dosis efectiva precisa variará dependiendo de la forma de administración, estado que se trate y del huésped.

15. Así pues, por ejemplo, para obtener broncodilatación se administra por medio de aerosol de alrededor de 1 microgramo a alrededor de 10 microgramos por kilo de peso corporal y para obtener una inhibición de secreciones gástricas de alrededor de 1 microgramo a alrededor de 50 microgramos por kilo de peso corporal por vía oral.

20. La descripción específica que sigue, expuesta en la preparación y ejemplos que se exponen a continuación, se ofrece para facilitar a los expertos en el arte comprender mas claramente el presente invento y la forma de llevarlo a la práctica. Esta descripción no debe considerarse limitativa del alcance del invento sino meramente como ilustrativa y representativa del mismo.

25. Se entenderá que el aislamiento de los compuestos descritos puede efectuarse siguiendo cualquier pro-

cedimiento apropiado de separación o purificación, tal como, por ejemplo, extracción, filtración, evaporación, destilación, cristalización, cromatografía de capa delgada, cromatografía de líquido de alta presión, o cromatografía de columna, o una combinación de estos procedimientos.

Esta preparación ilustra métodos de preparar un preparado de lipasa pancreático que puede utilizarse para convertir los compuestos de la fórmula (4) en los compuestos de la fórmula (5). En esta preparación se suspenden 10 g de lipasa pancreática bruta [nota: Biochem. Biophysics Acta., v. 23, p. 264 (1957)] en 65 cc de agua a 0°C. Se agita la suspensión durante una hora a 0°C y luego se centrifuga durante 20 minutos a 10000 x g. Se separa el líquido sobrenadante y se mantiene a 0°C. para uso ulterior. Se suspende de nuevo el precipitado en 65 cc de agua a 0°C y se centrifuga en la forma antes expuesta. Se separa el líquido sobrenadante y se combina con el líquido sobrenadante previamente obtenido y luego se adiciona a 130 cc de solución saturada de sulfato amónico acuoso a 0°C., con agitación, y luego se deja reposar durante cinco minutos. Luego se centrifuga la mezcla resultante a 10.000 x g durante 20 minutos. Se decanta el líquido sobrenadante y se recoge el precipitado, luego se disuelve en agua suficiente para proporcionar 125 cc de solución. Luego se adicionan 15 cc de solución saturada de sulfato amoníaco acuosa a la solución acuosa, lo que da una suspensión que se centrifuga luego a 10.000 x g durante 20 minutos. Se recoge el líquido sobrenadante y se trata con 100 cc de sulfato amónico saturado, lo que da una segunda suspensión, que se divide en dos porciones iguales. Luego se centrifuga

de nuevo cada porción durante 20 minutos a 10.000 x g., y en cada caso se descarga el líquido sobrenadante (decentación) y se recoge el precipitado. Cada precipitado se almacena a 4°C antes del empleo.

5. La preparación de disociación de éster de lipasa pancreático se prepara luego inmediatamente antes del uso disolviendo uno de los precipitados anteriores en 25 cc de una solución acuosa de cloruro sódico 0,1M y solución de cloruro cálcico 0,05M y ajustando luego el pH a 7,0 mediante la cuidadosa adición (por ejemplo titulación) de solución acuosa de hidróxido sódico 0,1M.

EJEMPLO 1.

15. A una solución de 0,50 g de éster metílico de ácido (dl)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -trihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (1) que tiene las constantes físicas siguientes:

	U.V. $\lambda$	MeOH	220, 265, 271, 278 nm (log $\epsilon$ 3.99,
		max.	3.11, 3.23, 3.16) ( $\epsilon$ 9792, 1284, 1710, 1437);
	N.M.R. $\delta$	CDCl <sub>3</sub> TMS	3.62 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )
20.			3.89 (m, 1H, H-11)
			3.92 (d, 2H, H-16, J=6)
			4.20 (m, 1H, H-9)
			4.46 (m, 1H, H-15)
			5.11 (m, 2H, H-4, 6)
25.			5.62 (m, 2H, H-13, 14)
			6.8-7.0 (m, 3H, aromatic-H)
			7.15 - 7.25 (m, 2H, aromatic-H);
	C-13 N.M.R.	(ppm)	23.83, 24.06 (C-3), 27.15 (C-7), 33.22
			(C-2), 42.59, 42.72 (C-10), 49.51, 49.77 (C-8), 51.72 (OCH <sub>3</sub> )

- 55,79 (C-12), 71,07 (C-15), 71,85 (C-16), 72,40, 72,53 (C-9), 77,70 (C-11), 89,92, 90,15 (C-6), 90,96 (C-4), 114,82 (C-18), 121,33 (C-20), 129,68 (C-19), 130,36 (C-14), 135,14 (C-13), 158,71 (C-17), 173,80, 173,89 (C-1), 204,32 (C-5); y E.M. m/e
5. 402 (M+), y 0,45 g de imidazol en 19 cc de dimetilformamida seca, agitándose a  $-25^{\circ}\text{C}$ , se adicionan 0,50 g de cloruro de t-butildimetilsililo. Se agita la solución reaccional a una temperatura comprendida entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas, se adicionan 250 cc de éter dietílico y se pasa a la solución
10. de éter dietílico con dos porciones de 50 cc de agua. Se seca la solución de éter dietílico sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo presión reducida, lo que da éster metílico de ácido (dl)-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -bis-t-butildimetilsililoxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-
15. -trieno (2) y una pequeña cantidad de los análogos tri- y mono-t-butildimetilsililoxi correspondientes.

La mezcla reaccional bruta se cromatografía sobre una columna conteniendo 100 g de gel de sílice y se eluye con acetato de etilo-hexano (15:85) lo que da éster metílico

20. de ácido (dl)-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -bis-t-butildimetilsililoxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoiico (2) con las constantes físicas siguientes:

N.M.R. $\delta$	$\text{CDCl}_3$	0,85 (s, 9H, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_2\text{-t-Bu}$ )
	TMS	0,89 (s, 9H, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_2\text{-t-Bu}$ )
25.		3,62 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ )
		3,81 (d, 2H, H-16, $J=16$ )
		3,95 (m, 1H, H-11)
		4,17 (m, 1H, H-9)
		4,47 (m, 1H, H-15)
		5,14 (m, 2H, H-4,6)
		6,78 - 7,0 (m, 3H, aromático-H)

7,15 - 7,35 (m, 2H, aromático-H); y  
E.M. m/e 645 (M+ - C<sub>4</sub> H<sub>9</sub>).

- Las fracciones cromatográficas mas polares monosililadas y menos polares trisililadas pueden transformarse de nuevo en los materiales de triol de partida de la fórmula (1) para la conversión subsiguiente en los compuestos de la fórmula (2) utilizando, por ejemplo, el procedimiento de hidrólisis siguiente:
5. Una solución de 0,2-1,0 g de los derivados mono- y trisilílicos correspondientes por otra parte al compuesto o compuestos antes descritos, en 250 cc de ácidoacético - agua (65/35; vol/vol.) se agita a la temperatura del ambiente durante 15-20 horas. Se separa el ácido acético-agua bajo presión reducida, seguido de destilacionazeotrópica en vacío utilizando 100 cc de tolueno. El triol regenerado así obtenido (1) puede luego transformarse directamente en su derivado 11alfa, 15alfa-bis-t-butildimetilsililoxilo (2) tal como se ha descrito antes.
10. De modo análogo, sustituyendo el éster metílico de ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico por una cantidad estequiométrica equivalente de los ésteres metílicos de
15. ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
20. ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
25. ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

- ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-o-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
5. ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-o-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-p-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
10. ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-m-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
15. ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-p-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-o-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-m-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, y
20. ácido (dl)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-p-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- se obtienen los ésteres metílicos de
- ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-
25. -4,5,13-trans-trienoico.
- ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-
- 4,5,13-trans-trienoico,

- ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
5. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-17-o-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
10. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-o-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-m-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
15. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-p-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
20. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-m-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
25. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-p-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-o-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-

~~-trans-trienoico,~~

ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-m-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-

~~-4,5,13-trans-trienoico, y~~

5. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-sililoxi-16-p-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, respectivamente.

De modo análogo otros ésteres de otro modo correspondientes a los compuestos antes identificados pueden convertirse en los compuestos 11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi de éster correspondientes.

10.

EJEMPLO 2.

15. Se adicionan 0,77 g de trióxido de cromo anhidro a una solución agitada de 1,5 cc de piridina seca en 20 cc de diclorometano seco y se agita bajo una atmósfera de nitrógeno seco a 20°C durante 15 minutos, después de lo cual se adiciona una solución de 305 mg de éster metílico de ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butil-dimetilsililoxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans -trienoico
20. (2) en 10 cc de diclorometano seco y se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos a 20°C. Se decanta la solución del residuo y se lava el residuo con dos porciones de 200 cc de éter dietílico. Se combinan las soluciones orgánicas, se lavan sucesivamente con tres porciones de 50 cc de agua y se
25. secan sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación bajo presión reducida dá un residuo oleoso que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyéndose con acetato de etilo-hexano (15:85), lo que dá éster metílico de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butil-dimetilsililoxi-16-fenoxi-

-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (3) con las constantes físicas siguientes:

5. U.V.  $\lambda$  <sup>MeOH</sup> 220, 245, 263, 270, 277 nm  
 max.  
 (log  $\xi$  4,04, 3,34, 3,30, 3,33, 3,21) ( $\xi$  11089, 2191, 1997, 2116, 1639);

10. N.M.R.  $\delta$  <sup>CDCl<sub>3</sub></sup> 0,86 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>-Bu)  
<sup>TMS</sup> 0,89 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>-Bu)  
 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)  
 3,83 (d, 2H, H-16, J=6)  
 4,08 (q, 1H, H-11, J=8)  
 4,54 (m, 1H, H-15)  
 5,09 (m, 2H, H-4,6)  
 5,71 (m, 2H, H-13, 14)  
 6,78 - 7,0 (m, 3H, aromático-H)  
 7,15 - 7,35 (m 2H, aromático-H); y

15. E.M. m/e 628 (M+).

20. De modo análogo, sustituyendo el éster metílico de ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico por una cantidad estequiométrica equivalente de los ésteres metílicos de ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

25. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-

- sililoxi-16-o-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-  
sililoxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-
5. -4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-  
sililoxi-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-
10. sililoxi-16-o-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-  
sililoxi-16-m-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico,
15. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-  
sililoxi-16-p-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-
20. sililoxi-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-  
-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-  
sililoxi-16-m-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico,
25. ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-  
sililoxi-16-p-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetil-  
sililoxi-16-o-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico,

- ácido (dl)-9-alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-m-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, y
5. ácido (dl)-9-alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-p-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, se obtienen los ésteres metálicos de
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
10. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
15. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-o-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
20. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
25. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-o-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-p-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

- trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-p-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,
5. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-m-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-p-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,
10. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-o-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-m-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-  
-trans-trienoico, y  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-p-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico, respectivamente.

20. De modo análogo pueden convertirse otros ésteres correspondientes a los compuestos de partida antes identificados en los compuestos de 9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi de éster correspondientes.

EJEMPLO 3.

25. Se agita a 20-25°C, durante 15-20 horas, una solución de 230 mg de éster metílico de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (3) en 260 cc de ácido acético conteniendo 140 cc de agua.

Se separa el ácido acético-agua bajo presión reducida seguido de destilación azeotrópica a presión reducida, utilizando 100 cc de tolueno. El residuo oleoso se cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se eluye con acetato de etilo-hexano (25/75:100/0), lo que da éster metílico de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (4) con las constantes físicas siguientes:

- 5.
10. U.V.  $\lambda$  MeOH max. 220, 265, 271, 277 nm (log  $\epsilon$  4.01, 3,14, 3,24 3,16) ( $\epsilon$  10,218, 1388, 1732, 1440);
15. N.M.R.  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  TMS 3,63. (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).  
3,85-4,2 (m, 3H, H-11, 16)  
4,55 (m, 1H, H-15)  
5,07. (m, 2H, H-13,14)  
6,8 - 7,05 (m, 3H, aromático-H)  
7,15 - 7,38 (m, 3H, aromático-H); y
- E.M. m/e 400 (M+).

20. De modo análogo, sustituyendo al éster metílico de ácido 9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico por una cantidad estequiométrica equivalente de los ésteres metílicos de
25. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-

- 16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-o-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
5. trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
10. -16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-o-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,  
15. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-m-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-p-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
20. -trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
25. -16-m-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-p-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,

- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-o-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,
5. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-m-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico, y
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-bis-t-butildimetilsililoxi-  
-16-p-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
-trienoico,
10. se obtienen los ésteres metálicos de
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-fluorofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-fluorofenoxi-  
17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
15. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-fluorofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-clorofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-clorofenoxi-  
20. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-clorofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-bromofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
25. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-bromofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-bromofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-metilfenoxi-

- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-metilfenoxi-
5. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-metilfenoxi-
- 18,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-metoxifenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-metoxifenoxi-
10. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, y  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-metoxifenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, res-  
pectivamente.

- De modo análogo otros ésteres de otro modo correspondientes a los compuestos de partida antes identifi-
15. cados pueden convertir en los compuestos 9-ceto-11alfa,15alfa-hidroxi de éster correspondientes.

EJEMPLO 4.

- Se mezclan 50 mg de éster metílico de ácido
- (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-
20. -tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (4) con 20 cc de una  
preparación de lipasa pancreática, preparada de conformidad  
con la preparación 1, a la temperatura del ambiente. Se emul-  
siona la mezcla mediante sonicación durante cinco minutos y  
luego se agita a la temperatura del ambiente durante treinta
25. minutos. Se vierte la mezcla en 125 cc de acetona, se filtra y  
se evapora, bajo vacío, y se extrae el residuo resultante con  
cuatro porciones de 25 cc de acetato de etilo. Se combinan los  
extractos y se concentran mediante evaporación en vacío. Se  
cromatografía el concentrado sobre placas de capa delgada de

gel de sílice utilizando un 1:1 (proporción volumétrica) de cloroformo:metanol. Se separa el producto del gel de sílice con un 3:1 (proporción volumétrica) de acetato de etilo:metanol. Después de filtración y evaporación en vacío del disolvente se obtiene ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (5), aceite.

- De modo análogo sustituyendo el éster metílico del ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico por una cantidad estequiométrica equivalente de los ésteres metílicos de
10. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-fluorc fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
15. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-fluorc fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
20. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,14-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
25. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,
- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-bromofenoxi-

- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-metilfenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-metilfenoxi-
5. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa-15alfa-dihidroxi-16-p-metilfenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-metoxifenoxi-
10. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-metoxifenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico y  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-metoxifenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
se obtiene
15. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-fluorofenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-fluorofenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-fluorofenoxi-
20. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-clorofenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-clorofenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-clorofenoxi-
25. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-bromofenoxi-
- 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-bromofenoxi-

5. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-bromofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-metilfenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-metilfenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-metilfenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-metoxifenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-metoxifenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico y ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-metoxifenoxi-  
15. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, respectivamente.

De modo análogo otros ésteres de otro modo correspondientes a los compuestos de partida antes identificados pueden convertirse en los compuestos 9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi de ácido libre correspondientes.

20.

EJEMPLO 5.

25. A una solución de 92 mg de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico en 10 cc de metanol se adiciona 1,0 equivalente molar de una solución 0,1N de bicarbonato sódico y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora. Luego se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad bajo presión reducida, lo que da la sal sódica de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-te-

tranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

Con el empleo de 1,0 equivalente molar de bicarbonato potásico (en forma de una solución 0,1N) en lugar de bicarbonato sódico en el procedimiento anterior, se obtiene

5. la sal potásica de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

De modo análogo se obtienen las sales sódica y potásica de los otros compuestos de ácido 9-ceto-prostatrienoico obtenidos en el ejemplo 4, o sea.,

10. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

15. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

20. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

25. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

- ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-metilfenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-metilfenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
5. ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-o-metoxifenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-m-metoxifenoxi-  
-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico, y  
ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-p-metoxifenoxi-  
10. -17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

EJEMPLO 6.

- A una solución de 20 mg de ácido (dl)-9-ceto-  
-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-  
-4,5,13-trans-trienoico en 5 cc de metanol se adiciona una mez-  
15. cla de 1 cc de solución concentrada de hidróxido amónico y 2  
cc de metanol. Se agita la mezcla resultante durante dos horas  
a la temperatura del ambiente y luego se evapora hasta seque-  
dad, lo que dá la sal amónica de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15al-  
fa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-  
20. -trienoico.

- Con el empleo en el procedimiento anterior  
de dimetilamina, dietilamina o dipropilamina en lugar de hidró-  
xido amónico se obtienen las sales correspondientes de ácido  
(dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-te-  
25. tranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

De modo análogo pueden prepararse las sales  
de amonio, dimetilamina, dietilamina y dipropilamina de los  
otros compuestos de ácido 9-ceto-prostatienoico del ejemplo  
4.

EJEMPLO 7.

5. A una mezcla de 30,6 mg de procaina (1,0 equivalente molar) y 1,5 cc de metanol acuoso se adicionan 50 mg de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico en 10 cc de metanol y se agita la mezcla reaccional resultante a la temperatura del ambiente durante 16 horas. Luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, lo que dá la sal de procaina del ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

10. De modo análogo se obtienen sus sales de lisina, cafeina, trometamina y arginina.

15. De forma similar pueden prepararse las sales de procaina, lisina, cafeina, trometamina y arginina de otros compuestos de ácido 9-ceto-prostatienoico obtenidos en el ejemplo 4.

EJEMPLO 8.

ENSAYO DE SECRECION DE ACIDO GASTRICO INDUCIDO POR HISTAMINA

20. En el ensayo se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (Hilltop). Los animales tenian un collar circular de plástico sujetado entorno al cuello para impedir el acceso al alimento o heces y asegurar el vaciado gástrico durante un período de ayunas de 48 horas. Los compuestos de prueba se administraron oralmente durante la mañana del experimento, 30 minutos antes de la intervención quirúrgica. Durante este procedimiento los animales se anestesiaron con éter y se dispuso una ligadura en el duodeno junto al esfinter pilórico y otra en el esofago posterior a la laringe.

Se cerro la laparatomía con clips y se in-

- yectó 2,5 mg/kg de difosfato de histamina por vía subcutánea y a intervalos de 15 minutos subsiguientemente durante 3 horas para la estimulación de la secreción de ácido gástrico. Al cabo de 3 horas se sacrificaron las ratas, se aspiró el contenido de jugo gástrico del estómago y se registró su volumen. Se tituló una parte alicuota del jugo con NaOH 0,02 N a pH = 7,0±0,1 de punto final sobre un medidor de pH. El ácido gástrico segregado se calculó como mili-equivalentes por 100 g de peso corporal. Los grupos tratados se compararon estadísticamente con el testigo. En esta prueba el éster metílico de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13(t)-trienoico, administrado a dosis de 7,5 a 1000 microgramos/kg, resultó tener una  $DI_{50}$  de 21 microgramos/kg.

15. EJEMPLO 9.

Ratones macho Simonsen (18-24 g) se dividieron en grupos de 8 animales. Cada dosis se administró a 8 ratones. Las inyecciones se administraron a través de la vena de cola. Los ratones probados se observaron durante las próximas 48 horas.

Resultados:

Dosis	Número de muertes/	Total de animales
0,25 mg/kg		0/8
0,50 "		3/8
0,75 "		1/8
1,00		0/8
1,50		6/8
3,00		5/8
6,00		8/8

En esta prueba el éster metílico de ácido (dl)-9-ceto-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13(t)-trienoico resultó tener una DL<sub>50</sub> de 1,45 mg/kg.

5.

= . =

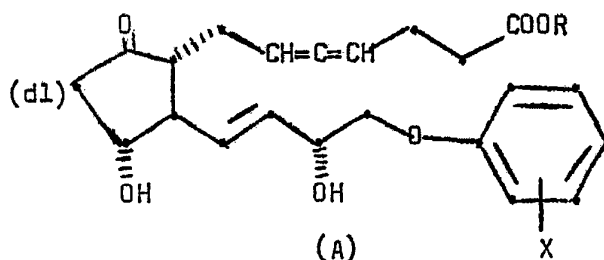
### REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

10.

1. Un procedimiento para producir derivados de ácido (dl)-16-fenoxi- y 16-fenoxi-substituido-9-ceto-prostatrienoico, de la fórmula general

15.

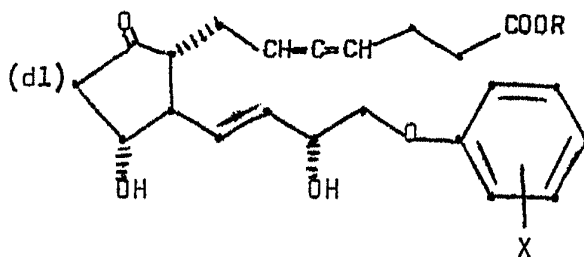


20.

en donde R es hidrógeno, un grupo de alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, o las sales atóxicas y aceptables en farmacia de los compuestos en donde R es hidrógeno; y X es hidrógeno, o-, m-, o p-halo (fluor, cloro o bromo), o-, m- o p-metilo o o-, m- o p-metoxilo caracterizado porque comprende:

25.

a) separar los grupos protectores en las posiciones 11alfa y 15alfa con lo que se obtiene el compuesto de la fórmula:



5. en donde R y X tienen el significado expuesto antes; o
- b) hidrolizar un éster para obtener el ácido carboxílico libre correspondiente o sal respectiva; o
- c) convertir, opcionalmente, el ácido carboxílico en un éster o una sal atóxica farmacéutica; o
10. d) acidificar una sal del ácido carboxílico para obtener un compuesto de la fórmula (A) en donde R es hidrógeno.

2. Un procedimiento para producir derivados de ácido (dl)-16-fenoxi- y 16-fenoxi-substituido-9-ceto-prostatrienoico.
- 15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 37 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 de Julio de 1.979

p.a. JUAN PÍCAZO

JUAN PÍCAZO