

PATENTE DE INVENCION

Folio A.21658.



CO<sub>2</sub>C//AGIK

418924

*Memoria Descriptiva*

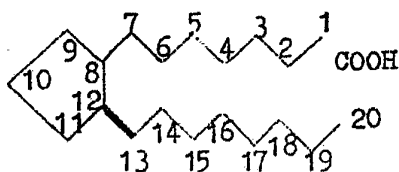
*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 13,14-DIHI-DRO-  
PROSTAGLANDINAS.

*Solicitante:* ONO PHARMACEUTICAL CO. LTD., entidad japonesa, residente  
en 14 Doshomachi 2-chome, Higashiku, Osaka, Japón.

Esta invención se relaciona con un nuevo procedi-  
miento para la preparación de análogos de prostaglandinas.

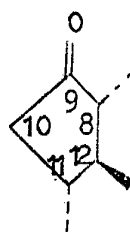
Las prostaglandinas son derivados de ácido prosta-  
nóico que tiene la siguiente fórmula:



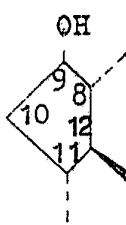
I

Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo dichos tipos de la estructura y sustituyentes presentes en el anillo alicíclico. Por ejemplo, los anillos alicíclicos de las prostaglandinas E(PGE), F(PGF) y A(PGA) tienen las estructuras:

5.

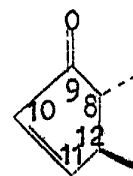


OH  
II



OH  
III

y



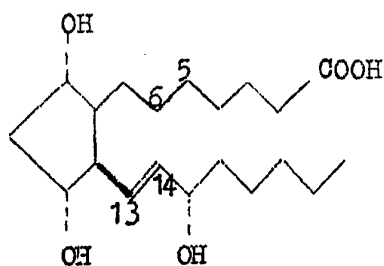
IV

respectivamente.

10.

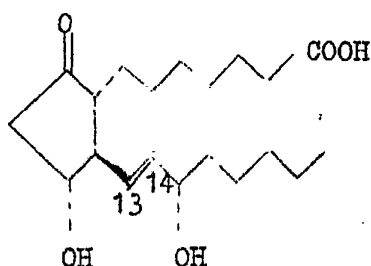
Dichos compuestos están sub-clasificados de acuerdo con la posición del doble enlace o dobles enlaces en la cadena o cadenas laterales anexas a las posiciones 8 y 12 del anillo alicíclico. De este modo, los compuestos PG-1 tienen un doble enlace trans entre C<sub>13</sub> y C<sub>14</sub>, los compuestos PG-2 tienen un doble enlace cis entre C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> y un doble enlace trans entre C<sub>13</sub> y C<sub>14</sub>, y los compuestos PG-3 tienen dobles enlaces cis entre C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> y entre C<sub>17</sub> y C<sub>18</sub> y un doble enlace trans entre C<sub>13</sub> y C<sub>14</sub>. Por ejemplo, la prostaglandina F<sub>1</sub> (PGF<sub>1</sub>) y la prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), están caracterizadas por las siguientes estructuras V y VI:

15.



V

y



VI

respectivamente.

- Las estructuras de  $\text{PGF}_2$  y  $\text{PGE}_2$ , como miembros del grupo PG-2, corresponden a las fórmulas V y VI respectivamente con un doble enlace cis entre los átomos de carbono de las posiciones 5 y 6. Los compuestos en los cuales el doble enlace entre los átomos de carbono de las posiciones 13 y 14 de los miembros del grupo PG-1 está reemplazado por etileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) se conocen como dihidro-prostaglandinas, por ejemplo dihidro-prostaglandina- $\text{F}_{1\alpha}$  (dihidro- $\text{PGF}_{1\alpha}$ ) y dihidro-prostaglandina- $\text{E}_1$  (dihidro- $\text{PGE}_1$ ).

- Como ya se conoce las prostaglandinas poseen propiedades farmacológicas, por ejemplo, estimulan el músculo liso, tienen actividades hipotensivas y antilipolíticas, exhibiendo también una agregación de plaquetas sanguíneas y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de hipertensión, trombosis, asma y úlceras gastrointestinales, en la inducción de dolores de parto y aborto en mamíferos hembras embarazadas y en la evitación de la arteriosclerosis. Las prostaglandinas son sustancias solubles en grasas obtenibles en cantidades muy



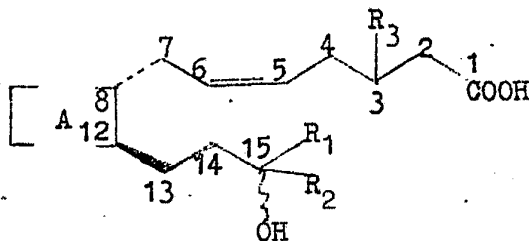
pequeñas a partir de varios tejidos de animales que segregan las prostaglandinas en el cuerpo viviente.

5. La presente invención está relacionada con dihidroprostaglandinas que poseen las propiedades farmacológicas de las prostaglandinas fundamentales y tienen con respecto a éstas la ventaja de que por lo menos son capaces de soportar la transformación enzimática de prostaglandina-15-hidroxi-dehidrogenasa que provoca la desactivación de las prostaglandinas.

10. Hasta el presente se han descrito ciertas dihidroprostaglandinas. Por ejemplo, en la Patente canadiense No. 887.628 (concedida a B. Samuelsson), se describe y reivindica un procedimiento para la preparación de compuestos 13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, que comprende la reducción del doble enlace C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> de compuestos PGE<sub>2</sub> por medio de enzimas presentes en una diversidad de tejidos animales, por ejemplo, una enzima reductasa de tejidos de pulmón, riñón o intestino de mamíferos. El empleo de dichas enzimas para la preparación de dihidroprostaglandinas es costoso e inconveniente.

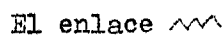
20. Como resultado de ciertas buscas y experimentaciones, se ha encontrado ahora que las 13,14-dihidroprostaglandinas del grupo PG-2, pueden prepararse mediante un proceso que no necesita del empleo de una enzima reductasa.

25. La presente invención está relacionada con un nuevo procedimiento para la preparación de 13,14-dihidroprostaglandinas, de fórmula general:





- en la que A representa una agrupación de fórmula II, III ó IV, indicadas anteriormente, e (i) R<sub>1</sub> representa un radical n-butilo, n-pentilo, n-hexilo ó n-heptilo, insustituído, o uno de dichos radicales llevando 1, 2 ó 3 sustituyentes alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, propilo o butilo que lleva un sustituyente fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno; o (ii) R<sub>1</sub> representa un radical n-butilo, o un radical n-butilo ó n-pentilo llevando 1, 2 ó 3 sustituyentes alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, propilo o butilo llevando un sustituyente fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>3</sub> representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- 5.
- 10.
- 15.

- El enlace  del radical hidroxilo al átomo de carbono de la posición 15, en la fórmula general VII y en las ulteriores fórmulas indicadas en toda esta memoria y reivindicaciones adjuntas, representa la unión del radical hidroxilo o de otro radical en la configuración R ó S.
- 20.

- La presente invención se relaciona con todos los compuestos de fórmula general VII en la forma "natural" o en su forma enantiomérica, o mezclas de ambas, más particularmente en la forma racémica consistente en mezclas equimoleculares de la forma natural y la forma enantiomérica.
- 25.

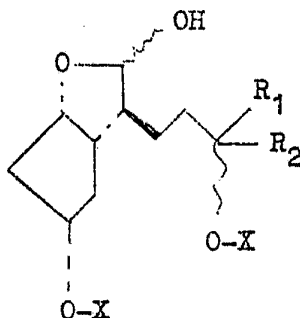
- Como será evidente para los expertos en la técnica, los compuestos representados por la fórmula general VII tienen como mínimo tres centros de quiralidad, estando estos tres centros de quiralidad en los átomos de carbono del anillo alifático en las posiciones del grupo A identificadas como 3 y
- 30.



- 12 y en el átomo de carbono C-15 que tiene unido al mismo un radical hidroxilo. Se presenta aún otros centros de quiralidad cuando el grupo alicíclico A lleva un radical hidroxilo en el átomo de carbono de la posición 11 (es decir, cuando el anillo corresponde a la fórmula II) o radicales hidroxilo en las posiciones 9 y 11 (es decir, cuando el anillo es de fórmula III) y cuando R<sub>3</sub> representa un radical alquilo. Como es bien conocido, la presencia de quiralidad conduce a la existencia de isomerismo. Sin embargo, los compuestos de fórmula general VII
5. tienen todos ellos una configuración tal que las cadenas laterales unidas a los átomos de carbono del anillo en las posiciones identificadas como 8 y 12, son trans entre sí. Por consiguiente, todos los isómeros de fórmula general VII y mezclas de los mismos, que tienen estas cadenas laterales unidas a
10. los átomos de carbono del anillo en las posiciones 8 y 12 en la configuración trans y poseen un radical hidroxilo en la posición 15, han de ser considerados dentro del alcance de la fórmula general VII. El radical o radicales hidroxilo en el anillo alicíclico, cuando están presentes, tienen la configuración
15. alfa.
- 20.

De acuerdo con la presente invención, las 13,14-dihidro-prostaglandinas de fórmula general VII se preparan mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado dicitclooctano de fórmula general:

25.

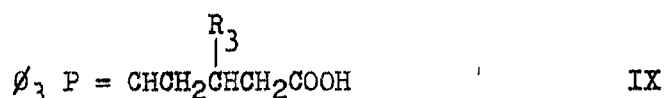


VIII

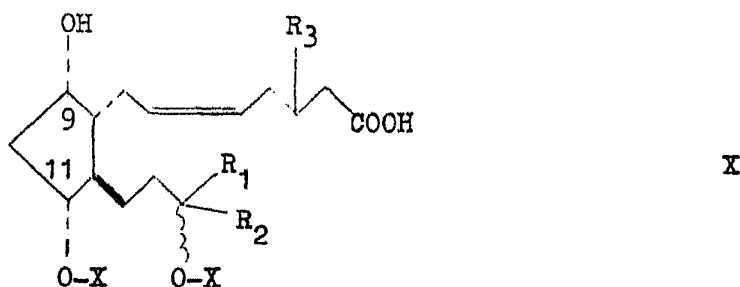


en la que X representa un grupo 2-tetrahidropirénilo insustituído o sustituido por al menos un grupo alquilo, o un grupo tetrahydrofuranilo o 1-etoxietilo, y que con preferencia es un grupo 2-tetrahidropiránilo, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, con un fosforano de fórmula general:

5.



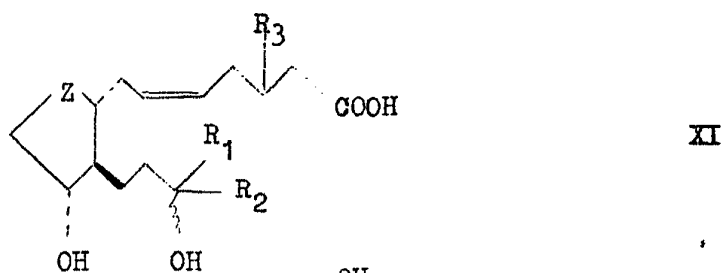
en la que  $\phi$  representa el radical fenilo y R<sub>3</sub> se define como anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula general:



10.

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X se definen como anteriormente, tras lo cual se convierte, opcionalmente, el radical 9 -hidroxi a un átomo de oxígeno y se convierten los grupos -OX del compuesto resultante a radicales hidroxilo, para obtener una 13,14-dihidroprostoglandina de fórmula general:

15.



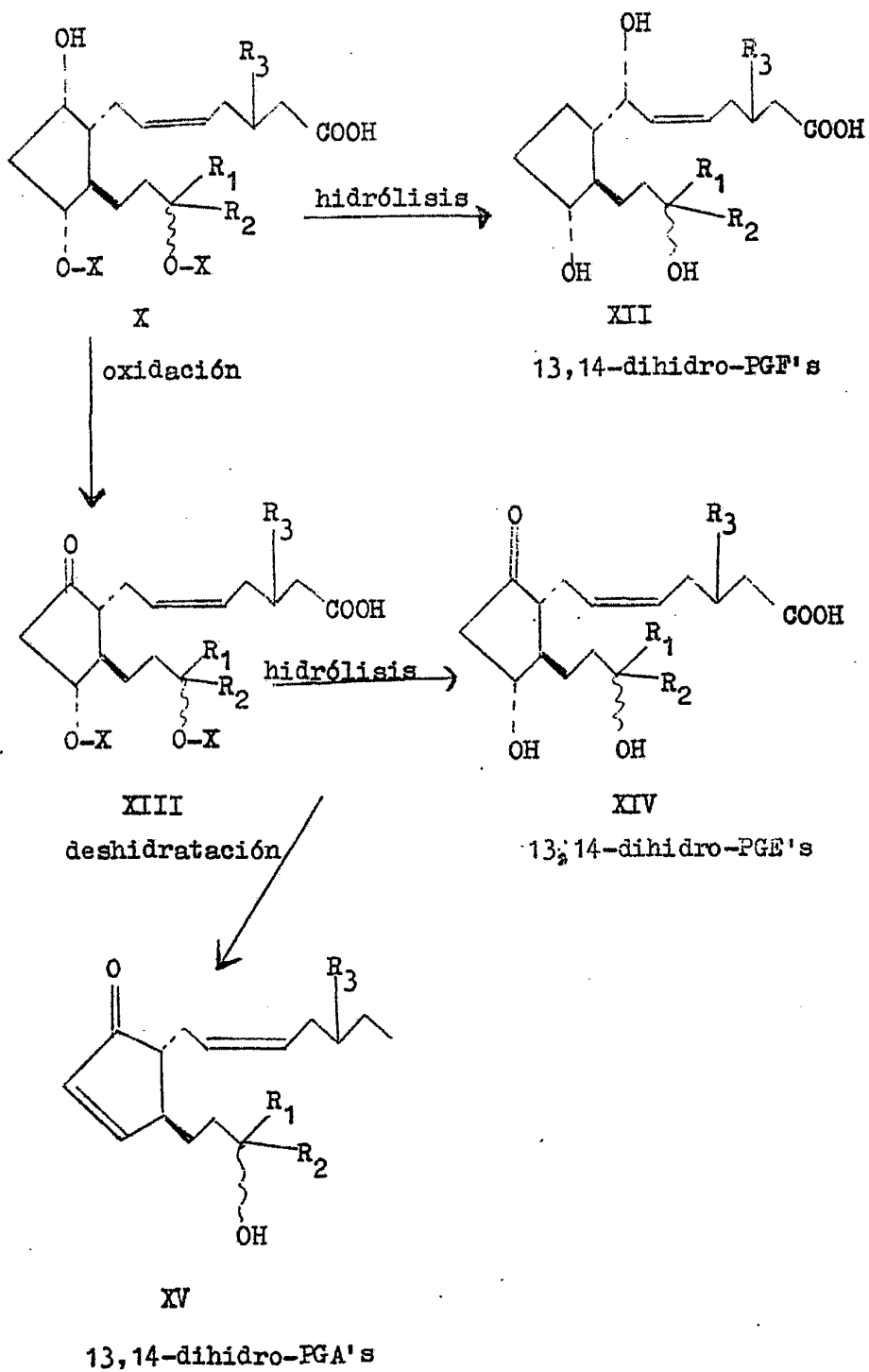
en la que Z representa  $\text{C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$  ó C=O, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se definen como anteriormente y, si se desea, se convierte el anillo alicíclico PGE (Z representa C=O) en el anillo de un compuesto PGA (fórmula IV).

20.

Los compuestos inetermediarios de fórmula general X, que son nuevos compuestos y como tales constituyen una carac-



terística de la invención, pueden convertirse de este modo en 13,14-dihidro-prostaglandinas de fórmula general VII mediante las reacciones mostradas esquemáticamente a continuación:





- Los grupos -OX, en donde X se define como anteriormente, de los compuestos intermediarios de fórmula X, pueden convertirse en radicales hidroxí por hidrólisis suave con una solución acuosa de un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético, o con un ácido orgánico diluido, por ejemplo, por calentamiento de los compuestos de fórmula X a 30-60°C (preferiblemente, a una temperatura inferior a 45°C) con una mezcla ácida, tal como una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano, o una mezcla de ácido clorhídrico con tetrahidrofurano o metanol. Dicho procedimiento es particularmente adecuado cuando el símbolo X de los compuestos de fórmula general X, representa un grupo 2-tetrahidropiraniilo.
- 5.
- 10.

- El anillo alicíclico PGF en los compuestos de fórmula general X, pueden convertirse en un anillo PGE (véase fórmula XIII) mediante un método para la conversión de un grupo hidroxí de la posición 9 de una prostaglandina a un radical oxo, por ejemplo, por medio de una solución de ácido crómico (por ejemplo, obtenida a partir de trióxido de cromo, sulfato de manganeso y agua).
- 15.

- Los compuestos dihidro-PGE de fórmula general IX (Z representa C=O) y XIV, pueden convertirse en los correspondientes compuestos PGA, por ejemplo, sometiendo los compuestos PGE a deshidratación empleando una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico que tiene una concentración superior a la empleada para la hidrólisis de compuestos de fórmula X a compuestos de fórmula XI, por ejemplo, ácido clorhídrico 1N.
- 20.
- 25.

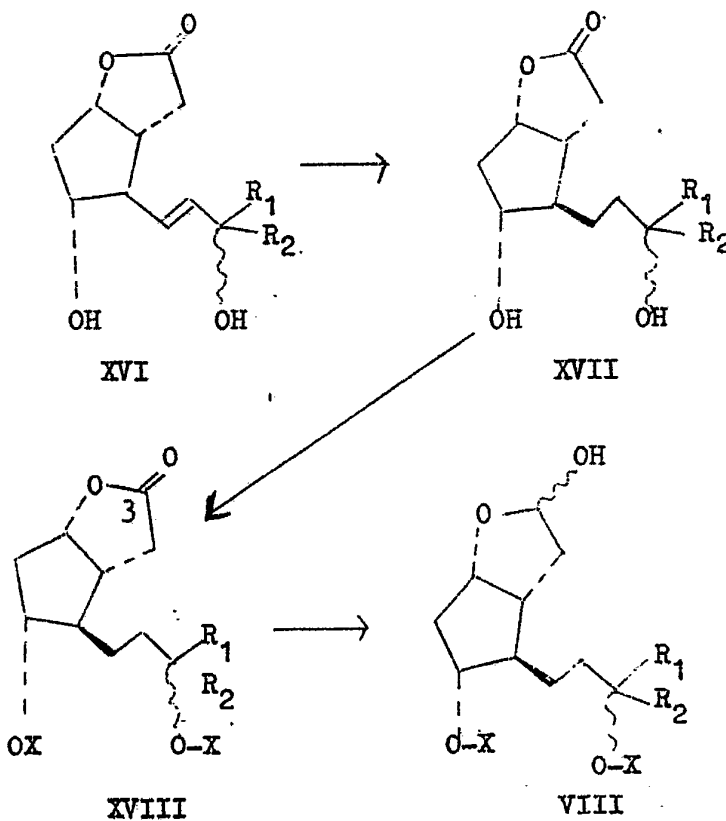
- La reacción entre los dicitclo[3,3,0]octanos de fórmula VIII con los fosforanos de fórmula IX, se realiza bajo las condiciones normales empleadas para efectuar la reacción de Wittig, por ejemplo, en un disolvente inerte a temperatura ambiente. La reacción se efectúa preferiblemente en dimetilsul-
- 30.



fóxico debido a que los compuestos de fórmula IX son practica- mente insolubles en otros disolventes, por ejemplo tetrahidro- furano, y debido a que debe formarse un enlace doble cis este- reoespecíficamente en la reacción de Wittig. Para una mejor

5. realización de la reacción de Wittig, son necesarios más de dos equivalentes moleculares del fosforano por cada mol del reactante dicitclo-octano. La reacción entre los compuestos de fórmulas VIII y IX se efectúa generalmente a una temperatura de 10 a 40°C, preferiblemente a 20-30°C, y normalmente se completa después de un tiempo de 30 minutos a 4 horas aproximada- mente, a la temperatura de laboratorio. El producto ácido de fórmula X puede extractarse de la mezcla de reacción por pro- cedimientos convencionales y purificarse adicionalmente median- te cromatografía en columna sobre gel de sílice.

10. Los materiales de partida de dicitclo-octano de fór- mula general VIII, pueden prepararse mediante la serie de reac- ciones mostradas esquemáticamente a continuación:



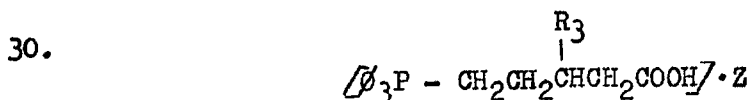


en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente.

- Los compuestos de fórmula XVI se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o etanol, y se someten entonces a hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador eficaz para la reducción del doble enlace a etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, paladio-negro de humo o dióxido de platino. Los compuestos resultantes de fórmula XVII se hacen reaccionar entonces con un dihidropirano, dihidrofurano o etilviniléter en un disolvente orgánico inerte, tal como cloruro de metileno, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, para obtener los compuestos de fórmula XVIII. Estos compuestos se reducen entonces a una baja temperatura, con preferencia inferior a -50°C, con un reactivo capaz de reducir el radical oxo de la posición indicada como 3 a un radical hidroxil, preferiblemente utilizando hidruro de diisobutilaluminio.
5. catalizador eficaz para la reducción del doble enlace a etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, paladio-negro de humo o dióxido de platino. Los compuestos resultantes de fórmula XVII se hacen reaccionar entonces con un dihidropirano, dihidrofurano o etilviniléter en un disolvente orgánico inerte, tal como cloruro de metileno, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, para obtener los compuestos de fórmula XVIII. Estos compuestos se reducen entonces a una baja temperatura, con preferencia inferior a -50°C, con un reactivo capaz de reducir el radical oxo de la posición indicada como 3 a un radical hidroxil, preferiblemente utilizando hidruro de diisobutilaluminio.
10. catalizador eficaz para la reducción del doble enlace a etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, paladio-negro de humo o dióxido de platino. Los compuestos resultantes de fórmula XVII se hacen reaccionar entonces con un dihidropirano, dihidrofurano o etilviniléter en un disolvente orgánico inerte, tal como cloruro de metileno, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, para obtener los compuestos de fórmula XVIII. Estos compuestos se reducen entonces a una baja temperatura, con preferencia inferior a -50°C, con un reactivo capaz de reducir el radical oxo de la posición indicada como 3 a un radical hidroxil, preferiblemente utilizando hidruro de diisobutilaluminio.
15. catalizador eficaz para la reducción del doble enlace a etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, paladio-negro de humo o dióxido de platino. Los compuestos resultantes de fórmula XVII se hacen reaccionar entonces con un dihidropirano, dihidrofurano o etilviniléter en un disolvente orgánico inerte, tal como cloruro de metileno, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, para obtener los compuestos de fórmula XVIII. Estos compuestos se reducen entonces a una baja temperatura, con preferencia inferior a -50°C, con un reactivo capaz de reducir el radical oxo de la posición indicada como 3 a un radical hidroxil, preferiblemente utilizando hidruro de diisobutilaluminio.

- Los compuestos de fórmula general XVI pueden prepararse utilizando inicialmente 2-oxa-3-oxo-6-sin-formil-7-antiacetoxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (E.J. Corey *et al*, J. Amer. Chem. Soc. 91, p. 5675) y aplicando al mismo procedimientos conocidos [véase, por ejemplo, J. Amer. Chem. Soc. 92, 397 (1970) y nuestra patente francesa No. 7.215.314 (Publicación No. 2.134.673) y nuestras solicitudes británicas Nos. 19.706/72 y 21.919/73].
20. Los compuestos de fórmula general XVI pueden prepararse utilizando inicialmente 2-oxa-3-oxo-6-sin-formil-7-antiacetoxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (E.J. Corey *et al*, J. Amer. Chem. Soc. 91, p. 5675) y aplicando al mismo procedimientos conocidos [véase, por ejemplo, J. Amer. Chem. Soc. 92, 397 (1970) y nuestra patente francesa No. 7.215.314 (Publicación No. 2.134.673) y nuestras solicitudes británicas Nos. 19.706/72 y 21.919/73].
25. Los compuestos de fórmula general XVI pueden prepararse utilizando inicialmente 2-oxa-3-oxo-6-sin-formil-7-antiacetoxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (E.J. Corey *et al*, J. Amer. Chem. Soc. 91, p. 5675) y aplicando al mismo procedimientos conocidos [véase, por ejemplo, J. Amer. Chem. Soc. 92, 397 (1970) y nuestra patente francesa No. 7.215.314 (Publicación No. 2.134.673) y nuestras solicitudes británicas Nos. 19.706/72 y 21.919/73].

Los materiales de partida de compuestos de fosforano de fórmula general IX, pueden prepararse por reacción de sodiomethylsulfonilcarbanida con un haluro de 4-carboxi-butiltrifenilfosfonio de fórmula:



XIX



en la que Z representa un átomo de halógeno, con preferencia bromo, y  $\phi$  y  $R_3$  se definen como anteriormente, en un disolvente orgánico, tal como dimetilsulfóxido.

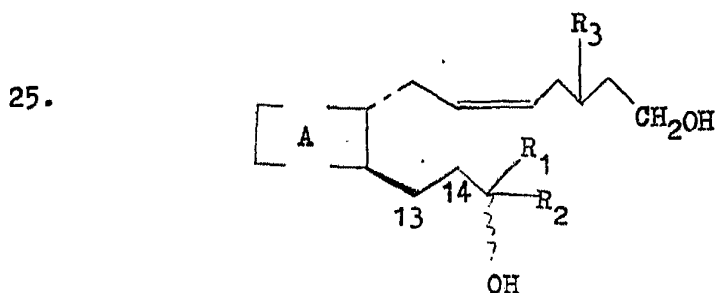
- Los compuestos de fórmula XIX pueden obtenerse convirtiendo el ácido 5-hidroxi-pentanóico, llevando opcionalmente en la posición 3 un sustituyente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en un ácido 5-halo (con preferencia bromo)-pentanóico y calentando el compuesto halo con trifenilfosfina en un disolvente inerte.
- 5.
10. Las 13,14-dihidro-prostaglandinas de fórmula general VII obtenidas por el proceso de la presente invención, pueden convertirse en sales o ésteres, preferiblemente ésteres alquílicos conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono.
15. Las sales pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general VII por métodos ya conocidos por se, por ejemplo, por reacción de cantidades estequiométricas de compuestos de fórmula general VII y la base apropiada, por ejemplo, un hidróxido o carbonato de metal alcalino, hidróxido amónico, amoniaco o una amina, en un disolvente adecuado.
20. Las sales pueden ser aisladas por liofilización de la solución o, si son suficientemente insolubles en el medio de reacción, por filtración, si es necesario después de la eliminación de parte del disolvente. Con preferencia, las sales son no tóxicas, es decir, sales cuyos cationes son relativamente inocuos al organismo animal cuando se utilizan en dosis terapéuticas, de modo que las propiedades farmacológicas beneficiosas de las prostaglandinas de fórmula general VII no son perturbadas por efectos secundarios atribuibles a dichos cationes. Preferentemente, las sales son solubles en agua. Las sales adecuadas incluyen las sales de metales alcalinos.
- 25.
- 30.



- linos, por ejemplo sodio y potasio, y sales amónicas y sales amínicas farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas). Las aminas adecuadas para la formación de dichas sales con ácidos carboxílicos, son ya bien conocidas e incluyen, por ejemplo, aminas derivadas en teoría por el reemplazamiento de uno o más de los átomos de hidrógeno del amoniaco por grupos, que pueden ser iguales o diferentes cuando se reemplaza más de un átomo de hidrógeno, seleccionados entre, por ejemplo, grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y grupos hidroxialquilo con 1 a 3 átomos de carbono.
- 5.
- 10.

- Los ésteres de 13,14-dihidro-prostaglandinas de fórmula general VII pueden obtenerse por reacción de los ácidos con (i) compuestos de diazoalcanos, por ejemplo diazometano, (ii) alcoholes o tioles en presencia de dicitclohexilcarbodiimida como agente de condensación, o (iii) alcoholes siguiendo la formación de un anhídrido de ácido mixto por adición de una amina terciaria y luego de un haluro de pivaloilo o un haluro de arilsulfonilo o alquilsulfonilo (véanse las patentes belgas Nos. 775.106 y 776.294).
- 15.

- Las 13,14-dihidro-prostaglandinas de fórmula general VII pueden convertirse también en alcoholes de prostaglandina, es decir, compuestos en los cuales el radical carboxi es reemplazado por el grupo hidroximetileno (es decir,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), de fórmula general:
- 20.





en donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se definen como anteriormente.

Los alcoholes de 13,14-dihidro-prostaglandina de fórmula general XX pueden prepararse a partir de los ácidos de fórmula general VII por aplicación del método descrito por Pike, Lincoln y Schneider en J. Org. Chem. 34, 3552-3557 (1969), por ejemplo, convirtiendo los ácidos de fórmula general VII en sus ésteres metílicos y a continuación los ésteres en oximas, y reduciendo las oximas con hidruro de litio-aluminio para formar alcoholes de oximas, hidrolizándolos con, por ejemplo, ácido acético. Los derivados alcohólicos de prostaglandinas de fórmula general XX poseen propiedades farmacológicas similares a los ácidos de fórmula general VII de los cuales se derivan.

Los compuestos de prostaglandinas de fórmula general VII y sus ésteres, y los correspondientes alcoholes de fórmula general XX pueden convertirse, si se desea, en clatratos de ciclodextrina. Los clatratos pueden prepararse disolviendo la ciclodextrina en agua y/o un disolvente orgánico que sea miscible con agua y añadiendo a la solución el compuesto de prostaglandina en un disolvente orgánico miscible con agua. La mezcla se calienta entonces y el producto de clatrato de ciclodextrina deseado se aísla por concentración de la mezcla bajo presión reducida o por enfriamiento y separación del producto por filtración o decantación. La proporción de disolvente orgánico a agua puede variarse según las solubilidades de los materiales de partida y de los productos. Con preferencia, la temperatura no se deja que suba por encima de los 70°C durante la preparación de los clatratos de ciclodextrina. En la preparación de los clatratos de ciclodextrina pueden utilizarse  $\alpha$ ,  $\beta$  ó  $\gamma$ -ciclodextrina o mezclas de las mismas. La



conversión en sus clatratos de ciclodextrina sirve para incrementar la estabilidad de los compuestos de prostaglandinas.

- Los compuestos de prostaglandinas obtenidos por el
5. proceso de la presente invención así como sus ésteres y derivados alcohólicos, y sus clatratos de ciclodextrina y sus sales no tóxicas, poseen las valiosas propiedades farmacológicas típicas de las prostaglandinas, de un modo selectivo, incluyendo, en particular, actividad hipotensiva, actividad
10. inhibitoria sobre la secreción gástrica de ácido y ulceración gástrica, actividad broncodilatadora, actividad luteolítica, actividad estimuladora sobre la contracción uterina y actividad estimuladora sobre la contracción intestinal, y son útiles en el tratamiento de la hipertensión, en el tratamiento de la ulceración gástrica, en el tratamiento del
15. asma, en el control del estro en mamíferos hembras, en la prevención del embarazo en mamíferos hembras y en la inducción del parto en mamíferos hembras embarazados. En particular, 13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>, 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>,
20. 15(ξ)-metil-13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>, 15(ξ),16(R)-dimetil-13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>, 16,16-dimetil-13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>, 16(ξ)-fenil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>, 16(ξ)-ciclohexil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>, 16(ξ)-ciclopentil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>, 15(ξ)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(ξ)-ciclopentil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> y, más particularmente, 13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 15(ξ),16(R)-dimetil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(ξ)-fenil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(ξ)-ciclohexil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, éster metílico de 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, éster isobutílico de 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, éster decílico de 16(R)-metil-13,14-dihidro-
25. 30.



- PGE<sub>2</sub> y, más especialmente, 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> son de valor en el tratamiento de la hipertensión; 15(ε), 16(R)-dimetil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16,16-dimetil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> y, particularmente, 13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 15(ξ)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(ζ)-fenil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(ξ)-ciclohexil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(ξ)-ciclopentil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, éster decílico de 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> y, más especialmente, 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, éster metílico de 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> y, éster isobutílico de 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> son de valor en el tratamiento de la ulceración gástrica; 13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 15(ε)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16,16-dimetil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 15(ξ), 16(R)-dimetil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(ε)-fenil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(ξ)-ciclohexil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> y, más particularmente, 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> y éster decílico de 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, son de valor en el tratamiento del asma; (16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> y su éster decílico tienen cada uno un efecto menos irritante sobre la garganta que PGE<sub>1</sub> cuando se inhalan aerosoles que contienen estos compuestos de prostaglandina); 13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub>, 16(ε)-ciclohexil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub>, 16(ξ)-fenil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub>, 15(ξ), 16(R)-dimetil-13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub>, 16(ξ)-ciclopentil-ω-trinor-13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub> y 15(ξ)-metil-13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub> son de valor en el control del estro y en la prevención del embarazo en mamíferos hembras; 13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub>, 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub>, 15(ξ)-metil-13,14-dihidro-PGF<sub>2</sub> y 15( ), 16(R)-dimetil-13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub> son de valor en la inducción del parto en mamíferos



- hembras embarazados. Los compuestos de prostaglandinas de la presente invención y, en particular, 15( $\xi$ ), 16(R)-dimetil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16,16-dimetil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 15( $\zeta$ )-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16( $\xi$ )-fenil- $\omega$ -trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16( $\xi$ )-ciclohexil- $\omega$ -trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, 16( $\zeta$ )-ciclopentil- $\omega$ -trinor-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> y 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>, poseen potencias relativamente bajas en la inducción de diarrea en comparación con sus potencias en relación a las propiedades valiosas anteriormente descritas y, en consecuencia, pueden utilizarse para estas finalidades en proporciones adecuadas de administración que no inducen diarrea como un efecto secundario indeseado.
- 5.
- 10.

- Los ésteres de 13,14-dihidro-prostaglandinas de fórmula general VII son, en general, más estables al calentamiento que el correspondiente ácido libre. Por ejemplo, los ésteres de metilo, isobutilo y decilo de 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> tienen cada uno de ellos una estabilidad similar al calentamiento y son más estables al calentamiento que 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>. De este modo, cuando cada uno de los compuestos de prostaglandina antes mencionados se calienta a 100  $\pm$  5°C en un recipiente sellado, el porcentaje de descomposición de los ésteres es de 0 %, 2 - 3 %, 5 % y 7 - 8 % después de 1/2 hora, 1 hora, 2 horas y 4 horas respectivamente, mientras que el correspondiente porcentaje de descomposición del ácido libre 16(R)-metil-13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> es de 50 %, 75 %, 90 % y 100 % respectivamente.
- 15.
- 20.
- 25.

- Todas las 13,14-dihidro-prostaglandinas de fórmula general VII, con la exclusión de aquellos compuestos en donde A representa el radical PGE de fórmula II, R<sub>1</sub> representa el radical n-pentilo y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan átomos de hidrógeno
- 30.



(es decir, dihidro-PGE<sub>2</sub>) son nuevos compuestos y como tales, así como sus ésteres y derivados alcohólicos que corresponden a la fórmula general XX, y clatratos de ciclodextrinas de dichos ácidos, ésteres y derivados alcohólicos, y sales no tóxicas de dichos ácidos, constituyen un aspecto muy importante de la invención.

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia ilustran el proceso de la presente invención y los productos del mismo. Debe entenderse que la referencia en los ejemplos a tetrahidropiraniilo significa el grupo 2-tetrahidropiraniilo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxiocetil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

Se suspendieron 15 g de paladio sobre carbón vegetal al 5 % en 300 ml de etanol y la suspensión se colocó en un aparato adecuado para una reducción catalítica. Después de reemplazar el aire del recipiente por hidrógeno, se añadió una solución de 30 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxiocet-trans-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano en 150 ml de etanol. El compuesto fué sometido a reducción catalítica a 20°C durante unas 2 horas. Después de completarse la reacción, el catalizador fué separado por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo fué sometido a cromatografía en columna con 600 g de gel de sílice empleando como eluente benceno-etanol (100:5 - 100:10), para obtener 15 g del compuesto del título, puro, como un aceite incoloro; rendimiento 50 %.

espectro de absorción infra-rojo (abreviado de aquí en adelante como IR) (película líquida): 3400, 2970 - 2860, 1775, 1460, 1420, 1375, 1315, 1200, 1090, 1055, 900 cm<sup>-1</sup>; espectro



- de resonancia magnética nuclear (abreviado de aquí en adelante como RMN) (deuterioformo-abreviado de aquí en adelante como solución de  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,32 - 4,92 (1H,  $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}$ ), 4,32 - 3,75 (2H, HO- $\text{CH}$ ), 3,63 (2H, OH); cromatografía de capa delgada (abreviado de aquí en adelante como CD) (acetato de etilo - ácido acético - isooctano - agua, 90:20:50:100):  $R_f$  = 0,31.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

10. Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo-  
3,3,0octano

- Se disolvieron 15 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-  
octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo/3,3,0octano (prepa-  
rado como se describe en el ejemplo de referencia 1) en 150  
ml de cloruro de metileno y la mezcla se hizo reaccionar con  
15. 15 ml de dihidropirano y 100 mg de ácido p-toluenosulfónico,  
a 25°C, durante 15 minutos, para obtener 24,3 g del compues-  
to del título, como un aceite amarillo pálido; rendimiento,  
100 %.

- Espectro de absorción IR (película líquida): 2950  
20. 2860, 1780, 1470 - 1440 (tres piezas), 1380, 1240, 1180 -  
1130 (varias piezas), 1080, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Cromatografía CD (cloruro de metileno-metanol; 20:1):  
 $R_f$  = 0,90.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

25. Preparación de 2-oxa-3 $\alpha$ -hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetra-  
hidropirani-  
loxi-octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-bi-  
ciclo/3,3,0octano

- Se redujeron a 60°C, durante 20 minutos, con 19,8 g  
de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, 24,3 g de 2-oxa-  
30. 3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-octil)-7-anti-tetra-



hidropiraniiloxi-cis-biciclo- $\sqrt{3,3,0}$ octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 2), para obtener 24,4 g del compuesto del título como un aceite incoloro; rendimiento 100 %.

5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2950, 2860, 1450, 1360, 1200, 1130, 1080, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Cromatografía CD (cloruro de metileno - metanol; 20:1):  
Rf = 0,43;  
Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_6$  : C, 68,18 %.  
H, 10,00 %; Encontrado: C, 68,24 %, H, 10,12 %.

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidro-  
piraniiloxi-prost-cis-5-enóico

- Se añadieron 11,9 g de hidróxido sódico (contenido 52 %) a 135 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se calentó y agitó a 65-70°C durante 1 hora aproximadamente, hasta el cese del espumado, para obtener metilsulfinilcarbamida de sodio. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió entonces gota a gota a una solución de 61,5 g de bromuro de 4-carboxi-n-butil-trifenilfosfocnio en 120 ml de dimetilsulfóxido, manteniéndose la temperatura de reacción dentro de la gama de 20 - 25°C. La solución tomó un color rojizo brillante hacia aproximadamente la mitad de la adición.
25. Se añadió una solución de 24,5 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropiraniiloxi-octil)-7-anti-tetrahidropiraniiloxi-cis-biciclo $\sqrt{3,3,0}$ octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 3) en 50 ml de dimetilsulfóxido, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante unas 2 horas. La mezcla de reacción se vertió



- en un litro de hielo-agua y la sustancia neutra se extractó con una mezcla de acetato de etilo y éter dietílico (1:1). La capa acuosa se acidificó a pH 2 con una solución acuosa saturada de ácido oxálico y se extractó con una mezcla de éter dietílico y n-pentano (1:1). El extracto, después de lavar con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo fué sometido a cromatografía en columna con 200 g de gel de sílice empleando como eluente benceno-etanol (100:5), para obtener 14 g de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ditetrahidropirani-oxi-prost-cis-5-enóico puro, como un aceite incoloro; rendimiento 48 %.
5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3450, 2920, 2850, - 2400, 1710, 1450 - 1440, 1400, 1380, 1350, 1320, 1250, 1200, 1130 - 1110, 1080, 1020, 730  $\text{cm}^{-1}$ ;
10. Espectro RMN (solución  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5,70 - 5,18$  (2H, cis  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,73 - 4,45 (2H, O- $\text{CH}$ -O), 4,17 (2H, OH), 4,25 - 3,40 (7H, O- $\text{CH}$ , O- $\text{CH}_2$ );
15. Cromatografía CD (cloruro de metileno: metanol):  $R_f = 0,38$ ;
20. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_7$ : C, 68,20 % H, 9,92 %. Encontrado: C, 68,34; H, 9,86 %.

#### EJEMPLO 2

##### Preparación de 13,14-dihidro-PGF<sub>2</sub>

- Se disolvieron 2,1 g de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropirani-oxi-prost-cis-5-enóico (preparado como se describe en el ejemplo 1) en 60 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (20:10:3) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 - 45 $^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas.
25. La mezcla de reacción fué vertida entonces en 250 ml de hielo-agua y se extractó con acetato de etilo. La capa obtenida de acetato de etilo se lavó con agua, se secó con sulfato sódico
- 30.



y se concentró a presión reducida. El residuo fué sometido entonces a cromatografía en columna con 80 g de gel de sílice empleando ciclohexano-acetato de etilo (1:3) como eluyente, para obtener 902 mg de 13,14-dihidro-PGF<sub>2α</sub> pura en forma de un aceite incoloro; rendimiento 63 %.

5.

Espectro de absorción IR (película líquida); 3370, 3010 - 2860, -2300, 1710, 1450, 1405, 1380, 1245, 1110, 1050 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (solución CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,70 - 5,33 (2H, =CH), 4,47 (4H, OH), 4,26 - 3,80 (protón 2H, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>), 3,80 - 3,50 (protón 1H, C<sub>15</sub>);

10.

cromatografía CD (acetato de etilo - ácido fórmico; 400:1):  
Rf = 0,27.

### EJEMPLO 3

#### (A) Preparación de 13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub>

15.

Se disolvieron 7,5 g de ácido 9α-hidroxi-11α, 15α-ditetrahidropirani-oxi-prost-cis-5-enóico (preparado como se describe en el ejemplo 1) en 250 ml de éter dietílico. La solución se enfrió a 0-5°C y se añadieron entonces 250 ml de una solución de ácido crómico, 10,8 g de sulfato de manganeso y 3,56 ml de ácido sulfúrico en agua, para completar el volumen total a 80 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0-5°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fué saturada entonces con sulfato sódico y extractada con éter dietílico y acetato de etilo. Los extractos fueron combinados, lavados suficientemente con agua, secados con sulfato sódico y concentrados luego a presión reducida. El residuo fué disuelto en 150 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (65:35:10) y se agitó durante 3,5 horas a 38°C. La mezcla de reacción se vertió en 500 ml de hielo-agua, se extractó con acetato de etilo, se lavó con

20.

25.

30.



- agua, se secó con sulfato sódico y se concentró entonces a presión reducida. El residuo fué purificado por cromatografía en columna con 130 g de gel de sílice empleando ciclohexano-acetato de etilo (1:1) como eluente, para obtener el
5. compuesto del título como un aceite incoloro; rendimiento 2,75 g (54 %).  
Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 3015 - 2860, - 2300, 1740, 1710, 1455, 1410, 1380, 1250, 1165, 1080, 1055  $\text{cm}^{-1}$ ;
10. Espectro RMN (solución  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5,50 - 5,34$  (2H, =CH), 4,40 - 3,86 (protón 4H, OH,  $\text{C}_{11}$ ), 3,82 - 3,50 (protón 1H,  $\text{C}_{15}$ ), 2,73 (protón 1H,  $\text{C}_{10}^{\beta}$ );  
cromatografía CD (acetato de etilo - ácido fórmico; 400:1):  
Rf = 0,48.
15. (B) Preparación de 13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub>  
Se disolvieron 300 mg de 13,14-dihidro-PGE<sub>2</sub> (preparada como se ha descrito en A anteriormente) en 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 1N (1:1) y la solución se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla de reacción fué diluida entonces con acetato de etilo, lavada con agua, secada con sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo fué purificado por cromatografía en columna con 15 g de gel de sílice empleando ciclohexano-acetato de etilo (8:2) como eluente, para obtener
20. 13,14-dihidro-PGA<sub>2</sub> como un aceite incoloro; rendimiento 172 mg (60 %).  
Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 3010 - 2850, - 2350, 1740, 1710, 1585, 1450, 1400, 1380, 1360, 1245, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ;
25. Espectro RMN (solución  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,60$  (protón 1H,  $\text{C}_{11}$ ),
- 30.



6,14 (protón 1H, C<sub>10</sub>), 5,55 - 5,32 (2H, = C-H), 4,81  
(2H, OH), 3,80 - 3,52 (1H, O-CH);

cromatografía GD (acetato de etilo - ácido fórmico; 400:1):  
Rf = 0,67.

5. EJEMPLO DE REFERENCIA 4

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxidecil)-7-anti-  
hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

10. Se disolvieron 23,1 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hi-  
droxidec-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano en  
230 ml de etanol, y se sometió a reducción catalítica en pre-  
sencia de 2,5 gramos de paladio sobre carbón vegetal al 5 %,  
a temperatura y presión normales, durante unas 2 horas, has-  
ta que se hubo utilizado la cantidad calculada de hidrógeno.  
El catalizador fué separado por filtración y el filtrado se  
15. concentró a presión reducida. El residuo fué sometido a cro-  
matografía en columna con 400 g de gel de sílice empleando  
benceno-etanol (20:1) como eluente, para obtener 15 g (64,5%)  
del producto deseado, como un aceite incoloro.

20. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2950, 2860,  
1765, 1465, 1370, 1240, 1185, 1045 cm<sup>-1</sup>;

Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):

$\delta$  : 0,90 (3H, multiplete), 1,05 - 3,0 (22H, multiplete),  
2,9 - 3,2 (2H, -OH), 3,40 - 3,8 (1H, multiplete), 3,8 -  
4,25 (1H, multiplete), 4,78 - 5,23 (1H, multiplete) ppm.

25. EJEMPLO DE REFERENCIA 5

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxiheptil)-7-anti-  
hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

30. Se disolvieron 19,6 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -  
hidroxihept-1-enil)-7-antihidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano  
en 200 ml de etanol, y la solución se sometió a reducción



- catalítica en presencia de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, empleando el mismo método del ejemplo de referencia 4. La cromatografía en columna del producto en bruto, proporcionó 12,1 g (61,3 %) del producto deseado, como un aceite incoloro.
5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2860, 1760, 1460, 1375, 1240, 1185, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$  : 0,89 (3H, triplete), 1,05 - 2,95 (16H, multiplete),  
10. 3,4 - 3,8 (3H, multiplete, OH), 3,8 - 4,25 (1H, multiplete),  
4,80 - 5,25 (1H, multiplete) ppm.

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4(R)-metil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

15. Se disolvieron 22,5 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4(R)-metil-oct-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano en 230 ml de etanol, y la solución se sometió a reducción catalítica en presencia de 2,3 g de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, a 20°C y bajo presión normal. El catalizador fué separado por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice empleando como eluente benceno-etanol (20:1), para obtener 15,2 g (66,9 %) del producto deseado, como un aceite incoloro.
20. Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2935, 2860, 1765, 1460, 1370, 1240, 1190, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$  : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete) ppm, 1,05 - 3,0 (17H, multiplete) ppm, 3,0 - 3,3 (2H, OH), 3,35 - 3,75 (1H, multiplete) ppm,  
25. 3,75 - 4,20 (1H, multiplete) ppm, 4,75 - 5,20 (1H, multiplete) ppm.
- 30.



EJEMPLO DE REFERENCIA 7

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4,4-dimetil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

5. A partir de 18,6 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4,4-dimetiloct-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano, se obtuvo el producto deseado en un rendimiento de 10,4 g (55,5 %) empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 6.

10. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2940 - 2855, 1765, 1465, 1370, 1240, 1190, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

15.  $\delta$ : 0,70 - 1,05 (9H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (16H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,2 - 3,8 (3H, multiplete y OH)<sub>ppm</sub>, 3,8 - 4,25 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,82 - 5,30 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4( $\xi$ )-etil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

20. A partir de 18,2 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4-( $\xi$ )-etiloct-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano, se obtuvo el producto deseado en un rendimiento de 9,3 g (50,7 %) empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 6.

25. Espectro de absorción IR (película líquida): 3420, 2945, 2860, 1770, 1465, 1370, 1245, 1195, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,90 (6H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (19H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 2,8 - 3,2 (2H, OH), 3,25 - 3,75 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,75 - 4,25 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,75 - 5,20 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.



EJEMPLO DE REFERENCIA 9

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-5( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

5. A partir de 16,7 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-5( $\xi$ )-metil-oct-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano, se obtuvo el producto deseado en un rendimiento de 8,9 g (52,8 %) empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 6.

10. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2395, 2850, 1765, 1460, 1370, 1245, 1190, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,0 (17H multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,3 - 3,8 (3H, multiplete & OH)<sub>ppm</sub>, 3,8 - 4,32 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,85 - 5,28 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

15. EJEMPLO DE REFERENCIA 10

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin(3 $\alpha$ -hidroxi-6( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

20. A partir de 21,6 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-6( $\xi$ )-metil-oct-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite, en un rendimiento de 12,4 g (57 %) empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 6.

25. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2850, 1760, 1460, 1415, 1370, 1245, 1190, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ;

espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,75 - 1,02 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,05 (17H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 2,8 - 3,2 (2H, OH), 3,35 - 3,75 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,82 - 5,25 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

30. Preparación de 2-oxa-3-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-7( $\xi$ )-metil-octil)-



7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

5. A partir de 15,4 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-7( $\xi$ )-metil-oct-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite, en un rendimiento de 9,5 g (61,2 %) empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 6.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2850, 1760, 1460, 1415, 1370, 1240, 1185, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , como standard interno):

10.  $\delta$ : 0,89 (6H, doblete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,1 (17H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,2 - 3,8 (3H, multiplete & OH)<sub>ppm</sub>, 3,8 - 4,30 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,80 - 5,25 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-

15. 3( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

20. A partir de 15,9 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-3( $\xi$ )-metil-oct-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano, se obtuvieron 9,2 g (57,3 %) del producto deseado, como un aceite, empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 6.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2935, 2855, 1765, 1460, 1375, 1240, 1180, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

25.  $\delta$ : 0,91 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,0 - 3,05 (21H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,0 - 3,4 (2H, OH), 3,78 - 4,22 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,20 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-3( $\xi$ ),4(R)-dimetil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

30. A partir de 14,3 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hi-



droxi-3( $\xi$ ),4(R)-dimetiloct-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-bi-ciclo- $\sqrt{3,3,0}$ octano se obtuvieron 7,4 g (51,3 %) del producto deseado, como un aceite incoloro, empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 6.

5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2940, 2855, 1770, 1460, 1365, 1240, 1185, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,7 - 1,05 (6H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 3,0 (20H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,1 - 3,5 (2H, OH) $_{\text{ppm}}$ , 3,80 - 4,25 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,85 - 5,22 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ .
10. EJEMPLO DE REFERENCIA 14  
Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-fenil-pentil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo $\sqrt{3,3,0}$ octano  
Se disolvieron 17,2 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-fenilpent-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo- $\sqrt{3,3,0}$ octano en 170 ml de etanol, sometiéndose entonces la solución a reducción catalítica en presencia de 2,1 g de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, a temperatura y presión normales. Después de completarse la reacción, el catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna con 350 g de gel de sílice empleando benceno-etanol (15:1) como eluente, para obtener 10,5 g (60,6 %) del producto deseado como un aceite incoloro.
15. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 3030, 2955, 1760, 1605, 1445, 1370, 1240, 1175, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 1,05 - 3,2 (14H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,2 - 3,8 (3H, multiplete & OH) $_{\text{ppm}}$ , 3,80 - 4,25 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,85 - 5,30 (1H, multiplete), 7,1 - 7,5 (5H, multiplete).
20. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 3030, 2955, 1760, 1605, 1445, 1370, 1240, 1175, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 1,05 - 3,2 (14H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,2 - 3,8 (3H, multiplete & OH) $_{\text{ppm}}$ , 3,80 - 4,25 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,85 - 5,30 (1H, multiplete), 7,1 - 7,5 (5H, multiplete).
25. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 3030, 2955, 1760, 1605, 1445, 1370, 1240, 1175, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 1,05 - 3,2 (14H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,2 - 3,8 (3H, multiplete & OH) $_{\text{ppm}}$ , 3,80 - 4,25 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,85 - 5,30 (1H, multiplete), 7,1 - 7,5 (5H, multiplete).
30. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 3030, 2955, 1760, 1605, 1445, 1370, 1240, 1175, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 1,05 - 3,2 (14H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,2 - 3,8 (3H, multiplete & OH) $_{\text{ppm}}$ , 3,80 - 4,25 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,85 - 5,30 (1H, multiplete), 7,1 - 7,5 (5H, multiplete).



EJEMPLO DE REFERENCIA 15

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclohexil-pentil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo- $\sqrt{3,3,0}$ /octano

- Se obtuvo el producto deseado en un rendimiento de 12,4 g (63,2 %) como un aceite incoloro, a partir de 19,5 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclohexil-pentil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo- $\sqrt{3,3,0}$ /octano empleando el mismo método que el descrito en el ejemplo de referencia 14.
5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2935, 2850, 1765, 1460, 1370, 1240, 1180, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;
10. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,6 - 1,05 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,3 (24H, multiplete & OH)<sub>ppm</sub>, 3,38 - 3,8 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,8 - 4,25 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,75 - 5,2 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

15. EJEMPLO DE REFERENCIA 16

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-butyl)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo- $\sqrt{3,3,0}$ /octano

- A partir de 16,8 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-butyl)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo- $\sqrt{3,3,0}$ /octano, se obtuvo el producto deseado en un rendimiento de 11,5 g (67,9 %) como un aceite, empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 14.
20. Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2940, 2855, 1765, 1460, 1370, 1240, 1180, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;
25. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , como standard interno):  
 $\delta$ : 1,0 - 3,05 (21H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,1 - 3,4 (2H, OH), 3,40 - 3,8 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,8 - 4,30 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,85 - 5,30 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

30. Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclo-



pentil-pentil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo- $\overline{3,3,0}$ octano

5. A partir de 6,2 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclopentilpent-1-enil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo $\overline{3,3,0}$ octano, se obtuvo el producto deseado en un rendimiento de 5,82 g (93,9 %) como un aceite, empleando el método descrito en el ejemplo de referencia 5.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3440, 2940, 2850, 1770, 1460, 1380, 1200, 1095, 1075, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

10.  $\delta$ : 0,70-0,98 (3H, doblete) 3,30 3,80 (2H, singlete amplio) 3,80 4,30 (2H, multiplete) 4,73 5,22 (1H, multiplete).

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-decil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo $\overline{3,3,0}$ octano

15. Se disolvieron 14,6 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxidecil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo $\overline{3,3,0}$ octano (preparado como se ha descrito en el ejemplo de referencia 4) en 150 ml de cloruro de metileno y a la solución resultante se añadieron 11,6 g de 2,3-dihidropirano y 150 mg de ácido p-toluenosulfónico. Después de reaccionar a 25°C durante 15 minutos con agitación, se añadió una pequeña cantidad de piridina para detener la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo después de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro sódico al 50 % aproximadamente, se trató la capa orgánica con más cloruro sódico acuoso saturado, se secó y se concentró para obtener 22,5 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado, como un aceite.

30. Espectro de absorción IR (película líquida): 2940, 2860,



1775, 1470 - 1445, 1380, 1360, 1240, 1165, 1135, 1080,  
1040, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno);

5.  $\delta$ : 0,90 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,2 (34H, multiplete)<sub>ppm</sub>,  
3,2 - 4,25 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,4 - 4,75 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
4(R)-metil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
cis-biciclo-  
[3,3,0]octano

10. Se disuelven 14,7 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hi-  
droxi-4(R)-metil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octa-  
no (preparado como se ha descrito en el ejemplo de referen-  
cia 6) en 150 ml de cloruro de metileno y a la solución re-  
sultante se añaden 11,8 g de 2,3-dihidropirano y una pequeña  
15. cantidad del ácido p-toluenosulfónico. Después de la reac-  
ción a temperatura ambiente durante 15 minutos con agitación,  
se añade una pequeña cantidad de piridina para detener la  
reacción. La mezcla de reacción se extracta con éter dietili-  
co después de la adición de una solución acuosa saturada de  
20. cloruro sódico al 50 % aproximadamente, se trata la capa or-  
gánica con más cloruro sódico acuoso saturado, se seca y se  
concentra para obtener 23 g (98,5 %) del producto deseado  
como un aceite.

Espectro de absorción IR (película líquida): 2935, 2835,

25. 1770, 1470, - 1440, 1380, 1240, 1160, 1135, 1080, 1040,  
1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,2 (29H, multi-  
plete)<sub>ppm</sub>, 3,25 - 4,3 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,4 - 4,75 (2H,



multiplete), 4,75 - 5,20 (1H, multiplete).

Mediante el mismo método que el descrito en los ejemplos de referencia 18 y 19, se preparan los siguientes compuestos:

5. 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-heptil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano,  
2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-4,4-dimetil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octa-  
no,
10. 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-4( $\xi$ )-etil-octil)-  
7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano,  
2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-5( $\xi$ )-metil-octil)-  
7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano,  
2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-6( $\xi$ )-metil-  
octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano,  
y 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-7( $\xi$ )-metil-  
octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano.

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

20. Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -tetrahidropirani-  
loxi-3( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo-  
[3,3,0]octano

25. Se disuelven 8,9 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -hi-  
droxi-3( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]-  
octano (preparado como se describe en el ejemplo de referen-  
cia 12) en 85 ml de cloruro de metileno. A la solución resul-  
tante, se añaden 7,1 g de 2,3-dihidropirano y 80 mg de ácido  
p-toluenosulfónico y la mezcla de reacción se deja a tempe-  
ratura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se  
elabora entonces en la forma descrita en el ejemplo de refe-  
rencia 19 para obtener 13,9 g (96,7 %) del producto deseado
- 30.



como un aceite de color amarillo claro.

Espectro de absorción IR (película líquida): 2945, 2860, 1775, 1470, - 1440, 1380, 1245, 1165, 1140, 1085, 1045, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ;

5. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,89 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,2 (33H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,5 - 4,25 (5H, multiplete), 4,35 - 4,75 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,75 - 5,20 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

10. Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3-tetrahidropirani-oxi-3(ξ),4(R)-dimetil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-bi-ciclo[3,3,0]octano

- A una solución de 7 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3ξ-hidroxi-3(ξ),4(R)-dimetil-octil)-7-anti-hidroxi-cis-bi-ciclo[3,3,0]octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 13) disueltos en 70 ml de cloruro de metileno, se añaden 5,6 g de 2,3-dihidropirano y 70 mg de ácido p-toluenosulfónico. La reacción se deja avanzar a 20-25°C durante 15 minutos. La elaboración de la mezcla de reacción en la forma descrita en el ejemplo de referencia 19, proporciona 10,6 g (97 %) del producto deseado, como un aceite.
15. Espectro de absorción IR (película líquida). 2940, 2870, 1775, 1470 - 1450, 1380, 1240, 1165, 1135, 1080, 1040, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

20. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
: 0,75 - 1,05 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,2 (32H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,5 - 4,25 (5H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,3 - 4,75 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,75 - 5,20 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.
- 25.



EJEMPLO DE REFERENCIA 22

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-4( $\xi$ )-ciclohexil-pentil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-bi-  
ciclo[3,3,0]octano

5. Se disuelven 12 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclohexil-pentil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 15) en 150 ml de cloruro de metileno y a la solución resultante se añaden 9,2 g de 2,3-dihidropirano y 120 mg de
10. ácido p-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se deja a 20°C durante 15 minutos con agitación. Se añade una pequeña cantidad de piridina para detener la reacción. La mezcla de reacción se extracta con acetato de etilo después de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro sódico al
15. 50 % aproximadamente, se trata la capa orgánica con más cloruro sódico acuoso saturado, se seca y se concentra para obtener 18 g del producto deseado como un aceite.
- Espectro de absorción IR (película líquida): 2940, 2860, 1780, 1470 - 1450, 1380, 1240, 1165, 1135, 1080, 1040,
20. 1025 cm<sup>-1</sup>;
- Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
 $\delta$  : 0,55 - 1,0 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 3,2 (34H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,3 - 4,3 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,3 - 4,75 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,75 - 5,25 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>.
25. De forma similar, se preparan 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -tetrahidropirani-  
loxi-4( $\xi$ )-fenil-pentil)-7-anti-tetra-  
hidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano y 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\xi$ -tetrahidropirani-  
loxi-4( $\xi$ )-ciclopentilbutil)-7-anti-  
tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano.

30.



EJEMPLO DE REFERENCIA 23

Preparación de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\zeta$ -tetrahidropirani-  
loxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-pentil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano

5. Se disuelven 4,8 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\zeta$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-pentil)-7-anti-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano en 48 ml de cloruro de metileno y a la solución resultante se añaden 4,8 ml de 2,3-dihidropirano y 25 mg de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla de reacción se
10. deja reaccionar a 20°C durante 15 minutos con agitación. La mezcla de reacción se extrae entonces con acetato de etilo después de la adición de una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico, se trata la capa orgánica con más solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre
15. cloruro de magnesio y se concentra para obtener 7,35 g del producto deseado como un aceite.
- Espectro de absorción IR (película líquida): 2930, 2850, 1770, 1450, 1355, 1240, 1180, 1120, 1080, 1035, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):
20.  $\delta$ : 0,70 1,00 (3H, doblete), 4,46~4,84 (2H, multiplete), 4,84~5,20 (1H, multiplete).

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

Preparación de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-decil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]oc-  
tano

25. Se disuelven 22 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-decil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 18) en 440 ml de tolueno y se enfría a -70°C.
30. A la solución se añade gota a gota con agitación, en un pe-



- riodo de 30 minutos, una solución que contiene 25 g de hidruro de diisobutilaluminio en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos más a la misma temperatura y se añade entonces metanol para descomponer el exceso del hidruro hasta cesar el desprendimiento de hidrógeno.
5. La agitación se continúa durante un corto tiempo a la vez que la temperatura se deja subir hasta la ambiente y entonces se añade una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico, se separa la capa orgánica y se extrae la capa
10. acuosa varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se tratan con una solución acuosa de cloruro sódico, se secan y se concentran in vacuo para obtener 21,3 g del producto deseado en forma de aceite.
- Espectro de absorción IR (película líquida): 3420, 2945, 2860, 1450, 1360, 1200, 1130, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;
15. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,88 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,8 (34H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,3-4,25 (7H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,3 - 4,85 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,45 - 5,75 (1H, OH).
20. EJEMPLO DE REFERENCIA 25  
Por el método descrito en el ejemplo de referencia 24, se obtiene 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-heptil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]-octano como un aceite, a partir del correspondiente compuesto
25. 3-oxo (véase ejemplo de referencia 19).  
Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2950, 2865, 1450, 1365, 1205, 1130, 1085, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,89 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,8 (28H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,3 - 4,3 (7H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,3 - 4,85 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>,
- 30.



5,40 - 5,70 (1H, OH).

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

5. Por el mismo método descrito en el ejemplo de referencia 24, se obtiene 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano a partir del correspondiente compuesto 3-oxo (véase ejemplo de referencia 19); el producto es un aceite.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2940, 2865, 1450, 1360, 1200, 1130, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

10. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 - 1,05 (9H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,85 (28H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,25 - 4,25 (7H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,3 - 4,85 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,40 - 5,70 (1H, OH).

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

15. Se obtienen 16,9 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-6( $\zeta$ )-metil-octil-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano como un aceite, siguiendo el mismo método que el descrito en el ejemplo de referencia 24, a partir de 18,1 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-6( $\zeta$ )-metil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2945, 2870, 1450, 1360, 1200, 1130, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

20. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,8 (29H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,30 - 4,25 (7H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,25 - 4,85 (multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,45 - 5,75 (1H, OH).

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

30. Por el método descrito en el ejemplo de referencia 24, se obtiene como un aceite el 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-



(3 $\zeta$ -tetrahidropirani-oxi-4( $\zeta$ )-fenil-pentil)-7-anti-tetra-  
hidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano, a partir del co-  
rrespondiente compuesto 3-oxo (véase ejemplo de referencia  
22).

5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 3020,  
2920, 2855, 1600, 1445, 1355, 1200, 1125, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  
Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 1,0 - 2,95 (26H, multiplete), 3,25 - 4,3 (7H, multiplete)  
ppm, 4,3 - 4,85 (3H, multiplete) ppm, 5,40 - 5,70 (1H, OH),  
10. 7,05 - 7,45 (5H, multiplete).

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

Por el método descrito en el ejemplo de referencia  
24, se obtiene como un aceite el 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\zeta$ -  
tetrahidropirani-oxi-4( $\zeta$ )-ciclopentil-butil)-7-anti-tetra-  
15. hidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano, a partir del co-  
rrespondiente compuesto 3-oxo (véase ejemplo de referencia  
22).

- Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2950,  
1450, 1380, 1360, 1205, 1130, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;  
20. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 1,05 - 2,85 (33H, multiplete) ppm, 3,3 - 4,3 (7H, multi-  
plete) ppm, 4,3 - 4,85 (3H, multiplete) ppm, 5,35 - 5,65  
(1H, OH).

- Por el mismo método que el descrito en el ejemplo  
25. de referencia 24, se preparan los siguientes compuestos a  
partir de los correspondientes compuestos 3-oxo:

2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-4(R)-  
metil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]-  
octano,

30. 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-4( $\zeta$ )-etil-



- octil)-7-anti-tetrahidropirani-loxi-cis-biciclo/3,3,0/octano,  
2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-loxi-5( $\xi$ )-metil-  
octil)-7-anti-tetrahidropirani-loxi-cis-biciclo/3,3,0/octano,  
2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-loxi-7( $\epsilon$ )-metil-  
5. octil)-7-anti-tetrahidropirani-loxi-cis-biciclo/3,3,0/octano,  
2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\zeta$ -tetrahidropirani-loxi-3( $\xi$ )-metil-  
octil)-7-anti-tetrahidropirani-loxi-cis-biciclo/3,3,0/octano,  
2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\zeta$ -tetrahidropirani-loxi-3( $\xi$ ),  
4(R)-dimetil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-loxi-cis-bici-  
10. clo/3,3,0/octano, y  
2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-loxi-4( $\xi$ )-ciclo-  
hexil-pentil)-7-anti-tetrahidropirani-loxi-cis-biciclo/3,3,0/-  
octano.

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

15. Preparación de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\zeta$ -tetrahidropirani-  
loxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-pentil)-7-anti-tetrahidropirani-loxi-  
cis-biciclo/3,3,0/octano

- Se disuelven 7,3 g de 2-oxa-3-oxo-6-sin-(3 $\zeta$ -tetra-  
hidropirani-loxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-pentil)-7-anti-tetrahidro-  
20. pirani-loxi-cis-biciclo/3,3,0/octano (preparado como se des-  
cribe en el ejemplo de referencia 23) en 75 ml de tolueno  
y se enfría a -60°C. A la solución se añade gota a gota, con  
agitación, 6,4 g de hidruro de diisobutilaluminio en 25 ml  
de tolueno, en un periodo de 30 minutos. La mezcla de reac-  
25. ción se agita durante 15 minutos más a la misma temperatura  
y se añade entonces metanol para descomponer el exceso del  
hidruro hasta cesar el desprendimiento de hidrógeno. La agi-  
tación se continúa durante un corto tiempo, se deja elevar  
la temperatura hasta la ambiente y se añade una solución  
30. acuosa saturada de cloruro sódico al 50 % aproximadamente.



La capa orgánica se separa, y la capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica se trata con solución acuosa de cloruro sódico, se seca y se concentra in vacuo para obtener 6,62 g (90 %) del producto deseado como un aceite.

5.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2860, 1440, 1355, 1260, 1200, 1120, 1080, 1035, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,70 ~ 1,03 (3H, doblete), 3,25 ~ 4,20 (6H, multiplete), 4,40 4,85 (3H, multiplete), 5,4 5,7 (1H, multiplete).

10.

#### EJEMPLO 4

Preparación de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropirani-  
niloxi- $\omega$ -bis-homoprost-cis-enólico

Se disuelven 8,55 g de hidruro sódico (contenido 55 %) en 105 ml de dimetilsulfóxido con agitación y la mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante una hora aproximadamente hasta el cese de la efervescencia. Después de enfriar a temperatura ambiente la solución resultante que contiene metilsulfinilcarbamida de sodio, se añade gota a gota a una solución de 46,2 g de bromuro de 4-carboxi-n-butyl-trifenilfosfonio en 90 ml de dimetilsulfóxido a una temperatura de 20-25°C; la mezcla de reacción vira a rojo.

20.

A la solución se añade una solución de 46,2 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
niloxi-decil)-7-anti-tetrahidropirani-  
niloxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 24) en 90 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en 1 litro aproximadamente de hielo-agua y se extrae con un disolvente mixto que comprende acetato de etilo

25.

30.



- y éter dietílico (1:1) para separar cualquier materia neutra, y se extrae entonces de nuevo, después de acidificar con ácido oxálico a un pH de 2, con una mezcla de pentano y éter dietílico (1:1). El extracto se lava consecutivamente con
5. agua y solución acuosa de cloruro sódico, se seca y se concentra. El residuo, después de la concentración, se somete a purificación mediante cromatografía en columna con gel de sílice empleando como eluyente benceno-etanol (20:1) para dar 12,6 g (54,5 %) del producto deseado como un aceite incoloro:
10. Espectro de absorción IR (película líquida): 3420, 2940, 2860, 2700 - 2350, 1710, 1450, 1440, 1355, 1240, 1205, 1135, 1085, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):
15.  $\delta$ : 0,90 (3H, triplete), 1,05 - 2,65 (40H, multiplete), 3,35 - 4,3 (7H, multiplete), 4,4 - 4,7 (2H, multiplete), 4,7 - 5,2 (2H, pico amplio) 5,25 - 5,65 (2H, multiplete) ppm.

EJEMPLO 5

20. Preparación del ácido 9 $\alpha$ '-hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropirani-  
niloxi- $\omega$ -norprost-cis-5-enóico

- A una solución de 42,3 g de bromuro de 4-carboxi-  
n-butiltrifenilfosfonio en 85 ml de dimetilsulfóxido se añade,  
a unos 25°C, una solución de metilsulfinilcarbamida de sodio  
preparada a partir de 7,87 g de hidruro sódico (55 % de con-  
tenido) y 95 ml de dimetilsulfóxido, y la mezcla de reacción  
se agita durante 5 minutos. Se añaden entonces una solución  
de 16,3 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
niloxi-heptil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano  
(preparado como se describe en el ejemplo de referencia 25)  
en 70 ml de dimetilsulfóxido y se continúa la agitación du-
- 25.
- 30.





Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2855, 2700 - 2400, 1740, 1710, 1440, 1380, 1240, 1135, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

5.  $\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete), 1,05 - 2,65 (35H, multiplete), 3,4~4,3 (7H, multiplete) 4,35 - 4,7 (2H, multiplete), 4,8 - 5,2 (2H, pico amplio), 5,25 - 5,6 (2H, multiplete), ppm.

#### EJEMPLO 7

10. Preparación del ácido  $9\alpha$ -hidroxi- $11\alpha$ , $15\alpha$ -ditetrahidropirani-  
loxi-16,16-dimetil-prost-cis-5-enóico

A una solución de 35,7 g de bromuro de 4-carboxi-  
n-butyl-trifenilfosfonio en 70 ml de dimetilsulfóxido, se  
añade gota a gota una solución de metilsulfinilcarbanida de  
15. sodio preparada por el método descrito en el ejemplo 4 a  
partir de 6,60 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 80 ml  
de dimetilsulfóxido y la mezcla de reacción se agita duran-  
te 5 minutos.

20. Se añade una solución de 15,1 g de 2-oxa-3-hidroxi-  
6-sin-( $3\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-4,4-dimetil-octil)-7-anti-  
tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (preparado co-  
mo se describe en el ejemplo de referencia 26) en 60 ml de  
dimetilsulfóxido y se continúa la agitación a temperatura  
ambiente, durante 2,5 horas, hasta completar la reacción.

25. La elaboración usual de la mezcla de reacción y la purifica-  
ción del producto en bruto como se describe en el ejemplo 4,  
proporciona el producto deseado como un aceite incoloro.  
Rendimiento 9,2 g (51,7 %).

30. Espectro de absorción IR (película líquida): 3450, 2940,  
2860, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1440, 1380, 1240, 1200, 1130,



1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,75 - 1,05 (9H, multiplete), 1,05 - 2,6 (34H, multiplete), 3,35 - 4,25 (7H, multiplete), 4,3 - 4,9 (4H, pico amplio y multiplete), 5,25 - 5,65 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>.

5.

EJEMPLO 8

Preparación del ácido  $9\alpha$ -hidroxi- $11\alpha$ , $15\alpha$ -ditetrahidropirani-  
loxi-16( $\xi$ )-etil-prost-cis-5-enóico

10. A una solución de 34,3 g de bromuro de 4-carboxi-n-butyl-trifenilfosfonio en 65 ml de dimetilsulfóxido, se añade gota a gota una solución de metilsulfinilcarbamida de sodio preparada por el método descrito en el ejemplo 4 a partir de 6,33 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 75 ml de dimetilsulfóxido.
15. Se añade una solución de 14,5 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-( $3\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-4( $\xi$ )-etil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo[3,3,0]-octano (véase ejemplo de referencia 29) en 58 ml de dimetilsulfóxido y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas hasta
20. completar la reacción. La elaboración usual de la mezcla de reacción y la purificación por cromatografía en columna del producto en bruto, proporciona el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento 8,5 g (47,1 %).
25. Espectro de absorción IR (película líquida): 3420, 2935, 2855, 2700 - 2400, 1740, 1710, 1440, 1380, 1240, 1135, 1080, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;
30. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,89 (6H), 1,05 - 2,65 (37H, multiplete), 3,4 - 4,3 (7H, multiplete), 4,4 - 4,7 (2H, multiplete), 5,0 - 5,65 (4H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>.



EJEMPLO 9

Preparación del ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropirani-  
loxi-17( $\xi$ )-metil-prost-cis-5-enóico

5. A una solución de 27,5 g de bromuro de 4-carboxi-  
n-butiltrifenilfosfonio en 55 ml de dimetilsulfóxido, se  
añade gota a gota una solución de metilsulfinilcarbamida  
de sodio preparada por el método descrito en el ejemplo 4  
a partir de 5,07 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y  
60 ml de dimetilsulfóxido, a 22 - 27°C. Se añade una solu-  
ción de 11,3 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropi-  
rani-  
loxi-5( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-  
loxi-cis-  
biciclo[3,3,0]octano (véase ejemplo de referencia 29) en  
45 ml de dimetilsulfóxido y se continúa la agitación a tem-  
peratura ambiente durante 2 horas hasta completar la reac-  
ción. La elaboración usual de la mezcla de reacción y la  
purificación del producto en bruto, proporciona el producto  
deseado como un aceite incoloro. Rendimiento 7,8 g (58,4 %).  
Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2940,  
2860, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1450, 1355, 1240, 1135, 1080,  
1030 cm<sup>-1</sup>;  
Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete), 1,05 - 2,6 (35H, multi-  
plete), 3,35 - 4,35 (7H, multiplete), 4,4 - 4,7 (2H, multi-  
plete), 4,8 - 5,2 (2H, pico amplio), 5,28 - 5,65 (2H, multi-  
plete), ppm.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 10

Preparación del ácido 9 -hidroxi-11 ,15 -ditetrahidro-  
pirani-  
loxi-18( $\xi$ )-metil-prost-cis-5-enóico

30. A una solución de 37,4 g de bromuro de 4-carboxi-  
n-butil-trifenilfosfonio en 75 ml de dimetilsulfóxido, se



añade gota a gota una solución de metilsulfinilcarbanida de sodio preparada por el método descrito en el ejemplo 4 a partir de 7,10 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 85 ml de dimetilsulfóxido.

5. Se añade una solución de 15,8 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-6( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 27) en 60 ml de dimetilsulfóxido y se continúa la agitación a 25°C, durante
10. 2 horas, hasta completar la reacción. La elaboración usual de la mezcla de reacción y la purificación por cromatografía en columna del producto en bruto, proporciona el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento 10,3 g (55,1 %). Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2935,
15. 2855, 2700 - 2350, 1710, 1440, 1380, 1240, 1200, 1135, 1085, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete), 1,05 - 2,6 (35H, multiplete), 3,4 - 4,3 (7H, multiplete), 4,4 - 4,9 (4H, pico amplio y multiplete), 5,25 - 5,63 (2H, multiplete) ppm.
- 20.

#### EJEMPLO 11

#### Preparación del ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropirani-oxi-19( $\xi$ )-metil-prost-cis-5-enóico

- A una solución de 25,3 g de bromuro de 4-carboxi-n-butil-trifenilfosfonio en 50 ml de dimetilsulfóxido, se
25. añade gota a gota una solución de metilsulfinilcarbanida de sodio preparada por el método descrito en el ejemplo 4 a partir de 4,85 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 56 ml de dimetilsulfóxido.

30. Se añade una solución de 10,7 g de 2-oxa-3-hidroxi-



6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-7( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (véase ejemplo de referencia 29) en 40 ml de dimetilsulfóxido y la agitación se continúa a 25°C, durante 2 horas, hasta completar la reacción. La elaboración usual de la mezcla de reacción y la purificación del producto en bruto, proporciona el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento 7,1 g (56 %).

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2950, 2870, 2700 - 2300, 1710, 1450, 1380, 1240, 1205, 1135, 1035, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,89 (6H, doblete), 1,05 - 2,6 (35H, multiplete), 3,3 - 4,3 (7H, multiplete), 4,4 - 4,7 (2H, multiplete), 4,9 - 5,3 (2H, pico amplio), 5,3 - 5,65 (2H, multiplete) ppm,

EJEMPLO 12

Preparación del ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\xi$ -ditetrahidropirani-oxi-15( $\xi$ )-metil-prost-cis-5-enóico

A una solución de 32,4 g de bromuro de 4-carboxi-n-butyl-trifenilfosfonio en 65 ml de dimetilsulfóxido, se añade gota a gota una solución de metilsulfinilcarbamida de sodio preparada por el método descrito en el ejemplo 4 a partir de 5,97 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 72 ml de dimetilsulfóxido a 22 - 28°C. Después de 5 minutos, se añade una solución de 13,3 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3-tetrahidropirani-oxi-3( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (véase ejemplo de referencia 29) en 50 ml de dimetilsulfóxido y se continúa la agitación a temperatura ambiente, durante 2 horas, hasta completar la reacción. La elaboración usual de la mezcla de reacción y la



purificación del producto en bruto, proporciona el producto deseado como un aceite. Rendimiento 7,7 g (48,9 %).

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2935, 2850, 2700 - 2400, 1740, 1710, 1440, 1380, 1245, 1205, 1130, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

5.

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,90 (3H, triplete), 1,05 - 2,6 (39H, multiplete), 3,5 - 4,3 (6H, multiplete), 4,4 - 4,7 (2H, multiplete), 5,0 - 5,65 (4H, pico amplio y multiplete) ppm.

10.

#### EJEMPLO 13

Preparación del ácido 3( $\xi$ ),16( $\xi$ )-dimetil-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropiranioloxi-prost-cis-5-enóico

A una solución de 25,7 g de bromuro de 4-carboxi-3-metil-n-butil-trifenilfosfonio en 50 ml de dimetilsulfóxido, se añade gota a gota una solución de metilsulfinilcarbimida de sodio preparada por el método descrito en el ejemplo 4 a partir de 4,63 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 55 ml de dimetilsulfóxido a 25°C. Se añade una solución de 10,5 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropiranioloxi-4( $\xi$ )-metil-octil)-7-anti-tetrahidropiranioloxi-cis-biciclo[3,3,0]octano en 40 ml de dimetilsulfóxido y se continúa la agitación a temperatura ambiente, durante 2,5 horas, hasta completar la reacción. La elaboración usual de la mezcla de reacción y la purificación del producto en bruto proporciona el producto deseado como un aceite. Rendimiento 7,42 g (58,3 %).

15.

20.

25.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3430, 2930, 2855, 2700 - 2400, 1735, 1710, 1440, 1380, 1245, 1200, 1125, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

30.

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):



$\delta$ : 0,7 - 1,05 (9H, multiplete), 1,05 - 2,65 (34H, multiplete), 3,3 - 4,3 (7H, multiplete), 4,4 - 4,7 (2H, multiplete), 4,7 - 5,2 (2H, pico amplio), 5,3 - 5,65 (2H, multiplete) ppm.

5.

EJEMPLO 14

Preparación de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\xi$ -ditetrahidropirani-  
loxi-15( $\xi$ ),16(R)-dimetil-prost-cis-5-enóico

10. A una solución de 21,9 g de bromuro de 4-carboxi-n-butyl-trifenilfosfonio en dimetilsulfóxido se añade gota a gota una solución de metilsulfinilcarbanida de sodio preparada por el método descrito en el ejemplo 4 a partir de 4,06 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y dimetilsulfóxido. Se añade una solución de 9,3 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\xi$ -tetrahidropirani-  
loxi-3( ),4(R)-dimetil-octil)-7-anti-  
15. tetrahidropirani-  
loxi-cis-biciclo/3,3,0/octano (véase ejemplo de referencia 29) en dimetilsulfóxido y se continúa la agitación a temperatura ambiente, durante 2 horas, hasta completar la reacción. La elaboración usual de la mezcla de  
20. reacción y la purificación por cromatografía en columna del producto en bruto, proporciona el producto deseado como un aceite. Rendimiento 5,43 g (49,2 %).

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2940, 2860, 2700 - 2400, 1740, 1710, 1440, 1380, 1240, 1205, 1130, 1080, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;

25.

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete), 1,05 - 2,65 (38H, multiplete), 3,4 - 4,3 (6H, multiplete), 5,2 - 5,7 (4H, pico amplio y multiplete) ppm.

EJEMPLO 15

30.

Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\xi$ -



(3ξ-tetrahidropirani-oxi-4(\*)-fenil-pentil)-4α-tetra-  
hidropirani-oxi-ciclopentan-1α-ol

- Se añaden 6,25 g de hidruro sódico (contenido 55%) a 75 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se calienta a 70°C hasta el cese del desprendimiento de hidrógeno. Después de enfriar, la solución resultante de metilsulfonilcarbanida de sodio se añade a una solución de 33,6 g de bromuro de 4-carboxi-n-butil-trifenilfosfonio en 67 ml de dimetilsulfóxido, a temperatura ambiente. Cinco minutos más tarde, se añade una solución de 14,4 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3ξ-tetrahidropirani-oxi-4(ξ)-fenil-pentil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 28) en 55 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla de reacción se agita a 25°C aproximadamente durante 2,5 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se elabora y el producto se purifica siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, para dar el producto deseado como un aceite. Rendimiento, 9,5 g (56 %).
20. Espectro de absorción IR (película líquida): 3450, 3060, 2940, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1600, 1450, 1380, 1245, 1205, 1135, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):
- δ : 1,0 - 3,0 (32H, multiplete), 3,4 - 4,3 (7H, multiplete), 4,3 - 4,7 (2H, multiplete), 5,0 - 5,65 (4H, pico amplio y multiplete), 7,1 - 7,4 (5H, multiplete), ppm.
- 25.

EJEMPLO 16

Preparación de 2α-(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3β-(3α-  
tetrahidropirani-oxi-4(ξ)-ciclohexil-pentil)-4α-tetra-  
pirani-oxi-ciclopentan-1α-ol

30.



- Se prepara del mismo modo que en el ejemplo 13, una solución de metilsulfinilcarbanida de sodio a partir de 7,30 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 95 ml de dimetil sulfóxido. La solución resultante se añade a una solución
5. de 39,4 g de bromuro de 4-carboxi-n-butil-trifenilfosfonio en 80 ml de dimetilsulfóxido, a temperatura ambiente. Se añade entonces con agitación una solución de 17,1 g de
10. 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-4 $\beta$ )-ciclohexilpentil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]-octano (véase ejemplo de referencia 29) disueltos en 55 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se deja reaccionar durante 2,5 horas. La elaboración de la mezcla de reacción y la purificación del producto del modo usual, proporciona el producto deseado, un aceite incoloro. Rendimiento, 10,6 g
15. (52,8 %).
- Espectro de absorción IR (película líquida): 3440, 2940, 2700 - 2400, 1740, 1710, 1450, 1380, 1240, 1205, 1135, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):
20.  $\delta$ : 0,55 - 1,0 (3H, multiplete), 1,05 - 2,65 (40H, multiplete), 3,3 - 4,3 (7H, multiplete), 4,3 - 4,8 (4H, pico amplio y multiplete), 5,25 - 5,65 (2H, multiplete) ppm.

#### EJEMPLO 17

25. Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-4 $\beta$ )-ciclopentil-butyl)-4 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-ciclopentan-1 $\alpha$ -ol

- Se prepara una solución de metilsulfinilcarbanida de sodio, de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 15, a partir de 7,05 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 80 ml de dimetilsulfóxido. El reactivo así preparado se
- 30.



- añade, a unos 25°C, a una solución de 37,4 g de bromuro de 4-carboxi-n-butil-trifenilfosfonio en 72 ml de dimetilsulfóxido. A continuación se añade una solución de 15,3 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-4( $\beta$ )-ciclopentil-butyl)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 29) en 58 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se elabora y se purifica el producto del modo usual, para dar el producto deseado como un aceite. Rendimiento, 9,3 g (51,1 %). Espectro de absorción IR (película líquida): 3420, 2945, 2865, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1440, 1380, 1245, 1205, 1135, 1080, 1025 cm<sup>-1</sup>;
10. Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 1,05 - 2,7 (39H, multiplete), 3,3 - 4,3 (7H, multiplete), 4,4 - 4,7 (2H, multiplete), 4,9 - 5,65 (4H, pico amplio y multiplete) ppm.

EJEMPLO 18

20. Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\xi$ -tetrahidropirani-oxi-4( $\zeta$ )-ciclopentil-pentil)-4 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-ciclopentan-1 $\alpha$ -ol

- Según el método del ejemplo 15, se prepara una solución de metilsulfinilcarbanida de sodio a partir de 3,10 g de hidruro sódico (contenido 55 %) y 30 ml de dimetilsulfóxido. El reactivo así preparado se añade a unos 25°C a una solución de 16,2 g de bromuro de 4-carboxi-n-butil-trifenilfosfonio en 50 ml de dimetilsulfóxido. Se añaden 6,77 g de 2-oxa-3-hidroxi-6-sin-(3 $\xi$ -tetrahidropirani-oxi-4( $\zeta$ )-ciclopentil-pentil)-7-anti-tetrahidropirani-oxi-
- 25.
- 30.



- cis-biciclo[3,3,0]octano (preparado como se describe en el ejemplo de referencia 30) en 50 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se elabora y se purifica el producto del modo usual, para dar 3,63 g (45,6 %) de producto deseado puro.
5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3450, 2940, 2860, 2750~2400, 1730, 1120, 1080, 1035, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;
10. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,73~1,10 (3H, doblete), 4,63~5,00 (2H, multiplete), 5,35~5,80 (2H, multiplete), 6,15~6,80 (2H, singlete amplio).
- EJEMPLO 19
15. Preparación de 13,14-dihidro- $\omega$ -bis-homo-prostaglandin- $\text{F}_2$   
Se disuelven 3,15 g de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ditetrahidropiranioloxi- $\omega$ -bis-homo-prost-cis-5-enóico (preparado como se describe en el ejemplo 4) en 95 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (20:10:3) y la mezcla de reacción se agita a 38 - 43°C durante 2 horas. Se vierte entonces en unos 500 ml de agua fría y se extracta con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora in vacuo para separar el disolvente. El
20. residuo se somete a cromatografía en columna empleando 100 g de gel de sílice y acetato de etilo-ciclohexano (3:1) como eluente, para dar 1,47 g (67,1 %) del producto deseado, como un aceite incoloro.
25. Espectro de absorción IR (película líquida); 3380, 2940, 2855, 2700 - 2350, 1705, 1410, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;
- 30.



Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,91 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,65 (28H, multiplete)<sub>ppm</sub>,  
3,50 - 4,26 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,3 - 4,7 (4H, pico an-  
plio)<sub>ppm</sub>, 5,25 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;

5.

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_5$

C, 68,71, H, 10,49 %; Encontrado C, 68,49, H, 10,63 %.

#### EJEMPLO 20

Preparación de 13,14-dihidro- $\omega$ -nor-prostaglandina- $\text{F}_{2\alpha}$

10. Se disuelven 2,23 g de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -  
ditetrahidropirani- $\omega$ -norprost-cis-5-enóico (preparado  
como se ha descrito en el ejemplo 5) en 60 ml de una mezcla  
de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (20:10:3) y la  
mezcla de reacción se agita a 40-45°C durante 1,5 horas. La  
mezcla de reacción se vierte entonces en agua fría y se ex-  
tracta con acetato de etilo. La concentración, seguido por  
15. cromatografía en columna de gel de sílice empleando acetato  
de etilo-ciclohexano (3:1) como eluente, proporciona 916 mg  
(61,3 %) del producto deseado como un aceite incoloro.

20. Espectro de absorción IR (película líquida): 3360, 2920,  
2850, 2700 - 2300, 1710, 1410, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,90 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,65 (22H, multiplete)<sub>ppm</sub>,  
3,48 - 4,25 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,5 - 5,0 (4H, pico amplio),  
5,25 - 4,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;

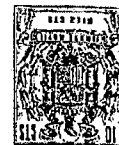
25.

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_5$  C, 66,63,  
H, 10,01 %, Encontrado C, 66,81, H, 10,2 %.

#### EJEMPLO 21

Preparación de 13,14-dihidro-16(R)-metil-prostaglandina- $\text{F}_{2\alpha}$

30. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 19, se tra-  
tan 2,85 g de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropira-



niloxi-16(R)-metil-prost-cis-5-enóico (preparado como se describe en el ejemplo 6), se elabora la mezcla de reacción y el producto en bruto se purifica sometándolo a cromatografía en columna, para dar 1,22 g (62,2 %) del producto deseado como un aceite incoloro.

5.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3350, 2925, 2850, 2700 - 2350, 1710, 1410, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

10.  $\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 2,65 (23H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,50 - 4,28 (3H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,4 - 4,9 (4H, pico amplio), 5,25 - 5,60 (2H, multiplete);

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_5$  C, 68,07, H, 10,3 %, Encontrado C, 67,88, H 10,51 %.

EJEMPLO 22

15. Preparación de 13,14-dihidro-16,16-dimetil-prostaglandina- $\text{F}_2\alpha$

El producto deseado, 897 mg (68,7 %), como un aceite, se obtiene a partir de 1,88 g de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ -15 $\alpha$ -ditetrahidropirani-16,16-dimetil-prost-cis-enóico (preparado como se describe en el ejemplo 7) siguiendo el procedimiento del ejemplo 19, con las mismas condiciones de reacción, elaboración y cromatografía en columna.

20.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3370, 2930, 2855, 2700 - 2400, 1710, 1450, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;

25.

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,75 - 1,05 (9H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 2,6 (22H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,50 - 4,30 (3H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,3 - 4,8 (4H, pico amplio), 5,25 - 5,58 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_5$  C, 68,71,

30.

H, 10,49 % Encontrado C, 68,94, H, 10,72 %.



EJEMPLO 23

Preparación de 13,14-dihidro-17(3)-metilprostaglandina-

- Se disuelven 2,07 g de ácido  $9\alpha$ -hidroxi- $11\alpha$ ,  $15\alpha$ -ditetrahidropirani-oxi-17(3)-metil-prost-cis-5-enóico
5. (preparado como se describe en el ejemplo 9) en una mezcla de 41 ml de ácido clorhídrico 0,7N y 41 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agita a 25 - 30°C durante 2 horas. Se vierte entonces en 250 ml de agua fría y se extracta con acetato de etilo. El extracto se lava con agua,
10. se seca, se concentra y el residuo se somete a cromatografía en columna empleando 80 g de gel de sílice y acetato de etilo-ciclohexano (3:1) como eluente, para dar 881 mg (61,8 %) del producto deseado como un aceite incoloro. Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2940, 2855, 2700 - 2400, 1710 - 1440, 1380, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;
15. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  $\delta$ : 0,75 - 1,02 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05-2,65 (23H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,48 - 4,28 (3H, multiplete), 4,9 - 5,65 (6H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>;
20. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_5$  C, 68,07 H, 10,34 % Encontrado C, 68,31 H, 10,23 %.

EJEMPLO 24

Preparación de 13,14-dihidro-19(3)-metil-prostaglandina-

F<sub>2</sub>

25. A partir de 1,46 g de ácido  $9\alpha$ -hidroxi- $11\alpha$ ,  $15\alpha$ -ditetrahidropirani-oxi-19(3)-metil-prost-cis-5-enóico (preparado como se describe en el ejemplo 11), se obtienen 674 mg (67 %) del producto deseado, como un aceite incoloro, mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 19.
30. Espectro de absorción IR (película líquida): 3300, 2935,



2850, 2700 - 2350, 1710, 1410, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,89 (6H, doblete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,65 (23H, multiplete):

3,50 - 4,30 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,7 - 5,2 (4H, pico am-

5. plio)<sub>ppm</sub>, 5,25 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_5$  C, 68,07,

H, 10,3 % Encontrado C, 67,93, H, 10,27 %.

#### EJEMPLO 25

Preparación de 13,14-dihidro-15( $\xi$ )-metil-prostaglandina- $\text{F}_2$

10. Se tratan 1,49 g de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\xi$ -ditetrahidropirani-  
loxi-15( $\xi$ )-metil-prost-cis-5-enóico (preparado como se describe en el ejemplo 12) y la mezcla de  
reacción se elabora del mismo modo que en el ejemplo 23.

15. El producto en bruto resultante se purifica sometándolo a  
cromatografía en columna de gel de sílice y eluyendo con  
acetato de etilo-ciclohexano (3:1). Se obtienen 577 mg  
(52,2 %) del producto deseado como un aceite incoloro.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3370, 2930,  
2850, 2700 - 2300, 1705, 1440, 1380, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;

20. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,88 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,6 (27H, multiplete)<sub>ppm</sub>,

3,75 - 4,25 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,6 - 5,1 (4H, pico am-  
plio)<sub>ppm</sub>;

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_5$  C, 68,07,

25. H, 10,34 % Encontrado C, 68,25 H, 10,39 %.

#### EJEMPLO 26

Preparación de 3( $\xi$ ),16( $\xi$ )-dimetil-13,14-dihidro-  
prostaglandina- $\text{F}_2$

30. A partir de 1,79 g de ácido 3( $\xi$ ),16( $\xi$ )-dimetil-  
9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropirani-  
loxi-prost-cis-5-



- enólico (preparado como se describe en el ejemplo 13) se obtienen 766 mg (62,5 %) del producto deseado como un aceite incoloro, con las mismas condiciones de reacción, procedimiento de elaboración y purificación del producto que en el ejemplo 23.
5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3370, 2940, 286 2860, 2700 - 2350, 1710, 1380, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,7 - 1,05 (9H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 2,7 (22H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,5 - 4,30 (3H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,4 - 5,1 (4H, pico amplio) $_{\text{ppm}}$ , 5,28 - 5,65 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;
10. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_5$  C, 68,71 H, 10,49 % Encontrado C, 68,84 H, 10,32 %.

EJEMPLO 27

15. Preparación de 13,14-dihidro-15(1),16(R)-dimetil-prostaglandina- $\text{F}_{2\alpha}$
- Se tratan 1,03 g de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\beta$ -ditetrahidropirraniloxi-15(1),16(R)-dimetil-prost-cis-5-enólico (preparado como se describe en el ejemplo 14, se elabora la mezcla de reacción y el producto se purifica por cromatografía en columna según el procedimiento del ejemplo 23. El producto deseado se obtiene como un aceite incoloro en un rendimiento de 452 mg (63,1 %).
20. Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2945, 2860, 2700 - 2300, 1710, 1440, 1410, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;
25. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 2,65 (26H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,70 - 4,30 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;  
4,3 - 4,8 (4H, pico amplio) $_{\text{ppm}}$ , 5,25 - 5,60 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;
30. análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_5$  C, 68,71



H, 10,49 % Encontrado C, 68,55, H, 10,58 %.

EJEMPLO 28

Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-4( $\xi$ )-fenil-pentil)-4 $\alpha$ -hidroxi-ciclopentan-1 $\alpha$ -ol  
5. [ $\delta$  16( $\xi$ )-fenil- $\omega$ -trinor-13,14-dihidro-prostaglandina-F<sub>2</sub>]

Se disuelven 2,44 g del producto del ejemplo 15 en 70 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (20:10:3), y la mezcla de reacción se agita a 40-45°C durante 1,5 horas. Se vierte entonces en aproximadamente 10. 350 ml de agua fría y se extrae con acetato de etilo. El lavado con agua, secado, concentración in vacuo y finalmente cromatografía en columna de gel de sílice del producto con acetato de etilo-ciclohexano como eluyente, proporciona 1,17 g (68,6 %) del producto deseado, como un aceite.

15. Espectro de absorción IR (película líquida): 3350, 3030, 2920, 2700 - 2300, 1705, 1600, 1490, 1445, 1240 cm<sup>-1</sup>;  
Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 1,0 - 3,0 (20H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,45 - 4,25 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,8 - 5,7 (6H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>,  
20. 7,0 - 7,5 (5H, multiplete);

Análisis elemental: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> C, 70,74  
H, 8,78 % Encontrado C, 70,61, H, 8,86 %.

EJEMPLO 29

Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclohexil-pentil)-4 $\alpha$ -hidroxi-ciclopentan-1 $\alpha$ -ol  
25. [ $\delta$  16( $\xi$ )-ciclohexil- $\omega$ -trinor-13,14-dihidroprostaglandina-F<sub>2</sub>]

A partir de 2,09 g del producto del ejemplo 16, se obtienen 934 mg (63,7 %) del producto deseado, como un 30. aceite incoloro, utilizando las mismas soluciones de reac-



ción, elaboración de la mezcla de reacción y purificación del producto que en el ejemplo 28.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3360, 2930, 2700 - 2300, 1710, 1440, 1380, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;

5. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,55 - 1,05 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,7 (28H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 4,30 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,6 - 5,2 (4H, pico amplio)<sub>ppm</sub>, 5,25 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;  
Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5$  C, 69,66 H, 10,17 % Encontrado C, 69,43 H, 10,36 %.
- 10.

EJEMPLO 30

Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-4 $\beta$ -ciclopentil-butil)-4 $\alpha$ -hidroxi-ciclopentan-1 $\alpha$ -ol [6 16( $\beta$ )-cicloentil- $\omega$ -tetranor-13,14-dihidro-prostaglandina-E<sub>2</sub>]

15.

Se tratan 2,16 g del producto del ejemplo 17, se elabora la mezcla de reacción y se somete el producto a una purificación cromatográfica como se describe en el ejemplo 28, para obtener 996 mg (67,1 %) del producto deseado, como un aceite incoloro.

20.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2925, 2700 - 2300, 1710, 1410, 1360, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno);

- $\delta$ : 1,0 - 2,65 (27H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 4,30 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,4 - 4,9 (4H, pico amplio)<sub>ppm</sub>, 5,25 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
- 25.

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5$  C, 68,44 H, 9,85; Encontrado C, 68,21 H, 9,73 %.

EJEMPLO 31

30. Preparación de 13,14-dihidro- $\omega$ -bis-homo-prostaglandina-E<sub>2</sub>



- A una solución de 6,28 g del producto del ejemplo 4 en 200 ml de éter dietílico a 0°C, se añade una solución de ácido crómico (7,9 g de trióxido crómico, 38,6 g de sulfato de manganeso, 8,9 ml de ácido sulfúrico concentrado, en 190 ml de agua) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 2 horas a 0 - 5°C. A la mezcla de reacción se añaden otros 200 ml de éter dietílico y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae tres veces con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se lavan totalmente con agua hasta que no se observa ya más coloración de los lavados. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se separa el éter dietílico por destilación in vacuo y el producto en bruto resultante, es decir el ácido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropirani- $\omega$ -bis-homoprost-cis-5-enóico, se disuelve en 125 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahydrofurano (20:10:3) y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 3 horas. Se vierte entonces en unos 600 ml de agua fría y se extrae con acetato de etilo. El secado, evaporación del disolvente in vacuo, seguido por la purificación cromatográfica en columna del producto, empleando 180 g de gel de sílice y acetato de etilo-ciclohexano (1:1) como eluyente, proporciona 2,33 g (53,7 %) del producto deseado como un aceite incoloro.
- Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2925, 2855, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1245, 1160, 1055  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,90 (3H, triplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 2,95 (28H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ,  
3,50 - 3,85 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,9 - 4,4 (4H, pico amplio y multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 5,25 - 5,60 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;
- Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_5$  C, 69,07

H, 10,01 % Encontrado C, 58,89 H, 10,26 %.



EJEMPLO 32

Preparación de 13,14-dihidro- $\omega$ -nor-prostaglandina-E<sub>2</sub>

- Se disuelven 5,30 g del producto del ejemplo 5
5. en 180 ml de éter dietílico y se añade a 0°C una solución de ácido crómico (7,6 g de trióxido crómico, 37,2 g de sulfato de manganeso, 8,6 ml de ácido sulfúrico concentrado y 180 ml de agua) y la mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 3 horas. Se añade entonces éter dietílico y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae de nuevo con éter dietílico y las capas etéreas combinadas se lavan con agua, se secan y se concentran in vacuo para proporcionar el ácido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropiraniloxi- $\omega$ -nor-prost-cis-5-enóico en bruto. La masa resultante se disuelve
10. en 105 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahydrofurano (20:10:3) y se agita a 38-42°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en 500 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. El lavado de la capa de acetato de etilo, secado y concentración in vacuo, seguido por cromatografía en columna de gel de sílice (160 g de gel de sílice; eluente: acetato de etilo-ciclohexano (1:1)) proporciona 1,78 g (50,5 %) del producto deseado, como un aceite incoloro.
15. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1455, 1380, 1245, 1160, 1080, 1055 cm<sup>-1</sup>;
20. Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,89 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,9 (22H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,85 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,0 - 4,5 (4H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,28 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
25. Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,89 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,9 (22H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,85 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,0 - 4,5 (4H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,28 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
30. Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,89 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,9 (22H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,85 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,0 - 4,5 (4H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,28 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;



Análisis elemental: Calculado para  $C_{19}H_{32}O_5$  C, 67,03  
H, 9,47 % Encontrado C, 67,21 H, 9,65 %.

EJEMPLO 33

Preparación de 13,14-dihidro-16(R)-metil-prostaglandina-E<sub>2</sub>

5. A partir de 7,33 g del producto del ejemplo 6, y siguiendo el procedimiento del ejemplo 31, se obtienen 2,42 g (48,3 %) del producto del título, en forma de un aceite incoloro.
- Espectro de absorción IR (película líquida); 3400, 2920, 2700 - 2300, 1735, 1705, 1450, 1240, 1165, 1075  $cm^{-1}$ ;
10. Espectro RMN (en  $CDCl_3$ , TMS como standard interno);  
 $\delta$  : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (23H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,85 (1H, multiplete), 4,0 - 4,35 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,4 - 4,9 (3H, pico amplio), 5,25 - 5,55 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
15. Análisis elemental: Calculado para  $C_{21}H_{36}O_5$  C, 68,44  
H, 9,85 % Encontrado C, 68,61 H, 9,72 %.

EJEMPLO 34

Preparación de 13,14-dihidro-16,16-dimetil-prostaglandina-

20. E<sub>2</sub>

- Se disuelven 4,47 g del producto del ejemplo 7 en 140 ml de éter dietílico y se añade a 0°C una solución de ácido crómico (5,5 g de trióxido crómico, 27 g de sulfato de manganeso, 6,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 133 ml de agua) y la mezcla de reacción se agita enfriando con hielo durante 3 horas. Se añade más éter dietílico a la mezcla de reacción como en el ejemplo 31, la capa orgánica se separa y se lava sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado al 50 % tras lo cual se seca y concentra
25. in vacuo. El residuo tras la evaporación, es decir el ácido
- 30.



- 9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -ditetrahidropiramiloxi-16,16-dimetil-prost-cis-5-en $\acute{o}$ ico, se disuelve en 85 ml de una mezcla de  $\acute{a}$ cido ac $\acute{e}$ tico, agua y tetrahidrofurano (20:10:3), se agita la soluci $\acute{o}$ n a unos 40 $^{\circ}$ C durante 2,5 horas, se vierte en
5. agua fr $\acute{i}$ a y se extracta con acetato de etilo. El lavado con agua, secado, concentraci $\acute{o}$ n y purificaci $\acute{o}$ n del producto por cromatograf $\acute{i}$ a en columna de gel de s $\acute{i}$ lice, proporciona 1,43 g (46,5 %) del compuesto del t $\acute{i}$ tulo, como un aceite. Espectro de absorci $\acute{o}$ n IR (pel $\acute{i}$ cula l $\acute{i}$ quida): 3380, 2925, 2855, 1740, 1710, 1240, 1160  $\text{cm}^{-1}$ ;
10. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 - 1,05 (9H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 2,95 (22H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,50 - 3,85 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,0 - 4,5 (4H, pico amplio y multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 5,25 - 5,58 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;
15. An $\acute{a}$ lisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_5$  C, 69,07 H, 10,01 % Encontrado C, 69,26 H, 10,22 %.
- EJEMPLO 35
- Preparaci $\acute{o}$ n de 13,14-dihidro-16( $\zeta$ )-etil-prostaglandina-E $_2$
20. A partir de 3,71 g del producto del ejemplo 8, y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31, se obtienen 1,29 g (50,3 %) del compuesto del t $\acute{i}$ tulo, como un aceite incoloro.
- Espectro de absorci $\acute{o}$ n IR (pel $\acute{i}$ cula l $\acute{i}$ quida): 3400, 2930, 2855, 2700 - 2350, 1735, 1705, 1455, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;
25. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,90 - 1,05 (6H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 2,95 (25H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,50 - 3,80 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,0 - 4,35 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,4 - 5,0 (3H, pico amplio) $_{\text{ppm}}$ , 5,25 - 5,60 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;
- 30.



Análisis elemental: Calculado para  $C_{22}H_{38}O_5$  C, 69,07  
H, 10,01 % Encontrado C, 69,21 H, 9,88 %.

EJEMPLO 36

Preparación de 13,14-dihidro-17( $\zeta$ )-metil-prostaglandina-E<sub>2</sub>.

5. A partir de 4,68 g del producto del ejemplo 9, y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31, se obtiene el compuesto del título como un aceite incoloro, en un rendimiento de 1,44 g (45 %).
- Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2925, 2850, 2700-2300, 1740, 1710, 1380, 1240  $cm^{-1}$ ;
10. Espectro RMN (en  $CDCl_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,9 (23H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,82 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,0 - 4,32 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,5 - 5,2 (3H, pico amplio)<sub>ppm</sub>, 5,28 - 5,58 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
15. Análisis elemental: Calculado para  $C_{21}H_{36}O_5$  C, 68,44  
H, 9,85 % Encontrado C, 68,59 H, 10,06 %.

EJEMPLO 37

Preparación de 13,14-dihidro-15( $\zeta$ )-metil-prostaglandina-E<sub>2</sub>

20. A partir de 3,64 g del producto del ejemplo 12, y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31 y la purificación del producto por cromatografía en columna, se obtienen 1,28 g (51,4 %) del compuesto del título, como un aceite incoloro.
25. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2855, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1380, 1240, 1160  $cm^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $CDCl_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,88 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (27H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,9 - 4,5 (4H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,25 - 5,55 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
- 30.



Análisis elemental: Calculado para  $C_{21}H_{36}O_5$  C, 68,44  
H, 9,85 % Encontrado C, 68,58 H, 9,99 %.

EJEMPLO 38

Preparación de 3(ξ)16(ζ)-dimetil-13,14-dihidro-prostaglan-  
dina- $\bar{E}_2$

5. Se disuelven 3,13 g del producto del ejemplo 13 en 100 ml de éter dietílico y se añade a 0°C una solución de ácido crómico (3,4 g de trióxido crómico, 19,4 g de sulfato de manganeso, 4,4 ml de ácido sulfúrico concentrado y 95 ml de agua) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a 0 - 3°C, durante 3 horas. El producto en bruto obtenido por extracción con éter dietílico, es decir, el ácido 3(ξ), 16(ζ)-dimetil-9-oxo-11α,15α-ditetrahidropirani-oxi-prost-cis-5-enóico, se disuelve entonces en 60 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (20:10:3) y la mezcla de reacción se agita a 40 - 45°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se vierte la mezcla de reacción en agua fría, se extrae con acetato de etilo y el producto en bruto se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (eluente, ciclohexano-acetato de etilo (1:1)) para dar 1,006 g (46,4 %) del compuesto del título, como un aceite. Espectro de absorción IR (película líquida): 3370, 2925, 2850, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1455, 1240  $cm^{-1}$ ; Espectro RMN (en  $CDCl_3$ , TMS como standard interno):
10.  $\delta$ : 0,75 - 1,05 (9H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (22H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,85 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,95 - 4,25 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,1 - 5,6 (5H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>;
15. Análisis elemental: Calculado para  $C_{22}H_{38}O_5$  C, 69,07  
H, 10,01 % Encontrado C, 69,24 H, 10,18 %.
- 20.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 39

Preparación de 13,14-dihidro-15(ξ),16(R)-dimetil-prostaglandina-E<sub>2</sub>

5. A partir de 2,98 g del producto del ejemplo 14, y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31, se obtienen 1,07 g (50,6 %) del producto deseado como un aceite incoloro.
- Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2920, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1380, 1245, 1160 cm<sup>-1</sup>;
10. Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
δ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (26H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,9 - 4,6 (4H, pico simple y multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,25 - 5,55 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
- Análisis elemental: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> C, 69,07  
15. H, 10,01 % Encontrado C, 68,94 H, 10,27 %.

EJEMPLO 40

Preparación de 2α-(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3β-(3ξ-hidroxi-4(ξ)-fenil-pentil)-4α-hidroxi-ciclopentanona /6  
16(ξ)-fenil-ω-trinor-13,14-dihidroprostaglandina-E<sub>2</sub>/7.

20. A una solución fría de 4,45 g del producto del ejemplo 15 en 140 ml de éter dietílico, se añade una solución de ácido crómico (5,5 g de trióxido crómico, 27 g de sulfato de manganeso, 6,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 135 ml de agua) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a 0-3°C durante 2,5 horas.
- 25.

- La capa de éter se separa después de completarse la reacción, y la capa acuosa se extrae con éter dietílico. Las soluciones etéreas combinadas se lavan totalmente con agua, se secan y evaporan in vacuo. El producto en bruto así obtenido, es decir 2α-(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3β-
- 30.



- (3  $\xi$ -tetrahidropirani-oxi)-4( $\zeta$ )-fenil-pentil)-4  $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-ciclopentanona, se disuelve en 85 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (20:10:3) y la mezcla se agita a unos 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en unos 350 ml de agua fría, se extracta tres veces con acetato de etilo y los extractos se lavan sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado al 50 %. El secado, evaporación seguido por cromatografía en columna del producto en bruto (130 g de gel de sílice; eluyente: acetato de etilo-ciclohexano (1:1)) proporciona 1,39 g (44,9 %) del compuesto del título.
- Espectro de absorción IR (película líquida): 3360, 2920, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1600, 1445, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):
5.  $\delta$ : 1,0 - 2,95 (20H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,45 - 3,80 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,85 - 4,2 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 5,20 - 5,55 (2H, multiplete), 5,6 - 6,2 (3H, pico amplio) $_{\text{ppm}}$ , 7,0 - 7,4 (5H);
10. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$  C, 71,10 H, 8,30 % Encontrado C, 70,96 H, 8,37 %.
20. EJEMPLO 41
- Preparación de 2  $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3  $\beta$ -(3  $\xi$ -hidroxi-4( $\zeta$ )-ciclohexil-pentil)-4  $\alpha$ -hidroxi-ciclopentanona
- $\Delta^6$  16( $\xi$ )-ciclohexil- $\omega$ -trinor-13,14-dihidro-prostaglandina- $E_2$ .
25. A partir de 5,50 g del producto del ejemplo 16, y siguiendo el procedimiento del ejemplo 40, se obtienen 2,04 g (53,1 %) del compuesto del título.
- Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2925, 2700-2300, 1740, 1710, 1380, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;
30. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):



$\delta$  : 0,55 - 1,05 (3H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (28H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,85 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,0 - 4,3 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,5 - 5,1 (3H, pico amplio)<sub>ppm</sub>, 5,28 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>;

5. Análisis elemental: Calculado para  $C_{23}H_{38}O_5$  C, 70,01 H, 9,71 % Encontrado C, 70,13 H, 9,65 %.

EJEMPLO 42

10. Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-4-( $\xi$ )-ciclopentil-butil)-4 $\alpha$ -hidroxi-ciclopentanonona [6 16( $\xi$ )-ciclopentil- $\omega$ -tetranor-13,14-dihidroprostaglandina-E<sub>2</sub>]

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 40, pero a partir de 3,84 g del producto del ejemplo 17, se obtienen 1,32 g (50,6 %) del compuesto del título, como un aceite incoloro.

- 15.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2855, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1380, 1240, 1160  $cm^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $CDCl_3$ , TMS como standard interno):

20.  $\delta$  : 1,05 - 2,95 (27H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,82 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,0 - 4,3 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 5,1 - 5,6 (5H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>;

Análisis elemental: Calculado para  $C_{21}H_{34}O_5$  C, 68,82 H, 9,35 % Encontrado C, 68,67 H, 9,22 %.

EJEMPLO 43

25. Preparación de 13,14-dihidro- $\omega$ -nor-prostaglandina-A<sub>2</sub>

Se disuelven 680 mg de 13,14-dihidro- $\omega$ -nor-prostaglandina E<sub>2</sub> (preparada como se describe en el ejemplo 32) en 45 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 1N 1:1) y la solución se agita a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en agua fría, se ex-

- 30.



- tracta con acetato de etilo y el extracto se lava sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico, se seca y se concentra. El residuo así obtenido se somete a cromatografía en columna empleando 30 g de gel de sílice y ciclohexano-acetato de etilo (1:1) como eluente, para dar 378 mg (58,7 %) del compuesto del título como un aceite.

- Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2850, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1590, 1450, 1380, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;
10. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,91 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,9 (26H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,82 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,4 - 5,2 (2H, pico amplio)<sub>ppm</sub>, 6,08 - 6,20 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 7,54 - 7,68 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
15. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$  C, 70,77 H, 9,38 % Encontrado C, 70,89 H, 9,21 %.

#### EJEMPLO 44

#### Preparación de 13,14-dihidro-16(R)-metil-prostaglandina-A<sub>2</sub>

- El tratamiento similar de 753 mg de 13,14-dihidro-16-(R)-metil-prostaglandina-E<sub>2</sub> (preparada como se describe en el ejemplo 33) por el procedimiento del ejemplo 43, proporciona 490 mg (61,5 %) del compuesto del título, como un aceite.

- Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2925, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1585, 1455, 1380, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;
25. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (21H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,82 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,9 - 5,6 (4H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>, 6,06 - 6,18 (1H, multiplete), 7,52 - 7,66 (1H, multiplete);
- 30.



Análisis elemental: Calculado para  $C_{21}H_{34}O_4$  C, 71,96  
H, 9,78 % Encontrado C, 71,78 H, 9,55 %.

EJEMPLO 45

Preparación de 13,14-dihidro-16,16-dimetil-prostaglandina-

5. A<sub>2</sub>

Se disuelven 520 mg de 13,14-dihidro-16,16-dimetil-prostaglandina-E<sub>2</sub> (preparada como se describe en el ejemplo 34, en 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 1N (1:1) y la solución se agita a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrae entonces con acetato de etilo después de la separación parcial del disolvente por concentración in vacuo, lavado con agua, secado y concentrado. La purificación cromatográfica en columna del residuo, como se describe en el ejemplo 43, proporciona 278 mg (56,2 %) del compuesto del título, como un aceite incoloro;

Espectro de absorción IR (película líquida): 3420, 2930, 2700 - 2350, 1740, 1710, 1590, 1450, 1380, 1245  $cm^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $CDCl_3$ , TMS como standard interno):

20.  $\delta$ : 0,75 - 1,05 (-H, multiplete)<sub>ppm</sub>; 1,05 - 2,95 (20H, multiplete)<sub>ppm</sub>; 3,50 - 3,80 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>; 4,3 - 4,8 (2H, pico amplio)<sub>ppm</sub>; 5,28 - 5,60 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>; 6,08 - 6,21 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>; 7,54 - 7,68 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>;

25. Análisis elemental: Calculado para  $C_{22}H_{36}O_4$  C, 72,49  
H, 9,96 % Encontrado C, 72,65 H, 10,21 %.

EJEMPLO 46

Preparación de 13,14-dihidro-15( $\xi$ )-metil-prostaglandina-A<sub>2</sub>

30. 515 mg de 13,14-dihidro-15( $\xi$ )-metil-prostaglandina-E<sub>2</sub>, se someten a la transformación y elaboración del



ejemplo 43, (preparada como se describe en el ejemplo 37) para dar 281 mg (57,4 %) del compuesto del título, como un aceite incoloro.

5. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2855, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1590, 1455, 1245, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):
- $\delta$ : 0,91 (3H, triplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,9 (25H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,6 - 5,2 (2H, pico amplio)<sub>ppm</sub>, 5,25 - 5,55 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 6,10 - 6,22 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 7,56 - 7,70 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
10. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$  C, 71,96 H, 9,78 % Encontrado C, 70,84 H, 9,93 %.

EJEMPLO 47

15. Preparación de 13,14-dihidro-3( $\xi$ ),16( $\xi$ )-dimetil-prostaglandina-A<sub>2</sub>

286 g de 13,14-dihidro-3( $\xi$ ),16( $\xi$ )-dimetil-prostaglandina-E<sub>2</sub> (preparada como se describe en el ejemplo 38) proporcionan, después del mismo tratamiento descrito en el ejemplo 45, 141 mg (51,7 %) del compuesto del título, como un aceite.

20. Espectro de absorción IR (película líquida): 3380, 2930, 2855, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1585, 1245 - 1150  $\text{cm}^{-1}$ ;
- Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):
- $\delta$ : 0,75 - 1,05 (9H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (20H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 3,50 - 3,82 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,8 - 5,6 (4H, pico amplio y multiplete)<sub>ppm</sub>, 6,10 - 6,22 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 7,55 - 7,70 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>;
25. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4$  C, 72,49 H, 9,96 % Encontrado C, 72,74 H, 10,17 %.

30. EJEMPLO 48



Preparación de 13,14-dihidro-15(ξ),16(R)-dimetil-prosta-  
glandina-A<sub>2</sub>

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 43 pero a partir de 420 mg de 13,14-dihidro-15( ),16(R)-dimetil-prostaglandina-E<sub>2</sub> (preparada como se describe en el ejemplo 39), se obtienen 219 mg (50,3 %) del compuesto del título, como un aceite.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930, 2855, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1590, 1455, 1380, 1240 cm<sup>-1</sup>;

10. Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):  
δ : 0,75 - 1,05 (6H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 1,05 - 2,95 (24H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 4,3 - 4,8 (2H, pico amplio)<sub>ppm</sub>, 5,26 - 5,56 (2H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 6,08 - 6,20 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>, 7,54 - 7,68 (1H, multiplete)<sub>ppm</sub>;

15. Análisis elemental: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> C, 72,49 H, 9,96 % Encontrado C, 72,26 H, 9,75 %.

EJEMPLO 49

Preparación de 2α-(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3β-(3ξ -  
hidroxi-4(ξ)-fenil-pentil)-ciclopent-4-en-1-ona /δ 16(ξ)-  
fenil-ω-trinor-13,14-dihidroprostaglandina-A<sub>2</sub> 7

20. Se disuelven 511 mg del producto del ejemplo 40 en 60 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 1N (1:1) y la solución se agita a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en agua fría, se extracta con acetato de etilo, se lava bien con agua y se seca. Después de la concentración del residuo y de la cromatografía en columna del producto empleando como eluente acetato de etilo-ciclohexano (1:4), se obtienen 277 mg (56,8%) del compuesto del título, como un aceite.

30. Espectro de absorción IR (película líquida): 3370, 2920,



2700 - 2300, 1735, 1705, 1600, 1590, 1445, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 1,1 - 3,0 (18H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,6 - 3,95 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,8 - 5,3 (2H, pico amplio) $_{\text{ppm}}$ , 5,25 - 5,55

5. (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 6,10 - 6,28 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 7,1 - 7,4 (5H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 7,43 - 7,55 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;  
análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  C, 74,56;  
H, 8,16 % Encontrado C, 74,77; H, 8,29 %.

#### EJEMPLO 50

10. Preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)- $3\beta$ -( $3\alpha$ -hidroxi-4( $\zeta$ )-ciclohexil-pentil)-ciclopent-4-en-1-ona  
 $\delta$  16( $\xi$ )-ciclohexil- $\omega$ -trienor-13,14-dihidroprostoglandina- $A_2$

- Se tratan del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 43, 665 mg del producto del ejemplo 41. tras lo cual se elabora la mezcla de reacción y se purifica el producto en bruto, para dar 346 mg (54,5 %) del compuesto del título como un aceite.

15. Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2925, 2850, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1590, 1450, 1380, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;

20. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,55 - 1,0 (3H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 1,05 - 2,95 (26H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,50 - 3,80 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,1 - 4,8 (2H, pico amplio) $_{\text{ppm}}$ , 5,27 - 5,58 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 6,10 - 6,22 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 7,55 - 7,70 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;

25. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  C, 73,36,  
H, 9,64 % Encontrado C, 73,21, H, 9,50 %.

#### EJEMPLO 51

- Preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)- $3\beta$ -( $3\alpha$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-butil)-ciclopent-4-en-1-ona  
30.  $\delta$  16( $\xi$ )-ciclopentil- $\omega$ -tetranor-13,14-dihidroprostoglandina- $A_2$



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 43, 485 mg del producto del ejemplo 42 proporcionan 271 mg (58,7 %) del compuesto del título como un aceite.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2930,

5. 2855, 2700 - 2300, 1740, 1710, 1455, 1380, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

: 1,05 - 2,95 (25H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 3,48 - 3,82 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 4,8 - 5,3 (2H, pico amplio) $_{\text{ppm}}$ , 5,25 - 5,60 (2H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ , 6,10 - 6,22 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ,

10. 7,50 - 7,65 (1H, multiplete) $_{\text{ppm}}$ ;

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  C, 72,38

H, 9,26 % Encontrado C, 72,16 H, 9,13 %.

#### EJEMPLO 52

Preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxi-héx-cis-2-enil)- $3\beta$ -(3- $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-pentil)-ciclopentan- $1\alpha$ , $4\alpha$ -diol  
15.  $\delta$  16( $\xi$ )-ciclopentil- $\omega$ -trínor-13,14-dihidroprostaglandina- $F_{2\alpha}$

Se disuelven 780 mg de  $2\alpha$ -(6-carboxi-héx-cis-2-enil)- $3\beta$ -(3- $\xi$ -tetrahidropirani-  
20.  $4\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-pentil)-  
4 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-ciclopentan- $1\alpha$ -ol (preparado como se describe en el ejemplo 18) en una mezcla de 6 ml de tetra-  
hidrofurano, 5,4 ml de agua y 0,71 ml de ácido clorhídrico y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2,5  
25. horas. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se extracta con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra in vacuo y se purifica finalmente por cromato-  
grafía en columna, sobre gel de sílice, empleando como eluen-  
te acetato de etilo y ciclohexano, para dar 318 mg (59 %)  
30. del compuesto del título como un aceite.



Espectro de absorción IR (película líquida): 3350, 2950, 2860, 2700 - 2300, 1710, 1440, 1250, 1060  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

5.  $\delta$ : 0,75 ~ 0,96 (3H, doblete), 3,53 ~ 3,80 (1H, multiplete), 3,87 ~ 4,07 (1H, multiplete), 4,07 ~ 4,26 (1H, multiplete), 4,50 ~ 4,90 (4H, singlete amplio), 5,30 ~ 5,60 (2H, multiplete).

### EJEMPLO 53

10. Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\zeta$ )-ciclopentil-pentil)-4 $\alpha$ -hidroxi-ciclopentanona  
16( $\xi$ )-ciclopentil- $\omega$ -trior-13,14-dihidroprostaglandina-  
E<sub>2</sub>

15. Se disuelven 1,75 g del producto del ejemplo 18 en 50 ml de éter dietílico y se añade a 0°C una solución de ácido crómico (2,6 g de trióxido crómico, 12 g de sulfato de manganeso, 2,88 ml de ácido sulfúrico concentrado y 45 ml de agua) y la solución se agita a 0 - 5°C durante 3 horas. Se añade entonces éter dietílico, se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con éter dietílico.
20. Las capas etéreas combinadas se lavan con agua, se secan y se concentran in vacuo para producir 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\xi$ -tetrahidropirani-oxi-4( $\zeta$ )-ciclopentil-pentil)-4 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-ciclopentanona en bruto. El producto bruto se disuelve en 23 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (20:10:3) y la solución se agita a
25. 38 - 40°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en 150 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava, se seca y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre
30. gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo-ciclo-



hexano, para dar 568 mg (47 %) del compuesto del título, como un aceite.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2940, 2860, ~2300, 1730, 1705, 1460, 1405; 1380, 1250, 1180, 1080  $\text{cm}^{-1}$ ;

5.

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

$\delta$ : 0,70~0,96 (3H, doblete), 2,55~2,88 (1H, cuartete), 3,50~3,84 (1H, multiplete), 4,00~4,37 (1H, multiplete), 4,37~4,80 (3H, singlete amplio), 5,34~5,55 (2H, multiplete).

10.

#### EJEMPLO 54

Preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-pentil)-ciclopent-4-en-1-ona  
6 16( $\xi$ )-ciclopentil- $\omega$ -trinor-13,14-dihidroprostaglandina-A<sub>2</sub>

15.

Se disuelven 340 mg de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-hex-cis-2-enil)-3 $\beta$ -(3 $\xi$ -hidroxi-4( $\xi$ )-ciclopentil-pentil)-4 $\alpha$ -hidroxi-ciclopentanona [preparada como se describe en el ejemplo 53) en 25 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 1N (1:1) y la solución se agita a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en hielo-agua, se extracta con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra in vacuo. El residuo se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluente ciclohexano-acetato de etilo, para obtener 194 mg (60 %) del compuesto del título, como un aceite.

20.

25.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3420, 2950, 2860, ~2350, 1740, 1710, 1590, 1440, 1400, 1380, 1360,

30.



1080  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):

5.  $\delta$ : 0,75~0,95 (3H, doblete), 3,48~3,83 (1H, multiplete), 4,60~5,05 (2H, singlete amplio), 5,30~5,55 (2H, multiplete), 6,10~6,22 (1H, cuartete), 7,55~7,73 (1H, multiplete).

EJEMPLO 55

Preparación de éster metílico de 13,14-dihidro-16(R)-metil-prostaglandina- $\text{E}_2$ .

10. Se añade una solución etérea de diazometano, recientemente preparada, a 450 mg de 13,14-dihidro-16(R)-metil-prostaglandina- $\text{E}_2$  (véase ejemplo 33) hasta que no desaparece el color amarillo claro. Después de agitar a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 a 3 minutos, se descompone el exceso de diazometano con una solución etérea diluida de ácido acético y la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre 20 g de gel de sílice, empleando como eluente ciclohexano-acetato de etilo (6:4), para dar 349 mg de éster metílico puro de
- 15.
20. 13,14-dihidro-16(R)-metil-prostaglandina- $\text{E}_2$  como un aceite incoloro (rendimiento 75 %).

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2950, 2850, 1740, 1730, 1460 1440, 1380, 1320, 1250, 1200, 1185, 1080  $\text{cm}^{-1}$ ;

25. Espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , TMS como standard interno):  
 $\delta$ : 0,75 1,03 (6H, multiplete), 2,55 2,84 (1H, cuartete), 3,40 3,65 (1H, multiplete), 3,67 (3H, singlete), 4,05 4,30 (1H, multiplete), 5,30 5,54 (2H, multiplete).

EJEMPLO 56

30. Preparación de éster isobutílico de 13,14-dihidro-16(R)-



metilprostaglandina-E<sub>2</sub>

5. A partir de 370 mg de 13,14-dihidro-16(R)-metilprostaglandina-E<sub>2</sub> y de una solución etérea de diazoisobutano, recientemente preparada, se obtienen 291 mg (68 %) del correspondiente éster isobutilico, como un aceite, siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 55.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3420, 2960, 2850, 1740, 1480, 1385, 1250, 1160, 1080 cm<sup>-1</sup>;

Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):

10.  $\delta$ : 0,78 1,04 (12H, multiplete), 2,56 2,86 (1H, cuartete), 3,40 3,65 (1H, multiplete), 3,82 3,92 (2H, doblete), 4,05 4,30 (1H, multiplete), 5,30 5,60 (2H, multiplete).

EJEMPLO 57

Preparación de éster n-decílico de 13,14-dihidro-16(R)-metilprostaglandina-E<sub>2</sub>

15. A partir de 1,03 g de 13,14-dihidro-16(R)-metilprostaglandina-E<sub>2</sub> y de una solución etérea de diazo-n-decano recientemente preparada, se obtiene, en un rendimiento de 70 %, el correspondiente éster n-decílico en forma de un aceite, siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 55.

Espectro de absorción IR (película líquida): 3400, 2940 2840, 1730, 1460, 1380, 1310, 1240, 1160, 1080 cm<sup>-1</sup>;

Espectro RMN (en CDCl<sub>3</sub>, TMS como standard interno):

25.  $\delta$ : 0,75 1,02 (9H, multiplete), 2,55 2,84 (1H, cuartete), 3,40 3,60 (1H, multiplete), 3,96 4,23 (2H, triplete), 5,30 5,50 (2H, multiplete).

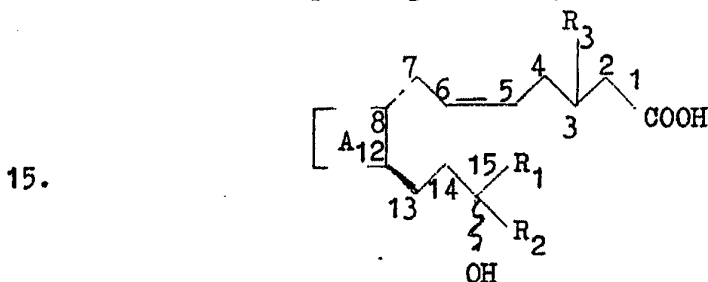
N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica,

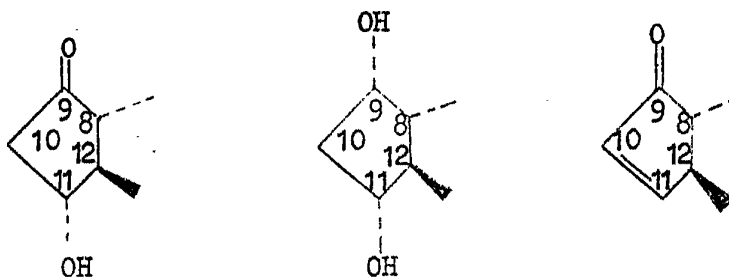


debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Japón con los nos. 94.972/72 de 21 de septiembre de 1.972 y 33.234/73 de 23 de marzo de 1.973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 13,14-DIHI-DRO-PROSTAGLANDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de 13,14-dihidro-prostaglandinas, de fórmula general:



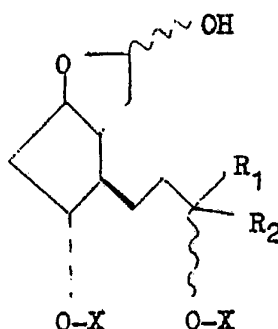
en la que A representa una agrupación de fórmula:



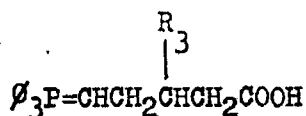
20. e: (i) R<sub>1</sub> representa un radical n-butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo insustituído, o uno de dichos radicales con 1, 2 ó 3 sustituyentes alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, propilo o butilo llevando un sustituyente fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo



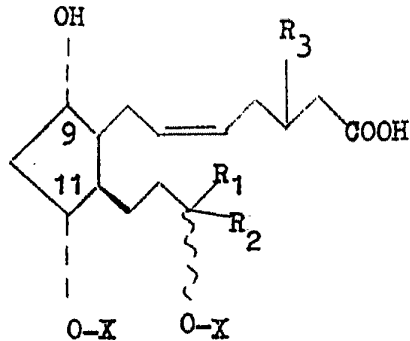
- de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, o (ii) R<sub>1</sub> representa un radical n-butilo, ó n-butilo ó n-pentilo llevando 1, 2 ó 3 sustituyentes alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, propilo o butilo llevando un sustituyente fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>3</sub> representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un derivado biciclo-octano de fórmula general:
- 5.
- 10.



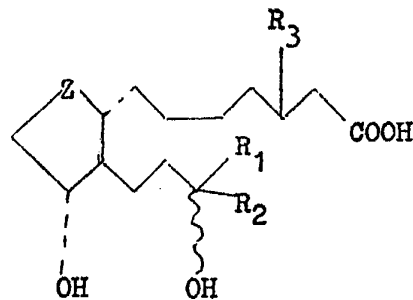
- en la que X representa un grupo 2-tetrahidropirranilo insustituído o sustituido por al menos un grupo alquilo, o un grupo tetrahydrofuranilo ó 1-etoxietilo, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, con un compuesto fosforánico de fórmula general:
- 15.




- en la que  $\phi$  representa el radical fenilo y R<sub>3</sub> se define como anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula general:
- 20.



5. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  se definen como anteriormente; convertir opcionalmente el radical  $9\alpha$ -hidroxi en un átomo de oxígeno; y convertir los grupos  $-OX$  del compuesto resultante en radicales hidroxilo, para obtener una 13,14-dihidroprostaglandina de fórmula general:



10. en la que  $Z$  representa  $D$   ó  $C=O$ , y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se definen como anteriormente; y, si se desea, convertir el anillo alicíclico PGE ( $Z$  representa  $C=O$ ) en el de un compuesto PGA; y, si se desea, convertir la dihidroprostaglandina resultante en una sal o en un derivado éster o alcohólico de la misma.

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción entre el compuesto biciclooctano y el compuesto fosforánico se efectúa en dimetil-



29 MAR. 1974

sulfóxido.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se emplean más de dos equivalentes moleculares del compuesto fosforánico por cada mol del reactante biciclo-octano.
5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el producto 13,14-dihidro-prostaglandina obtenido es distinto a un compuesto de la fórmula general especificada en la reivindicación 1, en la que el símbolo A representa el radical PEG, R<sub>1</sub> representa el radical n-pentilo y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan átomos de hidrógeno.
10. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende además la etapa de convertir el producto de 13,14-dihidro-prostaglandina, o un derivado éster o alcohólico del mismo,
15. en un clatrato de ciclodextrina.
- 6.- Procedimiento para la obtención de 13,14-dihidro-prostaglandinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
20. Esta Memoria consta de 84 hojas escritas a máquina por una sola cara.

29 MAR. 1974  
Madrid,

ONO PHARMACEUTICAL CO.LTD.

L. GOMEZ ACEBO Y ECHEA  
p. p. Firmado: L. Gecia Fernández