



en la que R significa hidrógeno, un equivalente a una base, especialmente un equivalente de metal ó un resto alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aralifático ó aromático, A significa etileno o etenileno, cada uno de los restos R_1 y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, R_3 significa un resto alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, y x significa un número entero de 0 a 2, sus derivados 1,2-dihidro o -dehidro.

Un resto alifático R ó R_3 significa preferentemente alquilo inferior, así como los símbolos R_1 y R_2 , por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo ó i-propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo ó -heptilo; alqueno inferior, por ejemplo, alilo ó metalilo; ó alquino inferior, por ejemplo, etinilo o propargilo.

La expresión "inferior" define en los restos mencionados más arriba, así como a continuación, restos orgánicos o compuestos con máximo 7, preferentemente 4, átomos de carbono.

El símbolo R_3 significa también restos de alquilo superiores, especialmente aquellos con 8 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, n- ó i-octilo, -nonilo, -decilo, -undecilo ó -dodecilo.

Los mencionados restos R y R_3 cicloalifáticos o cicloalifático-alifáticos son, preferentemente cicloalquilo, cicloalqueno ó (cicloalquil ó cicloalquenil)-alquilo inferior con 3 a 7 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo; ciclo-pent-1-enilo, ciclohex-1-enilo ó ciclohex-3-enilo; ciclo-propilmetilo, ciclobutilmetilo, 1- ó 2-ciclopentiletilo, ciclo-pent-3-enilmetilo ó ciclohex-1-enilmetilo.

426425



Los mencionados restos aralifáticos o aromáticos R_1 y R_2 son, preferentemente, restos monocíclicos, tales como fenil-alquilo inferior ó fenilo, que en el anillo aromático están insustituídos o sustituidos por uno o varios, especialmente uno o dos sustituyentes iguales o diferentes.

Tales sustituyentes son, por ejemplo, alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo ó -butilo; alcoxi inferior por ejemplo, metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi; alquilenio inferior-dioxi, por ejemplo, metilendioxi, 1,1- ó 1,2-etilendioxi; halógeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo o iodo; trifluormetilo; nitro o amino, tal como di-alquilo inferior amino, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino.

Los mencionados restos alifáticos, especialmente los grupos de alquilo inferior R_3 , pueden estar también sustituidos por uno de los grupos de alcoxi inferior arriba mencionados ó por un átomo de halógeno o el número máximo de átomos de halógeno. Tales restos son trifluormetilo, 2-(metoxi, etoxi, cloro, bromo ó iodo)-etilo, -propilo ó -butilo, 2,2-dicloro-etilo; -propilo ó -butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-(metoxi, etoxi, cloro ó bromo)-propilo ó -butilo, 4-(metoxi ó cloro)-butilo.

Los compuestos de la invención muestran valiosas propiedades similares a las prostaglandinas, especialmente los efectos contractores y antiasmáticos de la musculatura lisa. Estas propiedades farmacológicas se pueden demostrar bien in vitro o in vivo en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratones, ratas, cobayas o perros como objetos de ensayo, o en sus órganos aislados. Los ensayos in vitro se efectúan con ileum de cobaya en un baño orgánico estandarizado, por ejemplo, en solución sa-



lina fisiológica. Los compuestos de la invención contraen en las soluciones mencionadas el ileum mencionado hasta concentraciones de 10^{-8} molares. Como sustancias comparables positivas se emplea hidrocloreuro de histamina y prostaglandina-
5 E_1 . Los ensayos usuales comprenden también los ensayos de control para los efectos de medio y de tampón.

En los perros se determina el efecto antiasmático. Estos son por su naturaleza sensibles a los antígenos Ascaris. Los antígenos nebulizados producen después de su inhalación un síndrome similar al asma. Los compuestos de la invención se administran 30 - 60 minutos después de actuar el antígeno en forma intravenosa y la eficacia se determina mediante la variación de la frecuencia respiratoria y la resistencia a la corriente en las vías respiratorias.
10

Además, los efectos antifertilizantes se comprueban en las ratas o cobayas. Los compuestos de la invención se administran, por ejemplo, a cobayas preñadas, por ejemplo, en una dosis de 2,5 a 10 mg, una vez al quinto día de la preñez en forma subcutánea y su útero se comprueba al onceavo día respecto a la presencia de lugares de implantación y embriones supervivientes. También se pueden emplear dosis inferiores para la administración intravenosa u oral, o cantidades mayores para la administración oral, por ejemplo, a ratas espontáneamente hipertensivas. La presión sanguínea de estas últimas se vigila con los aparatos usuales y se reduce por la acción de los nuevos compuestos.
15
20
25

Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma enteral o parenteral, por ejemplo, por inhalación de soluciones acuosas nebulizadas, o en forma peroral, subcutánea, intramuscular, intravenosa o
30

426425



intrauterina dentro del margen de dosificación conocido para las prostaglandinas naturales. Según los resultados obtenidos de ensayos los nuevos compuestos son valiosos agentes antiasmáticos, hipotensivos y luteolíticos y abortivos, y se pueden emplear por lo tanto para el tratamiento o control de la hipertensión, especialmente de la fertilidad. Además, los productos del procedimiento se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos, especialmente farmacológicamente activos.

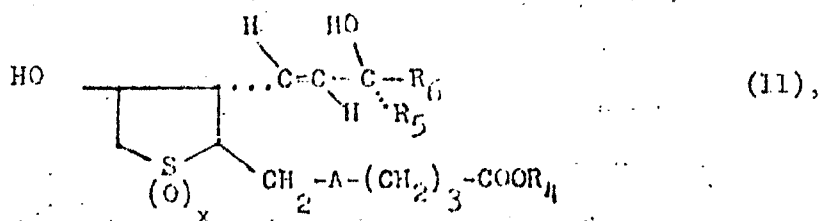
La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I en la que cada uno de los restos R y R_3 significa alquilo con un máximo de 12 átomos de carbono especialmente alquilo inferior, alqueno inferior, alquini-
lo inferior, (cicloalquil ó cicloalquenoil)- C_mH_{2m} , donde el anillo contiene 3 a 7 átomos de carbono y m representa un número entero de 0 a 4, ó $Ph-C_nH_{2n}$, donde Ph significa fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (alqueno inferior-dioxi)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (trifluorometil)-fenilo, (nitro)-fenilo ó (di-alquilo inferior-amino)-fenilo y n es un número entero de 1 a 4, R significa también hidrógeno, Ph , un metal alcalino o un equivalente de un metal alcalino-térreo, amonio, mono-, di- ó tri-alquilo inferior-amonio ó mono-, di- ó tri-(hidroxialquilo inferior)-amnio, y R_3 significa también (alcoxi inferior ó halógeno)-alquilo inferior, A significa etileno ó etenileno, R_1 y R_2 significan hidrógeno o alquilo inferior y x es 0 ó 2, a sus derivados 1,2-dihidro y 1,2-dehidro.

En especial refierese la invención a aquellos compuestos 3α , 4α - y 3β , 4β -dihidroxi de fórmula I, donde R significa hidrógeno, sodio, potasio, alquilo inferior ó



5 Ph'-C_nH_{2n}, donde n es un número entero de 1 a 4 y Ph' significa fenilo, tolilo, anisilo, fluorfenilo o clorofenilo, A significa etileno o cis-etenileno, cada uno de los restos R₁ y R₂ significa hidrógeno o alquilo inferior, R₃ significa alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior o cicloalquil-C_mH_{2m}, donde el anillo contiene 3 a 6 átomos de carbono y m representa un número entero de 0 a 4, ó Ph'-C_nH_{2n} y x es un número entero de 0 a 2.

10 Son de mencionar especialmente de estos nuevos compuestos aquellos de fórmula II



15 donde R₄ significa hidrógeno, sodio, potasio o alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, A significa etileno ó cis-etenileno, R₅ significa hidrógeno o metilo, R₆ significa n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo ó n-octilo ó 2-metil-2-n-(pentilo, hexilo ó heptilo), 2-, 3- ó 4-(ciclopropil, ciclopentil ó fenil)-etilo, -propilo ó -butilo, y x representa un número entero de 0 a 2.

20 Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II, donde R₄ significa hidrógeno, sodio ó potasio, A significa etileno o cis-etenileno, R₅ significa hidrógeno o metilo, x significa un número entero de 0 a 2 y R₆ significa n-pentilo, n-hexilo, 2-metil-2-n-hexilo ó 3-fenil-propilo.

25 Los compuestos de la presente invención se pue

426425



den obtener según métodos conocidos, por ejemplo, si
a) en un ácido γ - β - α -(3-oxo-3-hidrocarbipropil ó -1-propenil ó -1-propinil)-4-hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil γ -heptánico ó -hept-5-énico correspondiente, ó en sus derivados de
5 ácido o hidroxifuncionales, ó en sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos, el grupo oxo, en caso de ser bajo introducción de un resto hidrocarburo en el mismo átomo de carbono, se reduce al grupo hidroxil, y un derivado hidroxil obtenido se hidroliza en medios básicos o ácidos, o una amida ó nitrilo
10 de ácido obtenido en medios fuertemente básicos y, si se desea, los compuestos obtenidos, en los cuales x representa cero, se oxidan a aquellos en los cuales x significa uno ó dos, ó los ácidos obtenidos se transforman en sus ésteres ó sales, ó los ésteres o sales obtenidas se hidrolizan, ó los
15 derivados de hidrógeno obtenidos se hidrogenan hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno deseada.

Un derivado de ácido funcional, empleado en una de las reacciones arriba mencionadas es preferentemente una sal metálica o un éster, por ejemplo, uno de los ésteres
20 mencionados para los compuestos de fórmula I, ó especialmente el nitrilo. Un derivado hidroxil funcional es bien un éster o éter, por ejemplo, un éster de ácido alcano inferior, tal como el acetato o propionato, preferentemente sin embargo el 2-tetrahidropiraniéster.

25 La reducción según la reacción a) se efectúa preferentemente bien con hidruros sencillos o hidruros de metal ligero complejos, tal como borohidruros o metal alcalino-borohidruros ó zinc-borohidruros o metal alcalino-aluminio-hidruros, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, hidruro de
30 sodio-boro o hidruro de zinc-boro, hidruro de litio-tri-*t*-bu-



5 toxi-aluminio ó hidruro de litio-trietoxi-aluminio, ó según Meerwein-Ponndorf-Verley con aluminio-alcóxidos inferiores, por ejemplo, -etóxidos ó, preferentemente, -isopropóxido, especialmente en presencia de un alcohol inferior, tal como isopropanol y/o un dihalógeno-aluminio-alcóxido inferior, tal como dicloroaluminio-isopropóxido. La reducción se puede realizar también según la reacción de Grignard con un compuesto de R_2 - ó R_3 -metal, preferentemente con un haluro de $R_{2,3}$ -magnesio, tal como bromuro o ioduro ó con R_2 - ó R_3 -litio.

10 Los derivados de hidroxilo o carboxi se pueden hidrolizar en forma en sí conocida. Así se pueden hidrolizar, por ejemplo, los ésteres de ácido alcano inferior de los compuestos β -hidroxi, ó el amida, nitrilo ó un éster de alquilo inferior del ácido heptánico, con una base, por ejemplo, con hidróxidos de metal alcalino acuosos o carbonato de metal alcalino, ó un éter de un compuesto β -hidroxi con un ácido, por ejemplo, con un ácido mineral, tal como hidrácido halogenado o ácido sulfúrico. Los tetrahidrotiofenos obtenidos se pueden oxidar a sulfóxidos con agentes de oxidación convencionales suaves, por ejemplo, periodatos de metal alcalino, tal como periodato sódico. Las sulfonas correspondientes se pueden obtener con agentes de oxidación mas fuertes, por ejemplo, por oxidación con agua oxigenada o con perácidos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido peracético ó ácido m-cloroperbenzoico. Los ácidos obtenidos se pueden transformar, según métodos en sí conocidos, en sus ésteres o sales, por ejemplo, con alcoholes inferiores en presencia de ácidos minerales, preferentemente con diazoalcanos, ó bien con bases correspondientes o intercambiadores de iones. Los derivados

15

20

25

30

426425



dehidro obtenidos (por ejemplo, los compuestos en los cuales A significa etenileno) se pueden hidrogenar con catalizadores de rodio o selectivamente con diimida. Esta hidrogenación se realiza preferentemente antes de la hidrólisis de los derivados 3-hidroxi arriba mencionados, para proteger el doble enlace prop-1-enilo.

Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de la invención consiste en.

b) oxidar un 7- β -(3-hidroxi-3-hidroxicarbilpropil 6 -1-propenil 6 -1-propinil)-4-hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanal 6 -hept-5-enal, ó derivado hidroxi funcional, ó el sulfóxido o la sulfona de estos compuestos, al ácido correspondiente e hidrolizar un derivado hidroxi obtenido en medios básicos o ácidos y, si se desea, oxidar los compuestos obtenidos en los cuales x significa cero, a aquellos en los cuales x significa uno o dos, ó transformar los ácidos obtenidos en sus ésteres o sales o hidrogenar los derivados dehidro obtenidos hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno deseada.

Un derivado hidroxi funcional es bien un éster o un éter, por ejemplo, un éster de ácido alcano inferior, tal como el acetato o el propionato, preferentemente sin embargo, el 2-tetrahidropiraniéter ó el acetonido del diol.

La oxidación en la variante del procedimiento b) se efectúa según los métodos usuales para la oxidación de aldehidos, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado o nascente, derivándose este último de agentes de oxidación convencionales. Tales medios son ácidos oxidantes o sus sales o anhídridos adecuados, por ejemplo, ácido periódico, hipoclorito sódico, haluros o sulfatos de cromo-III, hierro-



III ó cobre-II, óxido de manganeso-IV, de cromo-VI, de vanadio-V, de mercurio-II ó de plata, y se emplean en medios ácidos o alcalinos. Los mencionados medios se emplean en cantidades equivalentes y/o cuidadosamente, bajo condiciones benignas, para evitar oxidaciones en otros lugares de la molécula. Los ácidos obtenidos se siguen elaborando si es deseado o necesario tal y como se ha indicado bajo a).

Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de la presente invención se caracteriza porque c) el 2β-(6-carboxihexil ó 6-carboxihex-2-enil)-4-hidroxi-tetrahidro-tiofeno-3α-carboxaldehído, o derivado ácido o hidroxil funcional del mismo, ó el sulfóxido o la sulfona de estos compuestos, se hace reaccionar con un iluro de fórmula general III.



donde X significa alquilo inferior o fenilo e Y significa hidroxil metalizado o eterado, y un derivado hidroxil obtenido se hidroliza en medios básicos o ácidos o un amida o nitrilo de ácido obtenido en medios básicos fuertes y, si se desea, los compuestos obtenidos, en los cuales x significa cero, se oxidan a aquellos en los cuales x es uno o dos, o los ácidos obtenidos se transforman en sus ésteres o sales, ó los ésteres o sales obtenidos se hidrolizan, o los dehidroderivados obtenidos se hidrogenan hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno deseada.

Un compuesto metalizado III se deriva preferentemente de un metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio y

426425

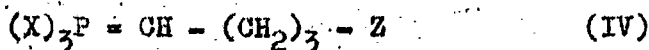


y en un éster correspondiente Y significa preferente. Este tetrahidropiranióxi ó metoximetoxi.

Un derivado de ácido funcional, que se emplea en las reacciones arriba mencionadas, es preferentemente una sal metálica o un éster, por ejemplo, uno de los ésteres mencionado para los compuestos de fórmula I, ó especialmente el nitrilo. Un derivado hidroxil funcional es bién un éster o un éter, por ejemplo, un éster de alcanos inferior tal como el acetato o propionato, preferentemente, sin embargo, el 2-tetrahidropiranióxi ó el acetónico mencionado.

La variante de procedimiento c) se efectúa según la reacción de Wittig. Aquí se emplea bién el reactivo aislado de fórmula III ó sus etapas previas. En este último de los casos se hace reaccionar primeramente el correspondiente haluro de fosfonio con una base fuerte, por ejemplo, con un hidróxido de metal alcalino, ó alcóxido, o un compuesto de metal alcalino-alquilo ó metal alcalino-fenilo, por ejemplo, fenil-litio y después se agrega el aldehído o la cetona. Según la reacción c) el grupo hidroxil protegido Y se libera por hidrólisis ácida. Las ulteriores transformaciones se efectúan como indicado bajo a).

Otro procedimiento para la obtención del compuesto de la invención consiste en d) hacer reaccionar un α -(3-hidroxil-3-hidrocarbóilpropil ó -1-propenil ó -1-propinil)-4-hidroxil-tetrahidro-2(β -tienil)-acetaldéhído, o un derivado hidroxil funcional del mismo, ó el sulfóxido o la sulfona de estos compuestos, con un compuesto de fórmula general IV



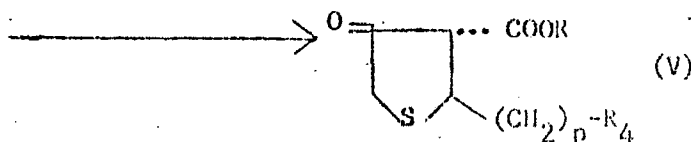
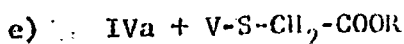
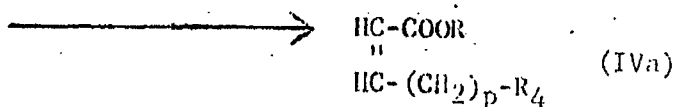
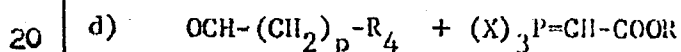


5 en la que X tiene el significado arriba indicado y Z significa
 ca un grupo carboxi funcionalmente modificado, y un derivado
 hidroxil obtenido se hidroliza en medios básicos o ácidos o
 un amida de ácido o nitrilo obtenido en medios fuertemente
 10 básicos y, si se desea, los compuestos obtenidos, en los cua-
 les x representa cero se oxidan a aquellos en los cuales x
 significa uno o dos, ó los ácidos obtenidos se transforman
 en sus ésteres o sales, ó los ésteres o las sales obtenidas
 se hidrolizan, o los derivados dehidroxil se hidrogenan hasta
 la recepción de la cantidad de hidrógeno deseada.

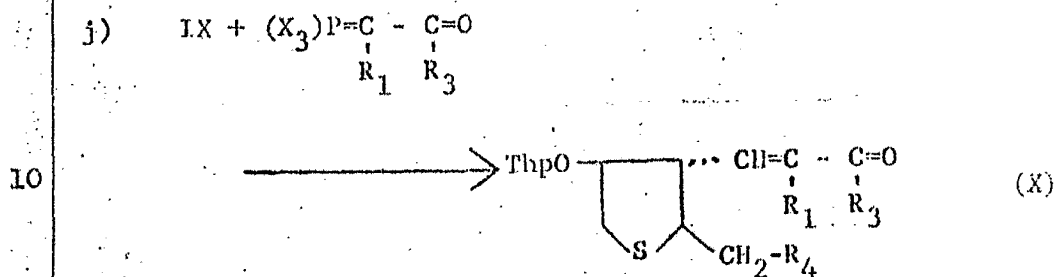
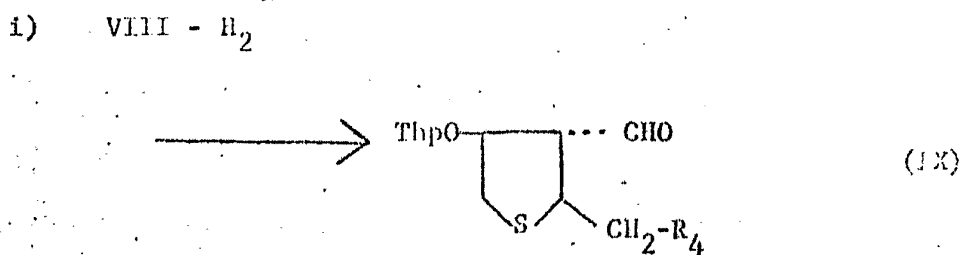
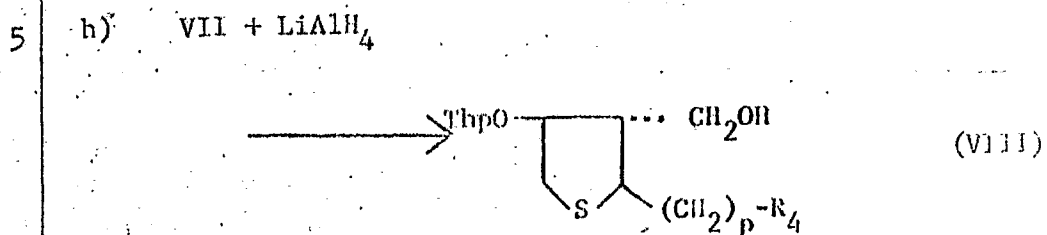
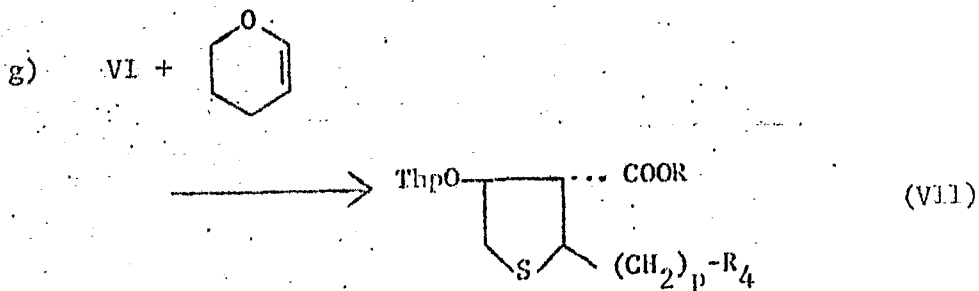
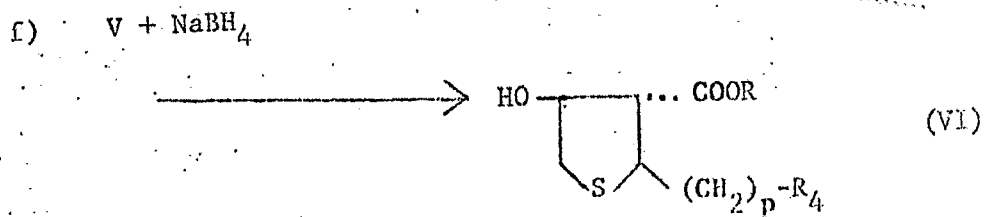
La reacción de la variante de procedimiento d)
 se efectúa análogo a la variante c). Las transformaciones adi-
 cionales se efectúan como bajo a).

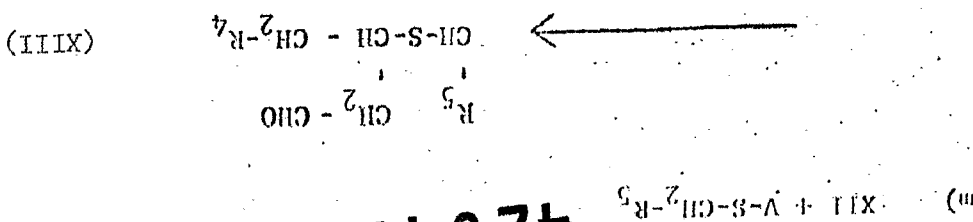
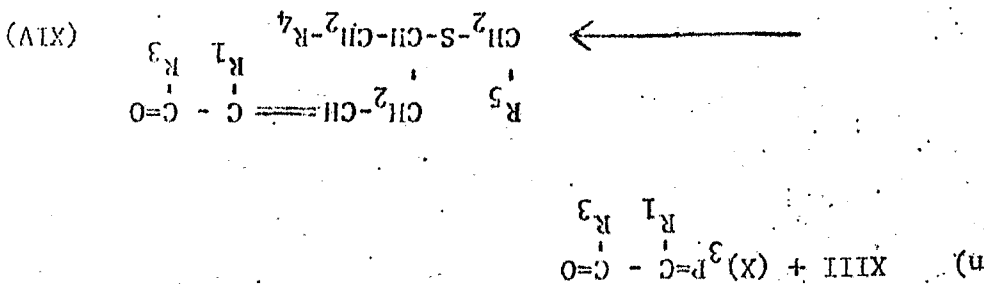
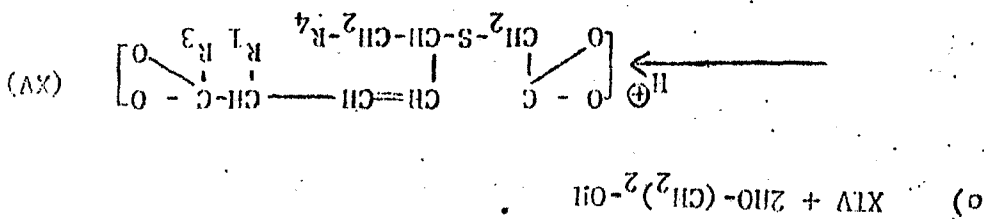
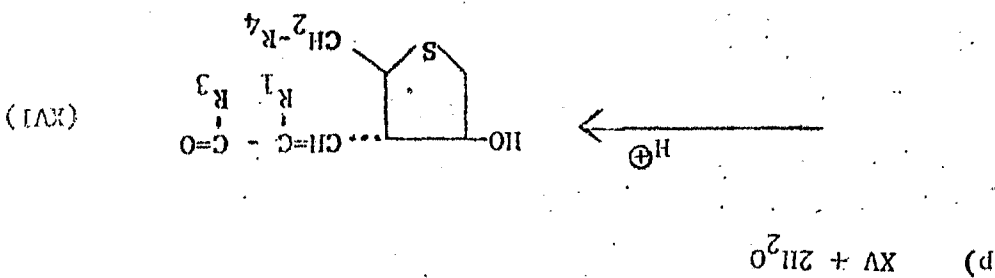
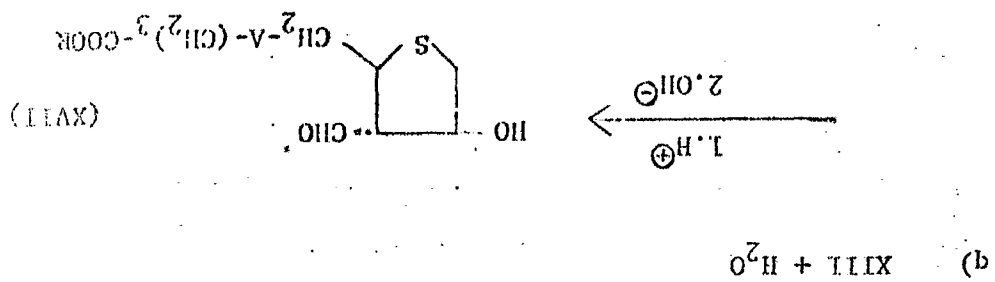
15 Los derivados funcionales mencionados en esta
 variante de procedimiento son aquellas que se mencionan bajo
 a) a c).

Los productos de partida se pueden obtener
 según el siguiente esquema de fórmulas, cuyos detalles se
 ilustran en los ejemplos:



426425





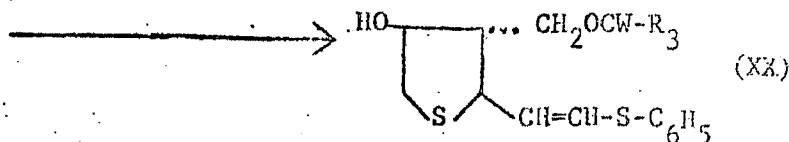
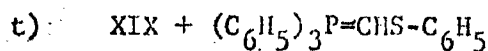
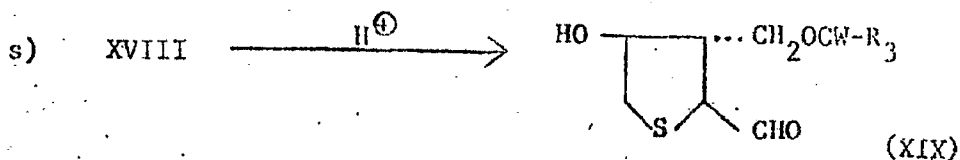
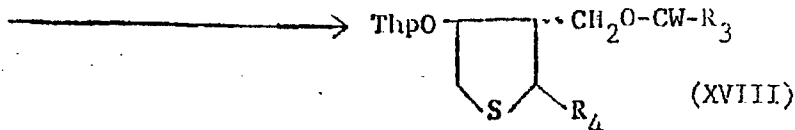
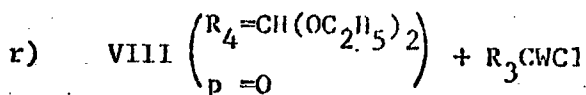
426425



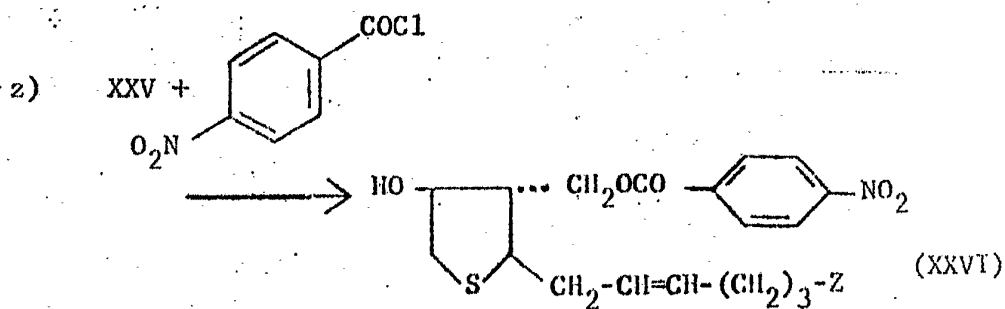
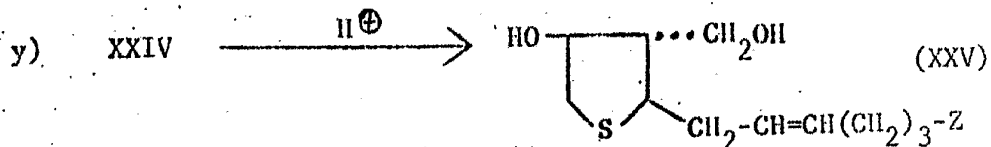
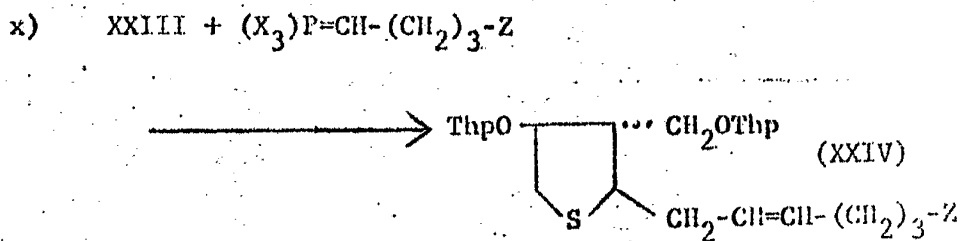
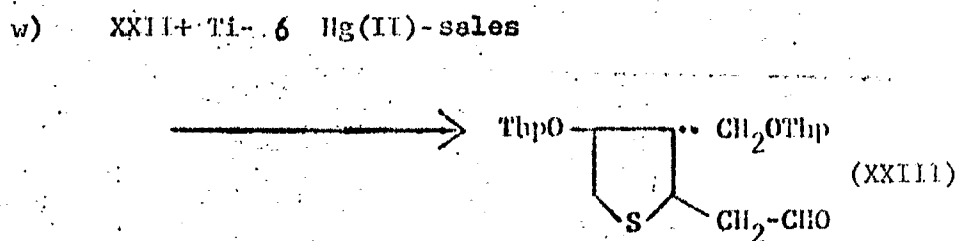
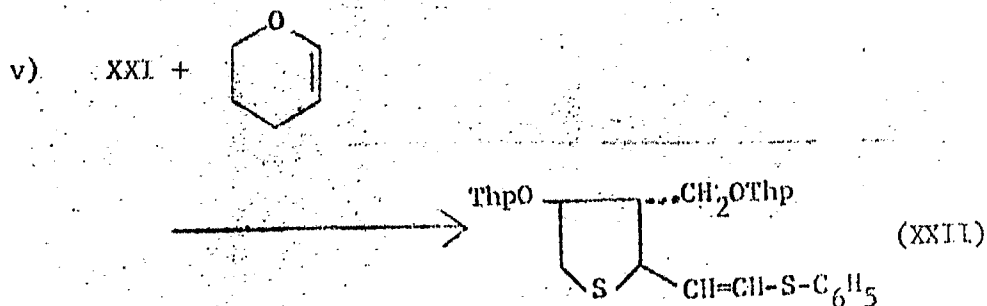
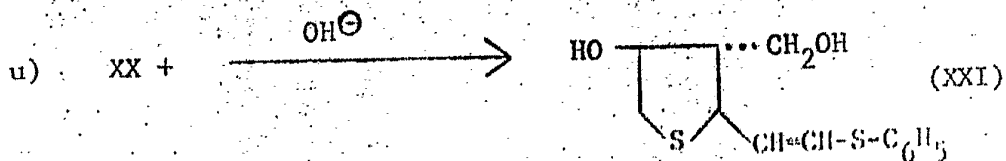


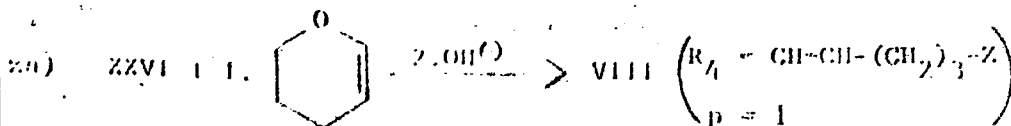
donde R_5 significa el grupo transformable en el grupo CHO arriba mencionado y los otros símbolos tienen los significados arriba indicados. Por lo tanto, son compuestos de fórmula XVI los productos de partida para la variante a) y aquellos de fórmula XVII para la variante c) en el caso de que R_4 signifique el grupo $A-(CH_2)_3-CN$. Si R_4 en las fórmulas X y XVI significan el grupo arriba mencionado transformable en CHO y si un compuesto de estos se reduce análogo como en la reacción a) y seguidamente se libera el grupo CHO en medio ácido se obtiene un producto de partida de la variante de procedimiento d).

Otro procedimiento para la obtención de los productos de partida es como sigue:



426425

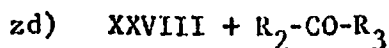
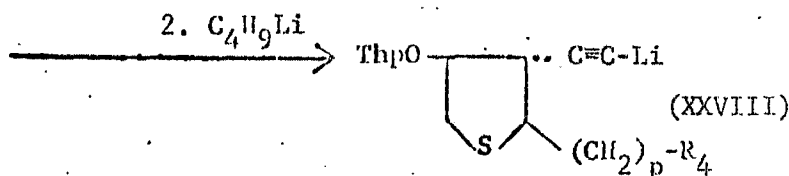
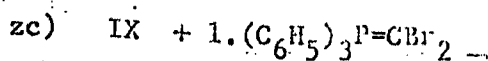




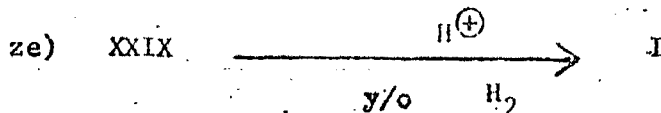
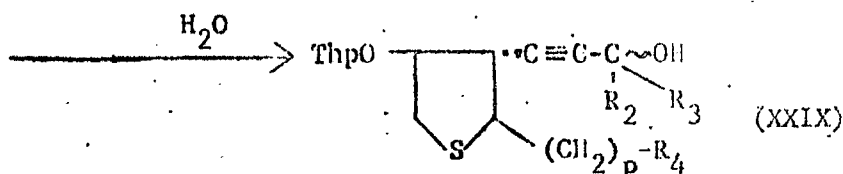
donde W significa H_2 ó O . El compuesto VIII mencionado en ul timo lugar se puede transformar como arriba descrito en el compuesto X.

5

Finalmente, compuestos seleccionados de la in vención o productos de partida se pueden obtener como sigue:



10

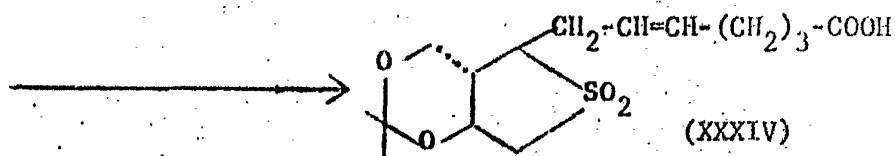
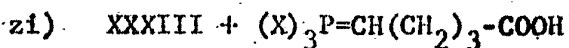
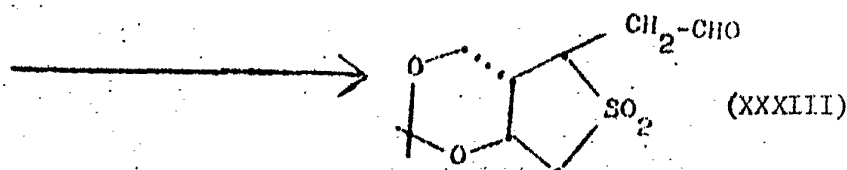
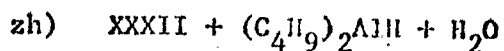
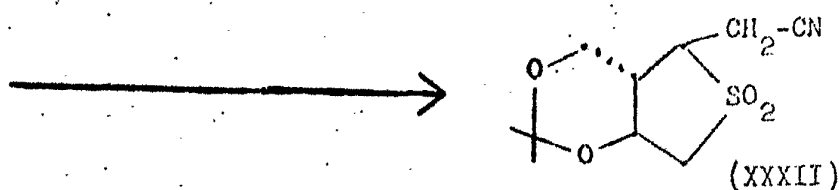
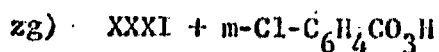
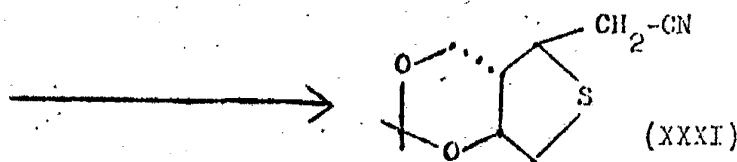
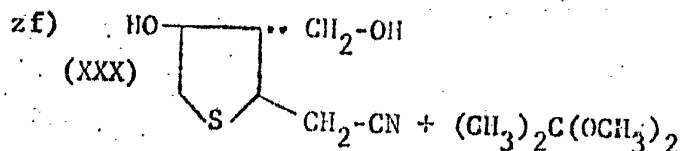


15

En variación de los procedimientos de arriba para la obtención de los productos de partida el compuesto VI se puede reducir directamente al compuesto VIII $\left[\text{R}_4 = \text{CH}-(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \right]$ y $p = 0$, el diol correspondiente, esterificar éste con cloruro benzoílico al di-benzoato e hidrolizar al 2-aldehído. El aldehído se reduce con hidruro de sodio-boro, el

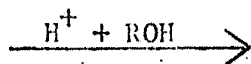


bromuro obtenido se hace reaccionar con cianuro potásico y el diéster se hidroliza. Se obtiene el compuesto de fórmula XXX que se sigue transformando como sigue:





zj) XXXIV



XXV

El compuesto mencionado en último lugar se transforma en los 1,1-dióxidos correspondientes a las fórmulas XXVI, VIII, IX y X (R_4 es $CH=CH-(CH_2)_3-COOR$).

5 Las etapas d), j), k), l), n), s), t), u), x), y) y zj) arriba mencionadas se efectúan análogo a las variantes c) ó d). La condensación según e) ó m) se efectúa preferentemente en dialquilo inferior-sulfóxidos, por ejemplo, sulfóxido dimetílico y ulterior tratamiento con ácido. Las
 10 reducciones según f), h) y zh) se pueden realizar análogo a como se ha descrito para la variante a). Las eterizaciones, cetalizaciones o recetalizaciones según g), o), v), z) ó zf) se pueden realizar preferentemente en presencia de un ácido orgánico, por ejemplo, ácido picrínico o ácido p-toluenosulfónico y en un diluyente inerte, por ejemplo, en un halógeno-
 15 alcano, tal como cloruro metilénico. La oxidación según i) se efectúa como descrito para la variante b), preferentemente con óxidos de metal pesado, por ejemplo, óxido de plata ó de cromo-VI, especialmente en disolventes inertes, por ejemplo, halógeno-alcanos y/o piridina. El cierre de anillo según
 20 p) transcurre espontáneamente después de la hidrólisis ácida del bis-cetal, mientras que aquella según q) precisa primeramente una hidrólisis ácida para la transformación de R_5 en el grupo formilo, y la ulterior aldolcondensación se efectúa bajo condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de
 25 metales alcalinos, sus alcóxidos o amidas. La esterificación o benzilación según r), z) y zj) se efectúa en forma en sí conocida, bien en presencia de una base, por ejemplo, piridina o bien hidruro sódico, o de un ácido, por ejemplo, ácido



p-toluenosulfónico. Los mencionados productos intermedios, por ejemplo, aquellos de fórmula VIII se pueden oxidar también a sulfóxidos o sulfonas, tal como se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 Las mezclas de isómeros se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en si conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, por separación de sus ésteres o sales diastereoisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada, sus ésteres con ácido d- ó l-2-pirrolidón-3-carboxílico, -3β-acetoxi- Δ^5 -etiénico, -α-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluoreniliden-aminooxi)-propiónico ó ácido α-metoxi-fenilacético, o de sus sales con d- ó l-α-feniletilamina, -1-fenil-2-propilamina ó -dihidrosbietilamina.

10 Las reacciones arriba mencionadas se realizan según métodos en si conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente de aquellos que son inertes con los reactantes y los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación o de neutralización y/o en una atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas, a presión normal o más elevada. Así se pueden neutralizar los ácidos minerales o sulfónicos formados en una reacción con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, con hidróxidos de metal alcalino o metal alcalino-térreo, carbonatos o hidrógeno-carbonatos de metal alcalino ó metal alcalino-térreo, ó con bases de nitrógeno, por ejemplo, tri-alquilo inferior-amino o piridina.

15 La invención se refiere asimismo a las modificaciones del presente procedimiento según las cuales un pro-



ducto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o donde un producto de partida se emplea en forma de una sal o de otro derivado del mismo.

En el procedimiento de la presente invención se emplean ventajosamente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente como especialmente ventajosos.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad efectiva de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para administración enteral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como féculas de maíz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio y/o polivinilpirrolidone y, si se desea, agentes tales como por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o

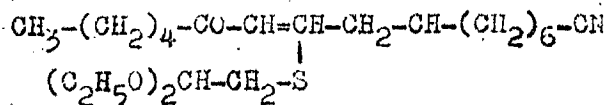


mezclas efervescentes, o agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes; medios de recubrimiento, por ejemplo, soluciones acuosas concentradas de azúcar junto con goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, ó soluciones de laca. Estas últimas se emplean en disolventes orgánicos fácilmente volátiles para obtener formulaciones normales o aquellas con liberación retardada de la sustancia activa. Preparados inyectables son preferentemente las soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son en primer lugar emulsiones o suspensiones grasas, por ejemplo, en manteca de cacao. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos pueden contener, si se desea, ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas y se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación o grageación y contienen desde aproximadamente un 0,001 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente un 1 a 50 % aproximadamente de la sustancia activa.

Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. La evaporación de los disolventes se efectúa, siempre que no se indique otra cosa, en todos los casos bajo presión más reducida. Los espectros infrarrojos se determinan en soluciones aproximadamente al 1 - 5 % en cloroformo, y los espectros de resonancia magnética nuclear en soluciones aproximadamente al 10 % en deuterocloroformo a 60 Mc/seg con te-



xi-etilmercapto)-nonanal en 10 cc de dietiléter se mezcla bajo agitación con 3 g de 1-tri-n-butilfósforoaniliden-2-heptanona y la mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se somete a una cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice y se eluye dos veces con éster acético-cloruro metilénico (1:99). Se obtiene la 16-ciano-10-(2,2-dietoxi-etilmercapto)-7-hexadecen-6-ona de fórmula



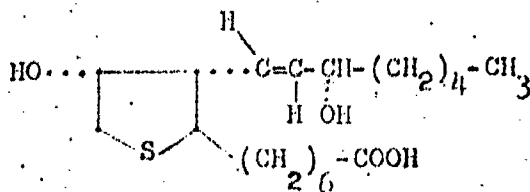
que tiene un valor R_f de 0,33.

Una mezcla de 1,2 g de 16-ciano-10-(2,2-dietoxi-etilmercapto)-7-hexadecen-6-ona, 0,34 g de etilenglicol, 30 mg de ácido p-toluenosulfónico y 25 cc de benceno se hierven, empleando el separador de agua, durante 15 horas bajo reflujo. Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción con 100 cc de dietiléter, la solución se lava con hidrógeno-carbonato potásico acuoso al 10 % y agua, se seca y se evapora. Se obtiene el bis-etilencetal de la 16-ciano-10-formilmercapto-7-hexadecen-6-ona que en el espectro de RMN muestra máximas en 5,4, 5,02, 3,93, 266 y 2,34 ppm.

Una mezcla de 1,15 g de 16-ciano-10-formilmercapto-7-hexadecen-6-ona, 30 cc de acetona y 0,19 g de ácido p-toluenosulfónico se agita en una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, durante 40 horas. La mezcla de reacción se evapora entonces a temperatura ambiente. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava con solución acuosa al 10 % de carbonato potásico y agua, se seca y se evapora. El residuo se somete a una cromatografía de capa delgada pre-

parativa sobre gel de sílice y se eluye tres veces con éster acético-cloruro metilénico (9:1). Se aislan dos fracciones principales que tienen los valores R_f de 0,70 y 0,55. El isómero de traslación más lenta ($R_f=0,55$) es el nitrilo del ácido 7- β -(3-oxo-1-trans-octenil)-4- β -hidroxi-tetrahidro-2- β -tienil]-heptánico deseado que en espectro de masas muestra fragmentos en 337, 319, 262, 220 y 209 m/e.

El isómero de traslación más rápida es el correspondiente compuesto 2- β ,3- α ,4- α . Se puede reducir e hidrolizar como más arriba indicado. Se obtiene el ácido 7- β -(3- α -hidroxi-1-trans-octenil)-4- α -hidroxi-tetrahidro-2- β -tienil]-heptánico de fórmula



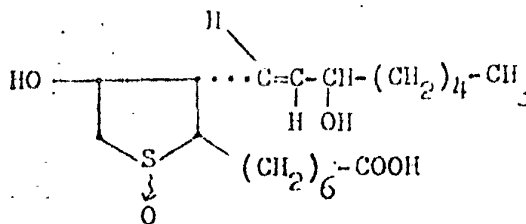
que funde a 103 - 104°.

15 Ejemplo 2

Una mezcla de 58 mg de ácido 7- β -(3- β -hidroxi-1-trans-octenil)-4- β -hidroxi-tetrahidro-2- β -tienil]-heptánico, 3 cc de dioxano, 1 cc de agua, 4 cc de metanol y 52 mg de periodato sódico se agita durante 24 horas a 0° y se evapora a temperatura ambiente. El residuo se recoge en solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se extrae cuatro veces con acetato-dietiléter (1:1), el extracto se seca y se evapora. El residuo se somete a una cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice y se eluye con la fase menos polar que se obtiene de acetato-acido acé-



tico-metanol-hexano-agua (110:30:35:10:100). Se obtienen los correspondientes α - y β -sulfóxidos de fórmula



5 que muestran valores R_f de 0,41 o bien 0,50 y que funden a 110 - 125° o bien 110 - 118°.

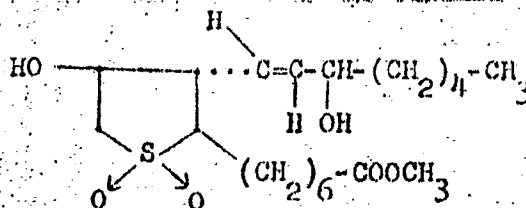
En forma análoga se obtienen también los ácidos 7-[1 α - y 1 β -oxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-octenil)-4 α -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánicos. Muestran estos valores R_f de 0,38 o bien 0,49 y funden a 105 - 120° o bien 96 - 103°.

Ejemplo 3

Una solución de 45 mg de 7-[1,1-dioxo-3 α -(3-oxo-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánato de metilo en 3 cc de dioxano-metanol (1:1) se mezcla con 50 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 20 cc de dietiléter, con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se disuelve bajo agitación en 2 cc de metanol y 50 μ l de ácido sulfúrico 2-n y la solución se deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con 20 cc de dietiléter, se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se somete a una cromatografía de capa delgada preparativa sobre



gel de sílice y se eluye dos veces con éster acético-cloruro metilénico (3:2). Se obtiene el 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo de fórmula



que tiene un valor R_f de 0,18 y funde a 88 - 90°.

Una mezcla de 48 mg de 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo, 1 cc de metanol y 0,2 cc de una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se recoge en 1 cc de agua y 2 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se acidifica con ácido sulfúrico 2-n y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua y solución saturada acuosa de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico, que funde a 87 - 89°.

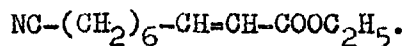
El producto de partida se obtiene como sigue:

20 Una mezcla de 14 g de 7-ciano-heptanal, 38 g de trifenilfosforoaniliden-acetato de etilo y 100 cc de benceno se hierve durante 15 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se tritura con dietiléter, se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se deja reposar durante la noche en la nevera, se tritura con una cantidad mínima de dietiléter, la

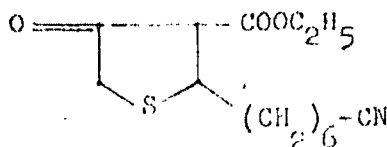
25



suspensión se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se destila y se recoge la fracción que hierve a 130 - 138°/0,1 mm Hg. Se obtiene el 9-ciano-2-nonenato de etilo de fórmula



5 En una sola vez, y a 10° se agregan 27,4 g de 9-ciano-2-nonenato de etilo a la mezcla que se ha obtenido de 2,99 g de sodio pulverizado, 125 cc de etanol y 15,6 g de tioglicolato de etilo, se agita a temperatura ambiente, se evapora y se agregan 100 cc de sulfóxido dimetílico. La mezcla se agita
10 durante 30 minutos a 10° y durante 2 horas a temperatura ambiente, se vierte en 100 cc de ácido clorhídrico 2-n frío y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 2-(6-ciano-hexil)-4-oxo-tetrahidrotiofeno-3-carboxilato de etilo de fórmula

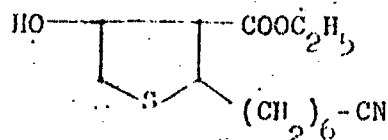


15 que se sigue empleando sin ulterior limpieza.

Una solución de 24 g de 2-(6-cianohexil)-4-oxo-tetrahidrotiofeno-3-carboxilato de etilo en 240 cc de etanol se mezcla bajo agitación a 0° con 1,8 g de borohidruro sódico en el plazo de 5 minutos. Después de media hora se vierte
20 la mezcla sobre agua de hielo, se extrae con dietiléter, el extracto se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Cada gramo del residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice y la columna se elu
25 ye con éster acético-cloruro metilénico (1:1). Se obtiene el

426425⁵¹ -

2-(6-cianohexil)-4-hidroxi-tetrahidrotiofen-3-carboxilato de etilo de fórmula



que muestra los valores de análisis elemental correctos.

5

Una mezcla de 900 mg de 2-(6-cianohexil)-4-hidroxi-tetrahidrotiofen-3-carboxilato de etilo, 538 mg de dihidropirano, 45 mg de ácido pícrico y 10 cc de cloruro metilénico se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava tres veces con solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico, una vez con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el 2-(6-cianohexil)-4-(2-tetrahidropirani-
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

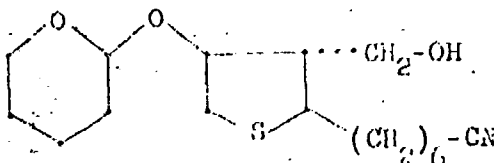


que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 2931, 2855, 2254 y 1730 cm^{-1} .

Una solución de 5,015 g de 2-(6-cianohexil)-4-(2-tetrahidropirani-
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

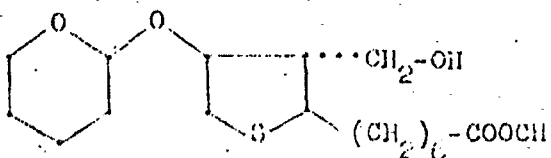


na cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice y se eluye dos veces con éster acético-cloruro metilénico (1:9). Se obtiene el nitrilo del ácido 7- β -hidroximetil-4 β -(2-tetrahidropirani-
 5 nico de fórmula



que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 3500, 2930, 2855 y ninguna banda en 1730 cm^{-1} .

Una mezcla de 1,3 g de nitrilo de ácido 7- β -
 10 hidroximetil-4 β -(2-tetrahidropirani-
 nil)-heptánico, 10 cc de metanol, 5 cc de agua y 2 cc de solución acuosa al 20 % de hidróxido potásico se calienta durante 72 horas en un tubo de fusión a $115 - 120^{\circ}$. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en 10 cc de agua y
 15 10 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, la solución se neutraliza con hielo seco y se extrae con dietiléter. El extracto se seca, se evapora, el residuo se recoge en diazometano etérico en exceso y después de media hora la solución se evapora. Se obtiene el 7- β -hidroximetil-4 β -(2-tetrahidropirani-
 20 troximetil-4 β -(2-tetrahidropirani-
 lo de fórmula

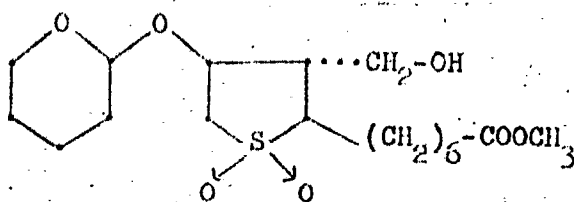


426425



que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 2930, 2855 y 1735 cm^{-1} .

Una mezcla de 1,2 g de 7- β -hidroximetil-4 β -(2-tetrahidropirani-
 5 (2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo en 60 cc de cloruro metilénico se mezcla bajo agitación a -15° con 1,1 g de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de reacción se sigue agitando durante 48 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con amoníaco gaseoso, se filtra y se evapora. Se obtiene el 7- β -1,1-dioxo-3 α -hidroximetil-4 β -(2-tetrahidropirani-
 10 (2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptánato de metilo de fórmula



que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 3455, 1720, 1100, 1060 y 1020 cm^{-1} .

Una solución de 400 mg de 7- β -1,1-dioxo-3 α -
 15 (2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptánato de metilo en 200 cc de cloruro metilénico se mezcla en una sola vez con una solución de 1,6 g de complejo de piridina-trióxido de cromo y la mezcla se agita durante
 20 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en 20 cc de dietiléter y bajo agitación se mezcla con 1,6 g de 1-tri-n-butilfosforoaniliden-2-heptanona. La mezcla se deja reposar durante
 25 la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se somete a una cromatografía de capa delgada prepara-



que tiene un valor R_f de 0,302 y en el espectro RMN muestra máximas en 5,5, 3,67, 2,28 y 0,90 ppm.

5 Una mezcla de 82 mg de 7- β α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo, 10 cc de metanol y 1 cc de solución acuosa 0,1-n de hidróxido sódico se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se recoge en 10 cc de agua y 10 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 0,1-n y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 7- β α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico que es idéntico al producto obtenido en el ejemplo 1.

15 El producto de partida se obtiene como sigue:

Una solución de 1,1 g de 7- β α -hidroximetil-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo en 5 cc de tolueno seco se agrega bajo agitación a -25° , gota a gota a una mezcla que se ha obtenido por adición de 0,6 cc de sulfuro dimetílico a una solución de 0,8 g de N-clorosuccinimida en 25 cc de tolueno a 0° . Después de dos horas se mezcla la mezcla de reacción con 0,84 cc de trietilamina, se interrumpe el enfriamiento y después de 5 minutos se agregan 20 cc de dietiléter. La mezcla se lava con agua, ácido clorhídrico 0,1-n y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el 7- β α -formil-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo que, después de eluir sobre placas de gel de sílice con acetato-cloruro metilénico (1:4) muestra un valor R_f de 0,64.



Una mezcla de 1,1 g de 7- β -formil-4 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánato de metilo, 1,1 g de 1-tri-n-butil-fosforosniliden-2-heptanona y
20 cc de dietiléter se agita durante la noche a temperatura
5 ambiente y después se evapora. El residuo se somete sobre
placas de gel de sílice de 1 mm de espesor a una cromatografía de capa delgada y se eluye con éster acético-cloruro metilénico (1:1). La tira correspondiente al valor R_f de 0,534
da el 7- β -(3-oxo-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo.
10

Ejemplo 5

Una solución de 200 mg de 7- β ,1,1-dioxo-3 α -(3-oxo-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo en 25 cc de tetrahidro-
15 furano se mezcla, bajo enfriamiento a -78° , con 6 cc de una
solución 1-molar de ioduro de magnesio metílico en dietiléter, bajo agitación y gota a gota. Después de una hora se diluye la mezcla con dietiléter húmedo, se lava con agua, se
seca y se evapora. El residuo se disuelve en 8 cc de metanol,
20 se mezcla con 40 mg de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla
se mantiene durante la noche a 5° . La mezcla de reacción se
neutraliza con trietilamina, se evapora y el residuo se recoge en dietiléter. La solución se lava con agua, se seca, se
evapora y el residuo se recrystaliza en dietiléter. Se obtiene
25 el 7- β ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-3 α -metil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo
que funde a $74 - 77^\circ$.

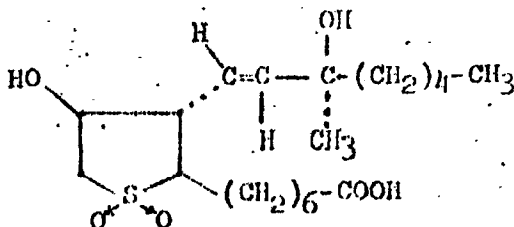
Una mezcla de 36 mg de 7- β ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-3 α -metil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-

426425³⁷ -



2β-tienil7-heptanato de metilo, 0,5 cc de metanol y 50 μl de solución acuosa al 20 % de hidróxido potásico se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se disuelve en 4 cc de agua y 1 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se neutraliza con hielo seco y se extrae seis veces con dietiléter. Los extractos reunidos se lavan con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 7- $\overline{[1,1-dioxo-3\alpha-(3\beta-hidroxi-3\alpha-metil-1-trans-octenil)-4\beta-hidroxi-tetrahidro-2\beta-tienil7-heptánico}$ de fórmula

10



que funde a 122 - 123°.

Ejemplo 6

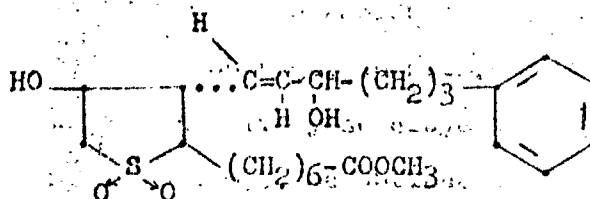
Una solución de 400 mg de 7- $\overline{[1,1-dioxo-3\alpha-(3-oxo-1-trans-6-fenil-hexenil)-4\beta-(2-tetrahidropirani-loxi)-tetrahidro-2\beta-tienil7-heptanato}$ de metilo en 30 cc de etanol se mezcla con 87 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agita durante media hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 200 cc de dietiléter, se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 20 cc de metanol, se mezcla con 10 mg de ácido o-toluenosulfónico bajo agitación y la mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 200 cc de dietiléter, se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca

15

20



y se evapora. El residuo se somete sobre gel de sílice a una cromatografía de capa delgada preparativa y se eluye dos veces con éster acético-cloruro metilénico (4:1). Se obtiene el 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-6-fenilhexenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo de fórmula



que tiene un valor R_f de 0,29 y funde a 63 - 65°.

Una mezcla de 148 mg de 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-6-fenilhexenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo, 9 cc de metanol y 1,2 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se recoge en 10 cc de agua y 20 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se acidifica con ácido sulfúrico 2-n y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-6-fenilhexenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil]-hepténico que funde a 122 - 124°.

El producto de partida se prepara como sigue:

Una solución de 500 mg de 7-[1,1-dioxo-3 α -hidroximetil-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo en 200 cc de cloruro metilénico se mezcla en una sola vez con una solución de 2,01 g de complejo de

426425



piridina-tióxido de cromo y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en 20 cc de dietiléter y bajo agitación se mezcla con 725 mg de 1-tri-n-butilfosforo-aniliden-5-fenil-2-pentanona. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se somete sobre gel de sílice a una cromatografía de capa delgada preparativa y se eluye con éster acético-cloruro de metileno (35 : 65). Se obtiene el 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -(3-oxo-1-trans-6-fenilhexenil)-4 β -(2-tetrahidropiranióxido)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo que en el espectro de RMN tiene máximas en 7,22, 6,36, 6,1, 5,67, 1,58 y 1,38 ppm.

15 Ejemplo 7

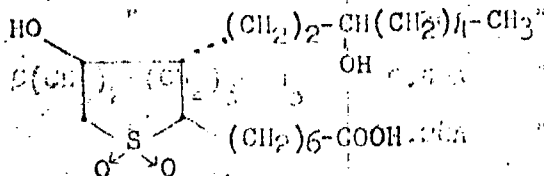
Una solución de 100 mg de ácido 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico en 5 cc de dietiléter se trata a 0° durante media hora con un exceso de solución etérica de diazometano y la solución se evapora bajo presión reducida. Se obtiene el 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo que, después de recristalizar en éster de acético-cloruro metilénico (3:2) funde a 88 - 90°.

25 En forma análoga se obtienen también los ésteres de metilo de los ácidos mencionados en los ejemplos anteriores.



Ejemplo 8

Se hidrogena durante la noche 50 mg de ácido 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico en 10 cc de etanol sobre 10 mg de cloruro tris-(trifenilfosfin)-rodio-(I) a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se evapora, el residuo se recoge en dietiléter y la solución se descolorea con carbón activo. Se obtiene el ácido 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-octil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico de fórmula




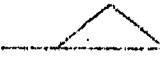

En forma análoga se pueden hidrogenar también los compuestos insaturados de los demás ejemplos a los correspondientes compuestos saturados.

Ejemplo 9

Análogo a los métodos ilustrados en los ejemplos anteriores se preparan, partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes, también los siguientes compuestos de fórmula II, donde el grupo 3-hidroxi de la cadena se presente bien en la posición α ó en la posición β , R₅ significa hidrógeno y tiene la posición β ó bien la posición α , el resto A significa el grupo

- (CH₂)₂ y X representa: a) metilénico
- B = dietiléter - cloruro metilénico
- C = dietiléter - metanol - hexano



Nº	3-OH	R ₆	Rf ^o R ₄ =CH ₃	F. R ₄ =H
1	α	(CH ₂) ₅ -CH ₃	0.375A* (1:1)	121-122° B*
2	β	"	0.22A (1:1)	100-102° B
3	α	(CH ₂) ₆ -CH ₃	0.38A (1:1)	123-125° C
5 4	β	"	0.225A (1:1)	114-116° C
5	α	(CH ₂) ₇ -CH ₃	0.359A (4:1)	79-81° B
6	β	"	0.250A (4:1)	101-104° B
7	α	(CH ₂) ₂ -CH ₃	0.36A (13:7)	0.23 E
8	β	"	0.27A "	0.17 E
10 9	α	(CH ₂) ₃ -CH ₃	0.44A "	0.36 D
10	β	"	0.30A "	0.35 D
11	α	C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃	0.43A "	90-95° B
12	β	"	0.28A "	102-103° B
13	α	(CH ₂) ₂ 	0.35A "	83-87° B
15 14	β	"	0.235A "	0.44 D
15	α	(CH ₂) ₃ 	0.46A (7:3)	134R:30° B
16	β	"	0.31 "	1R:3650, 1712
17	α	(CH ₂) ₂ 	0.39A "	0.37 E
18	β	"	0.27A "	0.29 E
20 19	α	CH ₂ -C ₆ H ₅	0.466A (13:7)	0.43° D
20	β	"	0.334A "	0.352 D
21	α	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	0.59A "	115-120° B
22	β	"	0.445A "	120-123° B
23	α	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	0.31A (4:1)	0.61 D
25 24	β	"	0.29A "	122-124° B

* Sistemas de disolventes:

A = éster acético-cloruro metilénico

B = dietiléter - cloruro metilénico

C = dietiléter - metanol - hexano



D = benceno-dioxano-ácido acético (2:2:0,1),

E = éster acético

Los compuestos de la tabla son los siguientes:

- 5 1) Acido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-nonenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 2) acido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-nonenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 10 3) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-decenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 4) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-decenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 15 5) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-indecenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 6) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-undecenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 20 7) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-hexenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 8) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-hexenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 25 9) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-heptenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 30

426425



- 10) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-heptenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 5 11) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 12) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 10 13) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-5-ciclopropilpentenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 14) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 β -(3 β -hidroxi-1-trans-5-ciclopropilpentenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 15 15) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-6-ciclopropilhexenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 16) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-6-ciclopropilhexenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 20 17) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-5-ciclopentilpentenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 25 18) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-5-ciclopentilpentenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 30 19) ácido 7- $\sqrt{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-4-fenilbutenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,



- 20) ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-4-fenilbutenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 5 21) ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-5-fenilpentenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 22) ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-5-fenilpentenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 10 23) ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-6-fenilhexenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo,
- 24) ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-6-fenilhexenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y su éster de metilo.
- 15

Ejemplo 10

Una mezcla de 39 mg de ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico (Ejemplo 3) y 5 cc de acetonitrilo se calienta bajo agitación a 60° y se mezcla, gota a gota, con 20 μ l de una solución de 121 mg de tris-(hidroximetil)-aminometano en 0,2 cc de agua. La mezcla de reacción se enfría bajo agitación a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se separa. Se obtiene la correspondiente sal amónica que funde a 135 - 137°.

20

25

Ejemplo 11

Una solución de 0,62 g de d-7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3-oxo-1-trans-octenil)-4 β -(d- α -metoxi-fenilacetoxi)-tetra-



hidro-2 β -tienil)-heptanato de metilo en 5 cc de tetrahidro-
 pirano y 10 cc de metanol se mezcla, a 0 $^{\circ}$, bajo agitación, con
 0,1 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita
 durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se mezcla
 5 con 1 cc de solución acuosa al 10 % de carbonato potásico, se
 sigue agitando durante 5 minutos y se diluye con 10 cc de agua.
 La mezcla se extrae con dietiléter, el extracto se seca y se
 evapora. El residuo se somete a una cromatografía de capa
 delgada preparativa sobre gel de sílice y se eluye dos veces
 10 con éster acético-cloruro metilénico (3:2). Como compuesto
 de traslación más lenta se obtiene el l-7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -
 (3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tie-
 nil)-heptanato de metilo que tiene un valor R_f de 0,18. P.f.
 47 - 50 $^{\circ}$ y $[\alpha]_{25}^D = -7,94 \pm 0,25^{\circ}$.

15 El isómero d-3 α -hidroxi de traslación más
 rápida, el d-7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-octenil)-
 4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil)-heptanato de metilo tiene
 un valor R_f de 0,31. P.f. 96 - 99 $^{\circ}$ y $[\alpha]_{25}^D = +13,94 \pm 0,19^{\circ}$.

Los dos ésteres mencionados se hidrolizan a
 20 los ácidos libres correspondientes que muestran las siguien-
 tes características:

ácido l-3 β -OH: p.f. 102 - 103 $^{\circ}$; $[\alpha]_{25}^D = -8,15^{\circ}$,

ácido d-3 -OH: p.f. 106 - 108 $^{\circ}$; $[\alpha]_{25}^D = +6,85^{\circ}$

El producto de partida se obtiene como sigue:

25 Una mezcla de 0,45 g de 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -(3-
 oxo-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropiraniloxi)-tetrahidro-
 2 β -tienil)-heptanato de metilo (ejemplo 3), 10 cc de tetra-
 hidrofurano, 3 cc de agua y 0,1 cc de ácido clorhídrico 2-n
 se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla
 30 de reacción se diluye entonces con 20 cc de dietiléter, se



1800 con 0,05, 80 800 y 80 6000. El residuo se comete a una cromatografía preparativa sobre gel de sílice y se eluye con éster acético-cloruro metilénico (1:4). Se obtiene el 7-
 5 [1,1-dioxo-3 α -(3-oxo-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo que muestra un valor R_f de 0,24.

Una solución de 0,13 g de este compuesto en 1 cc de piridina se mezcla gota a gota, bajo agitación, a 0°, con 0,4 g de cloruro d- α -metoxi-fenilacetílico y se sigue
 10 agitando durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 20 cc de dietiléter, se lava con agua, ácido clorhídrico 0,5-n y de nuevo con agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía sobre placas de gel de sílice de 1 mm de espesor y se eluye dos veces con éster
 15 acético-cloruro metilénico (1:24). Se obtiene, como fracción de traslación mas lenta, el d-7-[1,1-dioxo-3 α -(3-oxo-1-trans-octenil)-4 β -(d- α -metoxi-fenilacetoxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo que tiene un valor R_f de 0,213 y que después de recrystalizar en dietiléter funde a 80 - 81°. $[\alpha]_{25}^D = +45,72 \pm 0,19^\circ$.

El isómero de traslación más rápida ($R_f = 0,32$, p.f. 63 - 65°, $[\alpha]_{25}^D = 0,0^\circ$) se reduce análogo a como descrito al principio del ejemplo y se hidroliza, obteniéndose los correspondientes ácidos 3 α - y 3 β -hidroxi y ésteres 3 α - y
 25 3 β -hidroxi. Estos son los siguientes:

- a) l-7-[1,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo, $R_f = 0,31$; p.f. 96 - 98°; $[\alpha]_{25}^D = -11,21 \pm 0,18^\circ$;
- b) d-7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo, $R_f =$



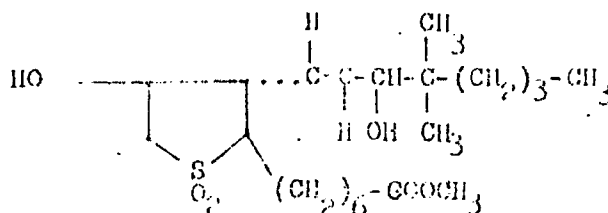
0,18; p.f. 42 - 48°; $[\alpha]_{25}^D = +10,71 \pm 0,09^\circ$;

c) ácido l-7-[1,1-dioxo-3 α -(3 α -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico, p.f. 110 - 112°; $[\alpha]_{25}^D = -9,05^\circ$;

5 d) ácido d-7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico, p.f. 102 - 103°; $[\alpha]_{25}^D = +7,3^\circ$.

Ejemplo 12

Una solución de 0,524 g de 7-[1,1-dioxo-3 α -(3-
 10 oxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-
 oxo)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo en 10 cc de tetra-
 hidrofurano-etanol (3:5) se mezcla con 0,116 g de borohidru-
 ro sódico y la mezcla se agita durante media hora a tempera-
 tura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 300 cc de
 15 dietiléter, se lava con agua y solución acuosa saturada de
 cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se disuelve
 en 10 cc de metanol y se mezcla con 20 mg de ácido p-tolueno-
 sulfónico. La mezcla se deja reposar durante la noche a tem-
 peratura ambiente, después se mezcla con 50 cc de trietilami-
 20 na, se evapora bajo presión más reducida y el residuo se ex-
 trae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y
 se evapora. El residuo se somete sobre gel de sílice a una
 cromatografía de capa delgada preparativa y se eluye una vez
 con éster acético-cloruro metilénico (13:7). Se obtiene como
 25 fracción de traslación más lenta el 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hi-
 droxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-
 2 β -tienil]-heptanato de metilo de fórmula.



que tiene un valor R_f de 0,28 y en el espectro de RMN muestra bandas en 0,88, 1,22, 1,36, 2,29, 3,68 y 5,61 ppm.

Una mezcla de 147 mg de este éster, 3 cc de metanol y 1 cc de una solución acuosa 1-n de hidróxido sódico se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se recoge en 5 cc de agua y 5 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se acidifica con ácido sulfúrico 2-n y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico que, después de recristalizar en cloruro metilénico-dietiléter funde a 102 - 103°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una solución de 5,9 g de 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -hidroximetil-4 β -(2-tetrahidropiraniiloxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo (ejemplo 3) en 1000 cc de cloruro metilénico se mezcla en una sola vez con 24 g de complejo de piridina-trióxido de cromo. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, se lava con agua, se seca, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza en dietiléter. Se obtiene el 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -formil-4 β -(2-tetrahidropiraniiloxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo.

- 426425



Una mezcla de 0,5 g de 7-[1,1-dioxo-3 α -formil-4 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-hep-
tenato de metilo, 0,665 g de 1-tri-n-butyl-fosforoaniliden-
3,3-dimetil-2-heptanona y 20 cc de dimetiléter se agita du-
5 rante la noche a temperatura ambiente. El material cristalino
se separa por filtración. Se obtiene el 7-[1,1-dioxo-3 α -(3-
oxo-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-heptanato de metilo. Los filtrados se
evaporan y cada gramo del residuo se cromatografía sobre 30 g
10 de gel de sílice y la columna se eluye con éster acético-clo-
roformo (1:9). Se obtiene una cantidad adicional del produc-
to antes mencionado. Después de recrystalizar en tetrahidro-
furano-dietiléter funde el producto a 106-107°.

Ejemplo 13

15 Una solución de 0,129 g de ácido 7-[1,1-dioxo-
3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-
tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico en 20 cc de acetonitrilo
se mezcla a 60° bajo fuerte agitación, gota a gota con 0,3
cc de solución acuosa normal de hidróxido sódico. La mezcla
20 se enfría lentamente a temperatura ambiente, el precipitado
blanco, fino, obtenido se separa por filtración y se recrystaliza
en etanol-éster acético. Se obtiene la correspondiente
sal sódica, que funde a 164 - 167°.

25 En forma análoga se obtiene también la sal amó-
nica del ácido mencionado y del tris-(hidroximetil)-aminomé-
tano, que es un material gomoso.

Ejemplo 14

Una suspensión de 5 g de yoduro (2-hidroxi-1-



heptil)-trifenil-fosfónico en 20 cc de tetrahydrofurano seco se mezcla en el plazo de 2 minutos, en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, con 9,4 cc de metililitio 2,24-molar en dietiléter. La mezcla se enfría y se mantiene durante 30 minutos a -25° , después se enfría a -78° y en una sola vez se mezcla con 3,9 g de 7-[1,1-dioxo-3 α -formil-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo (ejemplo 12) en 5 cc de tetrahydrofurano. La mezcla se agita durante 5 minutos a -78° , después se mantiene durante 30 minutos a 0° y se vierte en agua. La mezcla de reacción se extrae con dietiléter, el extracto se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 15 cc de metanol y se mezcla con 50 mg de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se mezcla con 0,1 cc de trietilamina y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se somete a una cromatografía de capa delgada preparativa y se eluye dos veces con éster acético-cloruro metilénico (3:2). Se obtiene el 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanato de metilo que es idéntico al producto del ejemplo 3.

Ejemplo 15

Una mezcla de 0,36 g de 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanal, 0,75 g de óxido de plata, 9 cc de tetrahydrofurano y 1 cc de agua se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría a 0° y bajo agitación se mezcla con 10 cc de ácido sulfúrico 2-n. Después de 10 minutos se separa el material sólido por filtración

426425



y se lava cinco veces, cada una con 5 cc de tetrahydrofuran. Los filtrados reunidos se extraen dos veces con 50 cc de dietiléter, el extracto se lava con solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico y agua, se seca y se evapora.

5 El residuo se disuelve en 1 cc de dietiléter, se inyecta con ácido 7- γ (1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil)-heptánico y se deja reposar durante la noche en la nevera. Se obtiene el compuesto antes mencionado que es idéntico al del ejemplo 12.

10 El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 13,9 g de 7-cianoheptanal, 6,2 g de etilenglicol, 100 cc de benceno y 50 mg de ácido p-toluenosulfónico se hierve bajo reflújo durante 2 horas empleando un separador de agua. La mezcla de reacción se lava con
15 solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico, se seca, se filtra y se evapora. Se obtiene el 7-cianoheptanal-etilenacetal que en el espectro de RMN muestra bandas en 2,3, 3,85 y 4,8 ppm.

Una solución de 40 g de 7-cianoheptanal-etilenacetal en 500 cc de benceno se enfría a 15° y en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, se mezcla gota a gota con 150 cc de di-isobutil-hidruro de aluminio al 24,8 % en hexano, manteniéndose la temperatura por debajo de 20°. La
20 mezcla se sigue agitando durante 30 minutos a 15°, después se enfría a 0°, se mezcla con 20 g de hielo y se sigue agitando aún durante otros 5 minutos. Después se ajusta la mezcla a un pH de 3 mediante adición gota a gota de una solución
25 acuosa 2-n de ácido sulfúrico y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico y
30



agua, se seca y se evapora. El residuo se destila y se recoge la fracción que hierve a $105^{\circ}/0,2$ mm Hg. Se obtiene el mono-etilenacetal del 1,8-octandial.

5 Una mezcla de 25,7 g de monoetilenacetal del 1,8-octandial, 45 g de trifenil-fosforoaniliden-acetonitrilo y 400 cc de benceno se hierve durante 15 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se tritura con dietiléter, se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se deja reposar durante la noche en la nevera, se tritura con una cantidad mínima de dietiléter y la suspensión se filtra. El filtrado se 10 evapora, el residuo se destila y se recoge la fracción que destila a $139 - 141^{\circ}/0,1$ mm. Se obtiene el 9-ciano-8-nonenal-etilenacetal.

15 En una sola vez se agregan 10,51 g de 9-ciano-8-nonenal-etilenacetal a una mezcla agitada a 10° que se ha preparado de 1,15 g de sodio pulverizado, 90 cc de etanol y 6,16 g de tioglicolato de etilo, se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se recoge en 15 cc de sulfóxido dimetílico y la mezcla se agita a 0° durante 20 media hora y a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se vierte en 100 cc de ácido clorhídrico 2-n enfriado y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 7-(3-ciano-4-oxo-tetrahidro-2-tienil)-heptanal-etilenacetal que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 2250, 2221, 1743 y 1732 cm^{-1} . 25

Una solución de 14,15 g de 7-(3-ciano-4-oxo-tetrahidro-2-tienil)-heptanal-etilenacetal en 140 cc de etano se mezcla bajo agitación a -6° con 0,95 g de borohidruro sódico y en el plazo de 5 minutos. Después de 15 minutos se vierte 30 la mezcla en agua de hielo y se extrae con dietiléter. El



extracto se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Cada gramo del residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice y la columna se eluye con éster acético-cloruro metilénico (1:2). Se obtiene el 7-(3-ciano-4-hidroxi-tetrahidro-2-tienil)-heptanal-etilenacetal que en el espectro de RMN muestra bandas en 1,65, 3,91 y 4,86 ppm.

Una mezcla de 2,034 g de 7-(3-ciano-4-hidroxi-tetrahidro-2-tienil)-heptanal-etilenacetal, 1,19 g de dihidropirano, 0,1 g de ácido pícrico y 50 cc de cloruro metilénico se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 100 cc de dietiléter, la solución se lava tres veces con solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico y una vez con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el 7-(3-ciano-4-(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahidro-2-tienil)-heptanal-etilenacetal que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 2930, 2855 y 2254 cm^{-1} .

Una mezcla de 1,035 g de 7-(3-ciano-4-(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahidro-2-tienil)-heptanal-etilenacetal, 40 cc de benceno y 10 cc de dietiléter se mezcla en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación a -5° , gota a gota, con hidruro de di-isobutil-aluminio al 24,8 % en hexano. Después de una hora se mezcla, la mezcla de reacción, con 10 g de hielo y 1 cc de ácido acético y a 0° se agita durante 15 minutos. La capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico y agua, se seca y se evapora. Cada gramo del residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice y la columna se eluye con éster acético-cloruro metilénico (1:19). Se obtiene el 7-(3-formil-4-(2-

tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2-tienil]-heptanal-etilenacetal que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 2731, 1726, 1468 y 1452 cm^{-1} .

5 Una mezcla de 0,8 g de 7- β -formil-4-(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2-tienil]-heptanal-etilenacetal, 1,02 g de 1-tri-n-butyl-fosforoaniliden-3,3-dimetil-2-heptanona y 50 cc de dietiléter se agita durante la noche en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se evapora. Cada gramo del residuo se cromatografía sobre 30 g de
10 gel de sílice y la columna se eluye con éster acético-cloruro metilénico (1:19). Se obtiene el 7- β - α -(3-oxo-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanal-etilenacetal, que en el espectro de RMN muestra bandas en 0,86, 6,0, 6,26 y 6,65 ppm.

15 Una mezcla de 490 mg de 7- β - α -(3-oxo-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanal-etilenacetal, 350 mg de ácido m-cloroperbenzónico y 5 cc de cloruro metilénico se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separa por
20 filtración, el filtrado se diluye con 20 cc de dietiléter, se lava con solución acuosa al 10 % de sulfuro sódico, agua, solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico y agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 7- β -1,1-dioxo-3 α -(3-oxo-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-
25 tetrahydro-2 β -tienil]-heptanal-etilenacetal, que en el espectro de RMN muestra bandas en 0,86, 1,30 y 1,57 ppm.

30 Una solución de 450 mg de 7- β -1,1-dioxo-3 α -(3-oxo-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tienil]-heptanal-etilenacetal en 20 cc de etanol se mezcla con 100 mg de borohidruro sódico y se agita du-

426425



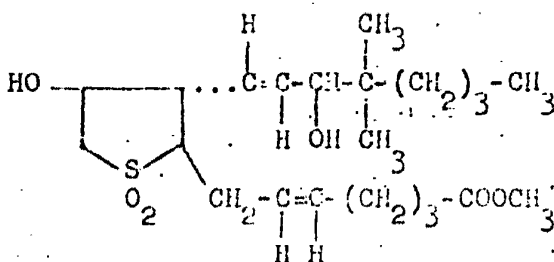
rante 30 minutos a 0°. La mezcla de reacción se diluye con 200 cc de dietiléter, se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 50 cc de ácido acético acuoso al 60 % y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora bajo presión más reducida, el residuo se tritura con dietiléter, la solución se lava con solución acuosa al 1% de hidrogenocarbonato potásico, se seca y se evapora. Se obtiene el 7- α ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2-tienil]-heptanal, que en el espectro de RMN muestra bandas en 0,9, 5,7 y 9,8 ppm.

Ejemplo 16

Una solución de 95 mg de 7- α ,1,1-dioxo-3 α -(3-oxo-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirraniloxi)-tetrahidro-2 β -tienil]-5-cis-heptenato de metilo en 3 cc de tetrahidrofurano-etanol (1:1) se mezcla con 50 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agita durante media hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 20 cc de dietiléter, se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 2 cc de metanol y bajo agitación se mezcla con 50 cc de ácido sulfúrico 2-n. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se diluye con 20 cc de dietiléter, se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se somete a una cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice y se eluye dos veces con éster acético-cloruro metilónico (3:2). Se obtiene el 7- α ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dime-



til-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil/5-cis-heptenato de metilo de fórmula



que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 2930, 2860 y 1725 cm^{-1} .

Una mezcla de 50 mg de 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil/5-cis-heptenato de metilo, 1 cc de metanol y 0,2 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se recoge en 1 cc de agua y 2 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se acidifica con ácido sulfúrico 2-n y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 7-[1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil/5-cis-hepténico.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 1 g de sodio pulverizado, 40 cc de etanol y 4,94 cc de tioglicolato de etilo se mezcla a 0° con 8,65 g de 4,4-dietoxi-crotonato de etilo, se agita a temperatura ambiente, se evapora y se mezcla con 43 cc de sulfóxido dimetílico y 20 cc de dimetilformamida. La mezcla se agita durante media hora a 0° y durante 2 horas a temperatura ambiente, se vierte en agua fría y se extrae con dietiléter.



ter. La capa acuosa se acidifica con 21,7 cc de ácido clorhídrico 2-n enfriado y se extrae con dietiléter. El extracto se seca y se evapora. Se obtiene el 2-dietoximetil-4-oxo-tetrahidro-tiofeno-3-carboxilato de etilo que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 1750, 1725, 1660 y 1615 cm^{-1} .

Una suspensión de 5,1 g de hidruro sódico en 400 cc de etanol se mezcla, gota a gota, con 36,96 g de 2-dietoximetil-4-oxo-tetrahidrotiofen-3-carboxilato de etilo y la mezcla se enfría de manera que se mantenga una temperatura inferior a -60° . La mezcla de reacción se sigue agitando durante media hora, se diluye con 1000 cc de dietiléter, se lava con agua fría, se seca y se evapora. Se obtiene el 2-dietoximetil-4-hidroxitetrahidrotiofen-3-carboxilato de etilo que en el espectro de RMN muestra bandas en $\delta = 1,25, 2,2$ y $3,65$.

Una solución de 5 g de 2-dietoximetil-4-hidroxi-tetrahidrotiofen-3-carboxilato de etilo en 50 cc de tetrahidrofureno se enfría a 0° y en el plazo de 5 minutos se mezcla en porciones con 0,68 g de hidruro de litio-aluminio. La mezcla se agita durante media hora a 0° , se diluye con algunas gotas de agua y 50 cc de dietiléter y se filtra. El filtrado se seca y se evapora. Se obtiene el 2-dietoximetil-4-hidroxi-3-hidroximetil-tetrahidrotiofeno que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 3610 y 3420 cm^{-1} .

Una mezcla de 0,995 g de 2-dietoximetil-4-hidroxi-3-hidroximetil-tetrahidrotiofeno, 4 cc de piridina y 1,25 g de cloruro benzoílico se agita a 0° durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con 2 cc de agua y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, ácido clorhídrico normal y solución acuosa al 10 % de carbonato potásico, se seca y se evapora.



ra. Se obtiene el 4-benzoiloxi-3-benzoiloximetil-2-dietoxi-
metil-tetrahidrotiofeno que en el espectro de RMN muestra
bandas en $\delta=1,2, 3,0, 3,65, 4,5, 7,4$ y $8,1$.

5 Una mezcla de 2,98 g de 4-benzoiloxi-3-ben-
zoiloximetil-2-dietoximetil-tetrahidrotiofeno, 54 cc de áci-
do acético y 36 cc de agua se calienta bajo agitación durante
24 horas a $60 - 70^\circ$. La mezcla de reacción se evapora y el
residuo se extrae con dietiléter. El extracto se lava con
10 agua y solución acuosa al 10 % de carbonato potásico, se se-
ca y se evapora. Se obtiene el 4-benzoiloxi-3-benzoiloxime-
til-2-carboxaldehido que en el espectro de RMN muestra ban-
das en $\delta= 7,4, 8,0$ y $9,5$.

15 Una solución de 119 mg de 4-benzoiloxi-3-ben-
zoiloximetil-2-carboxaldehido en 2 cc de etanol se mezcla a
 0° , en una sola vez, con 38 g de borohidruro sódico y la mezcla
se agita durante media hora. La mezcla de reacción se extrae
con dietiléter, el extracto se lava con agua, se seca y se
evapora. Se obtiene el 4-benzoiloxi-3-benzoiloximetil-2-hi-
droximetil-tetrahidrotiofeno que en el espectro de RMN mues-
tra bandas en $\delta=3,7, 4,1, 9,6, 7,4$ y $8,0$.

20 Una mezcla de 179 mg de 4-benzoiloxi-3-benzoil-
oximetil-2-hidroximetil-tetrahidrotiofeno, 25 cc de piridi-
na y 1 cc de tolueno se vierte, gota a gota, a una mezcla en-
friada a -5° de 49 mg de tribromuro de fósforo, 3 cc de ben-
25 ceno y 1 cc de tolueno, bajo agitación. La mezcla de reac-
ción se mantiene durante la adición por debajo de -3° , des-
pués se agita durante 1 hora a -5° y durante la noche a tem-
peratura ambiente. La mezcla se extrae con dietiléter, el ex-
tracto se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el
30 4-benzoiloxi-3-benzoiloximetil-2-bromometil-tetrahidrotiofeno

426425



que en el espectro de RMN muestra bandas en $\delta = 3,7, 4,6, 7,5$ y 8,1.

5 Una mezcla de 100 mg de 4-benzoiloxi-3-benzoiloximetil-2-bromometil-tetrahidrotiofeno, 2 cc de sulfóxido dimetílico y 50 mg de cianuro potásico se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con dietiléter, el extracto se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el α -(4-benzoiloxi-3-benzoiloximetil-tetrahidro-2-tienil)-acetonitrilo.

10 Una mezcla de 100 mg de α -(4-benzoiloxi-3-benzoiloximetil-tetrahidro-2-tienil)-acetonitrilo, 2 cc de metanol y 0,5 cc de solución acuosa al 10 % de carbonato potásico se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, el concentrado se extrae con dietiléter, el extracto se seca y se evapora. Se obtiene el α -(4-hidroxi-3-hidroximetil-tetrahidro-2-tienil)-acetonitrilo.

15 20 Una mezcla de 100 mg de α -(4-hidroxi-3-hidroximetil-tetrahidro-2-tienil)-acetonitrilo, 1 cc de 2,2-dimetoxi-propano y 10 cc de ácido p-toluenosulfónico se hierve durante una hora bajo reflujo, después se mezcla con 20 μ l de trietilamina y se evapora. El residuo se extrae con dietiléter, el extracto se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el acetónida del α -(4-hidroxi-3-hidroximetil-tetrahidro-2-tienil)-acetonitrilo.

25 30 Una mezcla de 210 mg de acetónida del α -(4-hidroxi-3-hidroximetil-tetrahidro-2-tienil)-acetonitrilo, 175 mg de ácido m-cloroperbenzoico y 5 cc de cloruro metilénico se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se satura con amoníaco gaseoso, se diluye con



10 cc de dietiléter, se lava con agua, solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato sódico y agua, se seca y se evapora. Se obtiene el acetónida del α -(4-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-acetonitrilo.

5 Una solución de 240 mg de acetónida del α -(4-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-acetonitrilo en 5 cc de benceno se enfría a 15° y se mezcla con 1 cc de una solución 1,9 molar de hidruro de diisobutil-aluminio en hexano, bajo agitación y gota a gota. La mezcla de
10 reacción se agita a 15 - 20° durante otras dos horas, se enfría a 0°, se mezcla con 0,5 cc de ácido sulfúrico 2-n y a 0° se sigue agitando durante 15 minutos. La mezcla se diluye con dietiléter, se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el acetónida del α -(4-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-acetaldehído.
15

Una solución de 665 mg de bromuro 4-carboxibutil-trifenilfosfónico en 10 cc de sulfóxido dimetílico se mezcla con 2 cc de solución 1,5-molar de metilsulfinilmetida sódico en sulfóxido dimetílico. A esta solución se le agrega
20 bajo agitación una solución de 248 mg de acetónida de α -(4-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-acetaldehído en 5 cc de sulfóxido dimetílico, gota a gota, y la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua, se lava con dietiléter,
25 la capa acuosa se ajusta con ácido sulfúrico 2-n a un pH de 3 y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el acetónida del ácido 7-(4-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-5-cis-hepténico.

30 Una mezcla de 200 mg de acetónida del ácido



7-(4-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-5-cis-hepténico, 2 cc de metanol y 20 mg de ácido p-tolueno-sulfónico se hierve durante 4 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 7-(4-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-5-cis-heptenato de metilo.

Una solución de 290 mg de 7-(4-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-5-cis-heptenato de metilo en 2 cc de piridina se enfría a 0° y se mezcla con 185 mg de cloruro p-nitrobenzoílico. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 0° y durante 15 horas a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, ácido sulfúrico 2-n y agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 7-(4-hidroxi-3-(p-nitrobenzoiloxi-metil)-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-5-cis-heptenato de metilo.

Una mezcla de 420 mg de 7-(4-hidroxi-3-(p-nitrobenzoiloxi-metil)-1,1-dioxo-tetrahidro-2-tienil)-5-cis-heptenato de metilo, 5 cc de cloruro metilénico, 90 mg de dihidropirano y 10 mg de ácido pícrico se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 20 cc de dietiléter, se lava con solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico y agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 7-(1,1-dioxo-3-(p-nitrobenzoiloxi-metil)-4-(2-tetrahidropirani-loxi)-tetrahidro-2-tienil)-5-cis-heptenato de metilo.

Una mezcla de 500 mg de 7-(1,1-dioxo-3-(p-nitrobenzoiloxi-metil)-4-(2-tetrahidropirani-loxi)-tetrahidro-2-tienil)-5-cis-heptenato de metilo, 5 cc de metanol y 0,5



cc de solución acuosa al 10 % de carbonato potásico se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recoge en dietiléter. La solución se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el

5 7- α ,1-dioxo-3-hidroximetil-4-(2-tetrahidropirani-
loxi)-tetra-
hidro-2-tienil-5-cis-heptenato de metilo.

Una solución de 400 mg de 7- α ,1-dioxo-3-hidroximetil-4-(2-tetrahidropirani-
loxi)-tetra-
10 hidro-2-tienil-5-cis-heptenato de metilo en 200 cc de cloruro metilénico se mezcla en una sola vez con 1,6 g de complejo de piridina-tri-
óxido de cromo y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en 20 cc de dietiléter y, bajo agitación,

15 se mezcla con 1,7 g de 1-tri-n-butil-fosforoanilida-3,3-dimetil-2-heptanona. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se somete a una cromatografía de cada delgada preparativa y se eluye con éster acético-cloruro metilénico

20 (1:9). Como fracción principal se obtiene el 7- α ,1-dioxo-3- α -
(3-oxo-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-tetra-
hidro-2 β -tienil-5-cis-heptenato de metilo.

Ejemplo 17

Una solución de 0,665 g de bromuro 4-carboxibut-
25 til-trifenilfosfónico en 10 cc de sulfóxido dimetílico se mezcla con 2 cc de solución 1,5-molar de metilsulfonilmetida
sódico en sulfóxido dimetílico. A esta solución se agrega gota a gota, bajo agitación, una solución de 0,5 g de α - α ,1-di-
oxo-3 α - α ,4,4-dimetil-3 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-1-trans-oc-



tenil/4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahydro-2 β -tioneil/7-acetaldehido en 5 cc de sulfóxido dimetílico y la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua, se lava con dietiléter, la capa acuosa se ajusta con ácido sulfúrico 2-n a un pH de 3 y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 5 cc de ácido acético glacial y 5 cc de agua, la mezcla se agita durante 2 horas a 45° y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 7- $\sqrt{1,1}$ -dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahydro-2 β -tioneil/7-5-cis-heptenico, que es idéntico al producto del ejemplo 16.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 16,4 g de α -bromo-butirolactona, 14 g de mercaptoacetaldehido-dietilacetal y 100 cc de dietiléter se mezcla, gota a gota, bajo agitación, a temperatura ambiente, con una solución de 10 g de trietilamina en 100 cc de dietiléter y se sigue agitando durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en dietiléter, la solución se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene la α -(2-dietoxi-etil-mercapto)-butirolactona que en el espectro de RMN muestra bandas en 4,55, 2,68 y 1,1 ppm.

Una solución de 2,34 g de α -(2-dietoxi-etil-mercapto)-butirolactona en 20 cc de tolueno se mezcla, gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, con 10,0 cc de hidruro de diisopropil-aluminio 1,4-molar en hexano. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a -70°, se mezcla gota a gota con 1,8 g de ácido acético glacial, se vierte



en agua y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. Cada gramo del residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice y se eluye con éster acético-cloruro metilénico (1:1). Se obtiene el 2-hidroxi-3-(2-dietoxi-etilmercapto)-tetrahidrofurano, que en el espectro de RMN muestra bandas en 5,25, 4,55, 7,55 y 2,75 ppm.

Una solución de 3,8 g de 2-hidroxi-3-(2-dietoxi-etilmercapto)-tetrahidrofurano en 5 cc de sulfóxido dimetílico se agrega, en una sola vez, a una solución que se ha obtenido por adición de 3,7 g de terc.butilato potásico a una solución agitada de 13,5 g de cloruro fenilmercapto-metil-trifenilfosfónico en 70 cc de sulfóxido dimetílico y agitación durante 10 minutos de la mezcla en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. Cada gramo del residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice y se eluye con éster acético-cloruro metilénico (1:3). Se obtiene el 3-(2-dietoxi-etilmercapto)-5-fenilmercapto-4-pentenol, que en el espectro de RMN muestra bandas en 7,28, 6,25, 5,65 y 2,65 ppm.

Una solución de 300 mg de 3-(2-dietoxi-etilmercapto)-5-fenilmercapto-4-pentenol en 5 cc de piridina se mezcla a 0° en una sola vez con 0,5 cc de cloruro benzoílico. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 0°, se mezcla con agua y se extrae con dietiléter. La capa orgánica se lava con agua, ácido clorhídrico normal, solución acuosa al 10 % de carbonato potásico y se evapora. Se obtiene el benzoato correspondiente que en el espectro de RMN muestra bandas en 4,55, 3,6, 1,7 y 1,25 ppm.



Una mezcla de 300 mg del compuesto mencionado en último lugar, 5 cc de ácido acético glacial y 3 cc de agua se agita durante 20 horas a 50° y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava con agua, se seca y se evapora. Como residuo amorfo oleginoso se obtiene el 2 β -(2-benzoiloxietil)-4 β -hidroxi-tetrahidrotiofen-3 α -carboxaldehido que en el espectro de RMN muestra bandas en 9,75, 8,0, 7,3 y 4,3 ppm.

Una mezcla de 100 mg de 2 β -(2-benzoiloxietil)-4 β -hidroxi-tetrahidrotiofen-3 α -carboxaldehido, 150 mg de 1-tri-n-butil-fosforoaniliden-3,3-dimetil-2-heptanona y 1 cc de dietiléter se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se cromatografía en 5 g de gel de sílice y se eluye con éster acético-cloruro metilénico (1:9). Se obtiene el 2 β -(2-benzoiloxietil)-4 β -hidroxi-3 α -(4,4-dimetil-3-oxo-1-trans-octenil)-tetrahidrotiofeno.

Una mezcla de 200 mg de 2 β -(2-benzoiloxietil)-4 β -hidroxi-3 α -(4,4-dimetil-3-oxo-1-trans-octenil)-tetrahidrotiofeno, 5 cc de cloruro metilénico y 370 mg de ácido m-cloro-perbenzoico se agita a 0° durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con dietiléter, se lava con solución acuosa al 10 % de bisulfito sódico, solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato potásico y agua, se seca y se evapora. Se obtiene el correspondiente 1,1-dióxido.

Una solución de 215 mg del compuesto mencionado en último lugar en 20 cc de dietiléter se mezcla bajo agitación, a temperatura ambiente, con 15 cc de borohidruro de zinc etérico [obtenido según Gensler et al., J. Am. Chem. Soc.



82, 6074 (1960)] y la mezcla se sigue agitando durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla entonces, primeramente con 0,1 cc de agua y a continuación con 0,5 cc de ácido acético glacial y se agita durante 5 minutos. La mezcla se diluye con 50 cc de dietiléter, se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se somete a una cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice y se eluye con éster acético-cloruro metilénico (13:7). La fracción de traslación más lenta se aísla. Se obtiene el 2 β -(2-benzoiloxietil)-4 β -hidroxi-3 α -(4,4-dimetil-3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-tetrahidrotiofen-1,1-dióxido.

Una mezcla de 220 mg de 2 β -(2-benzoiloxietil)-4 β -hidroxi-3 α -(4,4-dimetil-3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-tetrahidrotiofen-1,1-dióxido, 100 mg de dihidropirano, 5 cc de cloruro metilénico y 10 mg de ácido pícrico se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recoge en 0,5 cc de solución acuosa al 10 % de carbonato potásico y 5 cc de metanol. La mezcla se agita durante dos horas a temperatura ambiente, se diluye con 50 cc de dietiléter, se lava dos veces con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 2 β -(2-hidroxi-etil)-3 α -(4,4-dimetil-3 β -(2-tetrahidropirani-loxi)-1-trans-octenil)-4 β -(2-tetrahidropirani-loxi)-tetrahidrotiofen-1,1-dióxido.

Una solución de 0,5 g del compuesto mencionado en último lugar en 200 cc de cloruro metilénico se mezcla en una sola vez con 1,6 g de complejo de piridina-trióxido de cromo y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora. Se obtie-



5 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -formil-4 β -(2-tetrahidropirani-
hidro-2 β -tienil)-heptanato de metilo en 5 cc de cloruro meti-
lénico seco se agrega, gota a gota, a la solución arriba seña-
lada. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 0°,
se lava con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato
sódico, se seca y se evapora. El residuo se tritura con die-
tiléter, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en
una reducida cantidad de dietiléter, la solución se deja ro-
posar durante la noche en la nevera, se filtra y se evapora.
10 Se obtiene el 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -(2,2-dibromovinil)-4 β -(2-
tetrahidropirani-oxi)-tetrahidro-2 β -tienil)-heptanato de
metilo.

15 Una solución de 550 mg del compuesto menciona-
do en último lugar en 5 cc de tetrahidrofurano seco se enfría
a -70° y bajo nitrógeno, se mezcla gota a gota con 1,3 cc de
n-butillitio 1,6-molar en hexano. La mezcla de reacción se
agita durante 2 horas a -70°, se vierte en agua de hielo y
se extrae con dietiléter. El extracto se seca y se evapora.
Se obtiene el 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -etinil-4 β -(2-tetrahidropira-
20 niloxi)-tetrahidro-2 β -tienil)-heptanato de metilo.

25 Una solución de 380 mg de 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -eti-
nil-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahidro-2 β -tienil)-hep-
tanato de metilo en 5 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla
bajo agitación, a -70°, gota a gota con 0,7 cc de n-butil-
litio 1,6-molar en hexano. La mezcla de reacción se mezcla
después de dos minutos en una sola vez con 110 mg de n-hexa-
nal, se agita durante 30 minutos a -70°, se vierte en agua y
se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se
seca y se evapora. Se obtiene el 7- $\bar{1}$,1-dioxo-3 α -(3 β -hidro-
30 xi-1-octinil)-4 β -(2-tetrahidropirani-oxi)-tetrahidro-2 β -tie



426425

nil γ -heptanato de metilo.

Ejemplo 19

Una solución de 380 mg de ácido 7- γ ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-octinil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil γ -heptánico en 0,5 cc de tetrahidrofurano se agrega gota a gota a una solución de 200 mg de sodio en 10 cc de amoniacco líquido a -35 $^{\circ}$. La mezcla de reacción se agita durante una hora a -30 $^{\circ}$ y el sodio en exceso se destruye mediante adición de nitrato amónico sólido. La mezcla se vierte en agua de hielo, se ajusta con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 3 y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 7- γ ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil γ -heptánico que es idéntico al producto del ejemplo 3,

Ejemplo 20

Obtención de ampollas inyectables conteniendo cada una 50 mg de sustancia activa:

Componentes:

Acido 7- γ ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil γ -heptánico	170 g
1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	85 g
Polisorbato 80	85 g
Celulosa metilica 100 cps	1785 g
Carboximetilcelulosa sódica 70 MV	51 g
Cloruro sódico	136 g
Agua para inyecciones	17000 cc



Procedimiento:

5 El cloroproponol se disuelve primeramente en
13000 cc de agua a 90°, después se agregan la carboximetil-
celulosa sódica y la celulosa metilica bajo agitación y esta
10 agitación se continúa durante 15 minutos. La mezcla se deja
reposar durante 12 horas a 10° y se agregan el polisorbato
y las soluciones del cloruro sódico y de la sustancia acti-
va (en cada caso en 250 cc de agua). La solución obtenida se
completa con agua a 17000 cc, se filtra a través de un embudo
de vidrio sinterizado, el filtrado se reparte en botellas es-
terilizadas de 2000 cc, se esteriliza durante 3,25 horas a
100° con vapor y con un dispositivo standard se llenan ampo-
llas de 5 cc.

15 Esta solución inyectable (10^{-2} g/cc) se puede
emplear para la obtención de soluciones de infusión. Para es-
ta finalidad se diluyen con solución de sal de infusión hasta
alcanzar una concentración de 10 µg/cc (10^{-5} g/cc).

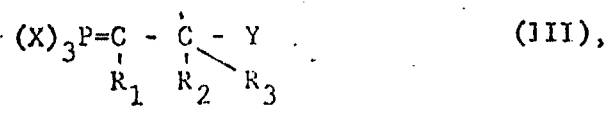
20 En forma análoga se preparan también en las so-
luciones inyectables o de infusión con otros compuestos de
la invención, especialmente con aquellas de los ejemplos an-
teriores.

N O T A

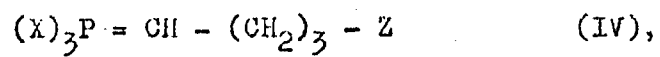
25 Descrita suficientemente la naturaleza del in-
vento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto
no alteren su principio fundamental. También se hace constar
que el invento corresponde a una solicitud de patente presen-
tada en Suiza en 18 de mayo de 1973, nº 361 752, acogiéndose



5 mismo átomo de carbono, se reduce al grupo hidroxil, ó b) un
 7- β -(3-hidroxi-3-hidrocarbipropil ó -1-propenil ó -1-propinil)-4-hidroxi-tetrahydro-2 β -tienil/-heptanal ó -hept-5-
 5 sulfona de este compuesto, se oxida al ácido correspondiente,
 ó c) el 2 β -(6-carboxihexil ó 6-carboxihex-2-enil)-4-hidroxi-
 tetrahydro-tiofen-3 α -carboxaldehido, o un derivado de ácido
 o de hidroxil funcional del mismo, ó el sulfóxido o la sulfona
 10 de este compuesto se hace reaccionar con un ilida de fórmula
 10 general III



en la que X significa alquilo inferior o fenilo y Y significa
 hidroxil metalizado o eterado, ó d) un β -(3-hidroxi-
 3-hidrocarbipropil ó -1-propenil ó -1-propinil)-4-hidroxi-
 15 tetrahydro-2 β -tienil/-acetaldehido correspondiente, o un de-
 rivado hidroxil funcional del mismo, o el sulfóxido o la sulfona
 de estos compuestos, se hace reaccionar con un compues-
 to de fórmula general IV



20 donde X tiene el significado arriba indicado y Z significa un
 grupo carboxil funcionalmente modificado, y un derivado hidro-
 xi obtenido se hidroliza en medios básicos o ácidos, o una a-
 mida de ácido o nitrilo obtenido se hidroliza en medios bási-
 cos fuertes y, si se desea, los compuestos obtenidos, en los
 25 cuales x es igual a cero, se oxidan a aquellos en los cuales
 x significa uno o dos, o los ácidos obtenidos se transforman
 en sus ésteres o sales, ó los ésteres o sales obtenidos se hi-

5 drolizan, o los derivados dehidro obtenidos se hidrogenan hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno deseada, y/o si se desea, una mezcla de isómeros o de racematos obtenida se separa en los distintos isómeros o racematos y/o, si se desea, los racematos obtenidos se disocian en los antípodas ópticos.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1 a) caracterizado porque la reacción se realiza con hidruros sencillos, hidruros complejos de metal ligero, alcóxidos inferiores de aluminio, compuestos de Grignard R_2 - ó R_3 -metalorgánicos ó con R_2 - ó R_3 -litio, donde R_2 y R_3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 b) caracterizado porque la reacción se efectúa con medios de oxidación adecuados para la transformación de aldehidos en ácidos carboxílicos.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la oxidación se efectúa con oxígeno catalíticamente activado o nascente.

20 5. Procedimiento según la reivindicación 1 c) caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula III, donde el grupo hidroximetalizado Y está derivado de un metal alcalino, ó en el éter el grupo Y significa tetrahidropiranioloxi ó metoximetoxi.

25 6. Procedimiento según la reivindicación 1 d) ca-

racterizado porque se emplean productos de partida de fórmula IV donde el grupo carboxi funcionalmente modificado Z significa un grupo carboxi presente en forma de su sal metálica, éster o nitrilo.

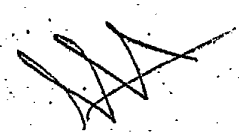
5 7. Procedimiento según la reivindicación 1 a) y 1 c), caracterizado porque se emplean productos de partida donde un derivado de ácido funcional es una sal metálica, un éster o el nitrilo.

10 8. Procedimiento según la reivindicación 1 a), 1 b) y 1 c) y 1 d) caracterizado porque se emplean productos de partida donde un derivado hidroxil funcional es un éster ó un éter.

15 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque los compuestos obtenidos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde x significa cero, mediante tratamiento bajo condiciones de oxidación benignas, se oxidan a los correspondientes compuestos donde x significa el número 1.

20 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque los compuestos obtenidos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde x significa cero o 1, mediante tratamiento con agentes de oxidación mas fuertes, se oxidan a los correspondientes compuestos donde x significa el número 2.

11. Procedimiento según una de las reivindicacio-





nes 1 - 10, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas de procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un compuesto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de otro derivado.

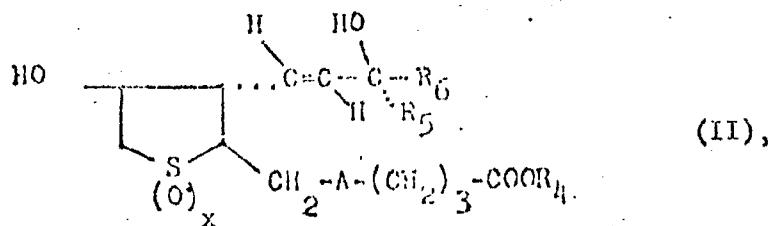
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1 en la que cada uno de los restos R y R_3 es alquilo con un máximo de 12 átomos de carbono, alquenilo inferior, alquinilo inferior, (cicloalquilo o cicloalquenilo)- C_mH_{2m} , donde el anillo contiene 3 a 7 átomos de carbono y m representa un número entero de 0 a 4, ó $Ph-C_nH_{2n}$, donde Ph significa fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (alquileno inferior-dioxi)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (trifluormetil)-fenilo, (nitro)-fenilo ó (dialquilo inferior-amino)-fenilo y n representa un número entero de 1 a 4, R significa asimismo hidrógeno, Ph , un metal alcalino ó un equivalente a un metal alcalino-terreo, amonio, mono-, di- ó trialquilo inferior-amonio ó mono-, di- o tri-(hidroxi-alquilo inferior)-amonio, y R_3 significa también (alcoxi inferior o halógeno)-alquilo inferior, A significa etileno o etenileno, R_1 y R_2 significan hidrógeno o alquilo inferior, y x es 0 a 2, sus derivados 1,2-dihidro y 1,2-dehidro.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos 3α -



4 α - ó 3 β , 4 β -dihidroxi de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, en la que R significa hidrógeno, sodio, potasio, alquilo inferior ó Ph'-C_nH_{2n}, donde n es un número entero de 1 a 4 y Ph' significa fenilo, toliilo, anisilo, fluorfenilo ó clorofenilo, A significa etileno ó cis-etileno, cada uno de los restos R₁ y R₂ significa hidrógeno o alquilo inferior, R₃ significa alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior o cicloalquilo-C_mH_{2m}, donde el anillo contiene 3 a 6 átomos de carbono y m es un número entero de 0 a 4, ó Ph'-C_nH_{2n}, y x es un número entero de 0 a 2.

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula II



15 en la que R₄ significa hidrógeno, sodio, potasio o alquilo con máximo 4 átomos de carbono, A significa etileno o cis-etileno, R₅ significa hidrógeno o metilo, R₆ significa n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo ó n-octilo ó 2-metil-2-n-(pentilo, hexilo o heptilo), 2-, 3- ó 4-(ciclopropil, diclopentil ó fenil)-etilo, -propilo ó -butilo, y x es un número entero de 0 a 2.

15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de



5 la fórmula II indicada en la reivindicación 14, en la que R_4 significa hidrógeno, potasio o sodio, A significa etileno ó cis-etenileno, R_5 significa hidrógeno o metilo, x representa un número entero de 0 a 2 y R_6 significa n-pentilo, n-hexilo, 2-metil-2-n-hexilo ó 3-fenil-propilo.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, 10 y 11, caracterizado porque se prepara el ácido 7- α ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y sus sales.

10 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, 10 y 11, caracterizado porque se prepara el ácido 7- α ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-heptánico y sus sales.

15 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 8, 10 y 11, caracterizado porque se prepara al ácido 7- α ,1,1-dioxo-3 α -(3 β -hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-4 β -hidroxi-tetrahidro-2 β -tienil]-5-cis-heptánico y sus sales.

20 19. Procedimiento para la obtención de tiaprostaglandinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 77 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

7 de mayo 1974

CIBA-GEIGY A.G.
I. GOMEZ ACEVEDO Y MODET
P. p. Firmado J. Suarez Diaz