

55208 REF: 189-y

Int. Cl. C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

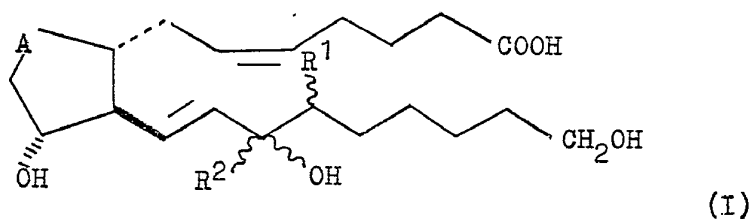
RESIDENCIA: No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,

Chuo-ku, TOKYO (JAPON).-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE DERI
VADOS DE ACIDO 20-HIDROXIMETILPROSTADIE
NOICO.

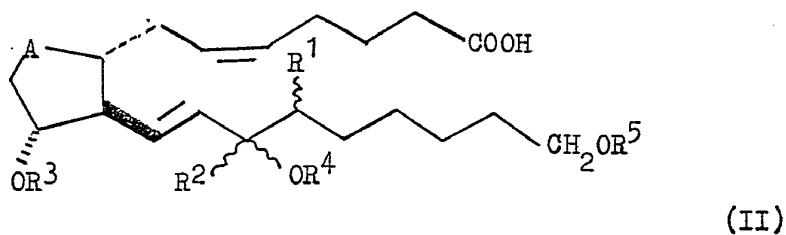
Prioridad: Patente japonesas n.º 23971/1974 del 28.2.74
" " 111061/1974 27.9.74

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de pro-
ducción de nuevos derivados de prostaglandina y más especial-
mente se refiere a un procedimiento de producción de los de-
rivados del ácido 20-hidroximetilprostadienoico representa-
5 dos por la fórmula I:



10 donde A representa $-\text{CH}-\text{OH}$ o $-\text{C}(=\text{O})-$ y R^1 y R^2 , que pueden ser igua-
les o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de
hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y sus sales no tóxicas
y farmacológicamente aceptables.

15 Los compuestos de esta invención de fórmula I pueden
ser preparados separando los grupos protectores del derivado
de ácido prostadienoico protegido en el grupo hidroxilo, re-
presentado por la fórmula:



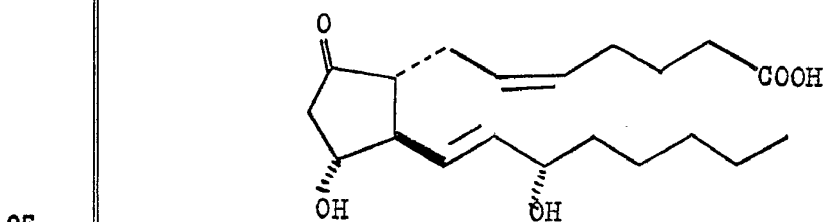
25 donde A, R^1 y R^2 tienen el significado dado en la fórmula I
y R^3 , R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, represen-
tan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo pro-
tector del grupo hidroxilo; siendo por lo menos uno de dichos
radicales R^3 , R^4 y R^5 el grupo protector del grupo hidroxilo.

30 En la fórmula I, el grupo alquilo inferior de R^1 y R^2

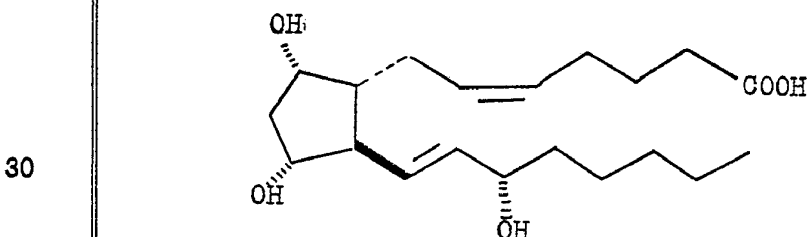
1 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4
átomos de carbono, del que son ejemplos prácticos los grupos
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc.
5 La línea de puntos que une al anillo de ciclopentano signifi-
ca la configuración estérica α , es decir, el sustituyente es-
tá situado debajo del plano del anillo de ciclopentano y la
línea continua gruesa representa la configuración estérica β ,
es decir, el sustituyente está situado sobre el plano del ani-
llo de ciclopentano. Además, la línea ondulada en la cadena
10 lateral significa que se encuentra en la configuración esté-
rica S, en la configuración estérica R o en una mezcla de am-
bas.

En el grupo de los homólogos preferidos de los com-
puestos de esta invención de fórmula I, R^1 es un átomo de hi-
15 drógeno o un grupo alquilo inferior, R^2 es un átomo de hi-
drógeno y A es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$.

Las prostaglandinas naturales conocidas normalmente
son ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono que pre-
20 sentan varias actividades fisiológicas. Entre las prostaglan-
dinas naturales, la prostaglandina E_2 de fórmula



y la prostaglandina $F_{2\alpha}$ de fórmula:



1 donde la posición 15 se encuentra en la configuración esté-
rica S, son muy conocidas como derivados del ácido prosta-
dienoico que poseen diversas actividades fisiológicas. Es de-
cir, la prostaglandina E₂ y la prostaglandina F_{2α} ejercen
5 un efecto contractor sobre los músculos lisos del útero, del
intestino delgado, etc., un efecto hipotensor y un efecto
hipertensor así como efectos fisiológicos tales como efecto
antilipolítico, el efecto de inhibición de la secreción de
10 ácidos gástricos, efectos sobre el sistema nervioso central,
efecto de prevención de la reducción de la adhesividad de
las plaquetas de la sangre, efecto de prevención de la agre-
gación de las plaquetas de la sangre, efecto de prevención
de la formación de trombos, efecto sobre la proliferación
de la epidermis, efecto estimulante de la cornificación,
15 etc., y, por lo tanto, son útiles para estudiar, prevenir y
reducir diversas enfermedades o estados fisiológicos indesea-
bles en el hombre y en los animales. Por ejemplo, se espera
que sean útiles como agentes en la prevención de la hemorra-
gia uterina atónica después del aborto, como agentes de in-
20 ducción del parto, como agentes para la interrupción del em-
barazo, como agentes de control de la ovulación, como agen-
tes diuréticos hipotensores, como agentes para la curación
del trombo, como agentes broncodilatadores, como agentes an-
tiulcerantes, como agentes antiarteriosclerósicos, etc.

25 Por lo tanto, es conveniente obtener derivados de pros-
taglandina con actividades fisiológicas más intensas que es-
tas prostaglandinas naturales o derivados de prostaglandina
con actividades fisiológicas similares a las de las prosta-
glandinas naturales pero con mayor selectividad en las acti-
30 vidades. La mayor selectividad en las actividades reducirá

1 los efectos laterales indeseables frecuentemente observados
en los casos de administración de prostaglandinas naturales.

5 Los nuevos compuestos de esta invención, es decir los
derivados del ácido 20-hidroxi metilprostadienoico con una
estructura en la que la posición 20 de la prostaglandina E₂
o F_{2α} está sustituida con un grupo hidroximetilo y, si se
desea, el átomo de hidrógeno de la posición 15 y/o de la po-
sición 16 está sustituido por un grupo alquilo inferior, sa-
tisfacen considerablemente los requisitos antes citados.

10 Así, los compuestos de esta invención presentan mayor acti-
vidad fisiológica que la prostaglandina E₂ o F_{2α}. Además,
los compuestos de esta invención presentan unas actividades
fisiológicas con mayor selectividad que la prostaglandina
E₂ o F_{2α}.

15 Como ya se ha dicho, los compuestos de esta invención
se obtienen a partir de los derivados de ácido prostadienoico
protegidos en el grupo hidroxilo representados por la fór-
mula II y puede ser utilizado como grupo protector cualquier
grupo que no produzca ningún cambio en las otras partes del
20 compuesto cuando se separa el grupo protector del grupo hi-
droxilo, representado por R³, R⁴ y R⁵ en la fórmula II pero
es preferible que el grupo protector pueda ser separado en
condiciones suaves. Son ejemplos de estos grupos protectores
los grupos heterocíclicos como tetrahidropirano-2-ilo, tetra-
25 hidrotiopirano-2-ilo, etc.; trimetilsililo; grupos acilo como
acetilo, propionilo, benzoilo, p-fenilbenzoilo, trifluorace-
tilo, etc.; grupos hidrocarbonados como terc-butilo, tritilo,
etc.; y ésteres de ácido carbónico como benciloxicarbonilo,
etoxicarbonilo, etc.

30

1 En el caso práctico de separar el grupo protector del grupo hidroxilo, se seleccionan las condiciones adecuadas de acuerdo con la naturaleza del grupo protector.

5 Así, cuando el grupo protector del hidroxilo es un grupo heterocíclico tal como tetrahidropirano-2-ilo, un grupo terc-butilo o un grupo tritilo, la separación del grupo protector puede efectuarse por tratamiento con un ácido. Los ácidos adecuados utilizados para este tratamiento son los ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, acético, propiónico y oxálico y los ácidos minerales como clorhídrico y sulfúrico. El tratamiento con ácido se realiza en un disolvente de reacción tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de estos.

15 No existe ninguna limitación relativa a la temperatura de reacción pero habitualmente la reacción se efectúa a la temperatura ambiente o calentando.

20 Cuando el grupo protector del hidroxilo es un grupo acilo tal como acetilo, propionilo, benzoilo, p-fenilbenzoilo y trifluoracetilo, puede utilizarse un ácido o una base para la separación del grupo protector pero se prefiere el uso de una base. Los ejemplos preferidos de ácidos son los ácidos minerales como clorhídrico y sulfúrico y los ejemplos preferidos de bases son el hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico y carbonato potásico. El tratamiento en este caso se efectúa en un disolvente como agua, etanol, metanol, tetrahidrofurano, dioxano y una mezcla de estos.

25 Asimismo, cuando el grupo protector del hidroxilo es un grupo trimetilsililo, la separación del grupo protector se efectúa poniendo en contacto el compuesto con agua. El agua utilizada puede contener un ácido o una base. Asimismo, se-

30

1 gún el caso, puede utilizarse en lugar del agua un disolven-
te orgánico acuoso tal como tetrahidrofurano acuoso, dioxano
acuoso, metanol acuoso y etanol acuoso.

5 Además, cuando el grupo protector del hidroxilo es un
resto de un éster de ácido carbónico tal como un grupo bencil-
oxicarbonilo, la separación del grupo protector se lleva a
cabo por tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acé-
tico o sometiendo el compuesto a reducción catalítica.

10 Además, para la producción de los compuestos de esta
invención, el material de partida de fórmula II donde A es
-C(=O)- se prepara oxidando los compuesto de fórmula II donde A
es -CH(OH)- y el producto de oxidación (A = -C(=O)-) puede ser uti-
lizado en la reacción subsiguiente tal como se obtiene sin
15 aislarlo.

Una vez terminada la reacción, el producto deseado se
aisla o se purifica por métodos habituales. Por ejemplo, es
adecuado aislar o purificar el compuesto deseado de fórmu-
la I mediante extracción con un disolvente orgánico o por
20 cromatografía en columna.

Además, los materiales de partida de fórmula II utili-
zados para la producción de los compuestos de esta invención
son compuestos nuevos y por ello en los ejemplos de referen-
cia se ilustrará un ejemplo del procedimiento de producción
de los materiales de partida a partir de compuestos conoci-
dos.
25

A continuación damos una lista de ejemplos prácticos
de compuestos de esta invención:
ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-20-hidroximetil-5(cis)-13(trans)-
30 prostadienoico,

- 1 ácido 11 α ,15-dihidroxi-20-hidroximetil-9-oxo-5(cis)-13-
(trans)-prostadienoico,
ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-20-hidroximetil-16-metil-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico,
5 ácido 11 α ,15-dihidroxi-20-hidroximetil-16-metil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico,
ácido 11 α ,15-dihidroxi-20-hidroximetil-15-metil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico,
ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-20-hidroximetil-15-metil-5(cis)-
10 13(trans)-prostadienoico,
ácido 11 α ,15-dihidroxi-20-hidroximetil-15,16-dimetil-9-oxo-
5(cis)-13(trans)-prostadienoico,
ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-20-hidroximetil-15,16-dimetil-
5(cis)-13(trans)-prostadienoico,
15 ácido 15-etil-11 α ,15-dihidroxi-20-hidroximetil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico,
ácido 16-etil-11 α ,15-dihidroxi-20-hidroximetil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico,
ácido 15-etil-11 α ,15-dihidroxi-20-hidroximetil-9-oxo-5(cis)-
20 13(trans)-prostadienoico,
ácido 11 α ,15-dihidroxi-20-hidroximetil-16-propil-9-oxo-
5(cis)-13(trans)-prostadienoico.

25 Como sales no tóxicas farmacológicamente aceptables de
los compuestos de esta invención citaremos las sales de me-
tales alcalinas o de metales alcalino-térreos tales como las
de sodio, potasio, calcio, etc.; las sales amónicas; y las
sales amónicas orgánicas como las sales de tetrametilamonio,
de dimetilamina, de piperidina y de monoetanolamina.

30 Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser uti-
lizados para la preparación de diversos medicamentos que con-

1 tienen los compuestos o sus sales y pueden ser administrados
por vía intravenosa, oral o local (incluidos los aerosoles)
en la vagina o en la nariz. Considerando los usos conocidos
de las prostaglandinas naturales, la aplicación más importan-
5 te de los derivados de ácido 20-hidroximetilprostadienoico
de esta invención sería la actividad broncodilatadora. La for-
ma de administración preferida para este fin es una solución
acuosa etanólica y esta solución se utiliza a una dosis de
unos 10-500 microgramos cada vez, en un aerosol que utiliza
10 como propelente un hidrocarburo fluorado.

A continuación se incluyen las actividades fisiológi-
cas de los compuestos de esta invención en comparación con
las de las prostaglandinas naturales.

Procedimiento experimental

15 a). Efecto hipotensor:

Se mide la presión sanguínea en la arteria femoral des-
pués de la administración intravenosa, mediante un transductor
de presión (Nihon Kohden, MP-4T) en un perro anestesiado con
pentobarbital sódico.

20 b). Efecto estimulante de los músculos lisos:

El efecto estimulante de los músculos lisos fue evalua-
do en el íleo de cobaya aislado con un aparato Magnus.

c). Efecto broncodilatador:

25 El efecto broncodilatador después de la administración
con aerosol fue evaluado por inhibición de la broncoconstric-
ción inducida por un aerosol de histamina en un cobaya cons-
ciente.

d). Efecto de inhibición de la secreción de ácidos gas-
tricos:

30 Mediante una técnica de perfusión de gastrina en ratas

1 (véase M.N. Ghosh y H.O. Schild, "Brit. J. Pharmacol", 13,
54(1958) y Yutaka Matso "Igaku no Ayumi (Progress of Medi-
cine)", 63, (5) 235(1967)), se determinó la influencia de las
5 sustancias experimentales administradas por vía intravenosa
después de una inyección de 3,75 g/kg de tetragastrina (fa-
bricada por Nippon Seiyaku K.K.) sobre la secreción de ácidos
gástricos. Además, se utilizaron unas ratas Wistar macho
(260-320 g de peso corporal) que previamente se habían mante-
nido en ayunas durante 36 horas.

10 Los resultados de los experimentos anteriores se en-
cuentran en la siguiente tabla:

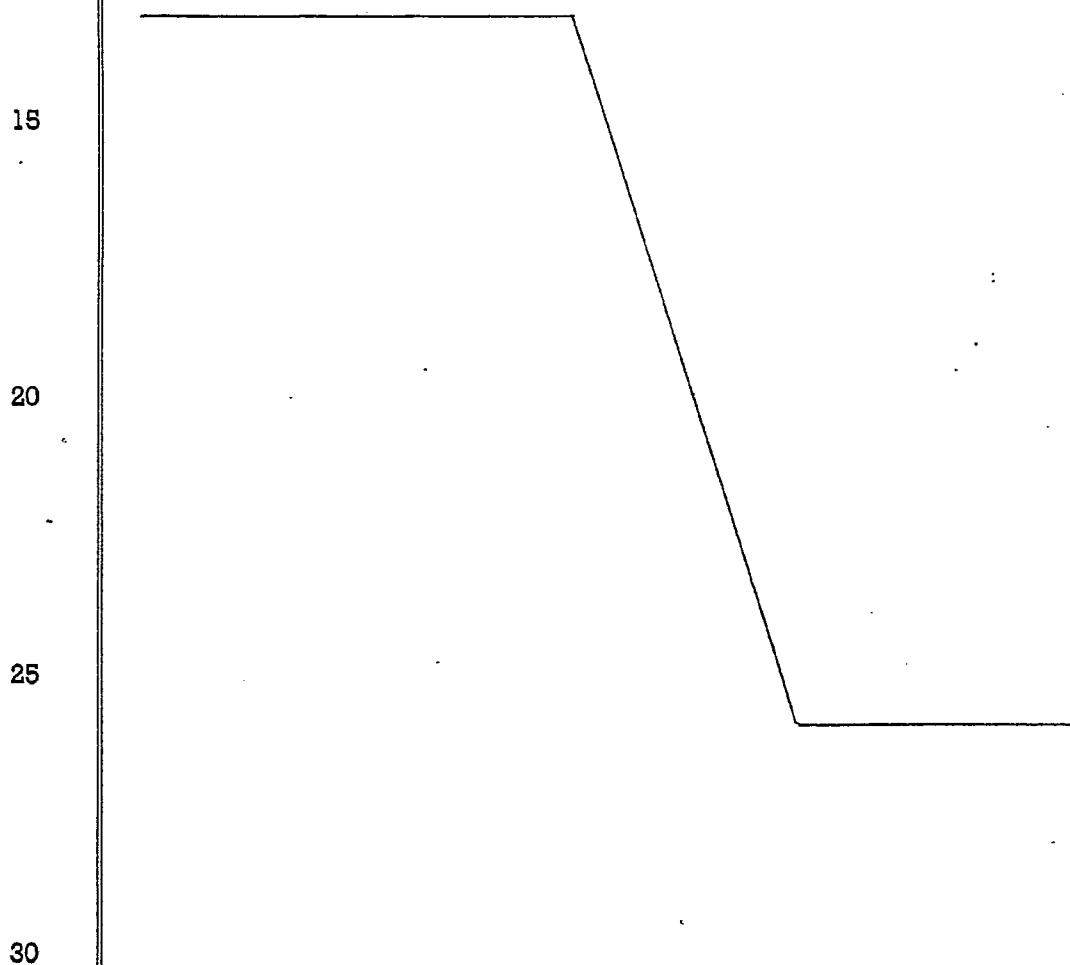


TABLA I

Muestra	Efecto hipotensor, (relación de intensidad)	Efecto estimulante de los músculos lisos		Efecto broncodilatador		Efecto inhibidor de la secreción de ácidos gástricos, DE ₁₀₀
		Concentración umbral, µg/ml	Relación	DE ₅₀ % en peso/volumen	Relación	
Prostaglandina E ₂ (PGE ₂)	1	0,003	1	0,000032	1	25
Acido 11α,15(S)-dihidroxi-20-hidroxi-9-oxo-5(cis)-13-(trans)-prostaglandienoico (20-hidroxi-15(S)-PGE ₂)	0,061	0,01	0,3	0,000034	0,94	-
Acido 11α,15(S)-dihidroxi-20-hidroxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostaglandienoico (20-hidroxi-16-metil-PGE ₂)	0,7	0,001-0,003	3-1	0,000040	0,8	5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I

5	Muestra	Efecto hipotensor, (relación de intensidad)	Efecto estimulante de los músculos lisos	Relación
	Prostaglandina E ₂ (PGE ₂)	1	0,003	1
	Acido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-hidroximetil-9-oxo-5(cis)-13-(trans)-prostadienoico (20-hidroximetil-PGE ₂)	0,061	0,01	0,3
10	Acido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-hidroximetil-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (20-hidroximetil-16-metil-PGE ₂)	0,7	0,001-0,003	3-1

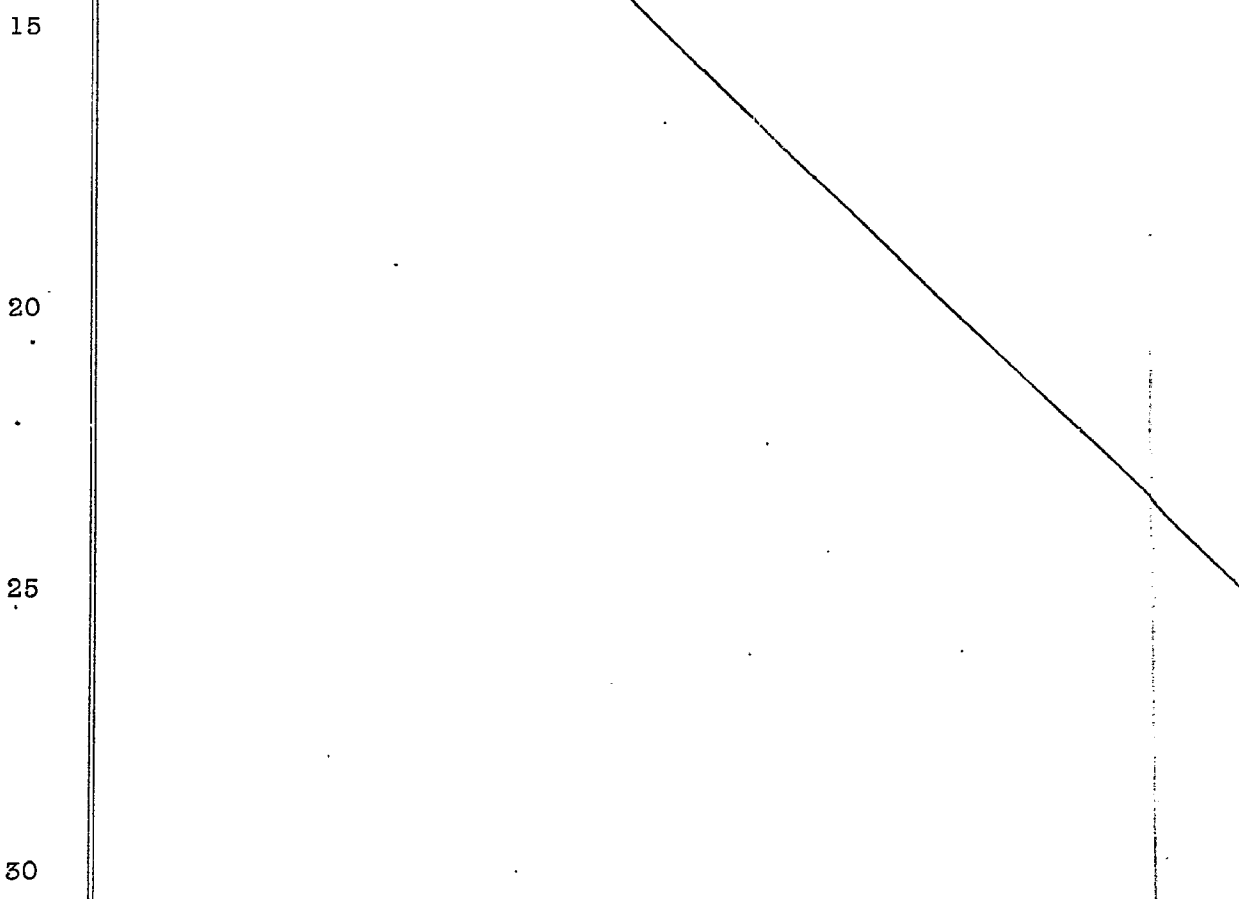
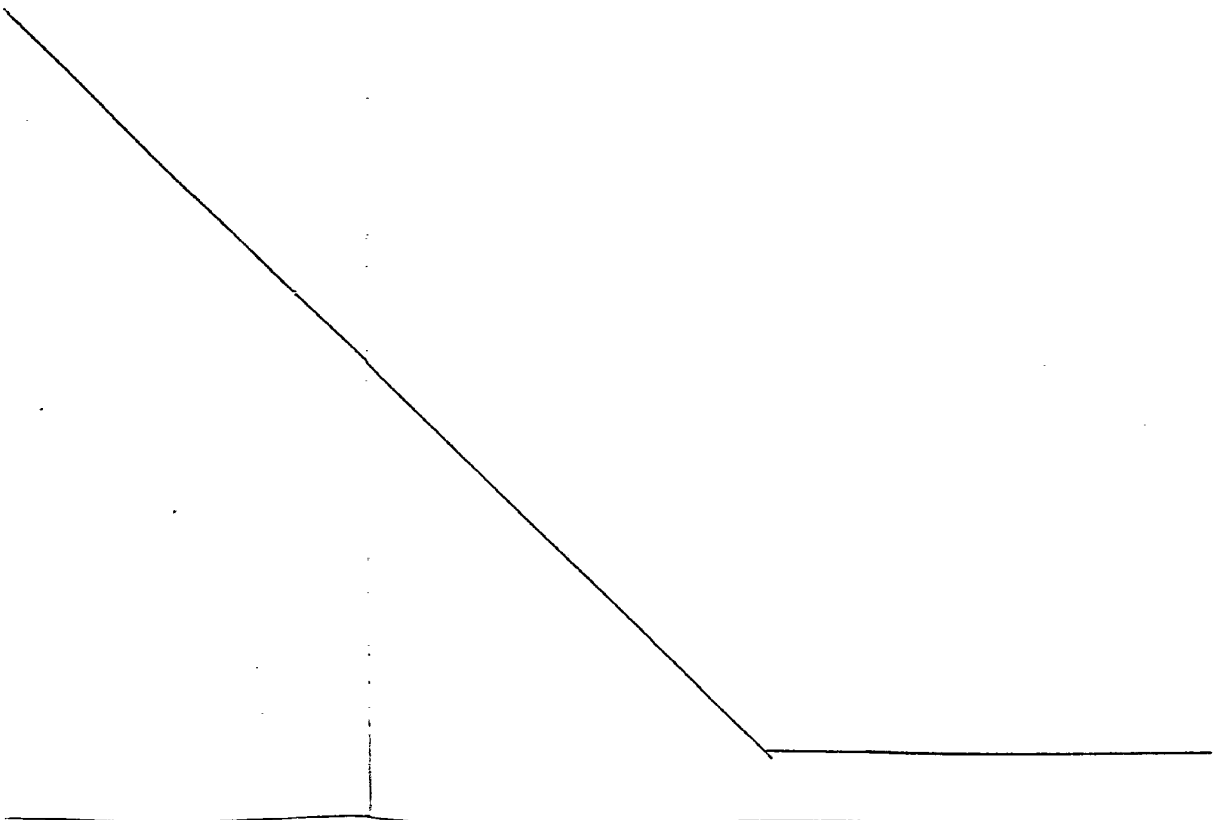


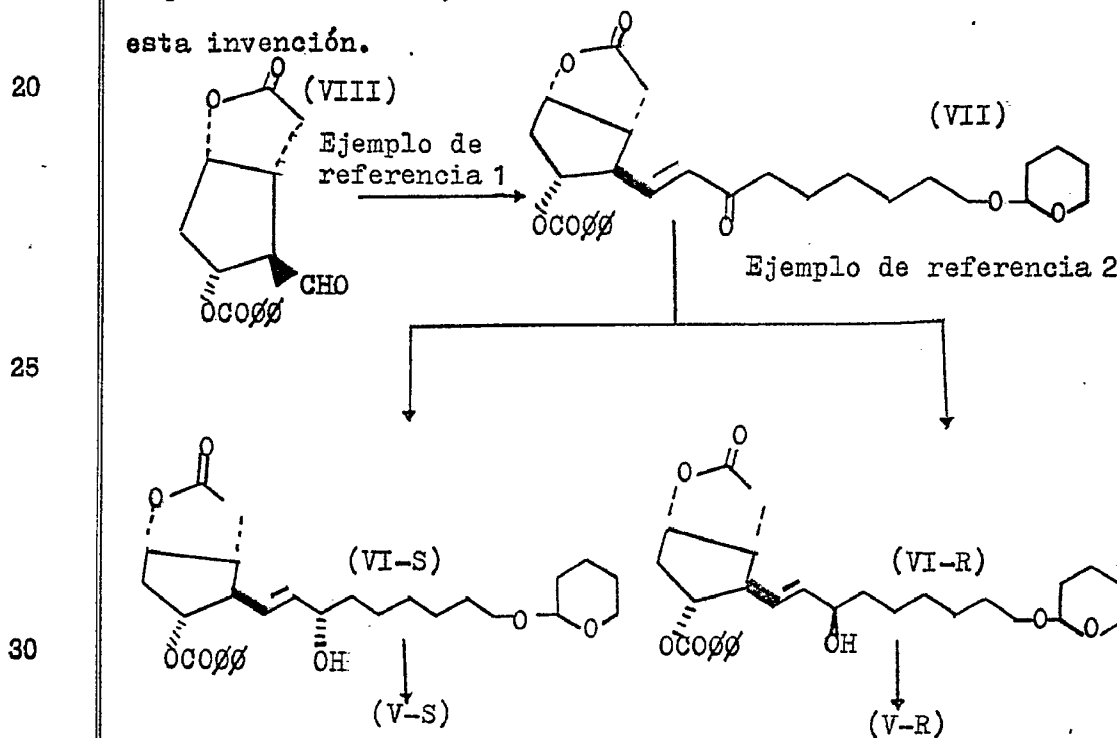
TABLA I

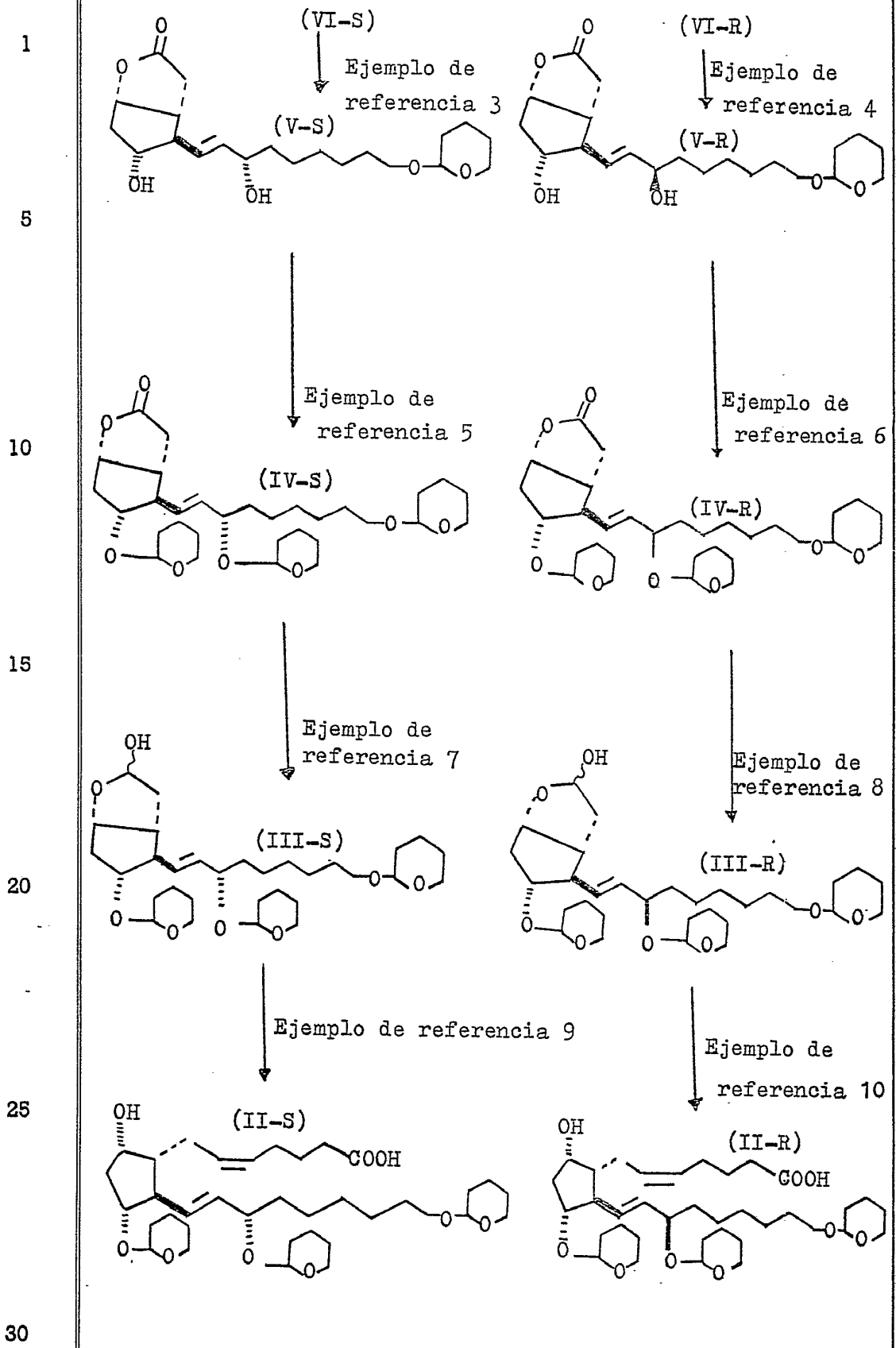
<u>i</u>	<u>Efecto estimulante de los músculos lisos</u>		<u>Efecto broncodilatador</u>		<u>Efecto inhibidor de la secreción de ácidos gástricos, DE₁₀₀</u>
	<u>Concentración umbral, µg/ml</u>	<u>Relación</u>	<u>DE₅₀ % en peso/volumen</u>	<u>Relación</u>	<u>µg/kg</u>
	0,003	1	0,000032	1	25
	0,01	0,3	0,000034	0,94	-
	0,001- 0,003	3-1	0,000040	0,8	5



1 Como muestra la Tabla I, la 16-metil-20-hidroximetil-
 prostaglandina E₂ ejerce un efecto de inhibición de la secre-
 ción de los ácidos gástricos marcadamente superior al de la
 prostaglandina E₂. Por lo tanto, este compuesto es un agente
5 más potente para la inhibición de la secreción de ácidos gás-
 tricos que la prostaglandina natural. Asimismo, la 20-hidroximetil-
 prostaglandina E₂ presenta un efecto broncodilatador si-
 milar al de la prostaglandina E₂ pero su efecto hipotensor
 es considerablemente menor que el de la prostaglandina E₂
10 y además también su efecto estimulante de los músculos lisos
 es débil. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pue-
 den ser utilizados como agentes broncodilatadores de selec-
 tividad mayor que las prostaglandinas naturales y producen
 menos efectos secundarios indeseables que dichas prostaglan-
15 dinas naturales.

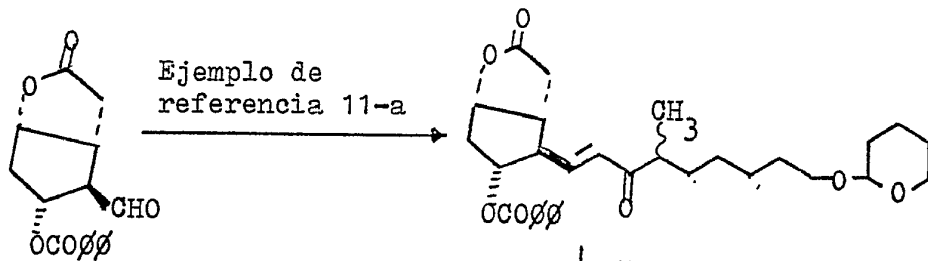
 Los siguientes ejemplos de referencia ilustran la pro-
 ducción de los materiales de partida como indica el siguiente
 esquema de reacción, para la producción de los compuestos de
 esta invención.





1

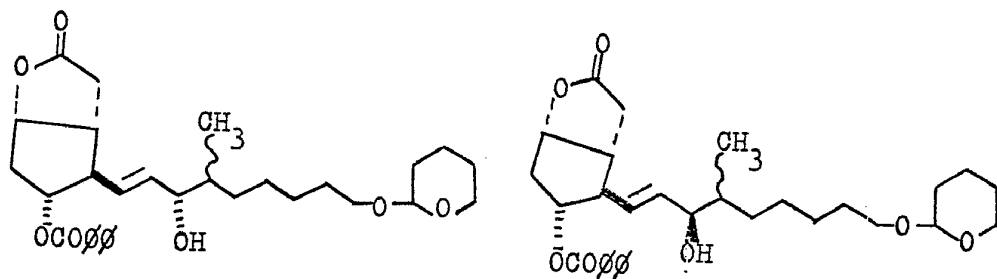
5



10

Ejemplo de referencia 11-b

15

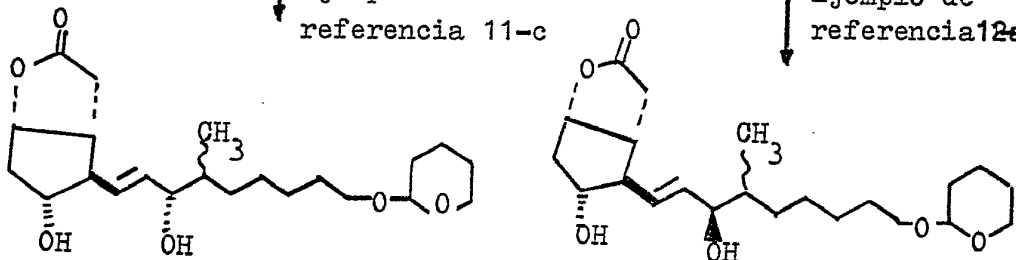


20

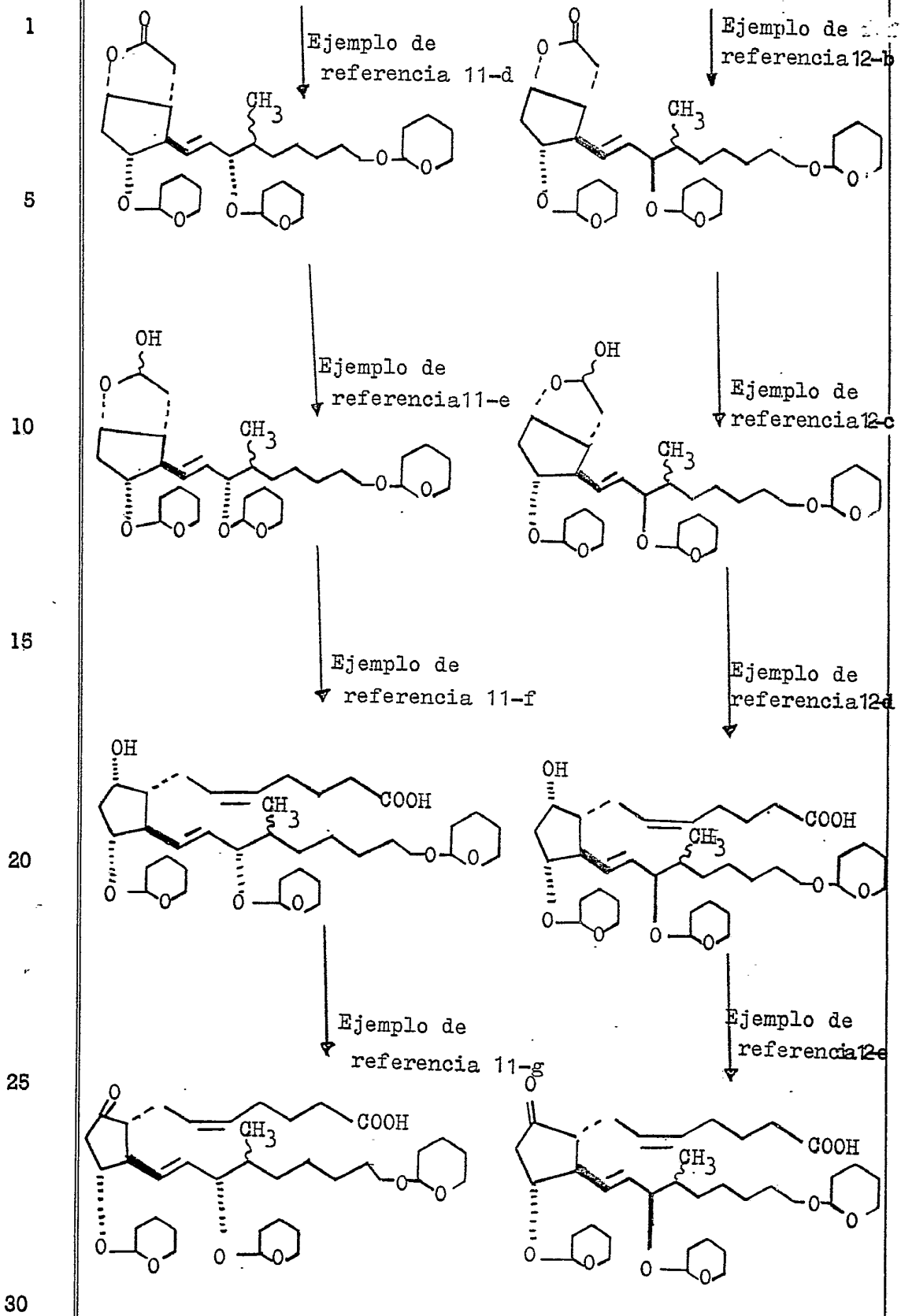
Ejemplo de referencia 11-c

Ejemplo de referencia 12a

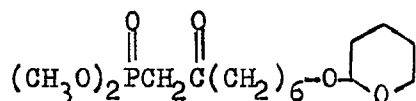
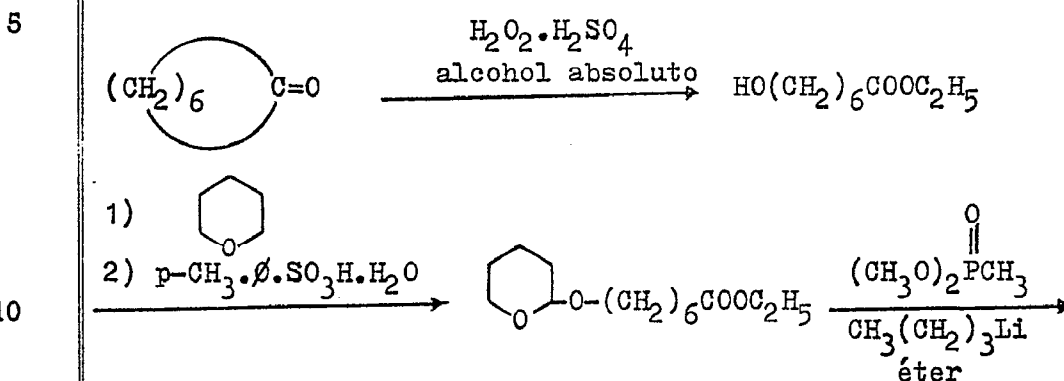
25



30



1 Además, el [8-(tetrahidropiran-2-il)oxi-2-oxo]octil-fosfonato de dimetilo utilizado en el ejemplo de referencia 1 es un material nuevo y este compuesto se prepara de la siguiente forma:



15 Ejemplo de referencia 1

En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad se introducen 848 mg de hidruro sódico al 50 % en aceite y 85 ml de tetrahidrofurano seco y se agita. Después se añade gota a gota a la mezcla, a la temperatura ambiente y bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, una solución de 5,7 g de [8-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxo]octil-fosfonato de dimetilo ($(\text{CH}_3\text{O)}_2\text{PCH}_2\text{C(=O)(CH}_2\text{)}_6\text{O---C}_6\text{H}_{10}\text{O}$) en 50 ml de tetrahidrofurano seco y después la mezcla resultante se continúa agitando durante 2 horas a la misma temperatura.

20

25

A continuación se añade gota a gota a la mezcla de reacción, a la temperatura ambiente y bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, una solución de 5,95 g de 4β-formil-2-oxo-5α-p-fenilbenzoiloxi-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano (Compuesto VIII) en 135 ml de tetrahidrofurano seco

30

1 y la mezcla se continúa agitando durante 2 horas a la misma
temperatura. Después se añade a la mezcla una pequeña canti-
dad de hielo seco, 300 ml de cloruro de metileno y 300 ml de
5 una solución acuosa saturada de cloruro sódico, enfriada con
hielo, y después de sacudir bien la mezcla, se deja en repo-
so para que se separe una capa acuosa y una capa orgánica.

La capa acuosa se extrae dos veces con 100 ml cada vez
de cloruro de metileno y después los extractos se combinan
con la capa orgánica, se lavan dos veces con agua y se secan
10 sobre sulfato magnésico anhidro. Después el disolvente se se-
para de la mezcla por destilación a presión reducida y el re-
siduo se aplica a una columna de cromatografía preparada con
150 g de gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo y
n-hexano (1:2). Se recupera el eluyente que contiene el pro-
15 ducto deseado utilizando la mezcla disolvente anterior como
solución eluyente y después el disolvente se separa del elu-
yente por destilación a presión reducida para dar 5,2 g de
4 β -[3-oxo-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-2-oxo-
5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β -6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]-
20 furano (Compuesto VII) oleoso, amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 2

En un matraz de fondo redondo y 500 ml de capacidad, se
introducen 210 ml de éter seco, 2,16 g de borohidruro sódico
y 3,9 g de cloruro de cinc anhidro, seguido de agitación du-
25 rante hora y media a la temperatura ambiente. Después se aña-
de de una sola vez a la mezcla una solución de 4,9 g de Com-
puesto VII en 50 ml de tetrahydrofurano seco y se continúa
agitando durante 1 hora a la temperatura ambiente. A conti-
nuación se añade a la mezcla una pequeña cantidad de hielo
30 seco y 100 ml de agua de hielo, después se sacude bien la

1 mezcla y se deja en reposo para separar una capa acuosa y una
capa orgánica. La capa acuosa se extrae dos veces con 50 ml
cada vez de éter y después los extractos se combinan con la
capa orgánica, se lavan dos veces con agua y se secan sobre
5 sulfato magnésico anhidro. Después el disolvente se separa de
la mezcla por destilación a presión reducida y el residuo se
aplica a una columna de cromatografía preparada con 200 g de
gel de sílice y una mezcla de éter y n-hexano (4:1) y después
se recupera el eluyente que contiene el producto deseado uti-
10 lizando inicialmente la mezcla disolvente anterior y después
éter como solución eluyente. Destilando el disolvente del
eluyente a presión reducida, se obtienen 2,0 g de 4 β -[3(S)-
hidroxi-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-2-oxo-
5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]-
15 furano oleoso incoloro (Compuesto VI-S) y 2,4 g de 4 β -[3(R)-
hidroxi-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)nonenil]-2-oxo-
5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α -5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta-
[b]-furano oleoso incoloro (Compuesto VI-R).

Compuesto VI-S: $[\alpha]_D^{20}$ -73,0 (cloroformo, c = 0,86)

Compuesto VI-R: $[\alpha]_D^{20}$ -57,2 (cloroformo, c = 0,99)

Ejemplo de referencia 3

En un matraz de fondo redondo de 200 ml de capacidad,
se introducen 1,83 g de Compuesto VI-S y 140 ml de metanol se-
25 co y se agita. Después de añadir a la mezcla 0,25 g de car-
bonato potásico anhidro, la mezcla resultante se agita duran-
te 6 horas a 25-30°C. A continuación se neutraliza la mezcla
de reacción con 0,4 g de ácido acético glacial y después el
disolvente se separa de la mezcla por destilación a presión
30 reducida. El residuo obtenido se mezcla con 50 ml de éter

1 y 15 ml de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico, agitando después bien y dejando la mezcla en reposo para separar una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa se extrae dos veces con 30 ml de éter cada vez. Se combinan los extractos con la capa orgánica, se lavan tres veces con 20 ml cada vez de solución acuosa saturada y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa de la mezcla por destilación a presión reducida y el residuo se aplica a una columna de cromatografía preparada con 30 g de gel de sílice y cloroformo, se recupera el subproducto empleando inicialmente cloroformo como solución eluyente y después se recupera el eluyente que contiene el producto deseado empleando metanol como solución eluyente. Separando el disolvente del eluyente por destilación a presión reducida, se obtienen 1,20 g de 4 β -[3(S)-hidroxi-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-5 α -hidroxi-2-oxo-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]-furano (Compuesto V-S) oleoso incoloro.

[α]_D²⁰ -1,7 (cloroformo, c = 1,00).

Ejemplo de referencia 4

En un matraz de fondo redondo de 200 ml de capacidad, se introducen 1,12 g de Compuesto VI-R y 80 ml de metanol seco y se agita. Después de añadir 0,15 g de carbonato potásico anhidro, la mezcla se agita durante 6 horas a 25-30°C. Después la mezcla de reacción se neutraliza con 0,24 g de ácido acético glacial y el disolvente se separa de la mezcla por destilación a presión reducida. A continuación, tratando el residuo de la misma forma que en el Ejemplo de referencia 3, se obtienen 0,59 g de 4 β -[3(R)-hidroxi-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-5 α -hidroxi-2-oxo-3 α ,4 α ,5 β ,

1 6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b] furano oleoso incoloro (Com-
puesto V-R).

$$[\alpha]_D^{20} -14,5 \text{ (cloroformo, } c = 0,97)$$

Ejemplo de referencia 5

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml de capacidad, se
introducen 730 mg de Compuesto V-S y 20 ml de cloruro de me-
tileno seco y se agita. Después de añadir a la mezcla 480 mg
de dihidropirano y 2 mg de monohidrato de ácido p-toluensul-
fónico, la mezcla resultante se agita durante 15 minutos a la
10 temperatura ambiente. Después se añaden a la mezcla 10 ml de
una solución acuosa diluída de carbonato sódico, enfriada
con hielo, seguido de una buena agitación y después la mez-
cla se deja en reposo. La capa orgánica separada se lava dos
veces con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El
15 disolvente se separa de la mezcla por destilación a presión
reducida y el residuo se aplica a una columna de cromatogra-
fía preparada con 25 g de gel de sílice y una mezcla de éter
y n-hexano (1:2). Después se recupera el eluyente que contie-
ne el producto deseado utilizando sucesivamente la mezcla
20 disolvente antes citada, una mezcla de éter y n-hexano (1:1)
y después éter como solución eluyente, y el disolvente se
separa del eluyente por destilación a presión reducida para
dar 1,3 g de 4 β -[3(S), 9bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-
(trans)-nonenil]-2-oxo-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 α ,4 α ,
25 5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b] furano oleoso incoloro
(Compuesto IV-S).

$$[\alpha]_D^{20} -37,6 \text{ (cloroformo } c = 0,75)$$

Ejemplo de referencia 6

30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml de capacidad,
se introducen 550 mg de Compuesto V-R y 15 ml de cloruro de

1 metileno seco y se agita. Después de añadir a la mezcla 363
mg de dihidropirano y 1,9 mg de monohidrato de ácido p-toluen-
sulfónico, la mezcla resultante se agita durante 15 minutos a
la temperatura ambiente. A continuación, tratando la mezcla
5 de reacción de forma similar a la del Ejemplo de referencia 5,
se obtienen 712 mg de 4β-[3(R),9-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1(trans)-nonenil]-2-oxo-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,4α,
5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano (Compuesto VI-R) oleo-
so incoloro.

10 $[\alpha]_D^{20} +12,2$ (cloroformo, c = 0,91).

Ejemplo de referencia 7

En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad, se
introducen 426 mg de Compuesto IV-S y 15 ml de tolueno seco
y, después de hacer descender la temperatura interna por de-
bajo de -60°C, se añaden gota a gota a la mezcla, bajo una co-
rriente de nitrógeno gaseoso, 3,6 ml de una solución toluénica
15 de hidruro de isobutilaluminio al 7,6 % en peso/peso, en-
friada. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a la
misma temperatura, se añaden gota a gota, sucesivamente, a
20 intervalos de 5-10 minutos, 3 ml de acetato de etilo, 2 ml
de metanol y después 1,5 ml de agua.

Después se retira el baño refrigerante y se añaden a
la mezcla tolueno, benceno y agua y la mezcla resultante se
agita bien con lo que se forma unos cristales blancos. Los
25 cristales se separan por filtración y la capa orgánica se-
parada del filtrado se lava tres veces con agua y se seca so-
bre sulfato magnésico anhidro. Después el disolvente se sepa-
ra de la mezcla por destilación a presión reducida y el re-
siduo se seca sobre pentóxido de fósforo anhidro para dar
30 234 mg de 4β-[3(S),9-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-

1 nonenil]-2-hidroxi-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -
hexahidro-2H-ciclopenta[b] furano oleoso amarillo pálido (Com-
puesto III-S).

$[\alpha]_D^{20}$ -39,2 (cloroformo, c = 0,76)

5

Ejemplo de referencia 8

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad,
se introducen 600 mg de Compuesto IV-R y 25 ml de tolueno se-
co y después se enfría a una temperatura inferior a -60°C. A
continuación se añaden gota a gota a la mezcla, bajo corrien-
te de nitrógeno, 4,5 ml de una solución toluénica de hidruro
de isobutilaluminio al 7,6 % en peso/peso. Después de agitar
la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura, se aña-
den gota a gota, sucesivamente, a intervalos de 5-10 minutos,
4 ml de acetato de etilo, 3 ml de metanol y 2 ml de agua. A
continuación, tratando la mezcla de la misma forma que en el
Ejemplo de referencia 7, se obtienen 321 mg de 4 β -[(R),9-bis-
(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-2-hidroxi-5 α -(te-
trahidropiran-2-iloxi)-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta-
[b] furano oleoso amarillo pálido (Compuesto III-R).

20

$[\alpha]_D^{20}$ +12,3 (cloroformo, c = 0,90).

Ejemplo de referencia 9

En un matraz de tres bocas y 20 ml de capacidad, se in-
troducen 83 mg de hidrato sódico oleoso al 50 % y después se
añaden bajo una corriente de nitrógeno gaseoso 3 ml de dime-
tilsulfóxido seco, secado inmediatamente antes de su uso por
adición al mismo de hidruro cálcico y reflujo, y después se
agita la mezcla. A continuación se eleva la temperatura in-
terna hasta 65-70°C y la mezcla se mantiene a esta temperatura
hasta que cesa la formación de burbujas. Después se reduce
la temperatura interna hasta unos 20°C y se añaden a la mez-

30

1 cla 650 mg de cristales blancos de bromuro de 4-carboxibutil-
trifenilfosfonio. Después de confirmar que la mezcla de reac-
ción se ha vuelto roja, se añade a la misma una solución de
5 190 mg de Compuesto III-S en 2 ml de dimetilsulfóxido seco,
seguido de agitación durante 1 hora a la temperatura ambien-
te. A continuación la mezcla de reacción se dispersa en una
mezcla de 20 ml de éter, 40 ml de acetato de etilo y una pe-
queña cantidad de hielo seco y, después de añadir a la misma
10 20 ml de agua de hielo, 40 ml de acetato de etilo y una pe-
queña cantidad de hielo seco, la mezcla resultante se sacude
bien y después se deja en reposo para separar una capa acuo-
sa y una capa orgánica. Se añade a la capa acuosa acetato de
etilo y una pequeña cantidad de hielo seco y la mezcla se
sacude bien y después se deja en reposo para separar una capa
15 acuosa y una capa orgánica. Se combinan las capas orgánicas,
se lavan dos veces con agua de hielo y se secan sobre sulfa-
to sódico anhidro y sulfato magnésico anhidro. El disolvente
se separa de la mezcla por destilación a presión reducida y
el residuo oleoso se aplica a una columna de cromatografía
20 preparada con 12 g de gel de sílice y una mezcla de acetato
de etilo y n-hexano (1:1). El eluyente que contiene el pro-
ducto deseado se recupera utilizando inicialmente la mezcla
disolvente antes mencionada y después acetato de etilo como
soluciones eluyentes y después los disolventes se separan
25 del eluyente por destilación a presión reducida para dar
112 mg de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15(S)-bis(tetrahidrofuran-2-
iloxi)-20-(tetrahidrofuran-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-
prostadienoico oleoso incoloro (Compuesto II-S).

$$[\alpha]_D^{20} -19,3 \text{ (cloroformo, } c = 0,98).$$

30

Ejemplo de referencia 10

1 En un matraz de tres bocas y 20 ml de capacidad, se in-
troducen 120 mg de hidruro sódico oleoso al 50 % y después se
añaden, bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, 4 ml de dime-
5 tilsulfóxido seco, secado inmediatamente antes de su uso por
adición al mismo de hidruro cálcico y reflujo, y la mezcla se
agita. Después se eleva la temperatura interna a 65-70°C y la
mezcla se mantiene a esta misma temperatura hasta que cesa la
10 formación de burbujas. Después se reduce la temperatura inter-
na hasta unos 20°C y se añaden a la mezcla 570 mg de crista-
les blancos de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio. Des-
pués de confirmar que la mezcla de reacción se vuelve roja,
se añade gota a gota a la misma una solución de 280 mg de Com-
15 puesto III-R en 3 ml de dimetilsulfóxido seco y después la
mezcla resultante se agita durante 1 hora a la temperatura am-
biente. A continuación, tratando la mezcla de la misma forma
que en el Ejemplo de referencia 9, se obtienen 151 mg de áci-
do 9 α -hidroxi-11 α ,15(R)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-20-(te-
20 trahidropiran-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico
oleoso incoloro (Compuesto II-R).

EJEMPLO 1

25 En un matraz de fondo redondo y 20 ml de capacidad, se
introducen 3 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetra-
hidrofurano (19:11:3) y 100 mg de Compuesto II-S seguido de
calefacción durante 1 hora a 40-45°C. Después el disolvente
se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión
reducida y el residuo se aplica a una columna cromatográfica
30 preparada con 15 g de gel de sílice y una mezcla de acetato
de etilo y ácido acético (100:1) y el eluyente que contiene
el producto deseado se recupera empleando inicialmente aceta-

1 to de etilo y después una mezcla de acetato de etilo, metanol
y agua (100:2:1) como solución eluyente. Después el disolven-
te se separa del eluyente por destilación a presión reducida
para dar 26,7 mg de ácido 9 α ,11 α ,15(S)-trihidroxi-20-hidro-
5 ximetil-5(cis)-13(trans)-prostadienoico oleoso incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} +17,8 \text{ (cloroformo, } c = 1,00).$$

EJEMPLO 2

En un matraz de fondo redondo y 20 ml de capacidad, se
introducen 50 mg de Compuesto II-R y 2 ml de una mezcla de
10 ácido acético, agua y tetrahidrofurano (19:11:3), seguido de
calefacción a 40-45°C durante 1 hora. Después el disolvente
se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión
reducida. Tratando el residuo de la misma forma que en el
Ejemplo 1, se obtienen 17,0 mg de ácido 9 α ,11 α ,15(R)-trihí-
15 droxi-20-hidroximetil-5(cis)-13(trans)-prostadienoico oleoso
incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} +10,7 \text{ (cloroformo, } c = 0,58).$$

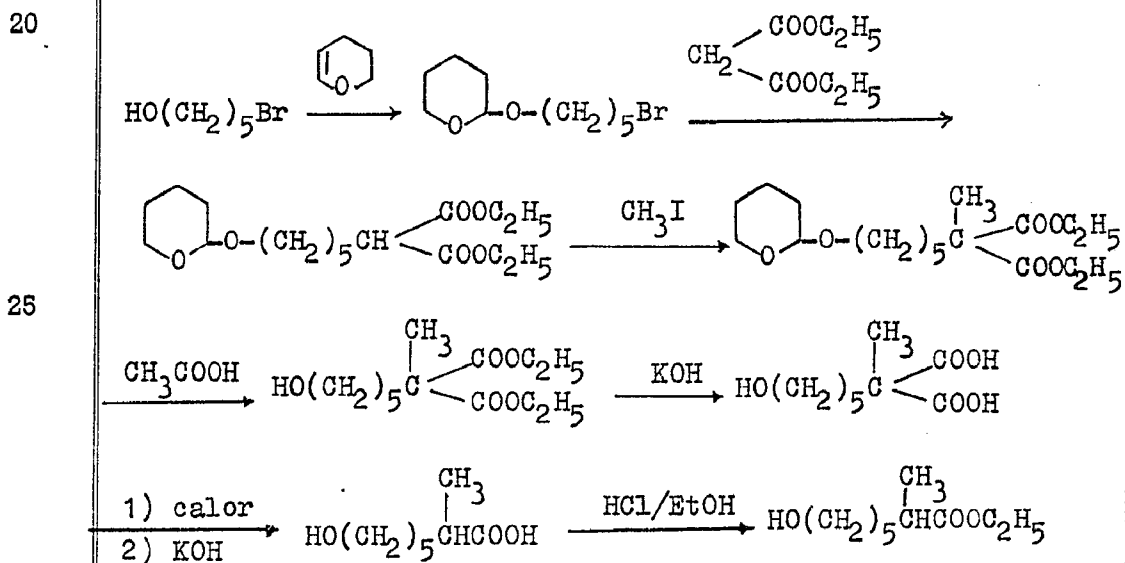
EJEMPLO 3

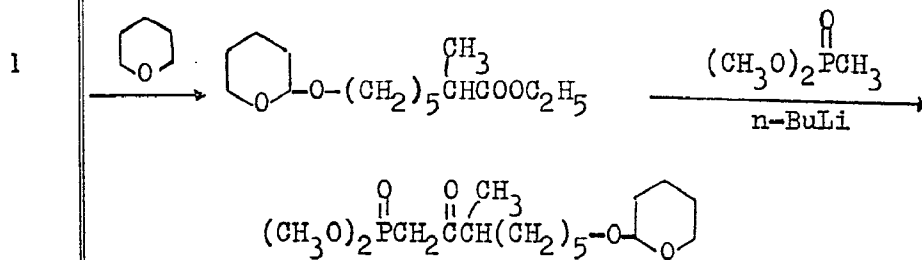
En un matraz de fondo redondo y 20 ml de capacidad, se in-
20 troducen 100 mg de Compuesto II-S y 2,7 ml de éter y la tem-
peratura interna se mantiene en unos 0°C con agitación mien-
tras se enfría con hielo. Después se añaden gota a gota a la
mezcla anterior, a unos 0°C, 2,7 ml de una solución preparada
25 disolviendo 2 g de ácido crómico anhidro, 9,65 g de hidrato
de sulfato de manganeso y 2,13 ml de ácido sulfúrico concen-
trado en 50 ml de agua, seguido de enfriamiento a unos 0°C y
luego la mezcla resultante se agita durante 5 horas a la mis-
ma temperatura. Después la mezcla de reacción se dispersa en
30 ml de éter enfriado con hielo y la mezcla resultante se
deja en reposo para separar una capa acuosa y una capa orgá-

1 nica. La capa acuosa se satura con sulfato sódico y se ex-
 trae dos veces con éter. Los extractos se combinan con la ca-
 pa orgánica, se lavan dos veces con una solución acuosa satu-
 rada de sulfato sódico y se secan sobre sulfato sódico anhi-
 5 dro y sulfato magnésico anhidro. El residuo oleoso incoloro
 obtenido separando el disolvente de la mezcla por destilación
 a presión reducida se disuelve en 3 ml de una mezcla de ácido
 acético, agua y tetrahidrofurano (19:11:3) y la solución se
 calienta a 40-45°C durante 1 hora. Después el disolvente se
 10 separa de la mezcla de reacción por destilación a presión re-
 ducida. A continuación, operando de la misma forma que en el
 Ejemplo 1, se obtienen 24,1 mg de un residuo oleoso incolo-
 ro de ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-9-oxo-20-hidroximetil-5(cis)-
 13(trans)-prostadienoico.

15 $[\alpha]_D^{20}$ -63,0 (cloroformo, c = 0,80).

Además, el [3-metil-2-oxo-8-(tetrahidropiran-2-iloxi)]-
 octil-fosfonato de dimetilo empleado en el Ejemplo de refe-
 rencia 11-a es un material nuevo que se prepara de acuerdo
 con el siguiente esquema de reacción:





Ejemplo de referencia 11

10 a) Después de añadir 690 mg de hidruro sódico oleoso al 50 % a 60 ml de dimetoxietano seco bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, se añade gota a gota a la mezcla una solución de 5,0 g de [3-metil-2-oxo-8-(tetrahidropirán-2-iloxi)]-octil-fosfonato de dimetilo en 40 ml de dimetoxietano seco y la mezcla resultante se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después se añade gota a gota a la mezcla anterior una solución de 5,03 g de 4β-formil-2-oxo-5α-p-fenilbenzoiloxi-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta[b] furano en 15 150 ml de dimetoxietano seco y la mezcla resultante se agita durante hora y media a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza con hielo seco en polvo y se añaden a la misma 300 ml de agua y después la mezcla resultante se extrae tres veces con 60 ml cada vez de 20 cloruro de metileno. Se combinan los extractos, se lavan con agua y, después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, la mezcla se concentra a presión reducida para dar 8,1 g de 4β-[4-metil-3-oxo-9-(tetrahidropirán-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-2-oxo-5α-p-fenilbenzoiloxi-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta[b] furano oleoso. 25

30 b) Después de añadir 3,8 g de borohidruro sódico y 6,85 g de cloruro de cinc a 250 ml de éter seco, seguido de agitación durante hora y media a la temperatura ambiente, se añade gota a gota a la mezcla anterior una solución de 8,1 g

1 de 4 β -[4-metil-3-oxo-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
nonenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-
2H-ciclopenta[b] furano en 100 ml de dimetoxietano seco y la
mezcla resultante se agita durante 2 horas a la temperatura
5 ambiente. Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutra-
liza con hielo seco en polvo y se añaden a la misma 100 ml
de agua con lo que se forma un precipitado blanco que se se-
para por filtración. Después el filtrado se extrae tres veces
con 60 ml de éter cada vez, se combinan los extractos, se
10 secan sobre sulfato magnésico anhidro y la mezcla se concen-
tra a presión reducida para dar 8,7 g de un material oleoso.
Aplicando este material oleoso a una columna cromatográfica
de gel de sílice y desarrollando con una mezcla de benceno y
acetato de etilo como solución eluyente, se obtienen 2,4 g
15 de 4 β -[3(S)-hidroxi-4-metil-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1(trans)-nonenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -
hexahidro-2H-ciclopenta[b] furano que presenta un $[\alpha]_D^{25}$ -64,2
(c = 1,7, cloroformo) y 2,3 g de 4 β -[3(R)-hidroxi-4-metil-9-
(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-2-oxo-5 α -p-fenil-
20 benzoiloxi-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-2H-ciclopenta[b] furano que
presenta un $[\alpha]_D^{25}$ -78,4 (c = 1,1, cloroformo).

c) En 170 ml de metanol seco se disuelven 2,4 g de
4 β -[3(S)-hidroxi-4-metil-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
25 nonenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-
2H-ciclopenta[b] furano y, después de añadir 310 mg de carbo-
nato potásico anhidro a la solución, seguido de agitación
durante 1 hora a la temperatura ambiente y luego durante 3 ho-
ras a 40°C bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, se añaden
a la mezcla 269 mg de ácido acético y el metanol se separa
30 por destilación a presión reducida. Al residuo que contiene

1 los cristales así obtenidos se añaden 200 ml de agua y, des-
pués de saturar la mezcla con cloruro sódico, la mezcla re-
sultante se extrae tres veces con 60 ml de éter cada vez. Se
combinan los extractos, se lavan con una solución acuosa sa-
5 turada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico
anhidro y después se concentran a presión reducida. Después
los 4,6 g del residuo que contiene los cristales obtenidos se
aplican a una columna cromatográfica y el producto se desa-
rolla utilizando una mezcla de cloruro de metileno y acetato
10 de etilo como solución eluyente para dar 1,4 g de 4 β -[3(S)-
hidroxi-4-metil-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-
5 α -hidroxi-2-oxo-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta [b] fura-
no.

$$[\alpha]_D^{25} +4,2 \text{ (c = 0,64, cloroformo).}$$

15 d) En 50 ml de cloruro de metileno seco se disuelven
1,4 g de 4 β -[3(S)-hidroxi-4-metil-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1(trans)-nonenil]-5 α -hidroxi-2-oxo-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-
2H-ciclopenta [b] furano y, después de añadir a la solución
20 1,48 g de 2,3-dihidropirano y luego 7,0 mg de monohidrato de
ácido p-toluensulfónico, seguido de agitación durante 30 mi-
nutos a la temperatura ambiente, se añaden también a la mez-
cla 30 ml de cloruro de metileno. Después la solución en clo-
ruro de metileno se lava con una solución acuosa diluída de
bicarbonato sódico y después con agua, se seca sobre sulfato
25 magnésico anhidro y se concentra a presión reducida para dar
2,4 g de 4 β -[4-metil-3(S),9-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1(trans)-nonenil]-2-oxo-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-
3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta [b] furano.

30 e) En 80 ml de tolueno seco se disuelven 2,4 g de
4 β -[4-metil-3(S),9-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-

1 nonenil]2-oxo-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -
hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano bajo una corriente de ni-
trógeno gaseoso y, después de enfriar la solución a -75°C,
5 se añaden gota a gota a la solución anterior 12,5 ml de una
solución toluénica que contiene 1,1 g de hidruro de di-isobutil
aluminio seguido de agitación durante 30 minutos a la misma
temperatura. Después se añaden a la mezcla de reacción suce-
sivamente 15 ml de acetato de etilo y 10 ml de metanol a la
misma temperatura y después se añaden a la mezcla, a la tem-
10 peratura ambiente, 200 ml de agua con lo que se forma un pre-
cipitado blanco que se separa por filtración y después el
filtrado se separa en una capa acuosa y una capa orgánica.
La capa acuosa se extrae dos veces con 60 ml cada vez de ben-
ceno y los extractos se combinan con la capa orgánica. La mez-
15 cla se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro
y después se concentra a presión reducida y a la temperatura
ambiente para dar 2,4636 g de 4 β -[4-metil-3(S),9-bis(tetrahi-
dropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-2-hidroxi-5 α -(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]fura-
20 no.

f) A 25 ml de dimetilsulfóxido seco se añaden 817 mg
de hidruro sódico oleoso al 50 % bajo una corriente de nitró-
geno gaseoso y después la mezcla se agita y se calienta a 70-
75°C durante 1 hora aproximadamente, hasta que cesa el des-
25 prendimiento de hidrógeno gaseoso. Después la mezcla de reac-
ción se enfría a la temperatura ambiente y, después de aña-
dir a la misma 3,93 g de bromuro de 4-carboxibutiltrifenil-
fosfonio, se añade gota a gota a la mezcla una solución de
2,4636 g de 4 β -[4-metil-3(S),9-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1(trans)-nonenil]-2-hidroxi-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-
30

1 3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b] furano en 15 ml de
dimetilsulfóxido seco, seguido de agitación durante 1 hora a
la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, la
mezcla se neutraliza con hielo seco en polvo y se añade a la
5 mezcla de reacción una mezcla de 150 ml de acetato de etilo
y 70 ml de éter saturado con hielo seco. Después de añadir
200 ml de agua, la mezcla resultante se separa en una capa
acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa se extrae dos ve-
ces con 60 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se
10 combinan con la capa orgánica y la mezcla resultante se lava
con agua de hielo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro
y se concentra a presión reducida para dar 4,2 g de ácido
9 α -hidroxi-16-metil-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-
20-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-prosta-
15 dienoico. El producto se aplica a una columna cromatográfica
de gel de sílice y después se desarrolla utilizando una mez-
cla de acetato de etilo y n-hexano como solución eluyente pa-
ra dar 1,7215 g de un producto oleoso que presenta un
[α]_D²⁵ -9,6 (c = 1,66, cloroformo).

20 g) En 15 ml de éter se disuelven 300,3 mg de ácido
9 α -hidroxi-16-metil-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-
20-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-prostadie-
25 noico y después la solución se enfría a -5°C. Después se aña-
den a la mezcla 15 ml de una solución preparada en la propor-
ción de 2,0 g de ácido crómico anhidro, 9,65 g de hidrato de
sulfato de manganeso, 2,13 ml de ácido sulfúrico concentrado
y agua hasta un volumen total de 50 ml y previamente enfriada
entre 0 y -5°C y la mezcla se agita durante 3 horas a la mis-
30 ma temperatura. Una vez terminada la reacción, se añaden a
la mezcla 30 ml de agua y se extrae tres veces con 30 ml de

1 éter cada vez. Se combinan los extractos, se lavan con agua,
se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a
presión reducida para dar 234,4 mg de ácido 16-metil-9-oxo-
11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-20-(tetrahidropiran-
5 2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)prostadienoico.

Ejemplo de referencia 12

a) En 170 ml de metanol seco se disuelven 2,3 g de
4 β -[3(R)-hidroxi-4-metil-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
nonenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-
10 2H-ciclopenta[b]furano y, después de añadir a la solución
297 mg de carbonato potásico, la mezcla se agita durante 1 ho-
ra a la temperatura ambiente y después durante 3 horas a
40°C bajo una corriente de nitrógeno gaseoso. Después se aña-
den a la mezcla 258 mg de ácido acético y el metanol se se-
15 para de la mezcla resultante por destilación a presión reduci-
da. El residuo que contiene los cristales así obtenidos se
mezcla con 200 ml de agua, después la mezcla se satura
con cloruro sódico y la mezcla resultante se extrae tres ve-
ces con 60 ml de éter cada vez. Se combinan los extractos, se
20 lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se
secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a pre-
sión reducida. Después los 2,6 g del residuo que contiene los
cristales así obtenidos se aplican a una columna cromatográ-
fica y el producto se desarrolla empleando una mezcla de clo-
25 ruro de metileno y acetato de etilo como solución eluyente
para dar 1,24 g de 4 β -[3(R)-hidroxi-4-metil-9-(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-5 α -hidroxi-2-oxo-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -
hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano.

[α]_D²⁵ -15,8 (c = 1,23, cloroformo).

30

1 b) En 50 ml de cloruro de metileno seco se disuelven
1,24 g de 4 β -[3(R)-hidroxi-4-metil-9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1(trans)-nonenil]-5 α -hidroxi-2-oxo-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-
2H-ciclopenta[b]furano y, después de añadir 1,32 g de 2,3-
5 dihidropirano y 6,0 mg de monohidrato de ácido p-toluensul-
fónico a la solución, la mezcla se agita durante 30 minutos
a la temperatura ambiente y después se añaden 30 ml de clo-
ruro de metileno a la misma. Después la solución en cloruro
de metileno se lava con una solución acuosa diluída de bi-
10 carbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato magnésico
anhidro y se concentra a presión reducida para dar 2,4 g de
4 β -[4-metil-3(R),9-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
nonenil]-2-oxo-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -
hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano.

15 c) En 80 ml de tolueno seco se disuelven 2,4 g de 4 β -
[4-metil-3(R),9-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-
2-oxo-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-
2H-ciclopenta[b]furano y, después de enfriar la solución a
20 -75°C, se añaden gota a gota 11,1 ml de una solución tolué-
nica que contiene 976 mg de hidruro de di-isobutilaluminio,
seguido de agitación durante 30 minutos a la misma tempera-
tura.

Después de añadir 15 ml de acetato de etilo y 10 ml de
25 metanol sucesivamente a la mezcla de reacción, a la misma
temperatura, se añaden 200 ml de agua a la mezcla a la tem-
peratura ambiente, con lo que se forma un precipitado blanco
que se separa por filtración. Después el filtrado se separa
en una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa se
30 extrae dos veces con 60 ml cada vez de benceno y los extrac-
tos se combinan con la capa orgánica. La mezcla se lava con

1 agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra
a presión reducida y a la temperatura ambiente para dar
2,3254 g de 4 β -[4-metil-3(R),9-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1(trans)-nonenil]-2-hidroxi-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-
5 3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano.

d) A 725 mg de hidruro sódico oleoso al 50 % se añaden
25 ml de dimetilsulfóxido seco bajo una corriente de nitró-
geno gaseoso y después la mezcla se agita y se calienta a
70-75°C durante 1 hora aproximadamente, hasta que cesa el des-
10 prendimiento de hidrógeno gaseoso. Después la mezcla se en-
fría a la temperatura ambiente y, después de añadir a la mis-
ma 3,54 g de bromuro de 4-carboxitriphenilfosfonio, se añade
a la mezcla una solución de 2,3254 g de 4 β -[4-metil-3(R),9-
15 bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-nonenil]-2-hidroxi-5 α -
(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-2H-ciclo-
penta[b]furano en 15 ml de dimetilsulfóxido seco, seguido de
agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente. Una vez
terminada la reacción, la mezcla se neutraliza con hielo se-
co en polvo y se añade una mezcla de 150 ml de acetato de
20 etilo y 70 ml de éter saturado con hielo seco. Después de
añadir a la mezcla 200 ml de agua, la mezcla resultante se
separa en una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuo-
sa se extrae dos veces con 60 ml cada vez de acetato de eti-
lo y después los extractos se combinan con la capa orgánica.
25 La mezcla se lava con agua de hielo, se seca sobre sulfato
magnésico anhidro y se concentra a presión reducida para dar
3,1 g de ácido 9 α -hidroxi-16-metil-11 α ,15(R)-bis(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-20-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico. El producto se aplica a una columna
30 cromatográfica de gel de sílice y se desarrolla empleando

1 una mezcla de acetato de etilo y n-hexano como solución elu-
yente para dar 1,1863 g de un producto oleoso que presenta
un $[\alpha]_D^{25} +40,3$ (c = 1,14, cloroformo).

5 e) En 15 ml de éter se disuelven 214,1 mg de ácido
9 α -hidroxi-16-metil-11 α ,15(R)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-
20-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-prosta-
dienoico y después la solución se enfría entre 0 y -5°C. Des-
pués se añaden a la solución 15 ml de otra solución prepara-
da en las proporciones de 2,0 g de ácido crómico anhidro,
10 9,65 g de hidrato de sulfato de manganeso, 2,13 ml de ácido
sulfúrico concentrado y agua hasta un volumen total de 50 ml
y previamente enfriada entre 0 y -5°C, seguido de agitación
durante 3 horas a la misma temperatura. Una vez terminada la
reacción, se añaden 30 ml de agua a la mezcla y esta se ex-
15 trae tres veces con 30 ml de éter cada vez. Se combinan los
extractos, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnési-
co anhidro y se concentran a presión reducida para dar
154,7 mg de ácido 16-metil-9-oxo-11 α ,15(R)-bis(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-20-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-5(cis)-
20 13(trans)-prostadienoico.

EJEMPLO 4

En 10 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetra-
hidrofurano (19:11:3) se disuelven 257,5 mg de ácido 9 α -hidro-
xi-16-metil-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-20-(tetra-
25 hidropiran-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico y
la solución se agita durante 3 horas a 40 \pm 2°C. Una vez ter-
minada la reacción, el disolvente se separa de la mezcla de
reacción por destilación a presión reducida y el residuo ob-
tenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de sí-
lice y se desarrolla utilizando una mezcla de acetato de
30

1 etilo y n-hexano como solución eluyente para dar 39,05 mg de
ácido 9 α ,11 α ,15(S)-trihidroxi-20-hidroximetil-16-metil-5(cis)-
13(trans)prostadienoico.

$$[\alpha]_D^{25} +31,8 \text{ (c = 0,22, metanol).}$$

5

EJEMPLO 5

En 10 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetra-
hidrofurano (19:11:3) se disuelven 249,1 mg de ácido 9 α -hi-
droxi-16-metil-11 α ,15(R)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-20-
(tetrahidropiran)-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico-
10 co, seguido de agitación durante 3 horas a 40 \pm 2°C. Tratan-
do la mezcla de reacción de la misma forma que en el Ejem-
plo 4, se obtienen 39,5 mg de ácido 9 α ,11 α ,15(R)-trihidroxi-
20-hidroximetil-16-metil-5(cis)-13(trans)-prostadienoico.

$$[\alpha]_D^{25} +18,1 \text{ (c = 0,35, metanol).}$$

15

EJEMPLO 6

En 10 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetra-
hidrofurano (19:11:3) se disuelven 234,4 mg de ácido 16-me-
til-9-oxo-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-20-(tetrahi-
dropiran-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, se-
20 guido de agitación durante 3 horas a 40 \pm 2°C. Una vez ter-
minada la reacción, el disolvente se separa de la mezcla de
reacción por destilación a presión reducida y el residuo se
aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y se
desarrolla utilizando una mezcla de acetato de etilo y n-he-
25 xano como solución eluyente para dar 25,6 mg de ácido 11 α ,15-
(S)-dihidroxi-20-hidroximetil-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-
prostadienoico.

$$[\alpha]_D^{25} -31,2 \text{ (c = 0,19, metanol).}$$

30

EJEMPLO 7

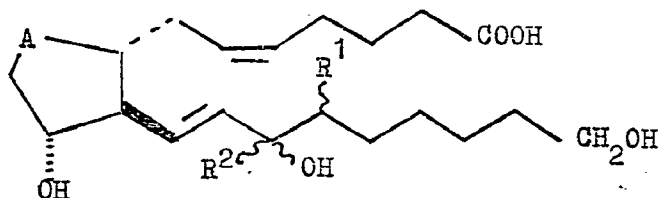
En 10 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetra-
hidrofurano (19:11:3) se disuelven 154,7 mg de ácido 16-me-
til-9-oxo-11 α ,15(R)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-20-(tetra-
hidropiran-2-iloximetil)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico se-
guido de agitación durante 3 horas a 40 \pm 2 $^{\circ}$ C. Después, tra-
tando la mezcla de reacción en la forma descrita en el Ejem-
plo 6, se obtienen 22,5 mg de ácido 11 α ,15(R)-dihidroxi-20-
hidroximetil-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico.

$[\alpha]_D^{25}$ -40,9 (c = 0,67, metanol).

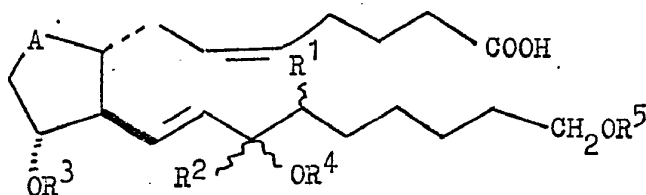
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de derivados de
ácido 20-hidroximetilprostadienoico representados por la fór-
mula:



donde A representa $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---CH---} \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{---C---} \end{matrix}$ y R¹ y R², que pueden ser igua-
les o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de
hidrógeno o un grupo alquilo inferior y sus sales no tóxicas
y farmacológicamente aceptables, cuyo procedimiento consis-
te en separar un grupo heterocíclico de un derivado de áci-
do prostadienoico, representado por la fórmula:



1
5
10
donde A, R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente y R³, R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo heterocíclico, siendo por lo menos uno de dichos radicales R³, R⁴ y R⁵ un grupo heterocíclico, por tratamiento de dicho derivado con un ácido en un disolvente.

15
2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE DERIVADOS DE ACIDO 20-HIDROXIMETILPROSTADIENOICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y ocho páginas mecanografiadas.

20
Madrid, 28 de Febrero de 1975
BERNARDO UNGRIA
p.p.

25

30