

Ref: LHG/29744



CONCEDIDA
10 FEB. 1977

Int. Cl. 2: C075//A61K
441126

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SANKYO COMPANY LIMITED.

RESIDENCIA: 1-6, 3-chome, Nihonbashi-Honcho,
chuo-ku, TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE DERIVADOS DE ACIDO PROSTANOICO".

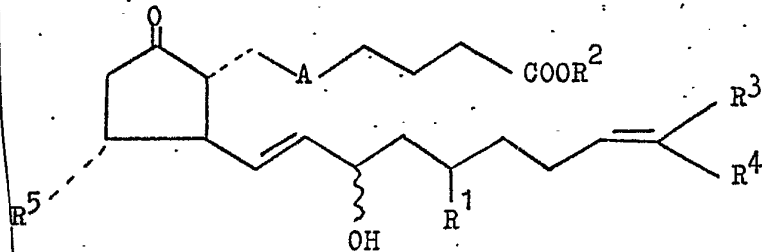
Prioridad: Patente japonesas n. 108143/74 del 19-9-74.
" " 60520/75 21-5-75.

es



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Derivados del ácido prostanoico de fórmula



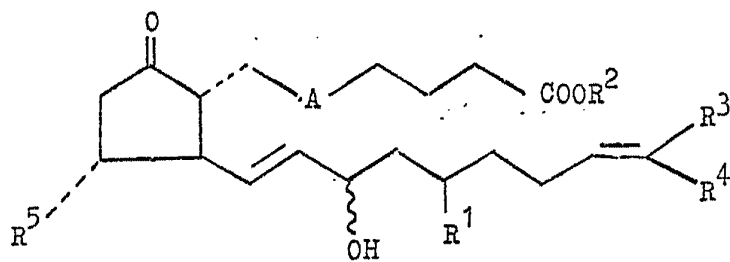
donde A representa un grupo etileno o un grupo cis-vinileno, R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y sus sales farmacéuticamente aceptables y un procedimiento para la preparación de los mismos.

Los compuestos son útiles como agentes anti-ulcerógenos o broncodilatadores y pueden ser preparados por oxidación de derivados de ácido 9ε-hidroxi-15ε-hidroxi(protegido)-20-alkiliden-prost-13(trans)-enoico..

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a nuevos derivados de prostaglandina y a un nuevo procedimiento para su preparación.

Más especialmente, se refiere a derivados de prostaglandina de fórmula



(I)



1 donde A representa un grupo etileno o un grupo cis-vinileno,
R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos
representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a
3 átomos de carbono; R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes
5 y cada uno de ellos representa un grupo alquilo de 1 a 3 áto-
mos de carbono y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un
grupo hidroxilo y sus sales farmacéuticamente aceptables y
también se refiere a un procedimiento para su preparación.

10 Los derivados de prostaglandina (I) de esta invención
son útiles como agentes anti-ulcerógenos o broncodilatadores.

En la fórmula (I) anterior, R¹ y R² pueden ser iguales
o diferentes y cada uno de ellos representa preferiblemente
hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. R³ y R⁴
15 pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos represen-
ta preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

En la fórmula (I) y en otras partes de esta memoria,
el enlace unido al núcleo de ciclopentano que se encuentra
en la configuración α , es decir, se extiende por debajo del
plano del anillo de ciclopentano, es representado por una lí-
20 nea de puntos y el enlace que se encuentra en la configura-
ción β , es decir, se extiende sobre el plano del anillo de
ciclopentano, es representado por una línea continua. La lí-
nea ondulada indica que es posible cualquier configuración
estérica.

25 Los compuestos de fórmula general (I) antes menciona-
dos, donde R² es un átomo de hidrógeno, pueden ser convertidos
en sales farmacéuticamente aceptables por métodos convencio-
nales. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser ilus-
30 tradas por las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos
como las de sodio, potasio, magnesio y calcio, una sal amóni-



1 ca, una sal de amonio cuaternario como las sales de tetrame-
tilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio y fenil-
trietilamonio, una sal de una amina alifática inferior, ali-
5 cíclica o aromático-alifática como metilamina, etilamina, di-
metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, N-me-
tilhexilamina, ciclopentilamina, dicitclohexilamina, bencil-
amina, dibencilamina, α -feniletilamina y etilendiamina, una
sal de una amina heterocíclica o un derivado alquílico infe-
rior de la misma como piperidina, morfolina, pirrolidina,
10 piperazina, piridina, 1-metilpiperazina y 4-etilmorfolina y
una sal de una amina que contiene grupos hidrofílicos como
monoetanolamina, etildietanolamina y 2-amino-1-butanol.

15 Los derivados de prostaglandina que responden a la fór-
mula general (I) antes mencionada son compuestos nuevos que
no han sido descritos en publicaciones anteriores.

20 Como resultado de nuestras investigaciones, hemos en-
contrado que estos derivados de prostaglandina (I) presentan
una notable actividad inhibitoria de la secreción gástrica
y actividad broncodilatadora y, por otra parte, poca o nin-
guna actividad hipotensora y contractora del tubo intestinal.

25 La actividad inhibitoria de la secreción gástrica y la
actividad broncodilatadora de estos derivados de prostaglan-
dina (I) resultará evidente en los siguientes ensayos compa-
rativos farmacológicos.

(1) Inhibición de la secreción gástrica

Método

30 El método empleado es esencialmente el descrito por
M.N. Ghosh y H.O. Schild in British Journal of Pharmacology
and Chemotherapy, vol. 13, 54-61 (1958).

A través del estómago de una rata macho (variedad



1 Donryu), anestesiada por administración de uretano, se perfun
de una solución salina fisiológica que contiene una pequeña
cantidad de hidróxido sódico, a una velocidad de 1 ml/minuto.
Después se inyecta continuamente en la vena de dicha rata,
5 10 µg/kg/hora de un agente estimulante de la secreción gástrica,
la tetragastrina, hasta que el pH del perfundido
efluente llega aproximadamente a 3 y se mantiene en este va-
lor. Después se administra una cierta cantidad de los compues-
tos de ensayo a una cierta velocidad en la vena, durante 30
10 minutos y se mide el pH del perfundido efluente. La medida
se repite variando la cantidad administrada.

Resultado

15 La Tabla I muestra las cantidades necesarias para aumen-
tar el pH en 1,0 unidades por administración intravenosa.

TABLA I

<u>Droga</u>	<u>Dosis (mg/kg/hora)</u>
Compuesto A	0,074
Compuesto B	0,070
PGE ₁	0,086
Compuesto A: Acido 9-oxo-11α,15α-dihidroxi-17β-metil-20-iso- propiliden-prost-13(trans)-enoico	
Compuesto B: Acido 9-oxo-11α,15α-dihidroxi-17β-metil-20-iso- propiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico.	

25 Como puede verse, los compuestos A y B son similares o
superiores a la prostaglandina E₁(PGE₁) en la inhibición de
la secreción gástrica. De acuerdo con nuestras investigacio-
nes, estos compuestos (I) ejercen un efecto de contracción
del útero solamente alrededor de 2 centésimas partes del
ejercido por la prostaglandina E₁. Es decir, estos compuestos
30 presentan características que no pueden observarse en las



1 prostaglandinas naturales.

(2) Actividad broncodilatadora

Método

5 Los compuestos de ensayo fueron administrados por inyección intravenosa a cobayas (peso corporal: 400-600 g) anestesiados por administración de pentobarbital sódico y se administraron 2-3 µg/kg de histamina por inyección intravenosa. Se determinó la relación inhibitoria del aumento de la resistencia al paso del aire por una variante del método de 10 Konzett-Rössler (Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie, vol. 195, 71 (1940)).

Resultado

15 Las prostaglandinas ensayadas presentaban actividad broncodilatadora en los cobayas. La Tabla II muestra los resultados.

TABLA II

Dosis de inhibición al 50 % (DI₅₀) del aumento de la resistencia al paso del aire en cobayas

20	<u>Droga</u>	<u>DI₅₀ (γ/kg i.r.)</u>
	Compuesto A	0,019 (0,026-0,015)*
	Compuesto B	0,014 (0,019-0,010)
	Compuesto C	0,032 (0,048-0,022)
	Compuesto D	0,021 (0,035-0,013)
25	Compuesto E	0,039 (0,056-0,028)
	PGE ₁	0,14 (0,19 -0, 11)
	PGE ₂	0,21 (0,28- 0, 16)
	Isoproterenol	0,08 (0,14- 0, 05)
	Salbutamol	0,042 (0,058-0,031)

30



REP. 1976

TABLA II (continuación)

Compuesto A: el mismo anterior

Compuesto B: el mismo anterior

Compuesto C: Acido 9-oxo-15 α -hidroxi-20-isopropiliden-prost-
13(trans)-enoico

Compuesto D: Acido 9-oxo-15 α -hidroxi-20-isopropiliden-prost-
5(cis),13(trans)-dienoico

Compuesto E: Acido 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-isopropiliden-
prost-5(cis),13(trans)-dienoico

• Límite de confianza, 95 %.

Como resultado de nuestras investigaciones, se ha encontrado que la actividad broncodilatadora de estos compuestos (I) no es inhibida por un agente de bloqueo β -adrenérgico que inhibe la actividad del salbutamol y del isoproterenol.

Por consiguiente, los compuestos que responden a la fórmula general (I) antes mencionada son valiosos como medicinas utilizadas ya sea por su inhibición de la secreción gástrica como por su broncodilatación. Como procedimiento de administración para la primera aplicación, podemos mencionar la administración parenteral como inyección intravenosa, subcutánea e intramuscular y la administración oral empleando tabletas, gránulos, cápsulas y similares. La dosis a administrar puede variar según el estado, la edad, el peso corporal, el procedimiento de administración y similares y generalmente puede estar comprendida entre 0,1 y 15 mg al día, aproximadamente, para un adulto. Para la última aplicación, normalmente puede emplearse una pulverización de aerosol.

La dosis a administrar puede variar según el estado, la edad,



1 el peso corporal y similares y normalmente estará comprendido entre 20 µg y 150 µg al día para un adulto.

5 A continuación damos ejemplos representativos de los compuestos de fórmula general (I). Sin embargo, los compuestos de esta invención no se limitan solo a éstos.

(1) ácido 9-oxo-11α,15α(o β)-dihidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico

10 (2) ácido 9-oxo-11α,15α(o β)-dihidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico

(3) ácido 9-oxo-11α,15α(o β)-dihidroxi-17β-metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico

15 (4) ácido 9-oxo-11α,15α(o β)-dihidroxi-17β-metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico

20 (5) ácido 9-oxo-11α,15α(o β)-dihidroxi-17β-metil-20-(1'-metil)isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico

(6) ácido 9-oxo-11α,15α(o β)-dihidroxi-17β-metil-20-(1'-metil)-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico

25 (7) ácido 7-oxo-11α,15α(o β)-dihidroxi-17β-metil-20-(1',3'-dimetil)-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico

30 (8) ácido 9-oxo-11α,15α(o β)-dihidroxi-17β-metil-20-(1',3'-dimetil)-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico



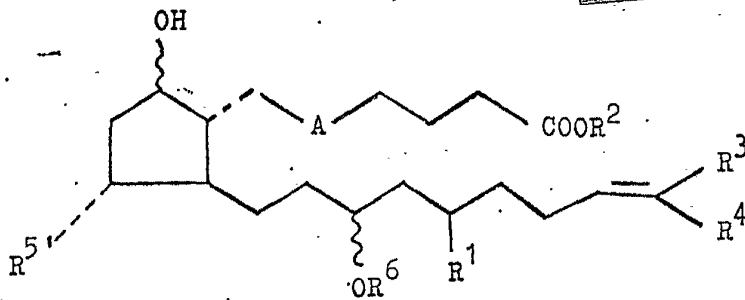
- 1 (9) ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-20-(1'-metil)-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico
- 5 (10) ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-20-(1'-metil)-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico
- (11) ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-20-(1',3'-dimetil)-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico
- 10 (12) ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-20-(1',3'-dimetil)-isopropiliden-prost-5(cis)13,(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico
- (13) ácido 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico
- 15 (14) ácido 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico
- (15) ácido 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico
- 20 (16) ácido 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico.
- 25

De acuerdo con el procedimiento de esta invención, los compuestos de fórmula general (I) pueden ser obtenidos oxidando un compuesto de fórmula general:



1

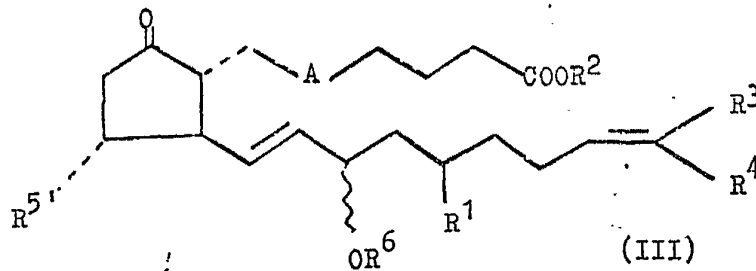
5



(II)

donde A, R¹, R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente, R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -OR⁶ y R⁶ representa un grupo protector del grupo hidroxilo, para preparar un compuesto de fórmula general

10



(III)

15

donde A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son los definidos anteriormente y separar los grupos protectores del hidroxilo del producto resultante.

20

No hay ninguna limitación específica sobre el grupo protector del hidroxilo siempre que no afecte al resto del compuesto durante la reacción de sustitución del grupo protector con hidrógeno que debe tener lugar más tarde. Este grupo protector puede ser ilustrado por un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno o azufre en su anillo y que puede estar sustituido con alcoxi, por ejemplo: 2-tetrahidrofurano, 2-tetrahidropirano, 2-tetrahidrotieno, 2-tetrahidrotiopirano y 4-metoxitetrahidropirano-4-ilo; un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo: metilo, etilo, n-propil-

25

30



1 lo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo e isopentilo;
un grupo alquilo lineal o ramificado conteniendo de 1 a 5
átomos de carbono y un grupo alcoxi como sustituyente, por
ejemplo: metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopro-
5 poximetilo, n-butoximetilo, isobutoximetilo, n-pentoximetri-
lo, isopentoximetilo, 1-etoxietilo, 1-etoxipropilo, 2-etoxi
butilo y 1-etoxipentilo; un grupo trialquilsililo lineal o
ramificado de 1 a 5 átomos de carbono en cada radical alqui-
lo, por ejemplo: trimetilsililo, trietilsililo, tri-n-propil-
10 sililo, tri-isopropilsililo, tri-n-butilsililo, 3-isobutilsil-
lilo y tri-n-pentilsililo; y un resto de un éster de ácido
carbónico de fórmula



15 donde X representa un grupo alquilo lineal o ramificado de
1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo: metilo, etilo, n-pro-
pilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y n-pentilo, un grupo
etilo conteniendo de 1 a 3 átomos de halógeno como sustituye-
n-20 yente en la posición β , por ejemplo: 2,2,2-tricloroetilo,
2,2-dibromoetilo y 2-yodoetilo, un grupo fenilo que puede
contener sustituyentes, por ejemplo: fenilo, 4-nitrofenilo,
2-clorofenilo y 2,4-diclorofenilo y un grupo aralquilo cons-
tituido por un anillo aromático sustituido o no sustituido
y un radical alquileno de 1 a 5 átomos de carbono, por ejem-
25 plo: bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpen-
tilo, 4-nitrobencilo y 4-clorofenetilo. Sin embargo, los gru-
pos protectores mencionados no son limitativos.

30 En el procedimiento de esta invención, la reacción para
preparar un compuesto de fórmula (III) por oxidación de un
compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo utilizando un agen-
te oxidante, en presencia o ausencia de disolvente. El agen-



SEP 1978

1 te oxidante empleado puede ser preferiblemente uno de los
ácidos crómicos, como ácido crómico, anhídrico crómico, un
complejo de piridina y anhídrido crómico (reactivo de Collins),
5 una mezcla de anhídrico crómico, ácido sulfúrico concentrado
y agua (reactivo de Jones), dicromato sódico y dicromato po-
tásico; compuestos orgánicos halogenados activos como N-bro-
moacetamida, N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida, N-cloro-
p-toluensulfonamida y N-clorobencenosulfonamida; alcóxidos
de aluminio como terc-butóxido de aluminio e isopropóxido de
10 aluminio; dimetilsulfóxido-diciclohexilcarbodiimida y dime-
tilsulfóxido-anhídrido acético. No hay ninguna limitación es-
pecífica sobre el disolvente empleado en el caso de utilizar
un disolvente, siempre que no participe en la reacción, Sin
embargo, los disolventes preferidos son los siguientes. Cuan-
15 do se emplea uno de los ácidos crómicos, se prefiere un ácido
orgánico o una mezcla de un ácido orgánico y un anhídrido orga-
nico tal como ácido acético y ácido acético-anhídrido acéti-
co o un hidrocarburo halogenado como diclorometano, cloroformo
y tetracloruro de carbono. Cuando se emplea un compuesto
20 orgánico halogenado activo, se prefiere un disolvente acuoso
orgánico como terc-butanol acuoso, acetona acuosa y piridina
acuosa. Cuando se emplea un alcóxido de aluminio, se prefiere
un hidrocarburo aromático como benceno, tolueno y xileno. Cuan-
do se emplea dimetilsulfóxido-diciclohexilcarbodiimida o di-
25 metilsulfóxido-anhídrido acético, normalmente no es específica-
mente necesario otro disolvente si se utiliza un exceso de di-
metilsulfóxido. Cuando se emplea un alcóxido de aluminio, es
preferible utilizar como aceptor de hidrógeno un exceso de
30 cetona como acetona, metil-etil-cetona, ciclohexanona y benzo-
quinona además del disolvente antes mencionado. En esta reac-



1 ción, el agua debe ser perfectamente eliminada del sistema
de reacción. Cuando se emplea dimetilsulfóxido-diciclohexil-
carbodiimida, se utiliza una cantidad catalítica de un ácido
5 como el ácido fosfórico y el ácido acético en la forma habi-
tual. En esta reacción, como agente oxidante más preferido
se utilizan normalmente uno de los ácidos crómicos, especial-
mente un complejo de anhídrido crómico-piridina (reactivo
de Collins) o anhídrido crómico-ácido sulfúrico concentrado-
10 agua (reactivo de Jones). No hay ninguna limitación específi-
ca sobre la temperatura de reacción, pero se adopta preferi-
blemente una temperatura relativamente baja para evitar las
reacciones secundarias. Habitualmente puede estar comprendido
entre -20°C y la temperatura ambiente y el intervalo más pre-
15 ferido es entre 0°C y la temperatura ambiente. El período de
reacción varía dependiendo principalmente de la temperatura
de reacción y del tipo de agente oxidante empleado pero puede
estar comprendido entre unos 5 minutos y 2 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto desea-
do de la reacción de oxidación se separa de la mezcla de reac-
20 ción en la forma habitual. Por ejemplo, después de completada
la reacción, se agrega a la mezcla de reacción un disolvente
orgánico, por ejemplo éter, y se separa por filtración la
materia insoluble. El disolvente orgánico resultante se lava
y seca y después se destila el disolvente de la capa de disol-
25 vente orgánico para dar el compuesto deseado. El compuesto de-
seado así obtenido puede ser purificado de nuevo en la forma
habitual, por ejemplo por cromatografía en columna o cromato-
grafía en capa fina. si es necesario.

30 La reacción de separación del grupo protector del
grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general (III) que se



SEP 1976

1 obtiene así depende del tipo de grupo protector. Cuando el
grupo protector del hidroxilo es, por ejemplo, un grupo he-
terocíclico como 2-tetrahidropiraniolo, un grupo alquilo con
5 sustituyentes alcoxi como metoximetilo y un grupo cicloalqui-
lo con sustituyentes alcoxi como 1-metoxiciclohexilo, la reac-
ción se efectúa fácilmente poniendo el compuesto en contacto
con un ácido. El ácido empleado puede ser preferiblemente un
ácido orgánico como ácido fórmico, ácido acético, ácido pro-
piónico, ácido butírico, ácido oxálico y ácido malónico o un
10 ácido mineral como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y
ácido sulfúrico. La reacción puede llevarse a cabo en presen-
cia o ausencia de un disolvente. Sin embargo, es preferible
emplear un disolvente para efectuar la reacción suavemente.
No hay limitaciones específicas sobre el disolvente utili-
15 zado siempre que no participe en la reacción y pueden emplear-
se preferiblemente el agua, un alcohol como metanol y etanol,
un éter como tetrahidrofurano y dioxano y una mezcla de estos
disolventes orgánicos y agua. No hay ninguna limitación espe-
cífica sobre la temperatura de reacción y puede efectuarse a
20 una temperatura comprendida entre la ambiente y la de refluj-
o del disolvente. En el caso más preferido, la reacción se
efectúa a la temperatura ambiente. En el caso de que el gru-
po protector del grupo hidroxilo sea un grupo alquilo como
metilo, la reacción se efectúa fácilmente poniendo el compues-
25 to en contacto con un haluro de boro; como tricloruro de bo-
ro y tribromuro de boro. La reacción puede llevarse a cabo
en presencia o ausencia de un disolvente. Sin embargo, es pre-
ferible emplear un disolvente para que la reacción transcurra
suavemente. No hay ninguna limitación específica sobre el di-
30 solvente utilizado siempre que no participe en la reacción y



1975

1 el disolvente puede ser preferiblemente ilustrado por un hi-
drocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano y cloroformo. Análogamente, tampoco hay limitación específica sobre
5 la temperatura de reacción pero es preferible adoptar una
temperatura relativamente baja para evitar las reacciones se-
cundarias. La temperatura preferida oscila entre -30°C y la
temperatura ambiente. En el caso de que el grupo protector
del grupo hidroxilo sea, por ejemplo, un grupo trialquilsililo
10 como trimetilsililo, la reacción puede ser efectuada fácil-
mente poniendo el compuesto en contacto con agua o con agua
conteniendo un ácido o una base. Como ácido y como base con-
tenidos en el agua ácida o básica, se emplea un ácido orgá-
nico como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico,
15 ácido butírico, ácido oxálico y ácido malónico o un ácido
mineral como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido
sulfúrico y un hidróxido de un metal alcalino o alcalino-tér-
reo como hidróxido potásico e hidróxido cálcico o un carbo-
nato de un metal alcalino o alcalino-térreo como carbonato
20 potásico y carbonato cálcico, sin limitación específica. Si
se emplea agua como disolvente, no es específicamente neces-
ario otro disolvente. El otro disolvente puede ser una mezcla
de agua y un disolvente orgánico como un éter, v.g. tetrahidro-
furano y dioxano y un alcohol, v.g. metanol y etanol. Análo-
25 gamente tampoco existe limitación específica sobre la tempe-
ratura de reacción pero normalmente es preferible efectuar
la reacción a la temperatura ambiente. En el caso de que el
grupo protector del grupo hidroxilo sea un resto de ácido car-
bónico o de un éster como etoxicarbonilo, la reacción puede
30 ser efectuada fácilmente poniendo el compuesto en contacto
con un ácido o una base. El ácido o la base a emplear están



1 ilustrados preferiblemente por un ácido mineral como ácido
clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico y un hidróxi-
do de un metal alcalino o alcalino-térreo como hidróxido só-
dico, hidróxido potásico e hidróxido cálcico o un carbonato
5 de un metal alcalino o alcalino-térreo como carbonato sódico
carbonato potásico y carbonato cálcico. La reacción puede
llevarse a cabo preferiblemente en condiciones básicas. La
reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de un di-
solvente pero es preferible emplear un disolvente para que
10 la reacción transcurra suavemente. No hay ninguna limitación
específica sobre el disolvente utilizado siempre que no par-
ticipa en la reacción y este disolvente puede ser ilustrado
preferiblemente por agua, un alcohol como metanol y etanol
y éter como tetrahidrofurano y dioxano y una mezcla de agua
15 y uno de estos disolventes orgánicos. Análogamente tampoco
hay ninguna limitación específica sobre la temperatura de
reacción y esta puede ser efectuada a una temperatura com-
prendida entre la ambiente y la de reflujo del disolvente.
El periodo de reacción varía principalmente con el tipo de
20 grupo protector que ha de ser separado.

Entre los compuestos de fórmula general (I) que se
obtienen por el método anterior, los compuestos donde R^2 re-
presenta hidrógeno pueden ser convertidos en sus sales de for-
ma convencional.
25

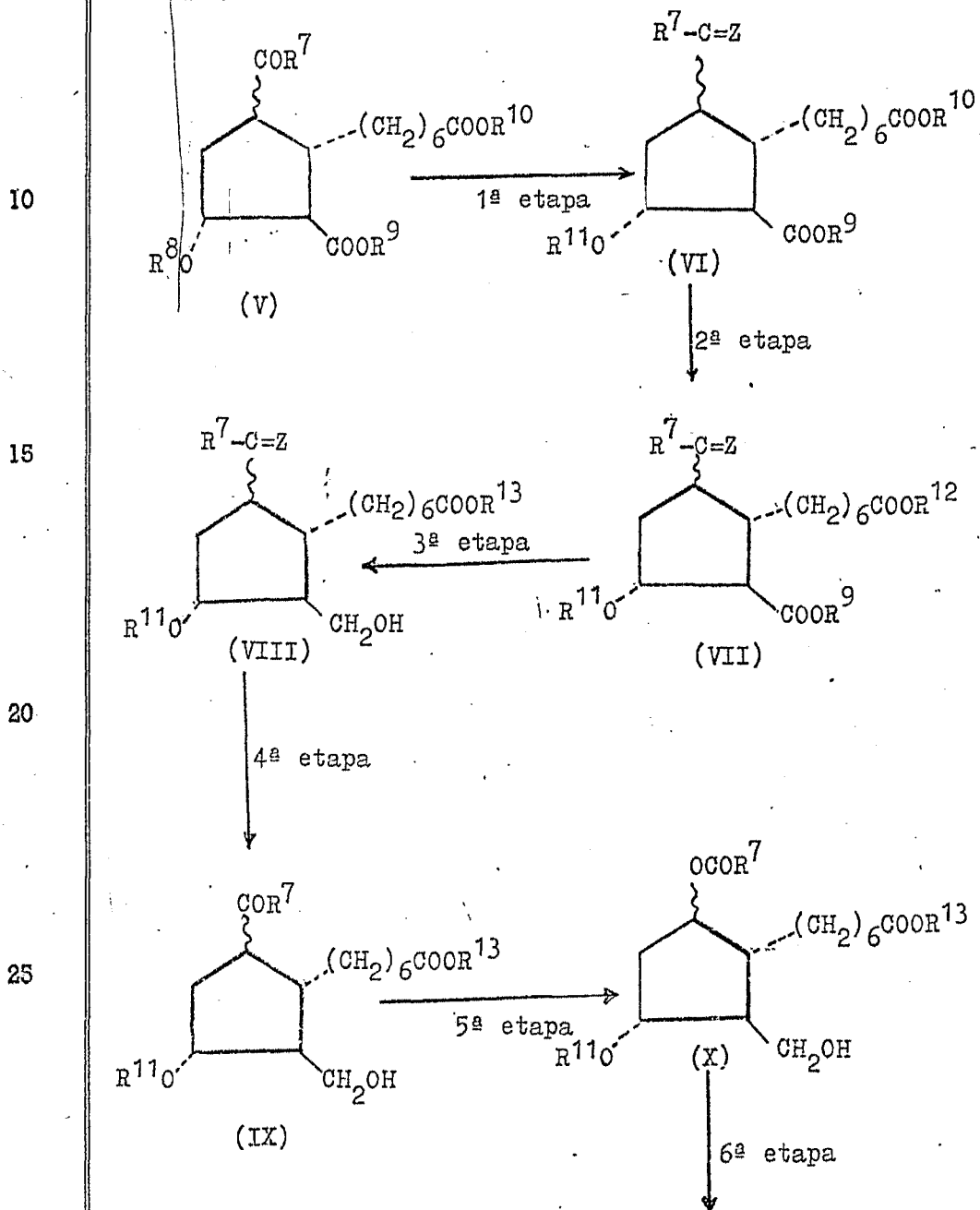
Además, los compuestos deseados así obtenidos se
encuentran en una mezcla de sus diversos isómeros geométri-
cos y/o isómeros ópticos y pueden ser aislados o resueltos
en una etapa de síntesis apropiada.

30 Los compuestos de fórmula general (II) que se uti-
lizan como compuestos de partida en el procedimiento de esta



1 invención son compuestos nuevos y pueden ser preparados por
2 el procedimiento indicado en los siguientes esquemas de reac-
3 ción.

4 (1) Preparación del compuesto de partida de fórmula (II) donde
5 A es un grupo etileno y R^{5'} es un grupo hidroxilo prote-
6 gido





SEP. 1976

1

5

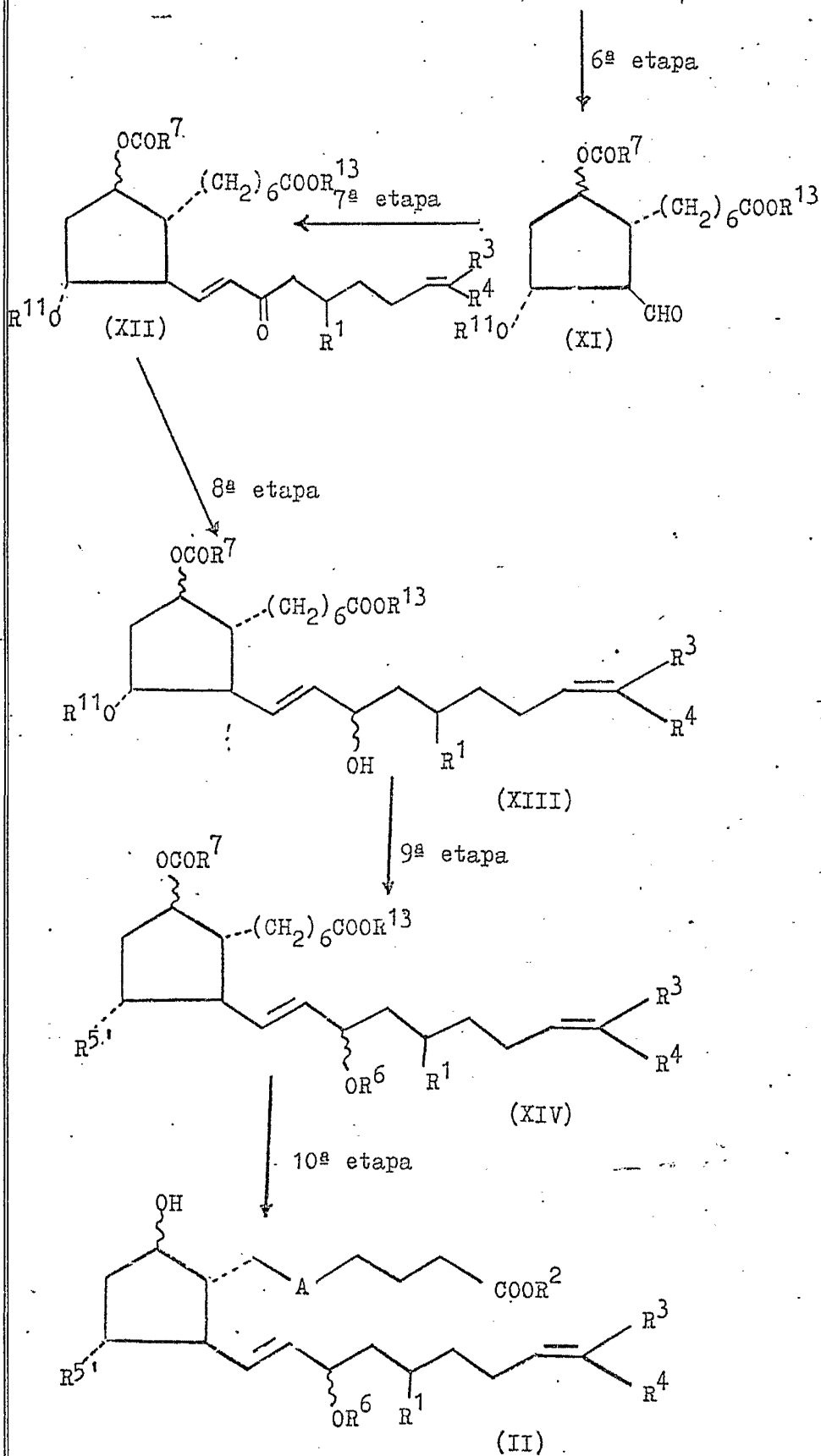
10

15

20

25

30





1 En las fórmulas anteriores, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵
y R⁶ tienen el significado dado anteriormente.

5 El grupo protector R⁶ del grupo hidroxilo no puede
ser eliminado simultáneamente cuando se elimina el grupo pro-
tector R⁷CO- del grupo hidroxilo. R⁷ representa un grupo alqui-
lo lineal o ramificado, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo,
isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo. R⁸
y R¹¹ representan grupos protectores de los grupos hidroxilo.
10 No hay ninguna limitación específica sobre el grupo protector
del grupo hidroxilo siempre que no afecte a otros radicales
cuando dicho grupo protector sea más tarde sustituido por un
átomo de hidrógeno. Este grupo protector puede ser ilustrado
por los grupos protectores descritos antes para R⁶. R⁹ repre-
senta un grupo alquilo lineal o ramificado, por ejemplo, meti-
15 lo, etilo, n-propilo e isopropilo. R¹⁰ y R¹³ representan gru-
pos protectores de los grupos carboxilo. No hay limitación es-
pecífica sobre el grupo protector del grupo carboxilo siempre
que no afecte a otros radicales cuando dicho grupo protector
sea más tarde sustituido por un átomo de hidrógeno. Estos gru-
20 pos protectores pueden ser ilustrados por un grupo hidrocarbo-
nado, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-bu-
tilo, isobutilo, fenilo y bencilo, un grupo alquilo halogenado,
por ejemplo 2,2,2-tricloroetilo y un grupo heterocíclico, por
ejemplo 2-tetrahidropiraniilo, 2-tetrahidrotiopiraniilo, 2-tetra-
25 hidrofuraniilo y 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo. Sin embargo,
los grupos protectores antes mencionados no son limitativos.
R¹² es un átomo de hidrógeno o un grupo como los ilustrados
anteriormente al tratar del grupo protector del carboxilo. Z
representa un grupo protector del grupo carbonilo. No hay li-
30 mitación específica sobre el grupo protector del carbonilo



1 siempre que no afecte a otros radicales del compuesto cuando
el grupo protector es separado más tarde. Este grupo protec-
tor puede ser ilustrado por un grupo hidroxí-imino formador
de oxima, un grupo dialcoxi como dimetoxi y dietoxi, un gru-
5 po alquilendioxi como metilendioxi y etilendioxi y un grupo
alquilenditio como trimetilenditio. Sin embargo, estos gru-
pos protectores no son limitativos.

Cada etapa será explicada más adelante, haciendo re-
ferencia como compuesto de partida a los compuestos conocidos
10 de fórmula general (V) indicados en la publicación de patente
japonesa provisional nº 57.958/73.

La primera etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (VI) y puede ser efectuada pro-
tegiendo el grupo carbonilo del compuesto de fórmula general
15 (V) y, si es necesario, sustituyendo el grupo hidroxilo por
un grupo protector.

El orden de la reacción de protección y de la reac-
ción de sustitución antes citadas puede ser invertido. La
reacción de protección del grupo carbonilo del compuesto de
20 fórmula general (V) se realiza poniendo dicho compuesto en
contacto con un compuesto capaz de formar un grupo protector
del carbonilo en presencia o ausencia de un disolvente. El
compuesto utilizado para formar un grupo protector del grupo
carbonilo puede ser ilustrado preferiblemente por una hidro-
25 xilamina formadora de oxima tal como hidroxilamina, metil-
hidroxilamina e hidroxilaminosulfonato sódico, un éster de
ácido ortofórmico formador de cetal, tal como éster metílico
de ácido ortofórmico y éster etílico de ácido ortofórmico,
un alquilenglicol formador de un cetal cíclico como metilen-
30 glicol y etilenglicol y un alquilenditioglicol formador de un



1 tiocetal cíclico como etilenditioglicol y trimetilentioglicol. La reacción varía con el tipo de compuesto utilizado para formar el grupo protector del grupo carbonilo.

5 La reacción de sustitución de R^8 , el grupo protector del hidroxilo del compuesto de fórmula general (V), puede realizarse separando el grupo protector R^8 del grupo hidroxilo y poniendo dicho compuesto en contacto con un compuesto capaz de formar un grupo protector preferido.

10 La segunda etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (VII) e implica una reacción que, si es necesario, es realizada para separar R^{10} , el grupo protector, del grupo carboxilo de un compuesto de fórmula general (VI). Esta reacción puede llevarse a cabo cuando surja la ocasión. En la etapa siguiente, la tercera (reac-
15 ción de reducción), puede obtenerse un rendimiento mayor si el grupo R^{10} , que es el grupo protector del carboxilo, se elimina antes de la reducción. La reacción varía con el tipo de grupo protector del grupo carboxilo.

20 La tercera etapa está dirigida a la preparación de un compuesto de fórmula general (VIII) y puede ser efectuada reduciendo un compuesto de fórmula general (VII) y después, si es necesario, cuando R^{12} es un átomo de hidrógeno, protegiendo el grupo carboxilo. Normalmente la reducción se lleva a cabo empleando un agente reductor en presencia de un di-
25 solvente.

30 La cuarta etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (IX), y puede ser efectuada separando el grupo protector del grupo carbonilo de un compuesto de fórmula general (VIII). La reacción de separación del grupo protector del grupo carbonilo protegido varía con el

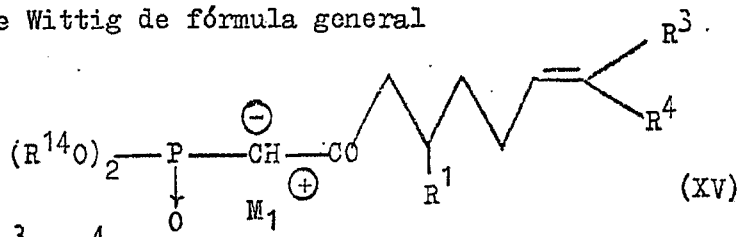


1 tipo de grupo protector.

La quinta etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (X) y puede ser efectuada oxidando un compuesto de fórmula general (IX). Esta reacción puede
5 llevarse a cabo poniendo el compuesto en contacto con un peróxido, en presencia o ausencia de un disolvente. El peróxido empleado es preferiblemente un perácido orgánico como ácido perfórmico, ácido peracético, ácido perpropiónico, ácido perláurico, ácido percanfórico, ácido trifluorperacético, ácido
10 perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico y ácido monoperftálico o peróxido de hidrógeno. La reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de un disolvente.

La sexta etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (XI) y puede ser realizada oxidando un compuesto de fórmula general (X). La reacción se
15 lleva a cabo en presencia de un agente oxidante. Tanto el tipo de agente oxidante empleado como las condiciones de reacción son iguales a los establecidos en la descripción anterior de la reacción para la preparación de un compuesto de fórmula
20 general (III) por oxidación de un compuesto de fórmula general (II).

La séptima etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (XII) y puede ser efectuada haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XI) con un
25 reactivo de Wittig de fórmula general



30 donde R¹, R³ y R⁴ tienen el significado definido anteriormente, R¹⁴ representa un grupo alquilo como metilo o un grupo ari



1 lo como fenilo y M_1^{\oplus} representa un ion metálico como sodio,
potasio y litio. No hay limitación específica sobre el disol-
vente empleado siempre que esté incluido entre los disolven-
tes empleados en las reacciones de Wittig habituales.

5 La octava etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XIII) y puede ser realizada re-
duciendo un compuesto de fórmula general (XII). La reacción
puede llevarse a cabo empleando un agente reductor, en presen-
cia o ausencia de disolvente. No hay limitación específica
10 sobre el agente reductor empleado, siempre que pueda conver-
tir el grupo carbonilo en un grupo hidroxilo sin reducir el
doble enlace. Este agente reductor es preferiblemente un hi-
druro metálico, por ejemplo borohidruro sódico, borohidruro
potásico, borohidruro de litio, borohidruro de cinc, hidruro
de litio y tri-terc-butoxialuminio, hidruro de litio y trime-
15 toxialuminio, cianoborohidruro sódico e hidruro de litio y
9b-boraperhidrofenaleno. Esta reacción puede llevarse a cabo
en presencia o ausencia de disolvente.

20 La novena etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XIV) y puede ser efectuada cam-
biando R^{11} en el grupo protector por el grupo hidroxilo de
un compuesto de fórmula general (XIII) y protegiendo el gru-
po hidroxilo. No hay limitación específica sobre el grupo pro-
25 tector siempre que no sea eliminado al mismo tiempo que se se-
para el R^7CO- del grupo protector del hidroxilo más adelante.
Esta reacción se lleva a cabo separando el grupo protector
 R^{11} del grupo hidroxilo posteriormente poniendo el compuesto
resultante en contacto con un compuesto capaz de formar un
30 grupo protector preferido. El compuesto capaz de formar un gru-



19 SEP 1975

1 po protector del grupo hidroxilo y las condiciones de reac-
ción adoptadas son las mismas antes indicadas para la pri-
mera etapa.

5 La décima etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (II) y puede ser efectuada se-
parando los grupos protectores R^7CO- y R^{13} de los grupos hi-
droxilo y carboxilo, respectivamente, de un compuesto de fór-
mula general (XIV) y, si es necesario, esterificar los gru-
pos carboxilo. En ciertos casos, puede no ser necesaria la
10 separación del grupo protector R^{13} del grupo carboxilo, des-
pués de la reacción de separación del grupo protector R^7CO-
del grupo hidroxilo. Esto es debido a que, en algunos casos,
el grupo protector R^{13} puede ser separado del grupo carboxi-
lo simultáneamente con la reacción de separación del grupo
15 protector R^7CO- del grupo hidroxilo.

La reacción de separación del grupo protector R^7CO-
del grupo hidroxilo puede ser fácilmente efectuada poniendo
el compuesto en contacto con un ácido o una base.

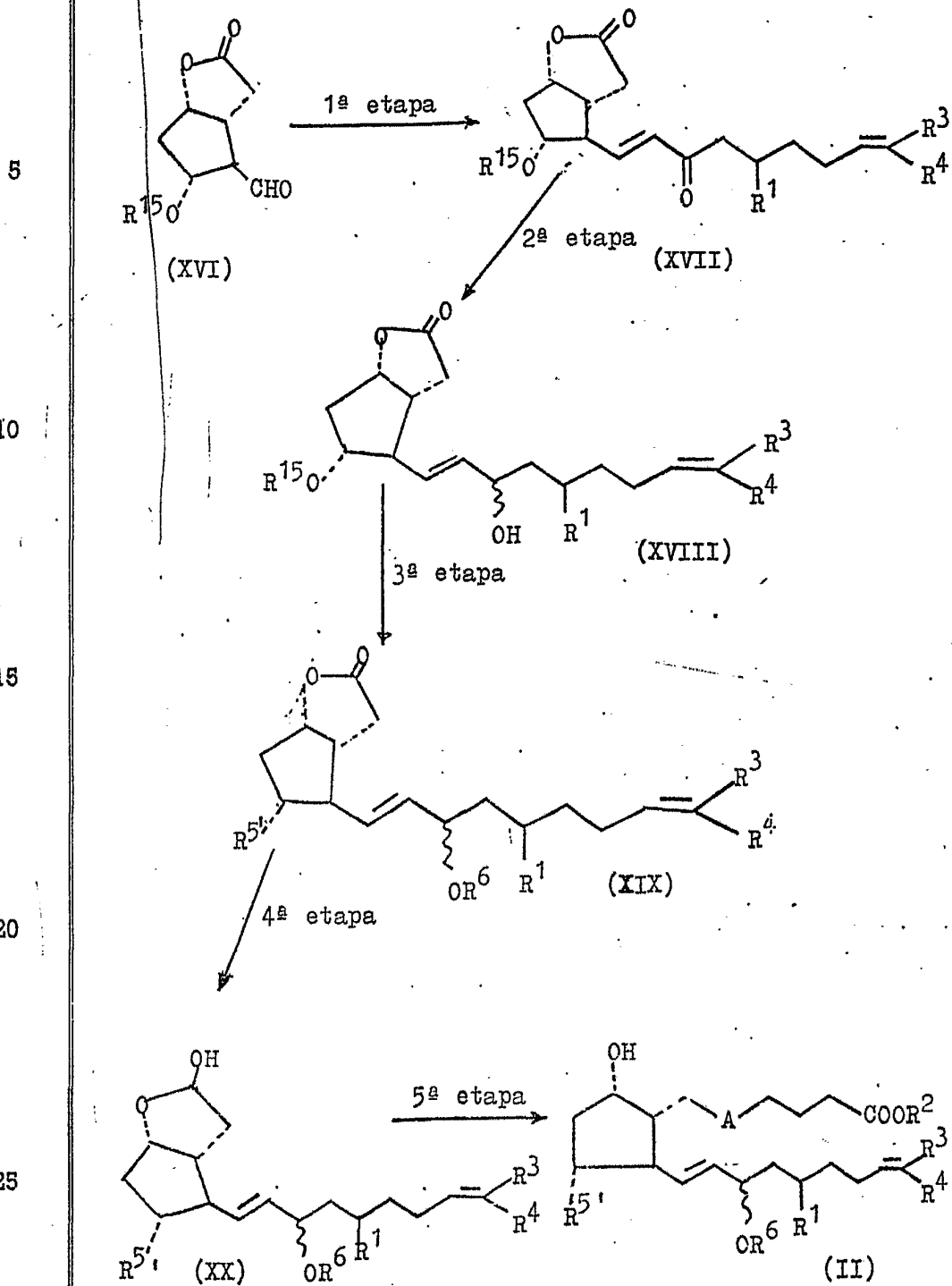
20 La reacción de separación del grupo protector R^{13}
del grupo carboxilo varía con el tipo de grupo protector.

La reacción de esterificación del grupo carboxi-
lo, que se efectúa si es necesario, se realiza poniendo en
contacto el compuesto con un agente esterificante en presen-
cia o ausencia de un disolvente. No hay limitación específi-
ca sobre el agente esterificante empleado siempre que esté
25 incluido entre los agentes esterificantes utilizados en la
reacción de conversión de un grupo carboxilo en un grupo
alcoxicarbonilo.

30 (2) Preparación del compuesto de partida de fórmula (II) don-
de A es un grupo cis-vinileno y $R^{5'}$ es un grupo hidroxilo



1 protegido



30 En las fórmulas anteriores, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado dado anteriormente. R¹⁵ representa un grupo protector del grupo hidroxilo y no hay limitación



1 específica del grupo protector siempre que no afecte a otros
radicales del compuesto durante la reacción de sustitución
de dicho grupo protector por un átomo de hidrógeno que se rea-
lizará más tarde. Este grupo protector es el mismo descrito
5 anteriormente como R⁶.

Cada una de las etapas será explicada refiriéndose
como compuesto de partida al compuesto conocido de fórmula
general (XVI) que está descrito en J. Am.Chem.Soc., 91, 5675
(1969), infra.

10 La primera etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XVII) y puede llevarse a cabo
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XVI)
con reactivo de Wittig de fórmula general (XV). Estas condi-
ciones de reacción son las mismas utilizadas en la séptima
15 etapa de preparación de un compuesto de fórmula general (XII).

La segunda etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XVIII) y puede ser llevada a
cabo reduciendo un compuesto de fórmula general (XVII). Estas
condiciones de reacción son las mismas utilizadas en la octa-
20 va etapa de preparación de un compuesto de fórmula general
(XIII).

La tercera etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XIX) y puede ser efectuada
cambiando R¹⁵ del grupo protector del grupo hidroxilo de un
25 compuesto de fórmula general (XVIII) y protegiendo el grupo
hidroxilo del compuesto resultante. Estas condiciones de reac-
ción son las mismas utilizadas en la novena etapa de prepa-
ración de un compuesto de fórmula general (XIV).

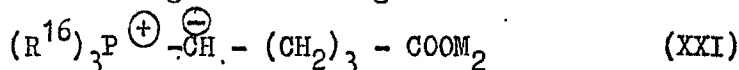
30 La cuarta etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XX) y puede ser realizada redu-



SEP. 1975

1 ciendo un compuesto de fórmula general (XIX).

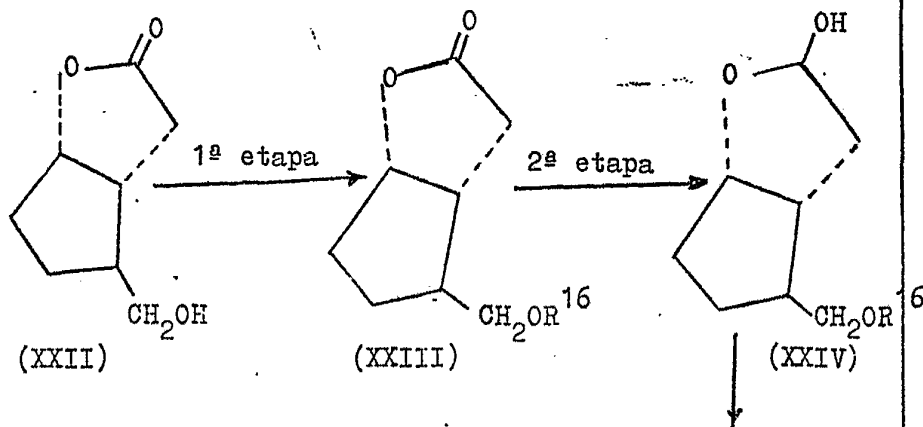
La quinta etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (II) y puede ser realizada haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XX) con un reactivo de Wittig de fórmula general



5 donde R^{16} representa un grupo hidrocarbonado tal como un grupo arilo, v.g. fenilo y un grupo alquilo, v.g. n-butilo y M_2 representa un metal alcalino como sodio y potasio, convirtiendo el compuesto resultante en un ácido libre por tratamiento con un ácido de acuerdo con el procedimiento convencional y, si es necesario, esterificando el grupo carboxilo del ácido libre resultante.

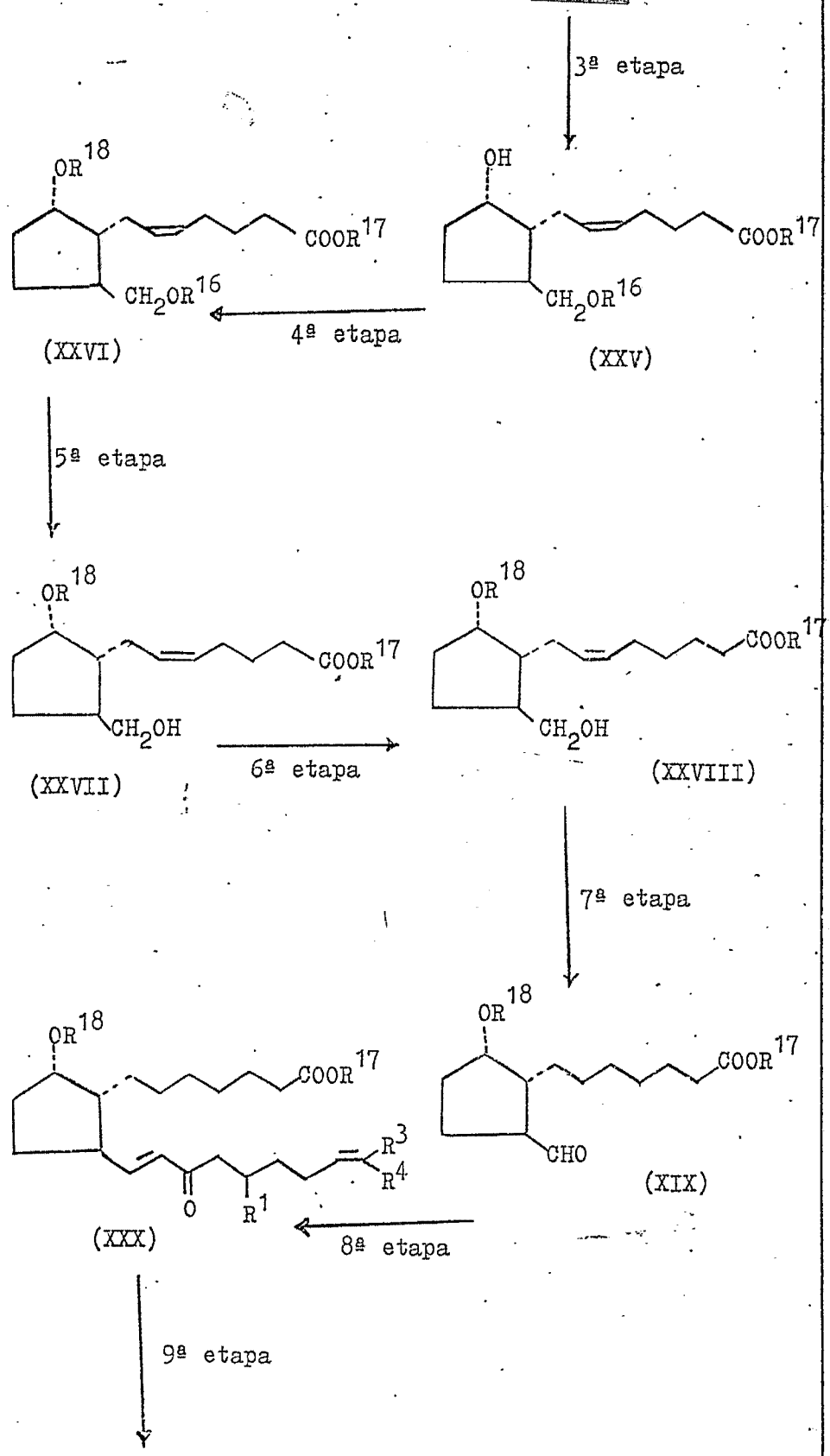
10 La reacción de esterificación del grupo carboxilo del ácido libre resultante, que se efectúa si es necesario, se lleva a cabo poniendo el ácido libre en contacto con un agente esterificante. Estas condiciones de reacción son las mismas utilizadas en la décima etapa de preparación de un compuesto de fórmula general (II).

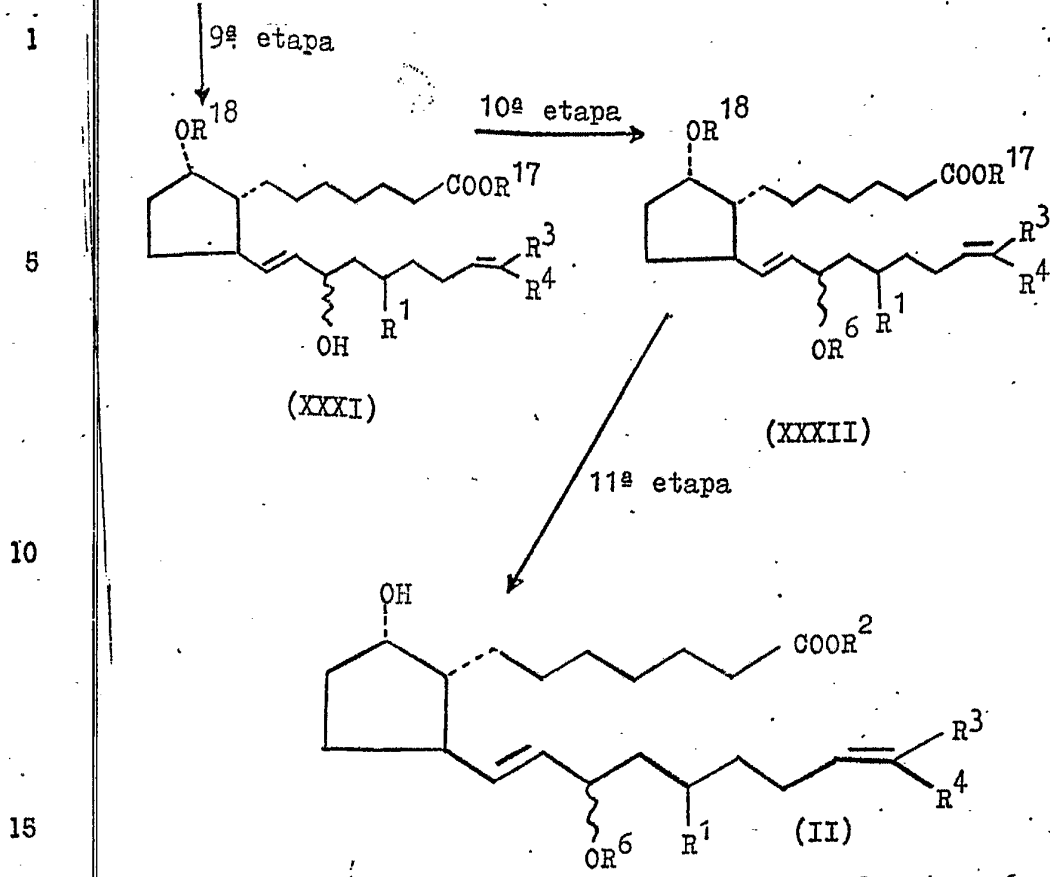
15 (3) Preparación del compuesto de partida de fórmula (II) donde A es un grupo etileno y $R^{5'}$ es un átomo de hidrógeno





1
5
10
15
20
25
30





En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 tienen los significados dados anteriormente. R^6 del grupo protector del hidroxilo, sin embargo, puede permanecer sin separar mientras que el grupo R^{18} del grupo protector de otro grupo hidroxilo es separado. Cada uno de los grupos R^{16} y R^{18} representan un grupo protector de cada uno de los hidroxilo. No existe limitación específica sobre el grupo protector del hidroxilo siempre que no afecte a otras porciones de la molécula cuando dicho grupo protector es más tarde sustituido por un átomo de hidrógeno. Este grupo protector puede ser ilustrado por los grupos protectores descritos para R^6 . El grupo protector R^{18} puede ser preferiblemente un grupo acilo como acetilo, n-propionilo, isopropionilo, n-butirilo, isobutirilo, benzoílo, 4-nitrobenzoílo, 2-clorobenzoílo, 2,4-diclorobenzoílo y fenilacetilo. R^{17} representa un grupo protector del



1 grupo carboxilo. No hay limitación específica sobre el gru-
po protector del grupo carboxilo siempre que no afecte a
otras porciones de la molécula cuando dicho grupo protector
es más tarde sustituido por un átomo de hidrógeno. Este gru-
5 po protector puede ser ilustrado por un grupo hidrocarbona-
do, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-buti-
lo, isobutilo, fenilo y bencilo, un grupo alquilo halogenado,
por ejemplo 2,2,2-tricloroetilo y un grupo heterocíclico, por
ejemplo 2-tetrahidropiraniilo, 2-tetrahidrotiopiraniilo, 2-te-
10 trahidrofuraniilo y 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo. Sin embar-
go los grupos protectores citados no son limitativos.

Cada una de las etapas será explicada a continua-
ción refiriéndose como material de partida al compuesto cono-
cido de fórmula general (XXII) descrito en Tetrahedron Le-
15 tters, 1972, 115.

La primera etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula (XXIII) e implica la reacción de obten-
ción de un compuesto de fórmula general (XXII) donde el gru-
po hidroxilo está protegido.

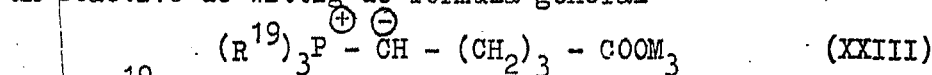
20 La segunda etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XXIV) y puede ser efectuada
reduciendo un compuesto de fórmula general (XXIII). Esta reac-
ción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor. El
agente reductor empleado puede ser preferiblemente un hidru-
25 ro metálico, por ejemplo hidruro de di-isobutilaluminio, bo-
rohidruro sódico, borohidruro potásico, borohidruro de litio,
hidruro de tri-terc-butoxialuminio y litio e hidruro de tri-
metoxialuminio y litio.

30 La tercera etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XXV) y puede ser realizada ha-



1975

1 ciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XXIV) con
un reactivo de Wittig de fórmula general

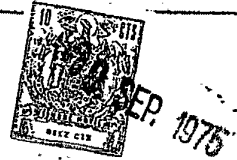


5 donde R¹⁹ representa un grupo hidrocarbonado tal como un grupo
arilo, v.g. fenilo y un grupo alquilo, v.g. n-butilo y M₃
representa un metal alcalino como sodio y potasio, convirtien-
do el compuesto resultante en un ácido libre por tratamiento
con un ácido de acuerdo con el procedimiento convencional y
protegiendo el grupo carboxilo del ácido libre resultante.

10 La reacción de protección del grupo carboxilo se
lleva a cabo en presencia o ausencia de un disolvente, ponien-
do el compuesto en contacto con un compuesto capaz de formar
un grupo protector del grupo carboxilo.

15 La cuarta etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XXVI) y puede ser efectuada
protegiendo el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula
general (XXV). La quinta etapa se dirige a la preparación
de un compuesto de fórmula general (XXVII) y puede ser efectua-
da separando el grupo protector R¹⁶ del grupo hidroxilo de un
20 compuesto de fórmula general (XXVI). El ácido o la base y
las condiciones de reacción adoptadas en esta reacción son
las mismas descritas para la reacción de separación del gru-
po protector del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula
general (III).

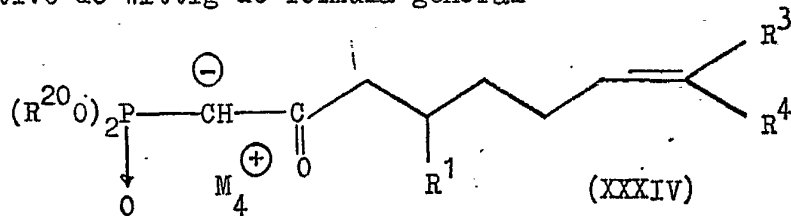
25 La sexta etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (XXVIII) y puede ser efectuada
reduciendo un compuesto de fórmula general (XXVII). Esta
reacción se lleva a cabo empleando un agente reductor en pre-
sencia de un disolvente. No hay limitación específica sobre
30 el agente reductor empleado siempre que esté incluido entre



1 los agentes reductores que pueden convertir el doble enlace
 5 en un grupo etileno sin reducir el grupo carbonilo. Preferi-
 blemente, se emplea una reducción catalítica utilizando hi-
 drógeno en presencia de un catalizador como paladio sobre
 carbón y óxido de platino.

10 La séptima etapa se dirige a la preparación de un
 compuesto de fórmula general (XXIX) y puede ser efectuada
 oxidando un compuesto de fórmula general (XXVIII). Esta reac-
 ción se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante. El
 agente oxidante y las condiciones de reacción empleadas en
 esta reacción son las mismas descritas para la reacción de
 oxidación de un compuesto de fórmula general (II) a un com-
 puesto de fórmula general (III).

15 La octava etapa se dirige a la preparación de un
 compuesto de fórmula general (XXX) y puede ser efectuada ha-
 ciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XXIX) con
 un reactivo de Wittig de fórmula general



25 donde R¹, R³ y R⁴ tienen los significados dados anteriormen-
 te, R²⁰ representa un grupo alquilo, v.g. metilo o un grupo
 arilo, v.g. fenilo y M₄[⊕] representa un ion metálico, v.g.
 iones de sodio, potasio y litio.

30 La novena etapa se dirige a la preparación de un
 compuesto de fórmula general (XXXI) y puede ser efectuada re-
 duciendo un compuesto de fórmula general (XXX). La reacción
 se lleva a cabo utilizando un agente reductor, en presencia
 o ausencia de un disolvente. No hay limitación específica



SEP. 1946

1 en cuanto al agente reductor empleado siempre que esté incluído entre los agentes reductores que pueden convertir el grupo carbonilo en un grupo hidroxilo sin reducir el doble enlace. Estos agentes reductores pueden ser preferiblemente hidru-
5 ros metálicos como borohidruro sódico, borohidruro potásico, borohidruro de litio, borohidruro de cinc, hidruro de terco-butoxialuminio y litio, hidruro de trimetoxialuminio y litio, cianoborohidruro sódico e hidruro de litio y 9b-boraperhidrofenaleno.

10 La décima etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (XXXII) y puede ser efectuada protegiendo el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula general (XXXI). No hay limitación específica sobre el grupo protector del grupo hidroxilo siempre que no sea simultáneamente separado cuando más tarde se separa el radical R^{18} del grupo protector de otro grupo hidroxilo. El compuesto capaz
15 de formar el grupo protector y las condiciones de reacción son los mismos que en la primera etapa.

20 La undécima etapa está dirigida a la preparación de un compuesto de fórmula general (II) y puede ser efectuada separando los grupos protectores R^{18} y R^{17} de los grupos hidroxilo y carboxilo de un compuesto de fórmula general (XXXII) y después, si es necesario, esterificando el grupo carboxilo del compuesto resultante. En ciertos casos, puede no ser
25 necesaria la reacción de separación del grupo protector R^{17} del grupo carboxilo después de la reacción de separación del grupo protector R^{18} del grupo hidroxilo. Esto es debido a que, en algunos casos, el grupo protector R^{17} puede ser separado del grupo carboxilo simultáneamente con la reacción de separación del grupo protector R^{18} del grupo hidroxilo.
30

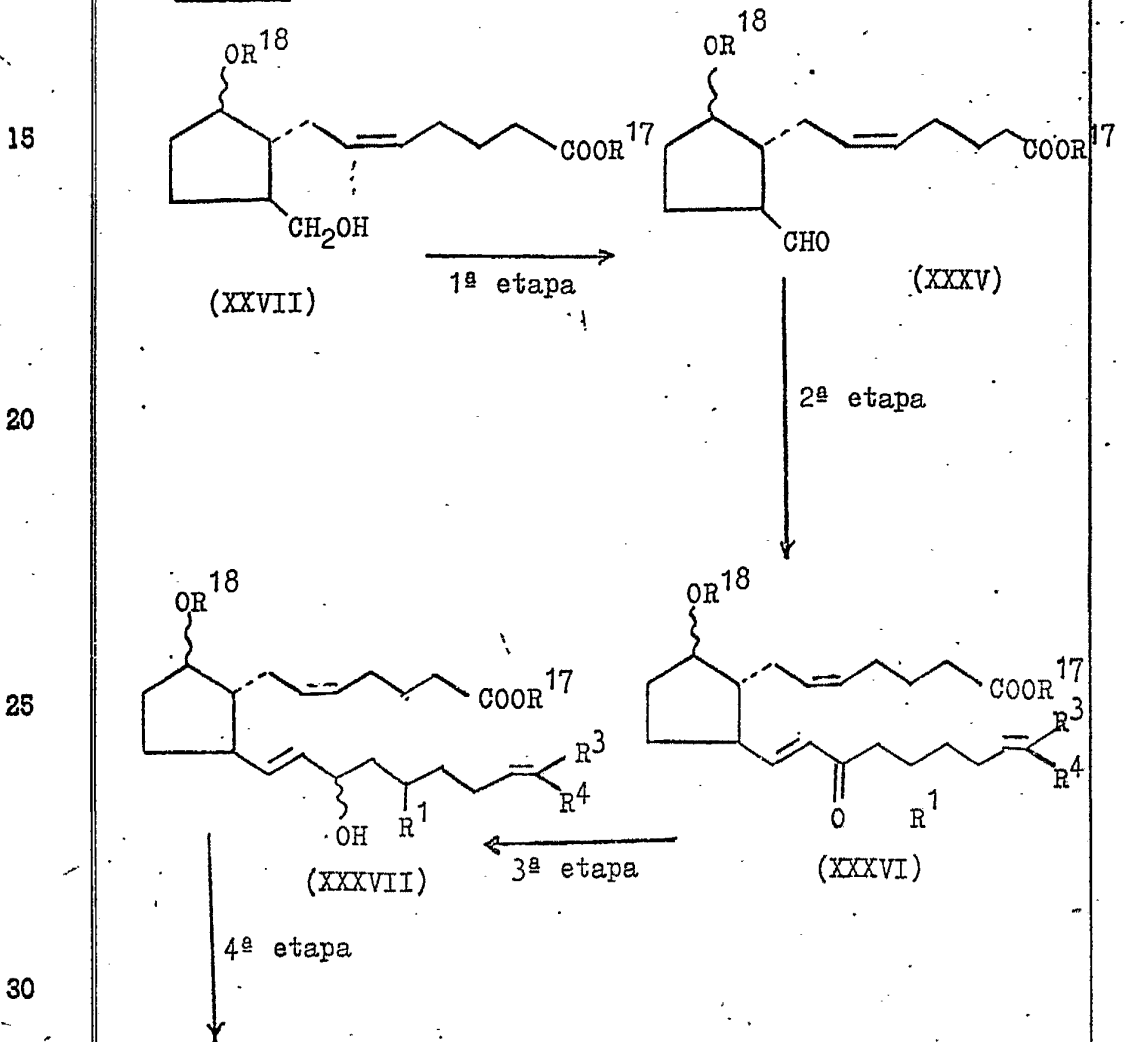


1 La reacción de separación del grupo protector R¹⁸
del grupo hidroxilo puede ser fácilmente efectuada poniendo
el compuesto en contacto con un ácido o una base.

5 La reacción de separación del grupo protector R¹⁷
del grupo carboxilo varía con el tipo de grupo protector.

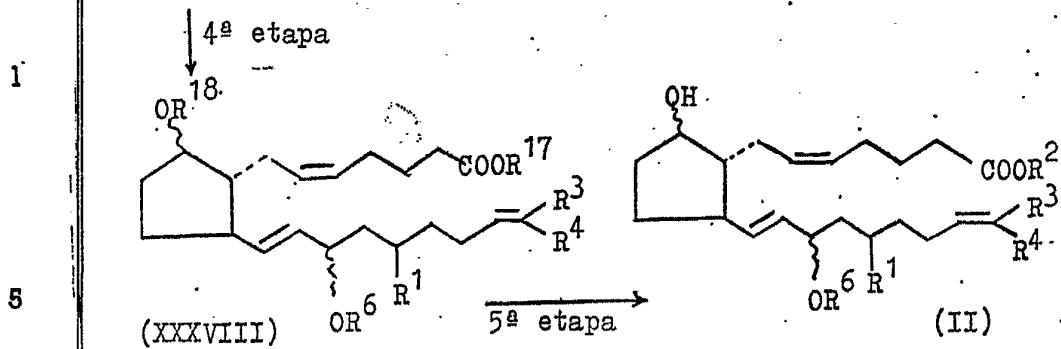
La reacción de esterificación del grupo carboxilo que
se realiza si es necesaria, se lleva a cabo poniendo el com-
puesto en contacto con un agente esterificante en presencia
o ausencia de un disolvente.

10 (4) Preparación del compuesto de partida de fórmula (II) don-
de A es un grupo cis-vinileno y R^{5'} es un átomo de hi-
drógeno





9 SEP 1976



En las fórmulas anteriores, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R¹⁷ y R¹⁸ tienen los significados dados anteriormente.

10 Cada una de las etapas será explicada a continuación, refiriéndose como compuesto de partida a un compuesto de fórmula general (XXVII) preparado en la quinta etapa antes descrita.

15 La primera etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (XXXV) y puede ser efectuada oxidando un compuesto de fórmula general (XXVII). Estas condiciones de reacción son iguales a las de la séptima etapa para la preparación de un compuesto de fórmula general (XXIX).

20 La segunda etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (XXXVI) y puede ser efectuada haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XXXV) con un reactivo de Wittig de fórmula general (XXXIV). Estas condiciones de reacción son las mismas que en la octava etapa para la preparación de un compuesto de fórmula general (XXX).

25 La tercera etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (XXXVII) y puede ser efectuada reduciendo un compuesto de fórmula general (XXXVI). Estas condiciones de reacción son iguales que en la novena etapa para la preparación de un compuesto de fórmula general (XXXI).

30 La cuarta etapa se dirige a la preparación de un compuesto de fórmula general (XXXVIII) que puede ser efectuada



1 protegiendo el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula
general (XXXVII). Estas condiciones de reacción son las
mismas que en la décima etapa para la preparación de un com-
puesto de fórmula general (XXXII).

5 La quinta etapa se dirige a la preparación de un
compuesto de fórmula general (II) y puede ser efectuada se-
parando los grupos protectores R¹⁸ y R¹⁷ de los grupos hidro-
xilo y carboxilo de un compuesto de fórmula general (XXXVIII)
y después, si es necesario, esterificando el grupo carboxilo
10 del compuesto resultante. Estas condiciones de reacción son
las mismas que en la undécima etapa de la preparación de un
compuesto de fórmula general (II).

15 En las etapas descritas, cada uno de los compuestos
deseados puede ser obtenido por tratamiento de la mezcla de
reacción en la forma habitual, una vez completada la reacción.
Los compuestos deseados así obtenidos pueden ser purificados
además por procedimientos convencionales como cromatografía
en columna y cromatografía en capa fina.

20 Además, los compuestos deseados obtenidos antes se
encuentran en forma de mezcla de los diversos isómeros geomé-
tricos y/o isómeros ópticos y pueden ser aislados o resueltos
mediante una operación de síntesis apropiada.

25 Esta invención será además ilustrada concretamente
mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia.

EJEMPLO 1

Acido 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17 β -metil-2-isopropiliden-prost-

13(trans)enoico

30 (1) En 20 ml de acetona se disuelven 766 mg de áci-
do 9 β -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-
isopropiliden-prost-13(trans)-enoico. A esta solución se aña-



1 de entre -11 y -13°C , 1 ml de reactivo de Jones (preparado
disolviendo 26,72 g de anhídrido crómico en 23 ml de ácido
5 sulfúrico, que después se mezclan con una cierta cantidad
de agua hasta que la cantidad total llega a 100 ml) y la mez-
cla resultante se agita durante 20 minutos. Una vez completa-
da la reacción, el exceso de reactivo se descompone por adi-
ción de alcohol isopropílico y, después de añadir agua, la
solución se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava
10 con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después se
evapora el disolvente del extracto a presión reducida para dar
652 mg de ácido 9-oxo-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
loxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13-(trans)-enoico en forma de
aceite.

15 Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 1745,
1712.

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,90, (3H, doblete,
J = 6 Hz), 5,0 (1H, triplete, J = 6 Hz), 5,55 (2H, múltiple-
te).

20 (2) En una mezcla de 15 ml de ácido acético, 15 ml
de agua y 5 ml de tetrahidrofurano se disuelven 652 mg de
ácido 9-oxo-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
loxi)-17 β -metil-20-
isopropiliden-prost-13(trans)-enoico y la solución resultante
se agita a 35°C durante 4,5 horas. Una vez completada la reac-
ción, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo
25 después de haber agregado agua. El extracto se lava con agua
y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eva-
pora del extracto para dar 640 mg de residuo. Después el re-
siduo se purifica en una columna de gel de sílice para dar
30 210 mg de ácido 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropi-
liden-prost-13(trans)-enoico en forma de aceite.



1

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3380, 1735, 1710.

5

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, doblete $J = 6$ Hz), 1,58 (3H, singlete), 1,62 (3H, singlete), 4,10 (2H, multiplete), 5,57 (2H, multiplete).

10

(3) Sal potásica

En 10 ml de alcohol acuoso al 30 % se disuelven 408 mg del ácido carboxílico antes obtenido. A esta solución se añaden 10 mg de carbonato potásico hidrógeno en 10 ml de metanol acuoso al 30 % y la mezcla resultante se agita después a la temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, se evapora el disolvente a baja temperatura para dar 507 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)enoato potásico en forma de aceite.

15

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1595.

EJEMPLO 2

Acido 9-oxo-11 α ,15 β -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)enoico

20

(1) Se hacen reaccionar 764 mg de ácido 9 β -hidroxi-11 α -15 β -di(2-tetrahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)enoico de la misma forma que en el Ejemplo 1-(1) y se tratan como en dicho ejemplo para dar 750 mg de ácido 9-oxo-11 α ,15 β -di(2-tetrahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico en forma de aceite.

25

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1739, 1708.

30

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 5,03 (1H, triplete $J = 6$ Hz), 5,50 (2H, multiplete).



1 (2) En la forma descrita en el Ejemplo 1-(2) se ha-
cen reaccionar y se tratan 750 mg de ácido 9-oxo-11 α ,15 β -di-
5 (2-tetrahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-
13(trans)-enoico para dar 163 mg de ácido 9-oxo-11 α ,15 β -dihid-
droxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico en
forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400,
1730, 968.

10 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,91 (3H, doblete,
 $J = 6$ Hz), 1,58 (3H, singlete), 1,64 (3H, singlete), 4,10
(2H, multiplete), 5,66 (2H, multiplete).

EJEMPLO 3

9-Oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13-
(trans)-enoato de metilo

15 (1) En la forma descrita en el Ejemplo 1-(1) se ha-
cen reaccionar y se tratan 351 mg de 9 β -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-
tetrahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13-
(trans)-enoato de metilo para dar 298 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -di-
20 (2-tetrahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-
13(trans)-enoato de metilo en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1746.

25 Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,91 (3H, doblete,
 $J = 6$ Hz), 3,68 (3H, singlete), 5,01 (1H, triplete, $J = 6$ Hz),
5,55 (2H, multiplete).

(2) En la forma descrita en el Ejemplo 1-(2) se
hacen reaccionar y se tratan 280 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -di(2-te-
trahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)
enoato de metilo para dar 71 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-
30 17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo
en forma de aceite.



1

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3380, 1735.

Espectro RMN (CD_3COCD_3) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 3,67 (3H, singlete), 5,57 (2H, multiplete).

5

EJEMPLO 4

Acido 9-oxo-11 α , 15 α -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis), 13(trans)-dienoico

10

(1) En 20 ml de acetona se disuelven 750 mg de ácido 9 α -hidroxi-11 α , 15 α -di(2-tetrahidropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis), 13(trans)-dienoico y la solución resultante, después de añadir 1 ml de reactivo de Jones a unos -13°C , se agita durante 20 minutos. Una vez completada la reacción, el exceso de reactivo se descompone por adición de alcohol isopropílico. Después de añadir agua, la solución se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después se evapora el disolvente del extracto para dar 631 mg de ácido 9-oxo-11 α , 15 α -di(2-tetrahidropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis), 13(trans)-dienoico en forma de aceite.

15

20

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1745, 1710.

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, $J = 6$ Hz).

25

(2) En una mezcla de 15 ml de ácido acético, 15 ml de agua y 5 ml de tetrahidrofurano se disuelven 625 mg de ácido 9-oxo-11 α , 15 α -di(2-tetrahidropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis), 13(trans)-dienoico y la solución se agita a 35°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente del extracto para

30



1 dar 610 mg del residuo. Después el residuo se purifica en una
columna de gel de sílice para dar 203 mg de ácido 9-oxo-11 α ,
15 α -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5-(cis),13-
(trans)-dienoico en forma de aceite.

5 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3380,
1740, 1710

Espectro RMN (CD₃COCD₃) δ ppm: 0,91 (3H, doblete,
J = 6 Hz), 1,59 (3H), 1,65 (3H), 4,11 (2H, multiplete), 5,38
(2H, multiplete), 5,65 (2H, multiplete).

10

EJEMPLO 5

Acido 9-oxo-11 α ,15 β -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-
prost-5(cis),13(trans)-dienoico

15

(1) En la forma descrita en el Ejemplo 4-(1) se ha-
ce reaccionar y se trata el ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 β -di(2-te-
trahidropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),-
13(trans)-dienoico para dar ácido 9-oxo-11 α ,15 β -di(2-tetrahi-
dropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13-
(trans)-dienoico en forma de aceite.

20

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 1745,
1710.

Espectro RMN (CCl₄) δ ppm: 0,91 (3H, doblete,
J = 6 Hz).

25

(2) En la forma descrita en el Ejemplo 4-(2), se
hace reaccionar y se trata el ácido 9-oxo-11 α ,15 β -di(2-tetra-
hidropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13-
(trans)-dienoico para dar ácido 9-oxo-11 α ,15 β -dihidroxi-17 β -
metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)dienoico en for-
ma de aceite.

30

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3380,
1730, 1710.



109 SEP. 1965

1

Espectro RMN (CD_3COCD_3) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 1,59 (3H, singlete), 1,63 (3H, singlete), 4,15 (2H, multiplete), 5,43 (2H, multiplete), 5,69 (2H, multiplete).

5

EJEMPLO 6

9-Oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5-(cis),13(trans)-dienoato de metilo

10

(1) En la forma descrita en el Ejemplo 4-(1), se hacen reaccionar y se tratan 751 mg de 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de metilo para dar 630 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de metilo en forma de aceite.

15

Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 1745

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 3,67 (3H, singlete).

20

(2) En la forma descrita en el Ejemplo 4-(2), se hacen reaccionar y se tratan 610 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropiraniiloxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de metilo para dar 190 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de metilo en forma de aceite.

25

Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 3400, 1736.

Espectro RMN (CD_3COCD_3) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, 6 Hz), 1,58 (3H, singlete), 1,60 (3H, singlete), 3,67 (3H, singlete), 5,38 (2H, multiplete), 5,65 (2H, multiplete).

30





1

EJEMPLO 7

Acido 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)
enoico y ácido 9-oxo-11 α ,15 β -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-
13(trans)enoico

5

(1) En la forma descrita en el Ejemplo 1-(1), se hacen reaccionar y se tratan 1,01 g de ácido 9 β -hidroxi-11 α , 15-di(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-13(trans)enoico para dar 910 mg de ácido 9-oxo-11 α ,15-di(2-tetrahidro-
pirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico en forma de aceite.

10

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1710, 1040, 1020

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 5,54 (2H, multiplete).

15

(2) En la forma descrita en el Ejemplo 1-(2), se hacen reaccionar y se tratan 910 mg de ácido 9-oxo-11 α ,15-di-
(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-13(trans)enoico para dar un producto crudo. El producto crudo obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa en capa fina y utilizando una mezcla de benceno, dioxano y ácido acético
(18:12:1) como disolvente de desarrollo. Se obtiene ácido 9-
oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico en forma de aceite a partir de la porción más polar y ácido 9-oxo-11 α ,15 β -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico de los eluatos menos polares.

20

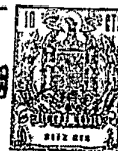
25

Isómero 15 α

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3360, 1735, 1710, 970.

30

Espectro RMN (CD_3COCD_3) δ ppm: 1,58 (3H, singlete), 1,66 (3H, singlete), 5,58 (2H, multiplete)



1 Isómero 15β

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3370, 1735, 1710, 980.

5 Espectro RMN (CD_3COCD_3) δ ppm: 1,59 (3H, singlete), 1,66 (3H, singlete), 5,64 (2H, multiplete).

EJEMPLO 8

Acido 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),-13(trans)-dienoico

10 (1) En 300 ml de acetona se disuelven 12,9 g de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
lidoxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico. A la solución a -20°C
se añaden 25 ml de reactivo de Jones. La mezcla se agita du-
rante una hora a -20°C . Una vez completada la reacción, la
mezcla se vierte en 2 litros de agua de hielo. Se extrae la
15 mezcla con éter y el extracto se seca sobre sulfato sódico
anhidro. Se separa el disolvente por destilación para dar
10,3 g de aceite. El aceite se purifica por cromatografía
en columna empleando 100 g de gel de sílice para dar 8,41 g de
20 ácido 9-oxo-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
lidoxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1745, 1710, 1135, 1020, 970.

25 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,7 (2H, multiplete), 5,0-5,8 (5H, multiplete).

30 (2) En una mezcla de 100 ml de ácido acético, 100 ml de agua y 30 ml de tetrahidrofurano se disuelven 8,41 g de ácido 9-oxo-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
lidoxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico. La solución se agita a
40 $^\circ\text{C}$ durante hora y media. Después de añadir 100 ml de agua,



1 se calienta la solución a 40°C durante hora y media. Se dilu-
ye la solución con 500 ml de solución acuosa saturada de clo-
ruro sódico y se extrae con una mezcla 1:1 de acetato de eti-
lo y benceno. El extracto se lava con solución acuosa satura-
5 da de cloruro sódico y el disolvente se separa por destilación
para dar 6,9 g de un aceite. Este último se purifica por cro-
matografía en columna empleando 100 g de gel de sílice para
dar 2,8 g de cristales. Los cristales se recrystalizan en una
mezcla de acetato de etilo y hexano dando 2,1 g de ácido 9-
10 oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-
dienoico en forma de cristales que funden a 64-66°C.

Espectro IR (parafina líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3380,
1730, 1705, 1160, 970.

15 Espectro RMN (CD₃COCD₃) δ ppm: 4,08 (2H, multiplete),
5,17 (1H, triplete), 5,42 (2H, multiplete), 5,68 (2H,
multiplete).

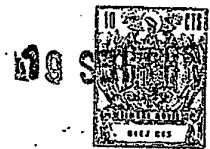
Espectro de masas m/e: 392

EJEMPLO 9

20 Acido 9-oxo-11 α ,15 β -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),
13(trans)-dienoico

(1) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8-(1) pe-
ro sustituyendo el ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidro-
piraniloxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico
por 6,5 g de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 β -di(2-tetrahidropiranil-
25 oxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico, se ob-
tienen 4,1 g de ácido 9-oxo-11 α ,15 β -di(2-tetrahidropiraniloxi)-
20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)dienoico en forma de
aceite.

30 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 1745,
1710, 1135, 1020, 970.



1 .Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 4,7 (2H, multiplete),
5,0-5,8 (5H, multiplete).

5 (2) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8-(2)
pero sustituyendo el ácido 9-oxo-11α,15α-di(2-tetrahidropira-
niloxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico por
4,2 g de ácido 9-oxo-11α,15β-di(2-tetrahidropirani-
loxio)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico, se obtienen
1,2 g de ácido 9-oxo-11α,15β-dihidroxi-20-isopropiliden-
prost-5(cis),13(trans)-dienoico en forma de aceite.

10 Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm⁻¹: 3380,
1730, 1160, 970

Espectro RMN (CD₃COCD₃) δ ppm: 4,07 (2H, multiplete),
5,15 (1H, triplete), 5,4 (2H, multiplete), 5,68 (2H, multiplete).

15 Espectro de masas m/e: 392

EJEMPLO 10

9-Oxo-15α(o β)-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoa-
to de metilo

20 (1) Acido 9-oxo-15-(2-tetrahidropirani-
loxio)-20-isopropiliden-
prost-13(trans)enoico

25 En 80 ml de acetona se disuelven 2,6 g de ácido 9α-
hidroxi-15-(2-tetrahidropirani-
loxio)-20-isopropiliden-prost-
13(trans)enoico y se añaden con agitación, entre -20 y -10°C,
5 ml del reactivo oxidante de Jones. Después se continúa agi-
tando entre -20 y -10°C durante 30 minutos hasta que termina
la reacción. Se diluye la mezcla de reacción con 200 ml de
agua y se extrae con éter. El extracto se lava con
agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación
30 del disolvente a presión reducida, se obtienen 2,6 g del com-
puesto deseado en forma de aceite.



1 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3200,
2750, 1740, 1710, 1200, 1130, 1110, 1020, 970

 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 5,55 (2H, multiplete),
5,10 (1H, multiplete), 4,70 (1H, multiplete).

5 (2) 9-Oxo-15 α (o β)-hidroxi-20-isopropilidenprost-13(trans)-
 enoato de metilo.

 En ácido acético acuoso al 50 % se disuelven 2,6 g
de ácido 9-oxo-15-(2-tetrahidropiraniiloxi)-20-isopropiliden-
10 prost-13(trans)-enoico y la solución se agita a 50°C durante
hora y media hasta que termina la reacción. Después la mezcla
de reacción se diluye con 200 ml de agua de hielo y se extrae
con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca
sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación del disolvente
a presión reducida, se obtienen 2,2 g de un residuo oleoso.

15 Al residuo se añade una solución etérea de diazometano hasta
que el color amarillo del diazometano agregado permanece en el
residuo. Se evapora el éter para dar 2,23 g de un residuo
oleoso. El residuo obtenido se separa y purifica por cromato-
20 grafía en columna y cromatografía en capa fina para dar 730
mg del derivado 15 α -hidroxi deseado y 680 mg del derivado 15 β -
hidroxi deseado, ambos en forma de aceite.

Derivado 15 α -hidroxi

 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3480,
25 1740, 1200, 1170, 970

 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 3,65 (3H, singlete),
4,10 (1H, multiplete), 5,10 (1H, multiplete), 5,60 (2H, mul-
tiplete).

 Espectro de masas m/e: 392

30 Derivado 15 β -hidroxi

 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3480,



1 1740, 1200, 1170, 970

Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 3,65 (3H, singlete), 4,10 (1H, multiplete), 5,13 (1H, multiplete), 5,60 (2H, multiplete).

5 Espectro de masas m/e: 392

EJEMPLO 11

Acido 9-oxo-15α-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)enoico

10 En 15 ml de metanol se disuelven 730 mg de 9-oxo-15α-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo y, después de añadir 10 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 %, la solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la solución se diluye con 150 ml de agua de hielo. Después se neutraliza la solución con ácido clorhídrico acuoso
15 al 7 % y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación del disolvente a presión reducida, se obtienen 730 mg de un residuo oleoso. El residuo obtenido se cristaliza en éter y n-hexano para dar 524 mg del compuesto deseado en forma de cristales, p.f. 40-45°C.

20 Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm⁻¹: 3400, 2670, 1740, 1720, 1460, 1410, 1280, 1220, 1160, 970

25 Espectro RMN (CD₃COCD₃) δ ppm: 4,08 (1H, multiplete), 5,16 (1H, triplete), 5,64 (2H, multiplete), 6,50 (2H, multiplete).

Espectro de masa m/e: 378

EJEMPLO 12

9-Oxo-15α-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)enoato po-
tásico

30 En una mezcla de 8 ml de metanol y 2 ml de agua se



1 disuelven 150 mg de ácido 9-oxo-15 α -hidroxi-20-isopropiliden-
prost-13(trans)-enoico y, después de añadir 28 mg de carbona-
to potásico, la solución resultante se agita a la temperatura
5 ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción,
se evapora el disolvente de la solución reaccionante a pre-
sión reducida para dar 170 mg del compuesto deseado en for-
ma de polvo.

Espectro IR (parafina fluida) ν_{\max} cm⁻¹: 3400,
1735, 1580-1560.

10

EJEMPLO 13

Acido 9-oxo-15 β -hidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico

En la forma descrita en el Ejemplo 11, se hacen reac-
cionar y se tratan 680 mg de 9-oxo-15 β -hidroxi-20-isopropili-
den-prost-13(trans)enoato de metilo para dar 650 mg del com-
puesto deseado en forma de aceite.

15

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3400,
2680, 1740, 1720, 1270, 1160, 970

Espectro RMN (CD₃COCD₃) δ ppm: 4,08 (1H, multiple-
te), 5,12 (1H, triplete), 5,60 (2H, multiplete).

20

Espectro de masas m/e: 378

EJEMPLO 14

9-Oxo-15 α (o β)-hidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-
dienoato de metilo

(1) Acido 9-oxo-15(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-
prost-5(cis),13(trans)-dienoico

25

En la forma descrita en el Ejemplo 10-(1), se ha-
cen reaccionar y se tratan 2,5 g de ácido 9 α -hidroxi-15-(2-te-
trahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-
dienoico para dar 2,35 g del compuesto deseado en forma de
30 aceite.



1

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3200, 2650, 1740, 1710, 1130, 1015, 970

(2) 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13-(trans)-dienoato de metilo

5

En la forma descrita en el Ejemplo 10-(2), se hacen reaccionar y se tratan 2,34 g de ácido 9-oxo-15-(2-tetrahidropiraniiloxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico para dar 0,70 g del derivado 15 α -hidroxi deseado y 0,77 g del derivado 15 β -hidroxi deseado, ambos en forma de aceite.

10

Isómero 15 α -hidroxi

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3450, 1740, 1435, 1200, 1155, 1010, 970

15

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 3,65 (3H, singlete), 4,08 (1H, multiplete), 5,08 (1H, triplete), 5,33 (2H, multiplete), 5,56 (2H, multiplete)

Isómero 15 β -hidroxi

20

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3480, 1740, 1430, 1240, 1215, 1155, 970

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 3,65 (3H, singlete), 4,08 (1H, multiplete), 5,10 (1H, multiplete), 5,35 (2H, multiplete), 5,56 (2H, multiplete).

EJEMPLO 15

25

Acido 9-oxo-15 α -hidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13-(trans)dienoico

30

En 15 ml de metanol se disuelven 690 mg de 9-oxo-15 α -hidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de metilo y, después de añadir 15 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 5 %, la solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada

10 SEP



1 la reacción, la solución se diluye con 100 ml de agua de hie-
lo. Después se neutraliza la solución con ácido clorhídrico
acuoso al 7 % y se extrae con acetato de etilo. El extracto
5 se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Des-
pués de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo
oleoso se purifica en columna para dar 511 mg del compuesto
deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400,
2650, 1740, 1710, 1400, 1230, 1150, 1060, 960

10 Espectro RMN (CD_3COCD_3) δ ppm: 4,04 (1H, multiple-
te), 5,12 (1H, multiplete), 5,32 (2H, multiplete), 5,57 (2H,
multiplete).

Espectro de masas m/e: 376

EJEMPLO 16

15 Acido 9-oxo-15 β -hidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)

dienoico

En la forma descrita en el Ejemplo 15, se hacen
reaccionar y se tratan 765 mg de 9-oxo-15 β -hidroxi-20-isopro-
20 piliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de metilo para dar
667 mg del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400,
2650, 1740, 1710, 1400, 1230, 1150, 1000, 960

25 Espectro RMN (CD_3COCD_3) δ ppm: 4,03 (1H, multiple-
te), 5,10 (1H, multiplete), 5,36 (2H, multiplete), 5,60 (2H,
multiplete)

Espectro de masa m/e: 376

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

30 Acido 9 β -hidroxi-11 α ,15 α (o β)-di(2-tetrahidropirani-oxi)-17 β -
metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico (II)



1 (1) 1 α -Acetoxi-2 β -metoxicarbonil-3 α -(6-etoxicarbonilhexil)-
4 α -(1,1'-etilenditioetil)ciclopentano (VI)

5 En 50 ml de diclorometano se disuelven 22,14 g de
1 α -acetoxi-2 β -metoxicarbonil-3 α -(6-etoxicarbonilhexil)-4-ace-
tilciclopentano (V). A esta solución se añaden, enfriando con
hielo, 80 ml de etilenditioglicol y 16 ml de un complejo de
trifluoruro de boro-éter etílico y la mezcla se agita duran-
te una hora. Una vez completada la reacción, se añade agua
de hielo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se ex-
trae con éter. El extracto se lava con agua, con una solución
acuosa de carbonato potásico hidrógeno y agua, sucesivamente
y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de secar, se
evapora el disolvente para dar una goma. La goma obtenida se
purifica después en una columna de gel de sílice y se desarro-
lla con benceno en solución bencénica que contiene 5 % de ace-
tato de etilo. Se combinan y evaporan los eluatos para sepa-
rar el disolvente, dando 23,0 g del compuesto deseado en for-
ma de aceite.

20 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1738.

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, triplete),
1,78 (3H, singlete), 2,02 (3H, singlete), 3,70 (3H, single-
te).

25 (2) 1 α -Hidroxi-2 β -metoxicarbonil-3 α -(6-metoxicarbonilhexil)-
4 α -(1,1'-etilenditioetil)ciclopentano (VI).

30 En 250 ml de metanol se disuelven 23,0 g de 1 α -ace-
toxi-2 β -metoxicarbonil-3 α -(6-etoxicarbonilhexil)-4 α -(1,1'-eti-
lenditioetil)ciclopentano y 10 g de carbonato potásico y la
solución se agita a la temperatura ambiente durante 2,5 ho-
ras. Una vez completada la reacción y después de añadir ácido
acético acuoso, la mezcla de reacción se extrae con éter. El



1 extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico
anhidro. Después de secar, se evapora el disolvente para dar
una goma. La goma obtenida se purifica en una columna de gel
de sílice y se desarrolla con benceno y una solución bencéni-
5 ca que contiene 30 % de acetato de etilo. Se combinan los
eluatos y se evaporan para separar el disolvente, dando 20,4 g
del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1730,
3450

10 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 3,66 (3H, singlete),
3,70 (3H, singlete)

(3) 1 α -(2-Tetrahidropirani-oxi)-2 β -metoxicarbonil-3 α -(6-me-
toxicarbonilhexil)-4 α -(1,1'-etilenditioetil)ciclopenta-
no (VI)

15 En 120 ml de benceno se disuelven 20,4 g de 1 α -hi-
droxi-2 β -metoxicarbonil-3 α -(6-metoxicarbonilhexil)-4 α -(1,1'-
etilenditioetil)ciclopentano. A esta solución se añaden,
enfriando con hielo, 70 ml de dihidropirano y una cantidad
catalítica de ácido pícrico y la mezcla resultante se agita
20 durante 15 horas. Una vez completada la reacción, se evapora
el disolvente de la mezcla de reacción para dar una goma. La
goma obtenida se purifica en una columna de alúmina neutra
(Woelm Co., producto Grado II, 350 g) y se desarrolla con una
solución de hexano que contiene 10 % de benceno y una solu-
25 ción bencénica que contiene 5 % de acetato de etilo. Se com-
binan los eluatos y se evaporan para separar el disolvente,
dando 21,44 g del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1030,
1730.

30 Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 3,60 (3H, singlete),



3,65 (3H, singlete).

(4) 1 α -(2-Tetrahidropirani-
loxi)-2 β -metoxicarbonil-3 α -(6-car-
boxihexil)-4 α -(1,1'-etilenditioetil)ciclopentano (VII)

En 200 ml de metanol acuoso al 30 %, conteniendo
5 % de carbonato potásico, se disuelven 3,4 g de 1 α -(2-tetra-
hidropirani-
loxi)-2 β -metoxicarbonil-3 α -(6-metoxicarbonilhexil-
4 α -(1,1'-etilenditioetil)ciclopentano y la solución se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 4 horas y 40 minutos.
Una vez completada la reacción, se añade agua a la mezcla de
reacción y la mezcla resultante se extrae después con hexano.
Después, la fase acuosa se acidula con ácido acético y se ex-
trae con éter. El extracto se lava con agua y se seca sobre
sulfato sódico anhidro. Después de secar, se evapora el disol-
vente del extracto para dar 2,4 g del compuesto deseado en
forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1710,
1730

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 3,70 (3H, singlete)

(5) 1 α -(2-Tetrahidropirani-
loxi)-2 β -hidroximetil-3 α -(6-metoxi-
carbonilhexil)-4 α -(1,1'-etilenditioetil)ciclopentano
(VIII)

En 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se disuelve
una sal potásica del compuesto de partida, preparada a partir
de 2,7 g de 1 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-2 β -metoxicarbonil-3 α -
(6-carboxihexil)-4 α -(1,1'-etilenditioetil)ciclopentano y 1,3 g
de carbonato potásico hidrógeno. A esta solución se añaden go-
ta a gota y a la temperatura ambiente 3,2 g de borohidru-
ro de litio. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción
se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas y después
a la temperatura de reflujo durante 5,5 horas. Una vez comple-



1 tada la reacción, la mezcla se vierte en agua de hielo, se
acidula con ácido clorhídrico diluido y ácido acético y se
extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca so-
5 bre sulfato sódico anhidro. Después el extracto se somete a
esterificación empleando diazometano. Una vez completada la
reacción, se evapora el disolvente dejando un residuo. El
residuo obtenido se purifica en una columna de 41 g de alúmi-
na neutra (Woelm Co., producto Grado III), empleando benceno
y una solución bencénica que contiene 3 % de acetato de eti-
10 lo. Los eluatos combinados se evaporan para separar el disol-
vente dando 1,58 g del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1735,
3460

15 Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 1,75 (3H, singlete),
3,59 (3H, singlete)

(6). 1 α -(2-Tetrahidropirani-oxi)-2 β -hidroximetil-3 α -(6-metoxi-
carbonilhexil)-4 α -acetilciclopentano (IX)

20 En 300 ml de tetrahidrofurano acuoso al 15 % se
suspenden 14,0 g de óxido de mercurio (II) y 9,2 g de un
complejo de trifluoruro de boro-éter etílico. A esta suspen-
sión se añaden, agitando y enfriando con hielo, 5,0 g de
1 α -(2-tetrahidropirani-oxi)-2 β -hidroximetil-3 α -(6-metoxicar-
bonilhexil)-4 α -(1,1'-etilenditioetil)ciclopentano y la mezcla
25 se agita durante 25 minutos. Una vez completada la reacción,
se añade éter a la mezcla que después se filtra. El filtrado
se lava con una solución acuosa de carbonato sódico hidrógeno
y agua, sucesivamente y se seca sobre sulfato sódico anhidro.
Después se evapora el disolvente del extracto para dar el re-
30 siduo. El residuo obtenido se purifica en una columna de 100g
de alúmina, empleando benceno y una solución bencénica que

17 SEP



1 contiene 1-40 % de acetato de etilo. Se combinan los eluatos y se evaporan para separar el disolvente, dando 3,421 g del compuesto deseado en forma de aceite.

5 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1705, 1738, 3450

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 1,12 (3H, singlete), 3,62 (3H, singlete)

(7) 1 α -(2-Tetrahidropirani-oxi)-2 β -hidroximetil-3 α -(6-metoxi-carbonilhexil)-4 β -acetilciclopentano (IX)

10 En 300 ml de metanol acuoso al 50 % que contienen 2,5 % de carbonato potásico se disuelven 3,421 g de 1 α -(2-tetrahidropirani-oxi)-2 β -hidroximetil-3 α -(6-metoxi-carbonilhexil)-4 α -acetilciclopentano preparado en el Ejemplo de Referencia 1(6) y la solución se agita a 50°C durante 2,5 ho-
15 ras. Una vez completada la reacción, se evapora el metanol de la mezcla de reacción. La solución residual, después de acidulada con ácido acético, se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para separar el disolvente. El residuo así obtenido se puri-
20 fica en una columna de 30 g de alúmina (Woelm Co., producto Grado III), empleando benceno y una solución bencénica que contiene 1-40 % de acetato de etilo. Se combinan los eluatos y se evaporan para separar el disolvente, dando 3,40 g del compuesto deseado en forma de aceite.

25 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1705, 1738, 3460

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,14 (3H, singlete), 3,62 (3H, singlete)



I (8) 1 α -(2-Tetrahidropirani-oxi)-2 β -hidroximetil-3 α -(6-metoxi-carbonilhexil)-4 β -acetoxiciclopentano (X)

5 En 70 ml de diclorometano se disuelven 3,2 g de 1 α -(2-tetrahidropirani-oxi)-2 β -hidroximetil-3 α -(6-metoxicarbo- nilhexil)-4 β -acetilciclopentano. A la solución se añaden 5,3 g de carbonato sódico hidrógeno sólido y 5,3 g de ácido m-cloro- perbenzoico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du- rante 15 horas.

10 Una vez completada la reacción, se trata después la mezcla de reacción en la forma indicada en el Ejemplo de Referencia 1-(1) para dar 1,658 g del compuesto deseado en forma de aceite.

15 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1740, 3470

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 1,98 (3H, singlete), 3,62 (3H, singlete).

(9) 1 α -(2-Tetrahidropirani-oxi)-2 β -formil-3 α -(6-metoxicarbo- nilhexil)-4 β -acetoxiciclopentano (XI)

20 En 300 ml de diclorometano se disuelven 1,753 g de 1 α -(2-tetrahidropirani-oxi)-2 β -hidroximetil-3 α -(6-metoxicar- bonilhexil)-4 β -acetoxiciclopentano. A esta solución se añaden 17 g de un complejo de anhídrido crómico-piridina y la mezcla se agita durante 15 minutos enfriando con hielo. Una vez com- pletada la reacción, se añaden sucesivamente éter y ácido clorhídrico diluido y frío a la mezcla de reacción. La fase etérea se lava con una solución acuosa de carbonato sódico hidrógeno y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de 25 secar, se evapora la mezcla de reacción para separar el disol- vente, dando 1,63 g del compuesto deseado en forma de aceite.

30 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1740,



1 2700.

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,93 (3H, singlete), 3,58 (3H, singlete), 9,69 (1H, doblete ancho).

5 (10) 2-Oxo-4,8-dimetil-7-nonenilfosfonato de dimetilo (XV)

Se añaden gota a gota y agitando a -60°C , en una corriente de argón, 41 ml de una solución hexánica que contiene 15,1 % de n-butil-litio a 80 ml de una solución en tetrahidrofurano que contiene 10,2 g de metilfosfonato de dimetilo, para preparar el carbanión dimetilmetilfosfonato. Al carbanión así obtenido se añaden gota a gota 30 ml de una solución en tetrahidrofurano que contiene 7,227 g de 3,7-dimetil-6-octenoato de metilo, manteniendo la temperatura por debajo de -50°C . Después la mezcla resultante se agita entre -50 y -60°C durante 3 horas y 10 minutos y, después de retirar el baño refrigerante, se continúa agitando hasta que la temperatura interna llega a 0°C . Una vez completada la reacción, se añaden sucesivamente ácido acético y agua a la mezcla de reacción y después la mezcla se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para separar el disolvente. La solución residual se destila a $124-127^\circ\text{C}/0,1$ mm Hg para dar 4,858 g del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 1715

25 Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 1,57 (3H, singlete), 1,64 (3H, singlete), 2,89 (2H, doblete, $J = 23$ Hz), 3,66 (6H, doblete, $J = 11$ Hz), 4,96 (1H, triplete, $J = 7$ Hz).

30 (11) 9β -Acetoxi- 11α -(2-tetrahidropirani-loxi)- 15 -oxo- 17β -necil- 20 -isopropiliden-prost- 13 (trans)-enoato de metilo

(XII)



1 Se lavan 292 mg de hidruro sódico oleoso al 52,9 %
con éter de petróleo seco para separar el aceite y se suspende
en 20 ml de dimetoxietano. A ésta suspensión se añaden gota
a gota, agitando y enfriando con hielo, en una corriente de
5 argon, 1,85 g de 2-oxo-4,8-dimetil-7-nonenilfosfonato de di-
metilo en 20 ml de dimetoxietano. Después de agitar durante
3,5 horas más, se añaden 10 ml de dimetoxietano. A esta solu-
ción se añaden gota a gota y enfriando con hielo 2,35 g de
10 1 α -(2-tetrahidropiraniiloxi)-2 β -formil-3 α -(6-metoxicarbonil-
hexil)-4 β -acetoxiciclopentano en 30 ml de dimetoxietano y la
mezcla se agita durante 25 minutos. Una vez completada la
reacción, se añaden sucesivamente ácido acético y un exceso
de éter a la mezcla de reacción. El disolvente orgánico se la-
va con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora
15 el disolvente para dar 4,08 g de un residuo. El residuo obte-
nido se purifica en una columna de alúmina para dar 2,018 g
del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1740,
20 1695, 1670, 1630, 1035, 1025

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,90 (3H, doblete,
 $J = 6$ Hz), 1,60 (3H, singlete), 1,64 (3H, singlete), 1,98
(3H, singlete), 3,59 (3H, singlete), 4,90 (2H, multiplete),
6,31 (2H, multiplete)

25 (12) 9 β -Acetoxi-11 α -(2-tetrahidropiraniiloxi)-15-hidroxi-17 β -
metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo
(XIII)

Se añaden poco a poco y enfriando con hielo 1,5 g
de borohidruro sódico a 2,025 g de 9 β -acetoxi-11 α -(2-tetrahi-
dropiraniiloxi)-15-oxo-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13-
30 (trans)-enoato de metilo en 50 ml de metanol anhidro y la mez-



1 cla se agita durante 20 minutos. Una vez completada la reac-
ción, se añade ácido acético para descomponer el exceso de
borohidruro sódico. Después de añadir agua, la mezcla se ex-
trae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se
5 seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente
del extracto para dar 2,2 g de un residuo. El residuo obteni-
do se purifica después en una columna de gel de sílice para dar
1,969 g del compuesto deseado en forma de aceite.

10 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3480,
1740.

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,91 (3H, doblete,
 $J = 6$ Hz), 1,57 (3H, singlete), 1,64 (3H, singlete), 1,95
(3H, singlete), 3,60 (3H, singlete), 5,49 (2H, multiplete).

15 (13) 9 β -Acetoxi-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-17 β -metil-20-isopropi-
liden-prost-13(trans)-enoato de metilo (XIII)

En una mezcla de 40 ml de ácido acético, 17 ml de
agua y 8 ml de tetrahidrofurano se disuelven 1,987 g de 9 β -
acetoxi-11 α -(2-tetrahidropirani-oxi)-15-hidroxi-17 β -metil-20-
isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo y la solución
20 se agita a unos 35°C durante 4,5 horas. Una vez completada la
reacción, se añade agua a la mezcla y después se extrae con
acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca so-
bre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente del ex-
tracto para dar 2,11 g de un residuo. El residuo obtenido se
25 purifica en una columna de gel de sílice. Por elución con una
solución bencénica conteniendo 15-20 % de acetato de etilo se
obtienen 418 mg del isómero 15 β -hidroxi del compuesto deseado.
Por elución con una solución bencénica conteniendo 20-30 % de
acetato de etilo se obtienen 419 mg de una mezcla de los isó-
30 meros con respecto a la posición 15. Además, eluyendo con una



1 solución bencénica que contiene 30-80 % de acetato de etilo se obtienen 326 mg del isómero 15 α -hidroxi del compuesto deseado.

Isómero 15 α -hidroxi

5 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3380, 1735

Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, J = 6 Hz), 1,57 (3H, singlete), 1,64 (3H, singlete), 3,60 (3H, singlete), 4,95 (2H, multiplete), 5,45 (2H, multiplete).

10 Isómero 15 β -hidroxi

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3430, 1735

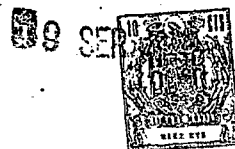
Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,57 (3H, singlete), 1,68 (3H, singlete), 1,98 (3H, singlete), 3,63 (3H, singlete), 4,92 (2H, multiplete), 5,58 (2H, multiplete).

15 (14) 9 β -Acetoxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo (XIV)

20 Se añaden a la temperatura ambiente 5 ml de dihidropirano a 510 mg de 9 β -acetoxi-11 α ,15 α -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo en 5 ml de benceno. Después de añadir una cantidad catalítica de ácido pícrico mientras se enfría con hielo, la mezcla resultante se deja en reposo durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se purifica directamente en una columna de alúmina para dar 1,491 g del compuesto deseado en forma de aceite crudo.

25 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 1735, 1030, 1020

30 Espectro RMN (CCl₄) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, J = 6 Hz), 1,93 (3H, singlete), 3,57 (3H, singlete), 5,43



1 (2H, multiplete)

(15) 9 β -Acetoxi-11 α ,15 β -di(2-tetrahidropirani-
loxi)-17 β -metil-
20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo (XIV)

5 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 1-(14), se hacen reaccionar y se tratan 555 mg de 9 β -acetoxi-11 α ,15 β -dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo para dar 1,30 g de un producto crudo del compuesto deseado.

10 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1735, 1030, 1015

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,89 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 1,98 (3H, singlete), 3,58 (3H, singlete), 5,41 (2H, multiplete).

15 (16) Acido 9 β -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
loxi)-17 β -
metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico (II)

20 En una solución de 15 ml de agua y 35 ml de metanol conteniendo 1,5 g de hidróxido potásico se suspenden 1,491 g de 9 β -acetoxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
loxi)-17 β -metil-
20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo y la suspensión se agita fuertemente a la temperatura ambiente pero calentando intermitentemente. A la mezcla de reacción se añade agua 17 horas y 45 minutos más tarde. La mezcla resultante se extrae después con una solución hexánica que contiene 50 %
25 de éter para separar las materias neutras y posteriormente la fase acuosa, después de acidulada con ácido acético, se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después se evapora el disolvente del extracto para dar 766 mg del compuesto deseado en forma de aceite.
30



1 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400,
1710

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,91 (3H, doblete,
5 $J = 6$ Hz), 5,03 (1H, triplete, $J = 6$ Hz), 5,47 (2H, multi-
plete).

(17) Acido 9 β -hidroxi-11 α ,15 β -di(2-tetrahidropirani-
metil-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico (II)

10 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia
1(16), se hacen reaccionar y se tratan 1,3 g de 9 β -acetoxi-
11 α ,15 β -di(2-tetrahidropirani-17 β -metil-5-isopropiliden-
prost-13(trans)-enoato de metilo crudo para dar 764 mg del
compuesto deseado en forma de aceite.

15 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400,
1710

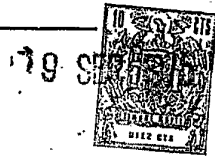
Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,84 (3H, doblete,
15 $J = 6$ Hz), 4,98 (1H, triplete, $J = 6$ Hz), 5,38 (2H, multi-
plete).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

20 9 β -Hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo (II)

25 Se añade diazometano en éter a 125 g de ácido 9 β -
hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-17 β -metil-20-iso-
propiliden-prost-13(trans)-enoico en 5 ml de éter hasta que
la mezcla de reacción se vuelve de color amarillo pálido. Una
vez completada la reacción, se evapora el disolvente a pre-
sión reducida para dar 127 mg del compuesto deseado en for-
ma de aceite.

30 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400,
1730



1

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Acido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α (o β)-di(2-tetrahidropirani-oxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico (II)

5

(1) 3-Oxo-6-sin(3-oxo-5,9-dimetildeca-1,8-dienil)-7-anti'-acetoxi-2-oxa-biciclo [3.3.0]octano (XVII)

10

Se lavan 321 mg de hidruro sódico oleoso al 52,9 % con éter de petróleo seco para separar el aceite y se suspende en 20 ml de dimetoxietano. A la solución resultante se añaden gota a gota, agitando y enfriando con hielo, en corriente de argon, 20 ml de una solución en dimetoxietano de 2,035 g de 2-oxo-4,8-dimetil-7-nonetilfosfonato de dimetilo, obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-(10). Después de agitar durante 3 horas, se añaden otros 10 ml de dimetoxietano. A esta solución se añaden gota a gota y enfriando con hielo 1,35 g de 3-oxo-6-sin-formil-7-anti-acetoxi-2-oxa-biciclo [3.3.0]octano (XVI) en 30 ml de dimetoxietano y la mezcla se agita durante 2 horas más. Una vez completada la reacción, se añaden sucesivamente ácido acético y éter a la mezcla de reacción. La fase de disolvente orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para separar el disolvente. El residuo obtenido se purifica en una columna de gel de sílice para dar 1,69 g del compuesto deseado en forma de aceite.

15

20

25

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1770, 1740, 1695, 1670, 1630

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 1,61 (3H, singlete), 1,65 (3H, singlete), 2,03 (3H, singlete).

30



1 (2) 3-Oxo-6-sin-[3 α (o β)-hidroxi-5,9-dimetildeca-1,8-dienil]
5 -7-anti-acetoxi-2-oxo-biciclo[3.3.0]octano (XVIII)

Enfriando con hielo, se añaden 0,8 ml de una solución 0,55M de borohidruro de cinc en dimetoximetano a 270 mg de 3-oxo-6-sin(3-oxo-5,9-dimetildeca-1,8-dienil)-7-anti-acetoxi-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano en 4 ml de dimetoxietano y la mezcla se agita durante una hora. Una vez completada la reacción, se añade ácido acético a la mezcla para descomponer el exceso de reactivo y, después de agregar agua, se extrae la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para separar el disolvente. El residuo obtenido se somete a cromatografía preparativa en capa fina y se purifica desarrollando con éter. Se obtienen 89 mg del isómero 3 α del compuesto deseado a partir de la porción menos polar y 80 mg del isómero 3 β - del compuesto deseado a partir de la porción más polar.

15 Isómero 3 α -hidroxi

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3500, 1780

20 Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, J = 6 Hz), 1,58 (3H, singlete), 1,65 (3H, singlete), 5,51 (2H, multiplete)

Isómero 3 β -hidroxi

25 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3500, 1780

Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, J = 6 Hz), 1,57 (3H, singlete), 1,64 (3H, singlete), 5,51 (2H, multiplete)

30 Isómero 3 β -hidroxi

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3500,



1 1780.

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 1,57 (3H, singlete), 1,64 (3H, singlete), 5,51 (3H, multiplete).

5

(3) 3-Oxo-6-sin-(3 α -hidroxi-5,9-dimetildeca-1,8-dienil)-7-anti-hidroxi-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano (XVIII)

10

En 2 ml de metanol anhidro se disuelven 120 mg de 3-oxo-6-sin-(3 α -hidroxi-5,9-dimetildeca-1,8-dienil)-7-anti-acetoxi-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano y, después de añadir 65 mg de carbonato potásico anhidro, la solución se agita durante 20 minutos. Una vez completada la reacción, se añaden sucesivamente a la mezcla ácido acético y agua y después la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente del extracto para dar 93 mg del compuesto deseado en forma de aceite.

15

Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 1770

20

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 1,58 (3H, singlete), 1,68 (3H, singlete), 5,54 (2H, multiplete)

(4) 3-Oxo-6-sin-(3 β -hidroxi-5,9-dimetildeca-1,8-dienil)-7-anti-hidroxi-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano (XVIII)

25

En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 3-(3), se hace reaccionar y se trata el 3-oxo-6-sin-(3 β -hidroxi-5,9-dimetildeca-1,8-dienil)-7-anti-acetoxi-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano para dar el compuesto deseado en forma de aceite.

30

Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 1770

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 1,57 (3H, singlete), 1,68 (3H, singlete), 5,54



1 (2H, multiplete).

(5) 3-Oxo-6-sin-[3 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-5,9-dimetildeca-
1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-bi-
ciclo [3.3.0]octano (XIX)

5 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 1(14), se hacen reaccionar y se tratan 150 mg de 3-oxo-6-sin-(3 α -hidroxi-5,9-dimetildeca-1,8-dienil)-7-anti-hidroxi-2-oxa-biciclo [3.3.0]octano para dar 301 mg de un producto crudo del compuesto deseado.

10 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 1770,

1030

Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, J = 6 Hz)

15 (6) 3-Oxo-6-sin-[3 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-5,9-dimetildeca-
1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-biciclo
[3.3.0]octano (XIX)

20 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 1-(14) se hace reaccionar y se trata el 3-oxo-6-sin-(3 β -hidroxi-5,9-dimetildeca-1,8-dienil)-7-anti-hidroxi-2-oxa-biciclo [3.3.0]octano para dar un producto crudo del compuesto deseado.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 1770,

1025

Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, doblete, J = 6 Hz).

25 (7) 3-Hidroxi-6-sin-[3 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-5,9-dimetildeca-
1,8-dienil]-7-anti(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-bi-
ciclo [3.3.0]octano (XX)

30 En 5 ml de tolueno se disuelven 190 mg de 3-oxo-6-sin-[3 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-5,9-dimetildeca-1,8-dienil]-
7-anti(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-biciclo [3.3.0]octano



1 y la solución se enfría a -60°C . A esta solución se añaden
 con agitación 190 mg de hidruro de di-isobutilaluminio en 1 ml
 de tolueno y la mezcla se agita durante 30 minutos. Una vez
 completada la reacción, se añade 1 ml de metanol y agua a
 5 la mezcla de reacción y ésta se extrae con acetato de etilo.
 El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico
 anhidro. Se evapora el disolvente del extracto para dar 170
 mg del compuesto deseado en forma de aceite.

10 Espectro IR (película líquida) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3420,
 1030.

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,91 (3H, doblete,
 J = 6 Hz)

15 (8) 3-Hidroxi-6-sin-[3 β -(2-tetrahidropirani-
 deca-1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
 biciclo[3.3.0]octano (XX)

En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia
 3-(7), se hace reaccionar y se trata el 3-oxo-6-sin-[3 β -(2-
 tetrahidropirani-5,9-dimetildeca-1,8-dienil]-7-anti-(2-
 tetrahidropirani-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano para dar el
 20 compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3410,
 1030

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (3H, doblete,
 J = 6 Hz).

25 (9) Acido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
 metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico
 (II)

30 Se añaden gota a gota y agitando, por debajo de
 -20°C y en corriente de argon, 624 mg de bromuro de trifenil-
 carboxibutilfosfonio en 2 ml de dimetilsulfóxido a 1,3 ml de



1 metilsulfinilcarbanion sódico 2M en dimetilsulfóxido de forma
que se obtiene una solución de iluro de color rojo. A esta
solución se añaden 220 mg de 3-hidroxi-6-sin-[3 α -(2-tetrahi-
5 dropirani-
dropirani-
droxi)-5,9-dimetildeca-1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahi-
droxi)-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano en 5 ml de dimetil-
sulfóxido y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
rante 20 horas. Una vez completada la reacción, el dimetil-
sulfóxido se evapora a presión reducida para dar un residuo.
Al residuo obtenido se añade una solución acuosa de carbona-
10 to sódico hidrógeno y la mezcla se lava después con acetato
de etilo para separar las materias neutras. La fase acuosa se
ajusta a pH aproximadamente 3 con ácido oxálico y se extrae
con una mezcla 1:1 de hexano-éter. El extracto se lava con
agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el
15 disolvente del extracto para dar 198 mg del compuesto deseado en
forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3400,
1708

20 Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,91 (3H, doblete,
 $J = 6 \text{ Hz}$), 5,01 (1H, triplete, $J = 6 \text{ Hz}$)

(10) Acido 9 α -hidroxi-11 α ,15 β -di(2-tetrahidropirani-
metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico
(II)

25 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia
3-(9), se hace reaccionar y se trata el 3-hidroxi-6-sin-[3 β -
(2-tetrahidropirani-
droxi)-5,9-dimetildeca-1,8-dienil]-7-anti-
(2-tetrahidropirani-
droxi)-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano para dar
el compuesto deseado en forma de aceite.

30 Espectro IR (película líquida) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3400,
1710



1 Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 5,02 (1H, triplete, $J = 6$ Hz)

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

5 9 α -Hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
loxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de metilo (II)

10 Se añade una solución etérea de diazometano a 730 mg de ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
loxi)-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico en 5 ml de éter hasta que la mezcla de reacción se vuelve de color amarillo pálido. Una vez completada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida para dar 728 mg del compuesto deseado en forma de aceite.

15 Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 3400, 1730

Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 0,91 (3H, doblete, $J = 6$ Hz), 5,01 (1H, triplete, $J = 6$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

20 Acido 9 β -hidroxi-11 α ,15-di(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico

(1) Acido 9 β -acetoxi-11 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-15-oxo-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoico (XII)

25 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 1-(11), se hacen reaccionar y se tratan 117,4 mg de hidru-
ro sódico oleoso al 52,9 %, 1 g de 2-oxo-8-metil-7-nonenilfosfo-
nato de dimetilo preparado por el procedimiento indicado en el Ejemplo de Referencia 1-(10), y 680 mg de 1 α -(2-tetrahi-
dropirani-
loxi)-2 β -formil-3 α -(6-metoxicarbonilhexil)-4 β -aceto-
xíciclopentano, para dar 898 mg del compuesto deseado en for-
ma de aceite.

30



1 --Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1735,
1695, 1670, 1625, 1035

5 Espectro RMN (CCl_4) δ ppm: 1,48 (3H, singlete),
1,58 (3H, singlete), 1,87 (3H, singlete), 3,48 (3H, singlete),
6,22 (2H, multiplete)

(2) 9 β -Acetoxi-11 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-15-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo (XIII)

10 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia
1-(12), se hacen reaccionar y se tratan 898 mg de 9 β -acetoxi-
11 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-15-oxo-20-isopropiliden-prost-
13(trans)-enoato de metilo para dar 851 mg del compuesto de-
seado en forma de aceite.

15 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3420,
1735

(3) 9 β -Acetoxi-11 α ,15-di(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropi-
liden-prost-13(trans)-enoato de metilo (XIV)

20 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia
1-(14), se hacen reaccionar y se tratan 851 mg de 9 β -aceto-
xi-11 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-15-hidroxi-20-isopropiliden-
prost-13(trans)-enoato de metilo para dar 1,55 g de un pro-
ducto crudo del compuesto deseado.

(4) Acido 9 β -hidroxi-11 α ,15-di(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-iso-
propiliden-prost-13(trans)-enoico (II)

25 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia
1-(16), se hacen reaccionar y se tratan 1,55 g de 9 β -acetoxi-
11 α ,15-di(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-13-
(trans)-enoato de metilo crudo para dar 1,01 g del compuesto
deseado en forma de aceite.

30 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3380,
1710, 1035, 1020



Espectro RMN CCl_4) δ ppm: 5,44 (2H, multiplete)

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Acido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α (o β)-di(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-

isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico (II)

(1) 3-Oxo-6-sin-(3-oxo-9-metil-deca-1,8-dienil)-7-anti-(p-fe-
nilbenzoiloxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano (XVII)

Se lavan 346 mg de hidruro sódico oleoso al 52,9 % con éter de petróleo seco para separar el aceite y se suspende en 20 ml de dimetoxietano. A la suspensión se añaden gota a gota enfriando con hielo y en corriente de argon, 20 ml de una solución en dimetoxietano de 2,075 g de 2-oxo-8-metil-7-nonetil fosfonato de dimetilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 5-(1), seguido de agitación durante 3,5 horas más. A la suspensión se añaden 10 ml de dimetoxietano y, enfriando con hielo, se añaden gota a gota 30 ml de una solución en dimetoxietano de 1,22 g de 3-oxo-6-sin-formil-7-anti-(p-fenilbenzoiloxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano (XVI). La mezcla se agita durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se trata por el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 3-(1) para dar 1,37 g del producto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 1783, 1723, 1680, 1635, 1280, 1185, 1120, 755

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 5,0-5,5 (3H, multiplete), 6,28 (1H, doblete), 6,8 (1H, cuarteto), 7,3-8,2 (9H, multiplete)

(2) 3-Oxo-6-sin-[3 α (o β)-hidroxi-9-metil-1,8-dienil]-7-anti-(p-fenilbenzoiloxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano (XVIII)

En 5 ml de dimetoxietano se disuelven 290 mg de 3-oxo-6-sin-(3-oxo-9-metil-deca-1,8-dienil)-7-anti-(p-fenilbenzoiloxi)-



1 2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano. A la solución se añade, en-
friando con hielo, 1 ml de una solución 0,55M de borohidru-
ro de cinc en dimetoxietano, seguido de agitación durante una
hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se trata por
5 el mismo procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-(2). El
producto obtenido se somete a cromatografía preparativa en
capa fina y se desarrolla con éter para dar 95 mg del isóme-
ro 3 α del producto deseado a partir de la porción menos po-
lar y 77 mg del isómero 3 β del producto deseado a partir de la
10 porción más polar.

Isómero 3 α -hidroxi

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3500, 1780,
1720, 1615, 1280, 1185, 1120, 975, 750

15 Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 4,13 (1H, multiplete),
4,9-5,4 (3H, multiplete), 5,64 (2H, multiplete), 7,3-8,2
(9H, multiplete).

Isómero 3 β -hidroxi

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3500, 1780,
20 1720, 1615, 1280, 1185, 1120, 975, 750

Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 4,13 (1H, multiplete),
4,9-5,4 (3H, multiplete), 5,64 (2H, multiplete), 7,3-8,2 (9H,
multiplete)

(3) 3-Oxo-6-sin-(3 α -hidroxi-9-metildeca-1,8-dienil)-7-anti-hi-
droxi-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano (XVIII)

25 En 3 ml de metanol anhidro se disuelven 140 mg de
3-oxo-6-sin-3 α -hidroxi-9-metildeca-1,8-dienil)-7-anti(p-fenil-
benzoiloxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano y 75 mg de carbona-
to potásico anhidro, seguido de agitación durante 35 minutos.
Una vez completada la reacción, la mezcla se trata por el pro-
30 cedimiento del Ejemplo de Referencia 3-(3) para dar 99 mg del



1 producto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400, 1760, 1175, 1080, 970

5 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,60 (6H, doblete), 3,8-4,2 (2H, multiplete), 4,8-5,3 (2H, multiplete), 5,55 (2H, multiplete)

(4) 3-Oxo-6-sin-(3 β -hidroxi-9-metildeca-1,8-dienil)-7-anti-hidroxi-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano (XVIII)

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 6-(3), pero sustituyendo el 3-oxo-6-sin-(3 α -hidroxi-9-metildeca-1,8-dienil)-7-anti-(p-fenilbenzoiloxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano por 91 mg de 3-oxo-6-sin-(3 β -hidroxi-9-metildeca-1,8-dienil)-7-anti-(p-fenilbenzoiloxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano, se obtiene el producto deseado.

15 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400, 1760, 1175, 1080, 970

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,6 (6H, doblete), 3,8-4,2 (2H, multiplete), 4,8-5,3 (2H, multiplete), 5,55 (2H, multiplete)

20 (5) 3-Oxo-6-sin-[3 α -(2-tetrahidropirani-loxi)-9-metildeca-1,8-dietil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-loxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano (XIX)

25 A 15 ml de una solución bencénica de 3,08 g de 3-oxo-6-sin-(3 α -hidroxi-9-metildeca-1,8-dienil)-7-anti-hidroxi-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano se añaden 1,85 g de dihidropirano a la temperatura ambiente y después una cantidad catalítica de ácido pícrico mientras se enfría con hielo, seguido de reposo durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añaden 200 ml de éter a la mezcla. La mezcla se neutraliza con solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %, se lava

30



1 con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el disolvente por destilación y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice dando 4,3 g del producto deseado en forma de aceite.

5 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1775, 1130, 1070, 1015, 970

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,7 (2H, multiplete), 4,8-5,2 (2H, multiplete), 5,0 (2H, multiplete)

10 (6) 3-Oxo-6-sin-[β -(2-tetrahidropirani-
dlenil)]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
ciclo[3.3.0]octano (XIX)

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 6-(5), pero sustituyendo el 3-oxo-6-sin-(3α -hidroxi-9-metil-deca-1,8-dienil)-7-anti-hidroxi-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano por 2,7 g de 3-oxo-6-sin-(β -hidroxi-9-metil-deca-1,8-dienil)-7-anti-hidroxi-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano, se obtienen 3,5 g del producto deseado en forma de aceite.

20 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1775, 1130, 1070, 1015, 970

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,7 (2H, multiplete), 4,8-5,2 (2H, multiplete), 5,0 (2H, multiplete)

25 (7) 3-Hidroxi-6-sin-[3α -(2-tetrahidropirani-
1,8-dienil)]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
ciclo[3.3.0]octano (XX)

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-(7), pero sustituyendo el 3-oxo-6-sin-[3α -(2-tetrahidropirani-
raniloxi)-5,9-dimetildeca-1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
lox)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano por 4,3 g de 3-oxo-6-sin-[3α -(2-tetrahidropirani-
lox)-9-metil-deca-1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
lox)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano



1 no, se obtienen 4,1 g del producto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400, 1130, 1070, 1015, 970

5 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,7 (2H, multiplete), 5,15 (1H, triplete), 5,6 (2H, multiplete)

(8) 3-Hidroxi-6-sin-[3 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-9-metildeca-1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano (XX)

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia B-(7), pero sustituyendo el 3-oxo-6-sin-[3 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-5,9-dimetildeca-1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano por 3,5 g de 3-oxo-
6-sin-[3 β -(2-tetrahidropirani-
loxi)-9-metildeca-1,8-dienil]-7-
15 anti-(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano,
se obtienen 3,3 g del producto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3400, 1130, 1050, 1015, 970

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,7 (2H, multiplete), 5,15 (1H, triplete), 5,6 (2H, multiplete)

20 (9) Acido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -di(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-5-(cis),13(trans)-dienoico (II)

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-(9) pero sustituyendo el 3-hidroxi-6-sin-[3 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-5,9-dimetildeca-1,8-dienil]-7-anti-(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano por 4,1 g de 3-hidroxi-
6-sin-[3 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-9-metildeca-1,8-dienil]-
7-anti-(2-tetrahidropirani-
loxi)-2-oxa-cis-biciclo[3.3.0]octano,
se obtienen 3,6 g del producto deseado en forma de aceite.

30 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3450, 3200, 2750, 1715, 1160, 1105, 1020



1 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,73 (2H, multiplete),
5,17 (1H, triplete), 5,5 (4H, multiplete)

(10) Acido 9 α -hidroxi-11 α ,15 β -di(2-tetrahidropirani-
isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico (II)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referen-
cia 3-(9), pero sustituyendo el 3-oxo-6-sin-[3 α -(2-tetrahi-
dropirani-
dropirani-
dropirani-
10 dieni-
[3.3.0]octano por 3,3 g de
3-hidroxi-6-sin-[3 β -(2-tetrahidropirani-
dropirani-
dropirani-
dropirani-
10 dieni-
[3.3.0]octano, se obtienen 3,0 g del producto deseado en for-
ma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} : 3450, 3200,
2750, 1715, 1160, 1105, 1020

15 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,73 (2H, multiplete),
5,17 (1H, triplete), 5,5 (4H, multiplete)

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

Acido 9 α -hidroxi-15-(2-tetrahidropirani-
isopropiliden-
isopropiliden-
isopropiliden-
20 prost-13(trans)enoico (II)

(1) 3-Oxo-6-sin-(2-tetrahidropirani-
isopropiliden-
isopropiliden-
isopropiliden-
20 [3.3.0]octano (XXIII)

25 En 15 ml de 2,3-dihidropirano anhidro se disuelven
3,35 g de 3-oxo-6-sin-hidroximetil-2-oxa-biciclo [3.3.0]octa-
no y, después de añadir 15 mg de ácido p-toluensulfónico, la
solución resultante se agita a la temperatura ambiente duran-
te 20 minutos. Una vez completada la reacción, la solución se
diluye con 200 ml de acetato de etilo y se lava tres veces
con 100 ml cada vez de una solución acuosa saturada de cloru-
ro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, se
30 evapora el disolvente para dar 5,95 g del compuesto deseado



1 en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1780,
1165, 1125, 1035

5 (2) 3-Hidroxi-6-sin-(2-tetrahidropiraniioximetil)-2-oxa-bi-
ciclo[3.3.0]octano (XXIV)

En 100 ml de tolueno anhidro se disuelven 5,9 g de
3-oxo-6-sin-(2-tetrahidropiraniioximetil)-2-oxa-biciclo
[3.3.0]octano obtenido en el Ejemplo de Referencia 7-(1),
y después la solución se agita a -70°C en una corriente de
10 argón. A esta solución se añaden lentamente 21 ml de una so-
lución de hidruro de di-isobutilaluminio (25 g/100 ml de
n-hexano) y la solución se agita a -70°C durante 30 minutos.
Una vez completada la reacción, se añaden lentamente a la
solución 180 ml de una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano y agua.
15 Cuando la mezcla resultante alcanza la temperatura ambiente,
la sustancia insoluble precipitada se separa por filtración
sobre Celite. El filtrado se diluye con una solución acuosa
saturada de cloruro sódico y se extrae con acetato de etilo.
La fase orgánica se lava después con agua y se seca sobre
20 sulfato sódico anhidro. Por evaporación del disolvente, se
obtienen 5,89 g del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3450,
1125, 1065, 1025

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,6-4,8 (2H, multiple-
25 te), 5,58 (1H, multiplete)

(3) 1 α -Hidroxi-2 α -(6-metoxicarbonil-2-cis-hexenil)-3 β -(2-
tetrahidropiraniioximetil)ciclopentano (XXV)

A una solución de metilsulfonilcarbamió sódico, pre-
parada a partir de 7,10 g de hidruro sódico conteniendo 50 %
30 de aceite y 200 ml de dimetilsulfóxido, se añaden a una tem-



1 temperatura inferior a -20°C y en corriente de argon, 32 g de
bromuro de trifenilfosfonio para preparar una solución de
iluro de color rojo. A esta solución se añaden 20 ml de dime-
5 tilsulfóxido conteniendo 5,8 g de 3-hidroxi-6-sin-(2-tetrahi-
dropiraniioximetil)-2-oxa-biciclo[3.3.0]octano y la mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Una
vez completada la reacción, la mezcla se diluye con 500 ml
de una solución acuosa fría (0°C) de ácido clorhídrico al
10 15 % y se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se
seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente
para dar un residuo oleoso del ácido carboxílico.

El residuo obtenido se trata con una solución etérea
de diazometano. Por evaporación del éter, se obtienen 14 g
del éster como residuo. Este último se trata por cromatogra-
15 fía en columna empleando 140 g de gel de sílice para dar
6,57 g del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3480, 1740,
1200, 1140, 1120, 1030

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 3,67 (3H, singlete), 4,23
20 (1H, multiplete), 4,80 (1H, multiplete), 5,50 (2H, multiplete)

(4) 1 α -Acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonil-2-cis-hexenil)-3 β -(2-te-
trahidropiraniioximetil)ciclopentano (XXVI)

En una mezcla de 20 ml de piridina y 10 ml de anhí-
25 drido acético se disuelven 6,49 g de 1 α -hidroxi-2 α -(6-metoxi-
carbonil-2-cis-hexenil)-3 β -(2-tetrahidropiraniioximetil)ci-
clopentano y la solución resultante se agita a 40°C durante
2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluye
con 150 ml de agua y se extrae con una mezcla de benceno y
30 acetato de etilo.

Después el extracto se lava con agua y se seca so-



1 bre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida para dar 7,26 g del compuesto deseado en forma de aceite.

5 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1740, 1245, 1030

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 2,03 (3H, singlete), 3,67 (3H, singlete), 4,62 (1H, multiplete), 5,23 (1H, multiplete), 5,42 (2H, multiplete)

10 (5) 1 α -Acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonil-2-cis-hexenil)-3 β -hidroximetil-ciclopentano (XXVII)

15 En 150 ml de metanol acuoso conteniendo 10 % de agua se disuelven 7,20 g de 1 α -acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonil-2-cis-hexenil)-3 β -(2-tetrahidropiraniioximetil)ciclopentano y, después de añadir 1,4 g de ácido p-toluensulfónico, la mezcla se agita a 40°C durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluye con 400 ml de éter y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico para separar el ácido. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida para dar 5,79 g de un residuo oleoso. El residuo obtenido se trata en una columna cromatográfica utilizando 80 g de gel de sílice para dar 5,053 g del compuesto deseado en forma de aceite.

20 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3500, 1740, 1380, 1250, 1170, 1025

25 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 2,03 (3H, singlete), 3,65 (2H, multiplete), 3,68 (3H, singlete), 5,25 (1H, multiplete), 5,45 (2H, multiplete)

30 (6) 1 α -Acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonilhexil)-3 β -hidroximetil-ciclopentano (XXVIII)

En 50 ml de metanol se disuelven 3,0 g de 1 α -acetoxi-



1 2 α -(6-metoxicarbonil-2-cis-hexenil)-3 β -hidroximetil-ciclopentano y la solución resultante se somete a la hidrogenación habitual empleando 2,0 g de catalizador de paladio al 5 %
5 en carbón. Después de filtrar el catalizador, se evapora el disolvente a presión reducida para dar 2,8 g del compuesto deseado en forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3500, 1740, 1380, 1250, 1175, 1020

10 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 2,03 (3H, singlete), 3,63 (2H, multiplete), 3,70 (3H, singlete), 5,28 (1H, multiplete)

(7) 1 α -Acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonilhexil)-3 β -formilciclopentano (XXIX)

15 A una mezcla de 200 ml de diclorometano anhidro y 11,7 g de piridina se añaden, agitando a 15 $^{\circ}$ C en corriente de argon, 7,36 g de anhídrido crómico, para preparar el reactivo oxidante de Collins. La solución obtenida se enfría a 3-5 $^{\circ}$ C y a la misma se añaden 2,76 g de 1 α -acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonilhexil)-3 β -hidroximetil-ciclopentano. Después la mezcla se
20 agita durante 20 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluye con 1 litro de éter. Después la mezcla se lava con solución acuosa de hidróxido sódico al 3 %, ácido clorhídrico al 3 %, solución acuosa de carbonato sódico hidrógeno
25 al 5 % y agua, sucesivamente y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente para dar 2,56 g del compuesto deseado en forma de aceite.

(8) 9 α -Acetoxi-15-oxo-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de metilo (XXX)

30 Se lavan 0,495 g de hidruro sódico oleoso al 50 % con éter de petróleo seco para separar el aceite. El hidruro



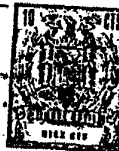
1 sódico obtenido se suspende en 150 ml de dimetoxietano anhi-
dro y, enfriando con hielo, se añaden gota a gota a esta sus-
pensión, agitando en una corriente de argon, 2,7 g de 2-oxo-
8-metil-7-nonenilfosfonato de dimetilo. Después la mezcla se
5 agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. A la solu-
ción resultante se añaden 2,50 g de 1 α -acetoxi-2 α -(6-metoxi-
carbonilhexil)-3 β -formil-ciclopentano, mientras se enfría,
y la mezcla se agita durante 2 horas. Una vez completada la
reacción, se añaden 200 ml de éter a la solución resultante.
10 La solución orgánica se lava con ácido clorhídrico diluido y
agua, sucesivamente y se seca sobre sulfato sódico anhidro.
El disolvente orgánico se evapora a presión reducida para dar
4,58 g de un residuo oleoso. El residuo obtenido se purifica
en una columna de alúmina para dar 2,45 g del compuesto de-
seado en forma de aceite.

15 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1740,
1700, 1670, 1625, 1370, 1240, 1170, 1020.

20 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 2,03 (3H, singlete),
3,64 (3H, singlete), 5,00-5,35 (2H, multiplete), 6,10 (1H,
doblete), 6,52 (1H, cuartete).

(9) 9 α -Acetoxi-15-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13-(trans)-
enoato de metilo (XXXI)

25 En 50 ml de metanol anhidro se disuelven 2,4 g de
9 α -acetoxi-15-oxo-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato de
metilo y la solución se enfría a 3-5 $^{\circ}\text{C}$ y se agita. A esta so-
lución se añaden 210 mg de borohidruro sódico y la mezcla se
agita a 3-5 $^{\circ}\text{C}$ durante una hora. Una vez completada la reac-
ción, la mezcla se diluye con solución acuosa fría de ácido
clorhídrico al 3 % y se extrae con una mezcla de benceno y
30 acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca so-



1 bre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente para dar
2,5 g de un residuo oleoso. El residuo obtenido se purifica en
una columna de gel de sílice dando 2,36 g del compuesto desea-
do en forma de aceite.

5 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3500,
1740, 1245, 1020

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 2,0 (3H, singlete), 3,65
(3H, singlete), 4,07 (1H, multiplete), 5,0-5,4 (2H, multiplete),
5,50 (2H, multiplete)

10 (10) 9 α -Acetoxi-15-(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-
prost-13(trans)-enoato de metilo (XXXII)

15 En 5 ml de 2,3-dihidropirano se disuelven 2,3 g de
9 α -acetoxi-15-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13(trans)-enoato
de metilo y, después de añadir 10 mg de ácido p-toluensulfóni-
co, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30
minutos. Una vez completada la reacción, se añaden a la mezcla
200 ml de éter. Después la mezcla se lava tres veces con 100
ml de agua cada vez y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El
disolvente se evapora hasta dar 2,8 g del compuesto deseado en
20 forma de aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1740, 1375,
1240, 1200, 1020, 965

(11) Acido 9 α -hidroxi-15-(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropi-
liden-prost-13(trans)-enoico (II)

25 En 90 ml de metanol se disuelven 3,0 g de 9 α -acetoxi-
15-(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-13(trans)-
enoato de metilo y, después de añadir 30 ml de una solución
acuosa al 5 % de hidróxido sódico, la mezcla se agita a 40°C
durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se diluye
30 la mezcla con agua de hielo, se neutraliza con solución acuosa



1 de ácido clorhídrico al 7 % y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida para dar 2,6 g del compuesto deseado en forma de aceite.

5 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 3420, 2750, 1710, 1200, 1110, 1020, 970

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,7 (1H, multiplete), 5,0-5,5 (3H, multiplete), 6,0 (2H, multiplete)

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

10 Acido 9 α -hidroxi-15-(2-tetrahidropiraniiloxi)-20-isopropiliden-
prost-5(cis),13(trans)-dienoico (II)

(1) 1 α -Acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonil-2-cis-hexenil)-3 β -formil-
ciclopentano (XXXV)

15 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 7-(7), se hacen reaccionar y se tratan 2,0 g de 1 α -acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonil-2-cis-hexenil)-3 β -hidroximetil-ciclopentano para dar 1,95 g del compuesto deseado en forma de aceite.

(2) 9 α -Acetoxi-15-oxo-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-
dienoato de metilo (XXXVI)

20 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 7-(8), se hacen reaccionar y se tratan 1,95 g de 1 α -acetoxi-2 α -(6-metoxicarbonil-2-cis-hexenil)-3 β -formil-ciclopentano para dar 2,53 g del compuesto deseado en forma de aceite.

25 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm^{-1} : 1735, 1695, 1670, 1630, 1370, 1240, 1160, 1030

Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 2,02 (3H, singlete), 3,65 (3H, singlete), 5,0-5,5 (3H, multiplete), 6,10 (1H, do-
blete), 6,72 (1H, cuartete)

30 (3) 9 α -Acetoxi-15-hidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13-
(trans)-dienoato de metilo (XXXVII)



1 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 7-
(9), se hacen reaccionar y se tratan 2,58 g de 9 α -acetoxi-15-
5 oxo-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de meti-
lo para dar 2,24 g del compuesto deseado en forma de aceite.

5 Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 3500,
1740, 1370, 1240, 1160, 1020, 965

Espectro RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,01 (3H, singlete),
3,67 (3H, singlete), 4,08 (1H, multiplete), 5,0-5,6 (5H, mul-
tiplete)

10 (4) 9 α -Acetoxi-15-(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-
prost-5(cis),13(trans)-dienoato de metilo (XXXVIII)

15 En la forma descrita en el Ejemplo de Referencia 7-
(10), se hacen reaccionar y se tratan 2,20 g de 9-acetoxi-15-
hidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoato de
metilo para dar 2,90 g del compuesto deseado en forma de
aceite.

Espectro IR (película líquida) ν_{\max} cm⁻¹: 1740,
1370, 1240, 1200, 1015, 970

20 (5) Acido 9 α -hidroxi-15-(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropi-
liden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico (II)

25 En 80 ml de metanol se disuelven 2,91 g de 9 α -aceto-
xi-15-(2-tetrahidropirani-
loxi)-20-isopropiliden-prost-5(cis),
13(trans)-dienoato de metilo y, después de añadir 50 ml de
una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 %, la mezcla se
agita a 40°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción,
la mezcla se diluye con 200 ml de agua de hielo, se neutrali-
za con solución acuosa de ácido clorhídrico al 7 % y se ex-
trae con acetato de etilo. Después el extracto se lava con
30 agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el di-
solvente a presión reducida para dar 2,51 g del compuesto de-

1 seado en forma de aceite.

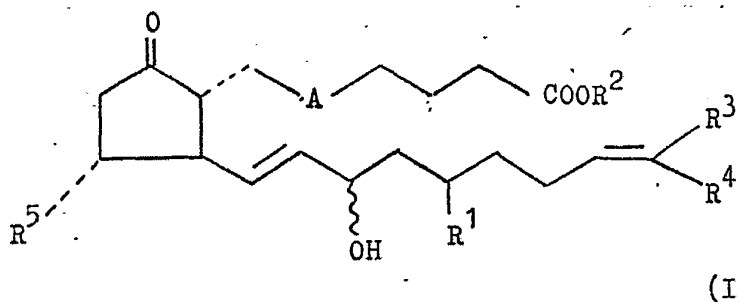
Espectro IR (película líquida) ν_{max} cm^{-1} ; 3450, 3150, 2650, 1710, 1200, 1130, 1110, 1015, 965

5 Espectro RMN (CDCl_3) δ ppm: 4,70 (1H, multiplete), 4,95-5,60 (5H, multiplete), 5,90 (2H, multiplete)

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la producción de derivados de ácido prostanico útiles medicamente como broncodilatadores y agentes anti-ulcerogénicos, caracterizado por un compuesto de fórmula:



15 donde:

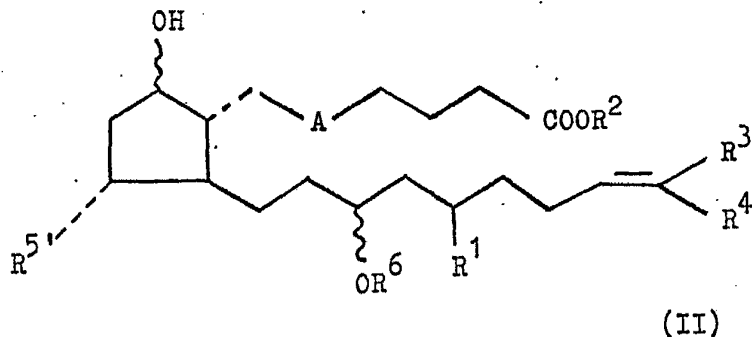
20 A representa un grupo etileno o un grupo cisvinileno;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

25 R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

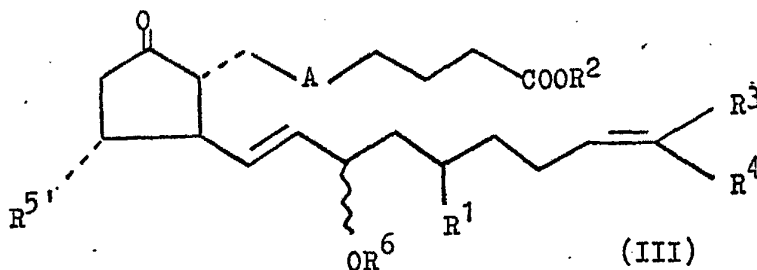
30 R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara mediante una reacción que consiste en oxidar un

compuesto de fórmula:



10

(donde A, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados dados anteriormente; R₅' representa un átomo de hidrógeno o el grupo -OR₆; y R₆ representa un grupo protector hidroxilo) para dar un compuesto de fórmula:



20

(donde A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados dados anteriormente), y separar el grupo protector R₆ de dicho compuesto de fórmula III) para dar un compuesto de la mencionada fórmula (I) y, cuando resulte apropiado salificar el producto resultante de fórmula (I) para dar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₅ en la fórmula (I) representa un átomo de hidrógeno.

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₅ en la fórmula (I) representa un grupo hidroxilo.

1 4. Se reivindica por último como objeto sobre el -
que ha recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ACIDO -
PROSTANOICO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ochenta y ocho
páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de Septiembre 1.975

BERNARDO UNGRIA

R.P.



10

15

20

25

30