



No. 443.720

Int. Cl.:

CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku,
TOKYO, Japón

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE DERIVADOS DE ACIDOS 20-ALCOXI-16-
ALQUILPROSTADIENICOS.

Prioridad: Patente s. japonesas n.º 145617/1974 del 20-12-74
Nº132295 del 4-11-75

20



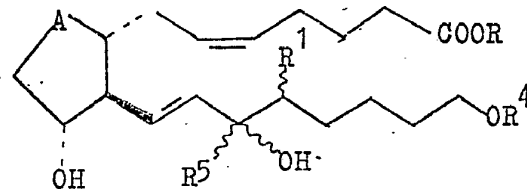
1

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de derivados de prostaglandina y más especialmente se refiere a un procedimiento de producción de derivados de ácido 20-alcoxi-16-alkil-prostadienoico representados por la fórmula I:

10



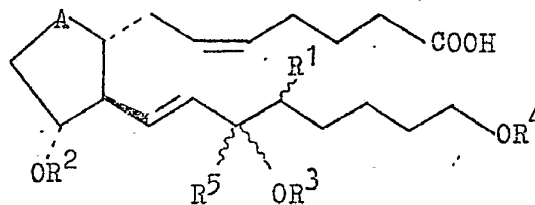
15

donde A representa -CH-OH- o -C=O- ; R y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y R¹ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, y sus sales no tóxicas y farmacológicamente aceptables.

20

Los compuestos de esta invención, es decir, los derivados de ácido 20-alcoxi-16-alkil-prostadienoico representados por la fórmula I, pueden ser preparados separando los grupos protectores del derivado de ácido prostadienoico protegido en el grupo hidroxil representado por la fórmula II

25



30

II



1 donde A, R¹, R⁴ y R⁵ tienen el significado dado en la fórmula I y R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo hidroxilo, siendo por lo menos uno de dichos radicales R² y R³ el grupo protector de un grupo hidroxilo y después, si se desea, esterificando el producto.

5 En la fórmula I, el grupo alquilo inferior de R, R¹, R⁴ y R⁵ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y son ejemplos prácticos del mismo los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc.

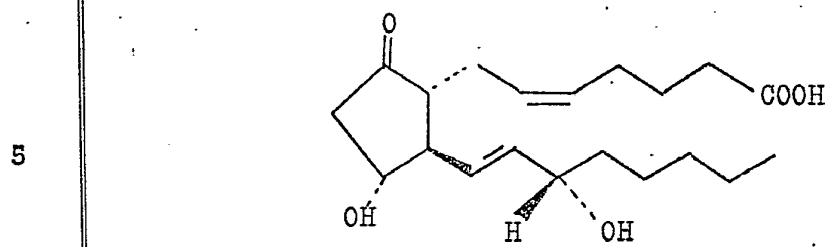
10 Asimismo, la línea de puntos al anillo de ciclopentano significa una configuración estérica α , es decir, el sustituyente está situado debajo del plano del anillo de ciclopentano y la línea continua gruesa representa la configuración estérica β , es decir, el sustituyente se encuentra situado sobre el plano del anillo de ciclopentano. Además, la línea ondulada de la cadena lateral significa la configuración estérica S, la configuración estérica R o una mezcla de ambas.

15 Los compuestos de fórmula I donde R es un átomo de hidrógeno pueden formar sales no tóxicas y farmacológicamente aceptables. Son ejemplos típicos de las sales las de metales alcalinos o alcalino-térreos tales como sales de sodio, potasio, calcio, etc.; las sales amónicas y las sales de aminas orgánicas como tetrametilamonio, dimetilamina, piperidina, monoetanolamina, etc.

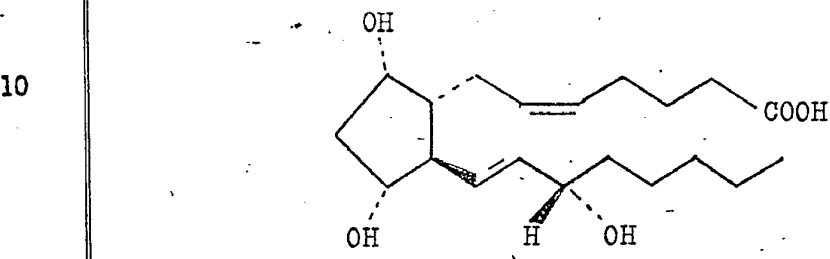
20 Las prostaglandinas naturales conocidas son ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono y ejercen diversas actividades fisiológicas. Entre las prostaglandinas natura-



1 les, la prostaglandina E₂ (PGE₂) representada por la fórmula
la



10 y la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) representada por la fórmula



15 donde la posición 15 se encuentra en la configuración estérica S, son muy conocidas como derivados de ácido prosta-
dienoico con diversos efectos fisiológicos. Así, la prosta-
glandina E₂ y la prostaglandina F_{2α} ejercen efectos fisio-
lógicos tales como efecto contráctil sobre los músculos li-
20 sos del útero, intestino delgado, etc.; efecto hipotensor
y efecto hipertensor, efecto antilipolítico, efecto anti-
secretor gástrico, efecto sobre el sistema nervioso central,
efecto reductor de la adhesividad de las plaquetas de la
sangre, efecto antiagregatorio de las plaquetas de la san-
gre, efecto preventivo de la formación de trombos, efecto
25 proliferador de la epidermis, efecto estimulante de la cor-
nificación, etc. y, por lo tanto, son útiles para estudiar,
prevenir y reducir diversas enfermedades o estados fisio-
lógicos indeseables en el hombre y en los animales. Por
ejemplo, se espera que sean útiles como agentes para redu-



1 cir o prevenir la hemorragia uterina atónica después del
aborto o del parto, como agentes para inducir el parto, co-
mo agentes para interrumpir el embarazo, como agentes para
5 el control de la ovulación, como agentes diuréticos hipoten-
sores, como agentes para curar los trombos, como agentes
antiasmáticos, como agentes anti-ulcerantes, como agentes
anti-arterioscleróticos, etc.

10 Sin embargo, se ha informado que con frecuencia se ob-
servan intensos efectos secundarios indeseables, en especial
efectos secundarios gastrointestinales, tales como diarrea,
en los casos de administración de prostaglandinas naturales
(véase Lancet, volumen II, 536 (1971)).

15 Por lo tanto, es conveniente proporcionar derivados de
ácido prostadienoico con actividades fisiológicas mayores
que las prostaglandinas naturales pero sin efectos secunda-
rios indeseables.

20 Se han realizado diversos estudios para satisfacer es-
tas necesidades. Por ejemplo, se han citado los derivados de
ácidos 16-alkil-prostadienoicos en los que la posición 16
de la prostaglandina E_2 o $F_{2\alpha}$ está sustituida con un grupo
alquilo inferior y los derivados de ácidos 20-alkoxi-prosta-
dienoicos que en la posición 20 de la prostaglandina E_2 o
25 $F_{2\alpha}$ llevan un grupo alcoxí inferior como sustituyente ("Jour-
nal of Organic Chemistry", 38 (6), 1250 (1973) y solicitud
de patente japonesa publicada nº 19.549/73). Sin embargo,
estos derivados de ácidos prostadienoicos todavía son insu-
ficientes para satisfacer completamente los requisitos antes
citados.

30 Por otra parte, los nuevos compuestos de esta inven-



1 ción, es decir, los derivados de ácidos 20-alcoxi-16-alkuil-
prostadienoicos, con una estructura en la que la posición 16
de la prostaglandina E_2 o $F_{2\alpha}$ está sustituida con un grupo
5 alquilo inferior y la posición 20 está sustituida con un gru-
po alcoxi inferior, satisfacen suficientemente bien los re-
quisitos antes mencionados. Es decir, los compuestos de esta
invención presentan los excelentes efectos de la prostaglandi-
na E_2 y de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, en especial un intenso efec-
to antiasmático por administración oral y presentan menos
10 efectos secundarios indeseables como diarrea. Por lo tanto,
se espera que los compuestos de esta invención sean útiles
como excelentes medicamentos.

Como se ha dicho antes, los compuestos de esta inven-
ción se preparan a partir de los derivados de ácidos prosta-
15 dienoicos protegidos en el grupo hidroxilo, representados por
la fórmula II y como grupos protectores de los grupos hidro-
xi de R^2 y R^3 en la fórmula II pueden utilizarse cualesquiera
grupos que no produzcan alteraciones en las otras partes
del compuesto cuando son separados y es preferible que el
20 grupo protector pueda ser separado en condiciones suaves.
Son ejemplos de estos grupos protectores los grupos heterocí-
clicos como tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo,
etc.; un grupo trimetilsilílico; un grupo acilo como acetilo,
propionilo, benzoilo, p-fenilbenzoilo, trifluoracetilo, etc.;
25 un grupo hidrocarbonado como terc-butilo, tritilo, etc.; y
un resto de un éster de ácido carbónico tal como benciloxi-
carbonilo, etoxicarbonilo, etc.

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



1

Así, cuando el grupo protector del hidroxilo es un grupo heterocíclico como tetrahidropiran-2-ilo, un grupo terc-butilo o un grupo tritilo, la separación del grupo protector puede efectuarse por tratamiento con un ácido. Los ácidos adecuados para el tratamiento son los ácidos orgánicos como fórmico, acético, propiónico, oxálico, etc. y los ácidos minerales como clorhídrico, sulfúrico, etc.

5

10

El tratamiento con ácido se lleva a cabo en un disolvente de reacción como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de ellos. No hay ninguna limitación sobre la temperatura de reacción pero el tratamiento se lleva a cabo habitualmente a la temperatura ordinaria o calentando.

15

20

Quando el grupo protector del hidroxilo es un grupo acilo tal como acetilo, propionilo, benzoilo, p-fenilbenzoilo y trifluoracetilo, puede utilizarse un ácido o una base para separar el grupo protector pero se prefiere el uso de una base. Son ejemplos preferidos de los ácidos los ácidos minerales como clorhídrico y sulfúrico y son ejemplos preferidos de las bases el hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico y carbonato potásico. Como disolvente de la reacción puede utilizarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de ellos.

25

30

Quando el grupo protector del hidroxilo es un grupo trimetilsililo, la separación del grupo protector se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto con agua. El agua utilizada puede contener un ácido o una base. Asimismo, en lugar de agua puede utilizarse un disolvente orgánico acuoso tal como tetrahidrofurano acuoso, dioxano acuoso, metanol acuoso y etanol acuoso.



1

Asimismo, cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un resto de un éster de ácido carbónico tal como un grupo benciloxycarbonilo, la separación del grupo protector se lleva a cabo por tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético o sometimiento a reducción catalítica.

5

Después, si se desea, el producto así obtenido se esterifica por algún método habitual. Por ejemplo, la esterificación puede efectuarse tratando el producto con una cantidad equimolecular o un ligero exceso de un diazoalcano inferior tal como diazometano, diazoetano, etc., en un disolvente orgánico como dioxano, éter, etc., con enfriamiento.

10

Además, en el caso de la producción de los compuestos de esta invención, el material de partida de fórmula II donde A es $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \\ | \\ OH \end{matrix}$ se prepara oxidando el compuesto de fórmula II donde A es $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$, el producto de oxidación (A es $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$ en la fórmula II) puede ser utilizado en la reacción subsiguiente sin aislamiento.

15

Una vez terminada la reacción, el compuesto deseado se aísla o purifica por métodos ordinarios. Por ejemplo, puede aislarse o purificarse el compuesto deseado de fórmula I por extracción con un disolvente orgánico, cromatografía en columna, etc.

20

Además, el material de partida de fórmula II también es un compuesto nuevo y por lo tanto la producción de este compuesto es ilustrada en los ejemplos de referencia.

25

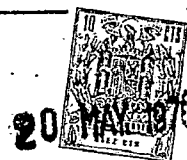
A continuación damos ejemplos prácticos de los compuestos de esta invención:

ácido 9 α ,11 α ,15(S)-trihidroxi-20-metoxi-16-metil-5(cis)-13(trans)-pròstadienoico

30



- 1 ácido 9 α ,11 α ,15(R)-trihidroxi-20-metoxi-16-metil-5(cis)-13-
(trans)prostadienoico
- ácido 9 α ,11 α ,15(S)-trihidroxi-20-metoxi-16(R)metil-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico
- 5 ácido 9 α ,11 α ,15(S)-trihidroxi-20-metoxi-16(S)-metil-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico
- ácido 9 α ,11 α ,15(R)-trihidroxi-20-metoxi-16(R)-metil-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico,
- ácido 9 α ,11 α ,15(R)-trihidroxi-20-metoxi-16(S)-metil-5(cis)-
10 13(trans)-prostadienoico
- ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico
- ácido 11 α ,15(R)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico
- 15 ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16(R)-metil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico
- ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16(S)-metil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)-prostadienoico
- ácido 11 α ,15(R)-dihidroxi-20-metoxi-16(R)-metil-9-oxo-5(cis)-
20 13(trans)-prostadienoico
- ácido 11 α ,15(R)-dihidroxi-20-metoxi-16(S)-metil-9-oxo-5(cis)-
13(trans)prostadienoico
- éster metílico de ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-
metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico
- 25 éster metílico de ácido 11 α ,15(R)-dihidroxi-20-metoxi-16-
metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico
- éster etílico de ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-me-
til-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico
- 30 ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-15,16-dimetil-9-oxo-
5(cis)-13(trans)-prostadienoico



1 éster metílico de ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-15,16-
dimetil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico.

5 Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser
utilizados en diversos preparados medicinales que contengan
los compuestos o sus sales y pueden ser administrados por
diversas vías, por ejemplo por vía intravenosa, por vía oral
o localmente en la vagina o en la nariz (incluidos los aero-
soles). La aplicación más importante de los compuestos de
esta invención es quizá como agentes antiasmáticos por admi-
10 nistración oral desde el punto de vista de su actividad fisiolo-
gía. La forma de medicamentos adecuados para estos fines
son las tabletas, cápsulas, polvos y jarabes. La dosis de
administración clínica de los compuestos de esta invención
está comprendida entre 0,05 y 5 mg/día.

15 Las actividades farmacológicas de los compuestos de
esta invención fueron ensayadas en comparación con las de
las prostaglandinas naturales, sus derivados 16-metílicos y
sus derivados 20-metoxi. Los resultados se encuentran en la
Tabla I.

20 Procedimiento experimental

I. Efecto antiasmático

i) Aerosol

25 Se introdujeron en una cámara unos cobayas y se rocía-
ron durante 10 segundos con un aerosol de solución de histam-
mina (al 0,1 %), se registró el momento de iniciarse los
estornudos y se seleccionaron los animales con un tiempo de
control de 70-100 segundos. Estos animales fueron pulveriza-
dos durante 15 segundos con un aerosol de los compuestos
experimentales. Al cabo de 45 segundos, se pulverizaron con
30 histamina y se observaron durante 3 minutos. Si un animal



1

no estornudaba dentro de los 3 minutos siguientes, se deducía que este animal había quedado protegido. Se determinó el porcentaje de animales protegidos.

ii) Vía oral

5

Los cobayas fueron pulverizados durante 10 segundos con histamina 30 minutos después de la administración oral de los compuestos experimentales y luego fueron observados durante los 3 minutos siguientes. Se determinó el porcentaje de animales protegidos.

10

II. Efecto productor de diarrea

Los compuestos experimentales se administraron por vía oral a los cobayas. Se observó la aparición de diarrea (heces sueltas o acuosas) al cabo de 2, 3, 4 y 5 horas y a la mañana siguiente. Se determinó el porcentaje de animales que padecieron diarrea.

15

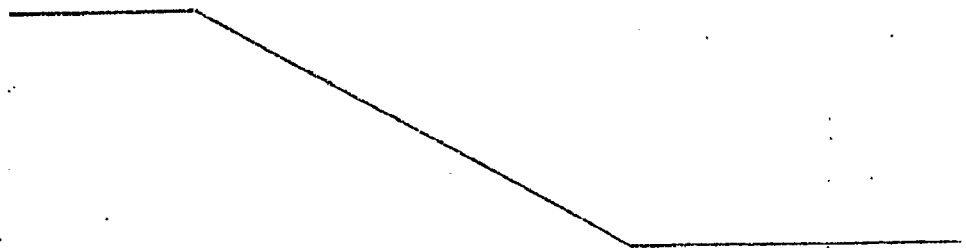
III. Efecto sobre la resistencia al paso del aire

La resistencia al paso del aire en los pulmones de cobaya fue determinada por el método de Konzett y Rössler (Arch. exp. Path. Pharmac., 195, 71-74 (1940)). La actividad bronco-relajante de las prostaglandinas fue expresada en forma de efecto protector contra la broncoconstricción desencadenada por inyección intravenosa de histamina (3 µg/kg). La histamina fue inyectada 30 minutos después de la administración intraduodenal del compuesto experimental a cobayas anestesiados con uretano y artificialmente ventilados.

20

25

30





	Efecto antiasmático		(A) (b)	b/a	(B) DE ₅₀ µg/kg
	Aerosol DE ₅₀ µg/ml	Oral (a) DE ₅₀ µg/kg			
1	Material experimental				
	Compuestos conocidos				
	Prostaglandina E ₂ (PGE ₂)				
5	0,15	>800	-	-	>800
	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (20 metoxi-PGE ₂)				
	0,15	>800	-	-	-
	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-16(R)-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (16(R)-metil-PGE ₂)				
	0,011	17,5	25	1,43	-
	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-16(S)-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (16(S)-metil-PGE ₂)				
	0,009	25	100	4,0	-
	Compuestos de esta invención				
	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-20-egtoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, [α] _D ²⁵ -51,5° (c = 0,78, metanol)				
10	0,037	9,8	120	12,2	13,5
	Ejemplo 3 (20-metoxi-16-metil-PGE ₂)				
	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, [α] _D ²⁵ -65,0° (c = 0,5, cloroformo)				
	-	7,0	140	20,0	-
	Ejemplo 6 (20-metoxi-16-metil-PGE ₂)				
	Ester metílico de ácido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, [α] _D ²⁵ -58,0° (c = 0,6, cloroformo), Ejemplo 7 (éster metílico de 20-metoxi-16-metil-PGE ₂)				
15	-	16,0	145	9,06	-
	Ester metílico de ácido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, [α] _D ²⁵ -66,4° (c = 0,4, cloroformo) Ejemplo 7 (éster metílico de 20-metoxi-16-metil-PGE ₂)				
	-	5,3	51	9,62	-

(A): Efecto productor de diarrea

(B): Efecto sobre la resistencia al paso del aire

20

25

50

		<u>Efecto</u>
		<u>Aerosol</u>
		<u>DE₅₀ µg/h</u>
1	<u>Material experimental</u>	
	<u>Compuestos conocidos</u>	
	Prostaglandina E ₂ (PGE ₂)	0,15
5	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (20 metoxi-PGE ₂)	0,15
	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-16(R)-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (16(R)-metil-PGE ₂)	0,011
	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-16(S)-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (16(S)-metil-PGE ₂)	0,009
	<u>Compuestos de esta invención</u>	
10	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, $[\alpha]_D^{25} -51,5^{\circ}$ (c = 0,78, metanol) Ejemplo 3 (20-metoxi-16-metil-PGE ₂)	0,037
	Acido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, $[\alpha]_D^{25} -65,0^{\circ}$ (c = 0,5, cloroformo) Ejemplo 6 (20-metoxi-16-metil-PGE ₂)	-
15	Ester metílico de ácido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, $[\alpha]_D^{25} -58,0^{\circ}$ (c = 0,6, cloroformo), Ejemplo 7 (éster metílico de 20-metoxi-16-metil-PGE ₂)	-
	Ester metílico de ácido 11α,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, $[\alpha]_D^{25} -66,4^{\circ}$ (c = 0,4, cloroformo) Ejemplo 7 (éster metílico de 20-metoxi-16-metil-PGE ₂)	-
20	(A): Efecto productor de diarrea	
	(B): Efecto sobre la resistencia al paso del aire	
25		
30		



Efecto antiasmático

	<u>Aerosol</u> <u>DE₅₀ µg/ml</u>	<u>Oral (a)</u> <u>DE₅₀ µg/kg</u>	<u>(A)</u> <u>(b)</u>	<u>b/a</u>	<u>(B)</u> <u>DE₅₀ µg/kg</u>
	0,15	>800	-	-	>800
3(trans)-	0,15	>800	-	-	-
-13(trans)-	0,011	17,5	25	1,43	-
-13(trans)-	0,009	25	100	4,0	-
-5(cis)- metanol)	0,037	9,8	120	12,2	13,5
-5(cis)- oroformo)	-	7,0	140	20,0	-
oxi-16- -58,0° de 20-me	-	16,0	145	9,06	-
oxi-16- -66,4° de 20-me-	-	5,3	51	9,62	-



1 Como puede observarse en los resultados indicados en
la Tabla I, el 20-metoxi-16-metil-PGE₂ y su éster metílico,
que son los compuestos de esta invención, presentan un inten-
so efecto antiasmático tanto por administración en forma de
aerosol como por administración oral. En especial, el PGE₂ y
5 el 20-metoxi-PGE₂, que son compuestos conocidos, no ejercen
ningún efecto antiasmático por administración oral y el 16-
metil-PGE₂ ejerce cierto efecto mientras que el 20-metoxi-16-
metil-PGE₂ presenta un efecto antiasmático bastante intenso.
El hecho de que el 20-metoxi-16-metil-PGE₂ y su éster metíli-
co presenten un notable efecto antiasmático por administra-
ción oral es confirmado además por el hecho de que ejerce una
10 intensa reducción de la resistencia al paso del aire por admi-
nistración intraduodenal.

15 Asimismo, el 20-metoxi-16-metil-PGE₂ y su éster metíli-
co ejercen un efecto diarreico inferior por administración
oral que el 16-metil-PGE₂.

Además, el hecho de que el valor de b/a sea máximo en
el 20-metoxi-16-metil-PGE₂ y su éster metílico, como indica
la Tabla I, indica que el 20-metoxi-16-metil-PGE₂ y su éster
20 metílico ejercen una actividad antiasmática bastante selec-
tiva.

Por consiguiente, es evidente que el 20-metoxi-16-metil-
PGE₂ y su éster metílico, que son los compuestos de esta in-
vención, son derivados de ácido prostadienoico que presentan
25 mayores actividades fisiológicas y menores reacciones secun-
darias que la prostaglandina natural que es la sustancia de
origen de los compuestos de esta invención. En especial,
como los compuestos de esta invención ejercen una intensa ac-
tividad antiasmática por administración oral y menor efecto
30 diarreico, que es una de las reacciones secundarias, son



excelentes como agentes antiasmáticos selectivos.

1

Ejemplo de referencia 1

5

10

a) A 60 ml de dimetoxietano anhidro se agregan 685 mg de hidruro sódico al 50 % en aceite, en corriente de nitrógeno y, después de agregar gota a gota a la mezcla una solución de 3,8 g de (7-metoxi-3-metil-2-oxo)heptilfosfonato de dimetilo en 40 ml de dimetoxietano anhidro, la mezcla resultante se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después se añade gota a gota a la mezcla una solución de 5,5 g de 4 β -formil-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano en 150 ml de dimetoxietano anhidro y la mezcla resultante se agita durante 90 minutos a la temperatura ambiente.

15

20

Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza con hielo seco en polvo, se añaden 200 ml de agua y después la mezcla se satura de cloruro sódico. La mezcla resultante se extrae cuatro veces con 50 ml cada vez de cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida para dar 9,2 g del producto oleoso crudo 4 β -[8-metoxi-4-metil-3-oxo-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]-furano.

25

30

b) Después de añadir 3,78 g de borohidruro sódico y 5,57 g de cloruro de cinc a 250 ml de éter anhidro, seguido de agitación durante 90 minutos a la temperatura ambiente, se agrega gota a gota a la mezcla una solución de 9,2 g de 4 β -[8-metoxi-4-metil-3-oxo-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]-furano crudo en 100ml de tetrahidrofurano anhidro y después la mezcla resultante se agita durante 2 horas a la temperatura



ambiente.

1
5
10
15
20
25
30

Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza con hielo seco en polvo, se añaden 150 ml de agua a la misma y luego la mezcla resultante se extrae tres veces con 50 ml cada vez de éter. Se combinan los extractos, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida para dar 7,7 g del producto crudo. Este último se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y después se desarrolla utilizando una mezcla de n-hexano y acetato de etilo como eluyente para dar 2,0 g de 4β-[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-2-oxo-5α-p-fenilbenzoiloxi-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopentab[b]-furano, $[\alpha]_D^{25} -74,1^\circ$ (c = 2,37, cloroformo) y 1,3 g de 4β-[3(R)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-2-oxo-5α-p-fenilbenzoiloxi-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopentab[b]-furano, $[\alpha]_D^{25} -91,3^\circ$ (c = 2,04, cloroformo).

c) En 150 ml de metanol seco se disuelven 2,0 g de 4β-[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-2-oxo-5α-p-fenilbenzoiloxi-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopentab[b]-furano, en una corriente de nitrógeno y, después de agregar 300 mg de carbonato potásico a la solución, la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente y después durante 1 hora a 40°C. La mezcla se neutraliza con ácido acético y después se destila el metanol a presión reducida. Al residuo que contiene los cristales así obtenidos se añaden 100 ml de agua y, después de saturar la mezcla con cloruro sódico, la mezcla resultante se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se combinan, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida para dar el producto crudo. Este último se apli-

120 MAY 1970

1 ca a una columna cromatográfica de gel de sílice y después
se desarrolla utilizando una mezcla de cloruro de metileno
y acetato de etilo como eluyente para dar 1,2879 g de 4β-
[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-5α-hidroxi-
2-oxo-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano,
5 $[\alpha]_D^{25} + 2,43$ (c = 1,85, cloroformo).

d) En 50 ml de cloruro de metileno anhidro se disuelven
1,2879 g de 4β-[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octe-
nil]-5α-hidroxi-2-oxo-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta-
[b]furano y, después de añadir a la solución 1,025 g de 2,3-
10 dihidropirano y 12 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfó-
nico seguido de agitación durante 30 minutos a la temperatu-
ra ambiente, se agregan a la mezcla 30 ml de cloruro de meti-
leno. Después se recupera la capa de cloruro de metileno for-
mada, se lava con una solución acuosa diluida de bicarbo-
15 nato sódico y luego con agua, se seca sobre sulfato magnésico
anhidro y se concentra a presión reducida para dar 1,9576 g
de 4β[8-metoxi-4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-1(trans)-
octenil]-2-oxo-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,4α,5β,6α-
hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano.

20 e) En 80 ml de tolueno anhidro se disuelven 1,9576 g
de 4β-[8-metoxi-4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1-(trans)-octenil]-2-oxo-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,
4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano crudo, en corrien-
te de nitrógeno y la solución se enfría a -60°C con un baño
25 de acetona y hielo seco. Después se añaden gota a gota a la
solución, en corriente de nitrógeno, 13,0 ml de una solución
toluénica que contiene 1,27 g de hidruro de di-isobutilalu-
minio y la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma tem-
peratura.

30 Después de añadir a la mezcla de reacción 15 ml de ace-



1 tato de etilo, 7 ml de metanol y 5 ml de agua sucesivamente,
se agregan a la misma 70 ml de agua con lo que se forma un
precipitado blanco. Se filtra el precipitado y el filtrado se
separa en una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa
5 se extrae tres veces con 50 ml cada vez de benceno y los ex-
tractos y la capa orgánica se combinan, se lavan con una so-
lución acuosa saturada de cloruro sódico y después con agua,
se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a
presión reducida a una temperatura inferior a la ambiente,
10 para dar 2,0463 g de 4β-[8-metoxi-4-metil-3(S)-(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-1(trans)-octenil]-2-hidroxi-5α-(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta[b]-fu-
rano.

15 f) A 935 mg de hidruro sódico al 50 % en aceite se aña-
den 25 ml de dimetilsulfóxido anhidro, en corriente de nitró-
geno y la mezcla se agita y calienta a 70-75°C durante 1 ho-
ra aproximadamente hasta que cesa el desprendimiento de hi-
drógeno gaseoso. Después la mezcla de reacción se enfría a
la temperatura ambiente y se añaden a la misma 4,5 g de bro-
muro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio, después de lo cual
20 se agrega a la mezcla una solución de 2,0463 g de 4β-[8-
metoxi-4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
octenil]-2-hidroxi-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,4α,5β,
6α-hexahidro-2H-ciclopenta-[b]furano en 15 ml de dimetil-
sulfóxido anhidro, seguido de agitación durante 1 hora a la
25 temperatura ambiente.

30 Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza
con hielo seco en polvo y después se añade a la mezcla de
reacción otra mezcla de 150 ml de acetato de etilo y 70 ml
de éter saturado de hielo seco y agua de hielo, y a conti-
nuación se sacude bien. La mezcla resultante formada se separa-



1

ra en una capa acuosa y una capa orgánica y la capa acuosa se extrae tres veces con 30 ml. cada vez de acetato de etilo. Los extractos se combinan con la capa orgánica y la mezcla resultante se lava con agua de hielo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida para

5

dar 3,4 g de ácido 9 α -hidroxi-20-metoxi-16-metil-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5(cis)-13-(trans)prostadienoico crudo. El producto crudo se aplica a una columna de gel de sílice y se desarrolla empleando una mezcla de acetato de etilo y n-hexano como eluyente para dar 1,4998 g. de un producto oleoso, $[\alpha]_D^{25} + 1,32^\circ$ (c = 1,14, cloroformo).

10

15

20

g) En 5 ml de éter se disuelven 153,8 mg de ácido 9 α -hidroxi-20-metoxi-16-metil-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico y la solución se enfría entre 0 $^\circ$ y -5 $^\circ$ C. Después se añaden a la mezcla 5,0 ml de una solución preparada mezclando 2,0 g de ácido crómico anhidro, 9,65 g de hidrato de sulfato de manganeso, 2,13 ml de ácido sulfúrico concentrado y agua hasta un volumen total de 50 ml y previamente enfriada entre 0 $^\circ$ y -5 $^\circ$ C y la mezcla se agita durante 3 horas a la misma temperatura.

25

Una vez terminada la reacción, se añaden 10 ml de agua a la mezcla y se extrae tres veces con 30 ml de éter cada vez. Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida para dar 143,5 mg de ácido 20-metoxi-16-metil-9-oxo-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico.

Ejemplo de referencia 2

30

a) En 120 ml de metanol seco se disuelven 1,3 g de 4 β -[3(R)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta-



1 [b]furano y, después de agregar 196 mg de carbonato potásico,
la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente
y luego durante 1 hora a 40°C en una corriente de nitrógeno.
5 La mezcla se neutraliza con ácido acético y el metanol se
separa por destilación a presión reducida. El residuo así
obtenido que contiene los cristales se mezcla con 100 ml
de agua y, después de saturar la mezcla con cloruro sódico,
la mezcla resultante se extrae tres veces con 50 ml cada vez
10 de acetato de etilo. Los extractos se combinan, se lavan con
solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre
sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida
para dar el producto crudo.

15 Este último se aplica a una columna cromatográfica de
gel de sílice y se desarrolla empleando una mezcla de clo-
ruro de metileno y acetato de etilo como eluyente para dar
0,6947 g de 4β-[3(R)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octe-
nil]-5α-hidroxi-2-oxo-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta-
[b]furano, $[\alpha]_D^{25} -20,5^\circ$ (c = 1,87, cloroformo).

20 b) En 30 ml de cloruro de metileno anhidro se disuel-
ven 0,6947 g de 4β-[3(R)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-
octenil]-5α-hidroxi-2-oxo-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclo-
penta[b]furano. Después se añaden a la solución 0,561 g
de 2,3-dihidropirano y 6,3 mg de monohidrato de ácido p-to-
luensulfónico y, después de agitar la mezcla durante 30 mi-
25 nutos a la temperatura ambiente, se añaden a la misma 20 ml
de cloruro de metileno. Después se recupera la capa de clo-
ruro de metileno, se lava con solución acuosa diluida de
bicarbonato sódico y luego con agua, se seca sobre sulfato
magnésico anhidro y se concentra a presión reducida para
30 dar 1,0693 g de 4β-[8-metoxi-4-metil-3(R)-(tetrahidropiran-



1 2-iloxi)-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -(tetrahidropiran-2-il-
oxi)-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta-[b]furano crudo.

5 c) En 50 ml de tolueno anhidro se disuelven 1,0693 g
de 4 β -[8-metoxi-4-metil-3(R)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-
(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 α ,4 α -
5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano, en corriente de ni-
trógeno y después de enfriar la solución a -60°C, se añaden
gota a gota a la misma 7,1 ml de una solución toluénica que
10 contiene 695 mg de hidruro de di-isobutilaluminio, en co-
rriente de nitrógeno y la mezcla se agita durante 30 minutos
a la misma temperatura.

15 Después se añaden a la mezcla de reacción 15 ml de ace-
tato de etilo, 7 ml de metanol y luego 5 ml de agua, sucesi-
vamente, a la misma temperatura y luego se agregan 50 ml de
agua a la mezcla a la temperatura ambiente, con lo que se
forma un precipitado blanco. El precipitado se separa por
filtración y el filtrado se separa en una capa acuosa y una
20 capa orgánica. La capa acuosa se extrae tres veces con 50 ml
cada vez de benceno y los extractos se combinan con la capa
orgánica. La mezcla se lava con solución acuosa saturada de
cloruro sódico y después con agua, se seca sobre sulfato
magnésico anhidro y se concentra a presión reducida a tempe-
raturas inferiores a la ambiente para dar 0,9791 g de 4 β -
25 [8-metoxi-4-metil-3(R)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
octenil]-2-hidroxi-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 α ,4 α ,5 β ,
6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano.

30 d) A 468 mg de hidruro sódico al 50 % en aceite se aña-
den 15 ml de dimetilsulfóxido anhidro en corriente de ni-
trógeno y la mezcla se agita calentándola a 70-75°C durante
una hora aproximadamente, hasta que cesa el desprendimiento



1 de hidrógeno gaseoso. Después la mezcla de reacción se en-
fría a la temperatura ambiente y se añaden a la misma 2,25 g
de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio. A continua-
ción se agrega a la mezcla una solución de 0,9791 g de 4β-
5 [8-metoxi-4-metil-3(R)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
octenil]-2-hidroxi-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,4α,5β,
6α-hexahidro-2H-ciclopenta-[b]furano en 10 ml de dimetil-
sulfóxido anhidro y la mezcla resultante se agita durante
1 hora a la temperatura ambiente.

10 Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza
con hielo seco en polvo, a la mezcla se añade otra mezcla
de 150 ml de acetato de etilo y 70 ml de éter saturado de
hielo seco y agua fría y después se sacude bien. La mezcla
resultante se separa en una capa acuosa y una capa orgáni-
ca. La capa acuosa se extrae tres veces con 30 ml cada vez
15 de acetato de etilo. Los extractos se combinan con la capa
orgánica y la mezcla se lava con agua de hielo, se seca so-
bre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión redu-
cida para dar 2,0 g de ácido 9α-hidroxi-20-metoxi-16-metil-
20 11α,15(R)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-
prostadienoico. El producto crudo se aplica a una columna
cromatográfica de gel de sílice y se desarrolla utilizando
una mezcla de acetato de etilo y n-hexano como eluyente para
dar 0,8031 g del producto deseado, $[\alpha]_D^{25} + 39,5^\circ$ (c = 1,03,
25 cloroformo).

e) En 5 ml de éter se disuelven 140,6 mg de ácido 9α-
hidroxi-20-metoxi-16-metil-11α,15(R)-bis(tetrahidropiran-2-
iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico y la solución formada
se enfría entre 0° y -5°C. Después se añaden a la mezcla
30



1

5,0 ml de una solución preparada mezclando 2,0 g de ácido crómico anhidro, 9,65 g de hidrato de sulfato de manganeso, 2,13 ml de ácido sulfúrico concentrado y agua hasta un volumen de 50 ml y enfriada previamente entre 0° y -5°C, seguido de agitación durante 3 horas a la misma temperatura.

5

Una vez terminada la reacción, se agregan 10 ml de agua a la mezcla de reacción y después se extrae tres veces con 30 ml de éter cada vez. Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida para dar 120,5 mg de ácido 20-metoxi-16-metil-9-oxo-11 α ,15(R)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico.

10

EJEMPLO 1

15

En 5 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (19:11:3 en volumen) se disuelven 122,3 mg de ácido 9 α -hidroxi-20-metoxi-16-metil-11 α ,15(S)-bis(tetrahidrofuran-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, preparado en el Ejemplo de referencia 1(f), y la solución se agita durante 3 horas a 40° \pm 2°C.

20

Una vez terminada la reacción, los disolventes se separan por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y se desarrolla empleando una mezcla de acetato de etilo y n-hexano como eluyente para dar 45,3 g de ácido 9 α ,11 α ,15(S)-trihidroxi-20-metoxi-16-metil-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, $[\alpha]_D^{25} + 26,3^\circ$ (c = 0,56, metanol).

25

EJEMPLO 2

30

En 5 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (19:11:3 en volumen) se disuelven 80,2 mg del



1 ácido 9 α -hidroxi-20-metoxi-16-metil-11 α ,15(R)-bis(tetrahidro-
furan-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico preparado en
el Ejemplo de referencia 2-(d) y la solución se agita duran-
te 3 horas a 40° \pm 2°C. Después, tratando la mezcla de reac-
5 ción obtenida de la misma forma que en el Ejemplo 1, se ob-
tienen 29,3 mg de ácido 9 α ,11 α ,15(R)-trihidroxi-20-metoxi-
16-metil-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, $[\alpha]_D^{25} + 13,0^\circ$
(c = 0,37, metanol).

EJEMPLO 3

10 En 7 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahi-
drofurano (19:11:3 en volumen) se disuelven 143,5 mg del áci-
do 20-metoxi-16-metil-9-oxo-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-
2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico preparado en el
Ejemplo de referencia 1-(g) y la solución se agita durante
15 3 horas a 40° \pm 2°C.

Una vez terminada la reacción, el disolvente se separa
por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida
y el residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfi-
ca de gel de sílice y se desarrolla empleando una mezcla de
20 acetato de etilo y n-hexano como eluyente para dar 67,8 mg
de 11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13-
(trans)-prostadienoico, $[\alpha]_D^{25} - 51,5^\circ$ (c = 0,78, metanol).

EJEMPLO 4

25 En 7 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetra-
hidrofurano (19:11:3 en volumen) se disuelven 120,5 mg del
ácido 20-metoxi-16-metil-9-oxo-11 α ,15(R)-bis(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico preparado en el
Ejemplo de referencia 2-(e) y la solución se agita durante
3 horas a 40° \pm 2°C. Después, tratando la mezcla de reacción
30 obtenida de la misma forma que en el Ejemplo 3, se obtienen



1 59,7 mg de ácido 11 α ,15(R)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-
oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico, $[\alpha]_D^{25}$ - 60,2° (c = 0,82,
metanol).

Ejemplo de referencia 3:

5 En 40 ml de dimetoxietano seco se suspenden 555 mg de
hidruro sódico al 50 % en aceite y, después de añadir a la
suspensión una solución de 3,074 g de (7-metoxi-3-metil-2-
oxo)heptil-fosfonato de dimetilo, $[\alpha]_D^{24}$ -13,8° (c = 2,45, cloro-
10 roformo), en 20 ml de dimetoxietano seco a la temperatura am-
biente, en corriente de nitrógeno, la mezcla se agita duran-
te una hora aproximadamente hasta que cesa el desprendimien-
to de hidrógeno gaseoso. Después se agrega a la mezcla una
solución de 4,1 g de 4 β -formil-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-
3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta [b]furano en 70 ml de
15 tetrahidrofurano seco y la mezcla resultante se agita duran-
te 90 minutos más a la temperatura ambiente.

Una vez terminada la reacción, se añade a la mezcla hie-
lo seco en polvo, 250 ml de cloruro de metileno y 200 ml de
agua y, después de sacudir la mezcla, la capa acuosa formada
20 se separa de la capa de disolvente orgánico. La capa acuosa
se extrae cuatro veces con 40 ml cada vez de cloruro de meti-
leno y los extractos se combinan, se lavan con agua y se se-
can. Después el disolvente se separa por destilación de la
mezcla a presión reducida y el residuo formado se aplica a
25 una columna cromatográfica de gel de sílice y después se de-
sarrolla empleando una mezcla de acetato de etilo y n-hexano
(1:1 en volumen) como eluyente para dar 4,692 g del producto
incolore oleoso 4 β -[8 metoxi-4-metil-3-oxo-1(trans)-octenil]-
2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclo-
30 penta [b]furano, $[\alpha]_D^{25}$ -118° (c = 3,8, cloroformo).



1 b) A 260 ml de éter seco se añaden 2,71 g de borohidru-
ro sódico y 4,9 g de cloruro de cinc anhidro y, después de
agitar la mezcla a la temperatura ambiente durante hora y me-
dia, se añade a la misma una solución de 4,69 g del 4 β -[8-me-
5 toxi-4-metil-3-oxo-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoil-
oxi-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano obtenido
en la etapa (a) anterior en 75 ml de dimetoxietano seco, segui-
do de agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente.

10 Una vez terminada la reacción, se agregan gradualmente
50 ml de agua de hielo a la mezcla y a continuación se añá-
den otros 200 ml de agua a la mezcla, seguido de agitación
por sacudida. Después la capa acuosa se separa de la capa or-
gánica. La capa acuosa se extrae cinco veces con 50 ml cada
15 vez de éter y los extractos se combinan, se lavan con agua y
se secan. A continuación el disolvente se separa por desti-
lación de la mezcla obtenida a presión reducida y el residuo
obtenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de
sílice y se desarrolla empleando una mezcla de éter y n-hexa-
no (3:1 en volumen) como eluyente para dar 2,219 g de 4 β -[3-
20 (S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-
fenilbenzoiloxi-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-2H-ciclopenta[b]fura-
no, $[\alpha]_D^{26} -83^\circ$ (c = 1,5, cloroformo). Se obtienen 0,783 g
del compuesto 3(R)-hidroxi del producto deseado, $[\alpha]_D^{27} -91^\circ$
(c = 1,25, cloroformo) y 1,175 g de una mezcla de ambos pro-
25 ductos.

30 c) A 120 ml de metanol seco se añaden 2,21 g del 4 β -
[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -
p-fenilbenzoiloxi-3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$ -hexahidro-2H-ciclopenta[b]fu-
rano, $[\alpha]_D^{26} -83^\circ$ (c = 1,5, cloroformo) obtenido en la etapa
(b) anterior y 315 mg de carbonato potásico anhidro, seguido



1 de agitación durante 5 horas a la temperatura ambiente. Des-
pués la mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético
y el disolvente se separa por destilación a presión reduci-
da. El residuo formado se mezcla con 250 ml de éter y 50 ml
5 de agua seguido de agitación y la mezcla resultante formada
se separa en una capa acuosa y una capa orgánica. La capa
acuosa se extrae dos veces con 40 ml de éter cada vez. Los
extractos se combinan con la capa orgánica. La mezcla se la-
va con agua; se seca y el disolvente se separa por destila-
10 ción a presión reducida. El residuo obtenido se aplica a una
columna cromatográfica de gel de sílice y se desarrolla em-
pleando cloroformo como eluyente para separar el p-fenil-
benzoato de metilo. Después, desarrollando empleando una
mezcla de metanol y cloroformo (1:4 en volumen) como eluyen-
15 te, se obtienen 629 mg de 4 β -[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-
1(trans)-octenil]-5 α -hidroxi-2-oxo-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-
2H-ciclopenta[b]furano oleoso, $[\alpha]_D^{25} + 7,1^\circ$ (c = 1,6, cloro-
formo).

20 d) En 20 ml de cloruro de metileno seco se disuelven
629 mg del 4 β -[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)octe-
nil]-2-oxo-5 α -hidroxi-2-oxo-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclo-
penta[b]furano obtenido en la etapa (c) anterior y, después
de añadir a la solución 510 mg de 2,3-dihidropirano y 15 mg
de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, la mezcla se agi-
25 ta durante 15 minutos a la temperatura ambiente.

Después la mezcla de reacción se lava dos veces con so-
lución acuosa diluida de bicarbonato sódico y luego con agua,
se seca y el disolvente se separa por destilación a presión
reducida. El residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y se desarrolla empleando una mez-
30



1 cla de éter y n-hexano (1:1 en volumen) como eluyente para
dar 864 mg de 4β-[8-metoxi-4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-1(trans)-octenil]-2-oxo-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano oleoso,
5 $[\alpha]_D^{27} -27,4^\circ$ (c = 1,75, cloroformo).

e) En 40 ml de tolueno seco se disuelven 458 mg del
4β-[8-metoxi-4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
octenil]-2-oxo-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,4α,5β,6α-
hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano obtenido en la etapa (d) y,
10 después de enfriar la solución a -60°C en corriente de nitró-
geno, se añaden 2,1 ml de una solución toluénica que contiene
205 mg de hidruro de di-isobutilaluminio seguido de agita-
ción durante 30 minutos. Después se añaden a la mezcla de
reacción así obtenida 0,5 ml de acetato de etilo, 0,5 ml de
15 metanol y 2 ml de agua, sucesivamente, a la misma tempera-
tura que antes, seguido de agitación por sacudida. Después
de filtrar el precipitado blanco formado, el filtrado se se-
para en una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa
se extrae cinco veces con 30 ml cada vez de benceno y los
20 extractos se combinan con la capa orgánica. Después de lavar
con agua y secar, el disolvente se separa por destilación de
la mezcla a presión reducida para dar 404 mg de 4β-[8-metoxi-
4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-octenil]-2-
hidroxi-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,4α,5β,6α-hexahidro-
25 2H-ciclopenta[b]furano.

f) A 195 mg de hidruro sódico al 50 % en aceite se aña-
den 7 ml de dimetilsulfóxido seco en corriente de nitrógeno
y la mezcla se agita y se calienta a 60°C durante 1 hora apro-
ximadamente hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno
30 gaseoso. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se



1 añaden a la mezcla 930 mg de bromuro de 4-carboxibutiltrife-
nilfosfonio y a la solución roja transparente así obtenida
se añade una solución de 404 mg del 4 β -[8-metoxi-4-metil-3-
(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-octenil]-2-hidroxi-
5 5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-
ciclopenta[b]furano obtenido en la etapa (e) anterior en
5 ml de dimetilsulfóxido seco, seguido de agitación durante
2 horas a la temperatura ambiente.

10 Una vez terminada la reacción, la mezcla se dispersa
en 150 ml de una mezcla 2:1 en volumen de acetato de etilo
y éter saturado de hielo seco y, después de añadir a la misma
70 ml de agua de hielo seguido de agitación por sacudida, la
mezcla resultante se separa en una capa acuosa y una capa or-
gánica. La capa acuosa se extrae cuatro veces con 50 ml ca-
15 da vez de acetato de etilo y los extractos se combinan con
la capa orgánica. La mezcla se lava con agua, se seca y los
disolventes se separan por destilación a presión reducida.
El residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica de
gel de sílice y se desarrolla empleando una mezcla de aceta-
20 to de etilo y n-hexano (1:2 en volumen) como eluyente para
dar 360 mg de ácido 9 α -hidroxi-20-metoxi-16-metil-11 α ,15(S)-
bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)prostadienoico
oleoso, $[\alpha]_D^{23} + 5,8^\circ$ (c = 1,25, cloroformo).

25 g) En 25 ml de éter se disuelven 360 mg del ácido 9 α -
hidroxi-20-metoxi-16-metil-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran)-2-
iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico obtenido en la etapa
(f) anterior y después se añaden lentamente a la solución
11 ml de un reactivo de Jones (preparado empleando 2,0 g de
ácido crómico anhidro, 9,65 g de hidrato de sulfato de manga-
30 nesio, 2,13 ml de ácido sulfúrico concentrado y agua hasta un



1 volumen total de 50 ml), previamente enfriado entre 0° y
-5°C, seguido de agitación durante 90 minutos a la misma tem-
peratura.

5 Una vez terminada la reacción, se añaden a la mezcla
50 ml de éter y 40 ml de solución acuosa saturada de sulfato
sódico, seguido de agitación por sacudida y después la mezcla
resultante formada se separa en una capa acuosa y una capa
orgánica. La capa acuosa se extrae cuatro veces con 40 ml ca-
da vez de éter y los extractos se combinan con la capa orgá-
10 nica. Después de lavar la mezcla con agua y secar, el disol-
vente se separa por destilación a presión reducida para dar
327 mg de ácido 20-metoxi-16-metil-9-oxo-11 α ,15(S)-bis(tetra-
hidropiran-2-iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico crudo.

Ejemplo de referencia 4:

15 a) En 45 ml de dimetoxietano seco se suspenden 528 mg
de hidruro sódico al 50 % en aceite en corriente de nitró-
geno y, después de agregar gota a gota a la suspensión una
solución de 2,93 g de (7-metoxi-3-metil-2-oxo)heptil-
fosfonato de dimetilo, $[\alpha]_D^{23} + 12,8^\circ$ (c = 1, cloroformo), en
20 20 ml de dimetoxietano seco, se agita la mezcla durante 90
minutos a la temperatura ambiente. Después se añade gota a
gota a la mezcla una solución de 4,04 g de 4 β -formil-2-oxo-
5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta-
[b]furano en 80 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla re-
25 sultante se agita durante 90 minutos a la temperatura ambien-
te. Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza
con hielo seco en polvo y, después de añadir 150 ml de agua
y saturar con cloruro sódico, la mezcla resultante se ex-
trae cuatro veces con 50 ml cada vez de cloruro de metileno.
30 Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre



1 sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida.
El producto oleoso obtenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y se desarrolla empleando una mezcla de éter y n-hexano (3:1 en volumen) como eluyente para
5 dar 3,3 g de 4 β -[8-metoxi-4-metil-3-oxo-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano, $[\alpha]_D^{23}$ -86,3° (c = 1, cloroformo).

b) En 200 ml de éter seco se suspenden 1,65 g de borohidruro sódico y 2,98 g de cloruro de cinc anhidro y, después
10 de agitar durante 90 minutos a la temperatura ambiente, se añade gota a gota a la suspensión una solución de 3,3 g de 4 β -[8-metoxi-4-metil-3-oxo-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano en 50 ml de tetrahidrofurano seco, seguido de agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente.

Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza con hielo seco en polvo y, después de añadir 150 ml de agua, la mezcla resultante se extrae tres veces con 50 ml de éter
15 cada vez. Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y después se concentran a presión reducida para dar 2,8 g de un producto oleoso. Aplicando el producto oleoso a una columna cromatográfica de gel de sílice y desarrollando con una mezcla de éter y n-hexano (4:1 en volumen) como eluyente, se obtienen 1,26 g de
20 4 β -[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano, $[\alpha]_D^{24}$ -126,1° (c = 0,3, cloroformo).

c) En 40 ml de metanol seco se disuelven 1,21 g del
25 4 β -[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-2-oxo-5 α -p-fenilbenzoiloxi-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta-

30



1 [b]furano obtenido en la etapa (b) anterior y, después de
añadir 169 mg de carbonato potásico anhidro a la solución,
la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambien-
te. Después la mezcla de reacción obtenida se neutraliza con
5 147 mg de ácido acético glacial y el metanol se destila a
presión reducida. Después de añadir 30 ml de agua al residuo
obtenido y saturar con cloruro sódico, la mezcla se extrae
tres veces con 30 ml de éter cada vez. Los extractos se com-
binan, se lavan con solución acuosa saturada de cloruro só-
10 dico, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concen-
tran a presión reducida. El producto oleoso así obtenido se
aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y se
desarrolla empleando una mezcla de cloroformo y acetato de
etilo (1:4 en volumen) como eluyente para dar 651,7 mg de
15 4 β -[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octenil]-5 α -hidro-
xi-2-oxo-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-ciclopenta [b]furano,
[α]_D²³ -1,73° (c = 1,2, cloroformo).

d) En 13 ml de cloruro de metileno seco se disuelven
650 mg del 4 β -[3(S)-hidroxi-8-metoxi-4-metil-1(trans)-octe-
20 nil]-5 α -hidroxi-2-oxo-3 α ,4 α ,5 β ,6 α -hexahidro-2H-penta[b]-
furano obtenido en la etapa (c) y, después de añadir a la
solución 699 mg de 2,3-dihidropirano y 4 mg de monohidrato
de ácido p-toluensulfónico, la mezcla se agita durante 30 mi-
nutos a la temperatura ambiente.

25 Una vez terminada la reacción, se añaden a la mezcla
50 ml de cloroformo y 20 ml de una solución acuosa diluída
de bicarbonato sódico, seguido de agitación con sacudida. La
capa orgánica formada se separa, se lava con agua, se seca
sobre sulfato magnésico anhidro y después el disolvente se
30 separa por destilación a presión reducida. El residuo ob-



1 tenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de sí-
lice y se desarrolla empleando una mezcla de éter y n-hexano
(1:2 en volumen) como eluyente para dar 869 mg de 4β-[8-meto-
xi-4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-octenil]-
5 2-oxo-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,4α,5β,6α-hexahidro-
2H-ciclopenta[b]furano oleoso.

 e) En 40 ml de tolueno seco se disuelven 555 mg del
4β-[8-metoxi-4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-
octenil]-2-oxo-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3α,4α,5β,6α-
10 hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano obtenido en la etapa (d) en
corriente de nitrógeno y la solución se enfría a -60°C en un
baño de hielo seco y acetona. Después se añaden gota a gota
a la solución 3,36 ml de una solución toluénica que contiene
15 328,3 mg de hidruro de di-isobutilaluminio, en corriente de
nitrógeno, y luego la mezcla se agita durante 30 minutos. A
continuación se añaden sucesivamente a la mezcla, a la misma
temperatura, 0,3 ml de acetato de etilo y 0,3 ml de metanol.
y después de elevar la temperatura hasta la ambiente, se
agregan a la mezcla 50 ml de agua, con lo que se forma un
20 precipitado blanco. El precipitado se separa por filtración
y el filtrado se separa en una capa acuosa y una capa orgáni-
ca. La capa acuosa se extrae dos veces con 50 ml de benceno
cada vez y los extractos se combinan con la capa orgánica.
La mezcla se lava con una solución acuosa saturada de cloru-
25 ro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se con-
centra a presión reducida, a temperaturas inferiores a la am-
biente, para dar 492,2 mg de 4β-[8-metoxi-4-metil-3(S)-(te-
trahidropiran-2-iloxi)-1(trans)-octenil]-2-hidroxi-5α-(tetra-
hidropiran-2-iloxi)-3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta-
30 [b]furano.



1 f) A 211,5 mg de hidruro sódico al 50 % en aceite se
añaden 7 ml de dimetilsulfóxido seco en corriente de nitró-
geno y, después de calentar la mezcla a 60-65°C, se agita
5 durante 1 hora aproximadamente hasta que cesa el desprendi-
miento de hidrógeno gaseoso. Después la mezcla se calienta
a la temperatura ambiente y se añaden a la misma 1,01 g de
bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio. A la solución ro-
ja transparente así obtenida se añade una solución de 442,9
10 mg del 4β-[8-metoxi-4-metil-3(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
1(trans)-octenil]-2-hidroxi-5α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
3α,4α,5β,6α-hexahidro-2H-ciclopenta [b] furano obtenido en la
etapa (e) en 5 ml de dimetilsulfóxido seco y la mezcla se
agita durante una hora a la temperatura ambiente.

15 Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza
con hielo seco en polvo y después se agrega a la misma una
mezcla de 60 ml de éter y 30 ml de agua saturada de hielo
seco. Después la mezcla resultante se separa en una capa acuosa
y una capa orgánica y la capa acuosa se extrae tres veces
20 con 30 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se com-
binan con la capa orgánica y la mezcla se lava con agua de
hielo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra
a presión reducida. El residuo obtenido se aplica a una co-
luna cromatográfica de gel de sílice y se desarrolla emplean-
do una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:1 en volumen)
25 como eluyente para dar 262 mg de ácido 9α-hidroxi-20-metoxi-
16-metil-11α,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5(cis)-13-
(trans)-prostadienoico.

30 g) En 7,7 ml de éter se disuelven 262 mg del ácido 9α-
hidroxi-20-metoxi-16-metil-11α,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-
iloxi)-5(cis)-13-(trans)-prostadienoico obtenido en la eta-



1 pa (f) y la solución se enfría entre 0° y -5°C. Después se
añaden a la solución 7,7 ml de una solución preparada mez-
clando 2,0 g de ácido crómico anhidro, 9,65 g de hidrato de
5 sulfato de manganeso y 2,13 ml de ácido sulfúrico concentra-
do y agua hasta un volumen total de 50 ml, previamente en-
friada entre 0° y -5°C, seguido de agitación durante 3 horas
a la misma temperatura.

Una vez terminada la reacción, se añaden a la mezcla
10 ml de agua y después la mezcla se extrae tres veces con
10 30 ml de éter cada vez. Se combinan los extractos, se lavan
con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se con-
centran a presión reducida para dar 260 mg de ácido 20-meto-
xi-16-metil-9-oxo-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-
(cis)-13(trans)-prostadienoico.

15

EJEMPLO 5

A 7 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahi-
drofurano (19:11:3 en volumen) se añaden 327 mg del ácido
20-metoxi-16-metil-9-oxo-11 α ,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-
5(cis)-13(trans)-prostadienoico preparado en el Ejemplo de
20 referencia 3 y la solución se agita durante 2 horas a 40°C.
Una vez terminada la reacción, el disolvente se separa por
destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y
el residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica
de gel de sílice y después se desarrolla empleando acetato
25 de etilo como eluyente para dar 179 mg de ácido 11 α ,15(S)-
dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prosta-
dienoico oleoso incoloro, $[\alpha]_D^{25}$ -58,5° (c = 1,5, cloroformo).

25

EJEMPLO 6

30 En 4 ml de una mezcla de ácido acético, agua y tetrahi-
drofurano (19:11:3 en volumen) se disuelven 260 mg del ácido



20 MAY 1976

1 20-metoxi-16-metil-9-oxo-11 α ,15(S)-bis(tetrahidropiran-2-
iloxi)-5(cis)-13(trans)-prostadienoico obtenido en el Ejem-
plo de referencia 4 y la solución se agita durante 3 horas a
40°C.

5 Una vez terminada la reacción, el disolvente se separa
por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida
y el residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica
de gel de sílice y se desarrolla empleando acetato de etilo
como eluyente para dar 119,2 mg de ácido 11 α ,15(S)-dihidro-
10 xi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadienoico,
[α]_D²⁵ -65,0° (c = 0,5, cloroformo).

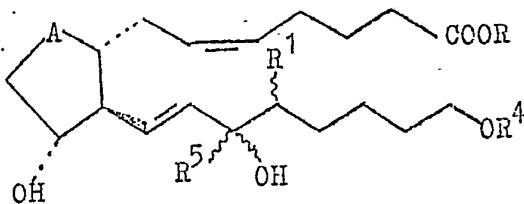
EJEMPLO 7

En 20 ml de éter se disuelven 124,6 mg de ácido
11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-
15 prostadienoico, [α]_D²⁵ -51,5° (c = 0,78, metanol) y después
se añade gota a gota a la solución otra solución etérea que
contiene diazometano hasta que la mezcla adquiere un color
amarillo pálido, dando entonces la reacción por terminada.
Después el disolvente se separa por destilación de la mezcla
20 de reacción a presión reducida y el residuo obtenido se apli-
ca a una columna cromatográfica de gel de sílice y se desa-
rolla empleando una mezcla de acetato de etilo y n-hexano
como eluyente para dar 40,6 mg de éster metílico de ácido
11 α ,15(S)-dihidroxi-20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13-
25 (trans)-prostadienoico, [α]_D²⁵ -58,0° (c = 0,6, cloroformo)
y después 28,8 mg de éster metílico de ácido 11 α ,15(S)-dihidroxi-
20-metoxi-16-metil-9-oxo-5(cis)-13(trans)-prostadie-
noico, [α]_D²⁵ -66,4° (c = 0,4, cloroformo).

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

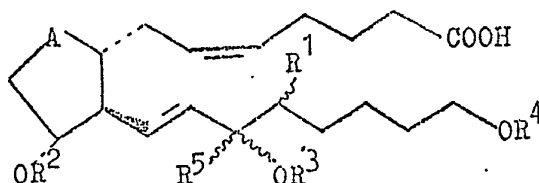
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos 20-alcoxi-16-alkilprostadienoicos representados por la fórmula:



don A representa $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$; R y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R¹ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, y sus sales farmacológicamente aceptables, cuyo procedimiento consiste en:

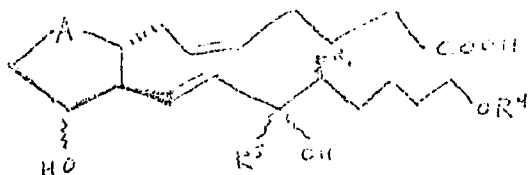
a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



donde A, R¹, R⁴, y R⁵ tienen los significados anteriormente dados, R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada una de ellas un átomo de hidrógeno o un grupo protector del hidroxilo seleccionado entre los siguientes: un grupo heterocíclico, un grupo hidrocarbonado, un grupo acilo, un grupo trimetilsililo y un resto de un éster de ácido carbónico, siendo por lo menos uno de dichos radicales R² y R³ un grupo protector del grupo hidroxilo, con un ácido orgánico o mineral o una base en agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o mezclas de los mismos, con la con-

1 dición de que cuando el grupo protector es un grupo trimetil
sililo el compuesto puede hacerse reaccionar también sola-
mente con agua para obtener un compuesto de fórmula:

5



10 b) opcionalmente, esterificar el producto obtenido en
la etapa anterior.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ACIDOS
20-ALCOXI-16-ALQUILPROSTADIENOICOS".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de treinta y siete
páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de Diciembre de 1975

20

BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30