

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 NUMERO 472099	10 AI
21	22 FECHA DE PRESENTACION 5 FEB. 1979	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 27 34 791.7	29 julio 1977	ALEMANIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D;AG1K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparación de derivados prostanoicos"
--

71 SOLICITANTE (S) Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14, (Alemania)

72 INVENTOR (ES) Dr. Werner Skuballa, Dr. Bernd Radtchel, Dr. Norbert Schwarz, Prof. Dr. Helmut Vorbrüggen, Dr. Bernd Müller, Dr. Gerda Mannesmann, Dr. Olaf - Loge, Dr. Ekkehardt Schillinger, Dr. Jorge Casals-Stenzel.
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE Carlos Fernandez Candelas

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaglandina I_2 , para su utilización como medicamentos.

De una publicación aparecida hace poco en Nature (Londres) 263, 663 (1976) se deduce que la prostaglandina- I_2 (PG- I_2) inhibe la aglomeración de plaquetas sanguíneas, inducida por ADP. Además de ello la PG- I_2 tiene un efecto hipotensor a causa de su efecto dilatador sobre la musculatura lisa de arterias.

Sin embargo, la PG- I_2 no posee la estabilidad necesaria para un medicamento. Así, su tiempo de reducción a mitad de actividad con valores de pH fisiológicos y a la temperatura ambiente, es sólo de unos pocos minutos.

Mediante saturación del doble enlace 5,6 en PG- I_2 Corey y otros lograron ciertamente [JACS 99, 2006 (1977)], preparar derivados más estables de PG- I_2 , pero su espectro biológico de efecto resultó debilitado.

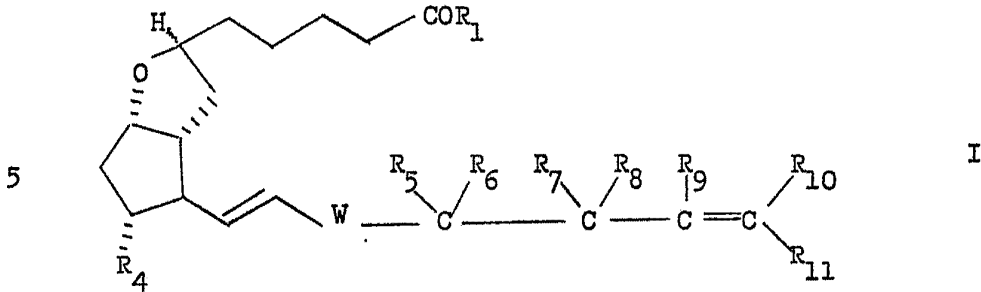
Se ha encontrado ahora que por introducción de enlaces múltiples y eventualmente de grupos alcohol en la cadena inferior de la 5,6-dihidro-PG- I_2 se puede lograr una más larga duración del efecto, una mayor selectividad y una mejor actividad.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento tienen efectos hipotensores, diuréticos y reguladores en el caso de perturbaciones del ritmo cardíaco. Además de ello estos compuestos son apropiados pa

ra inhibir la aglomeración de trombocitos.

El invento concierne a un procedimiento para la -
preparación de derivados prostanoicos de la fórmula general

I



en donde

R_1 significa el radical OR_2 , pudiendo significar R_2 hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, arilo o un radical heterocíclico, o el radical NHR_3 en que R_3 tiene el significado de un radical de ácido, y

10

W significa un grupo hidroximetileno libre o funcionalmente modificado o un grupo $-C-$ libre o funcionalmente modificado, pudiendo el grupo OH estar en posición α ;

15+ R_4 representa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado,

$R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y R_{11} significan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, - R_9 y R_{10} significan en común un enlace directo y, en el caso de que R_{11} represente un grupo alcoholo, R_{10} significa cloro y, caso de que R_2 represente hidrógeno, sus

20

sales con bases fisiológicamente compatibles.

Como grupos alcohol R_2 han de considerarse grupos alcohol rectos o ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo.

Los grupos alcohol R_2 pueden estar sustituidos eventualmente de 1 a varias veces con átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos arilo eventualmente sustituidos, dialcohilaminas y trialcohilamonio.

Como sustituyentes se mencionarán a modo de ejemplo átomos de flúor, cloro o bromo, fenilo, dimetilamina, dietilamina, metoxi o etoxi.

Como grupos alcohol R_2 preferidos han de mencionarse los que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo dimetilaminopropilo, isobutilo o butilo. Como grupos arilo R_2 entran en consideración grupos arilo tanto sustituidos como también no sustituidos, tales como por ejemplo fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo fenilo, 1 a 3 grupos alcohol en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, carboxilo, hidroxí o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los sustituyentes en posición 3 y en posición 4 en el anillo fenilo, por ejemplo con flúor, cloro, alcoxi o trifluorometilo o en posición 4 con hidroxí. El

grupo cicloalcohilo R_2 puede contener en el anillo 4 a 10, preferiblemente 5 y 6, átomos de carbono. Los anillos pueden estar sustituidos con grupos alcohol de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán ciclopentilo, 5 ciclohexilo, metilciclohexilo y adamantilo. Como grupos heterocíclicos R_2 entran en consideración heterociclos de 5 y 6 miembros, que contienen por lo menos 1 heteroátomo, preferiblemente nitrógeno, oxígeno o azufre. A modo de ejemplo se mencionarán 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 10 4-piridilo, etc.

Como radical ácido R_3 entran en consideración radicales de ácidos fisiológicamente compatibles. Acidos preferidos son ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos orgánicos con 1 a 15 átomos de carbono, que pertenecen a las series 15 alifática, cicloalifática, aromática, aromático-alifática y heterocíclica. Estos ácidos pueden ser saturados, insaturados y/o polivalentes y/o estar sustituidos de modo usual. Como ejemplos de los sustituyentes se mencionarán grupos alcohol, hidroxilo, alcoxi, oxo o átomos de halógeno.

20 A modo de ejemplo se mencionarán los siguientes ácidos carboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, 25 ácido laúrico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacé

tico, ácido ter-butylacético, ácido ciclopropilacético, ácido
ciclopentilacético, ácido ciclohexilacético, ácido ciclo-
propancarboxílico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido fenil-
acético, ácido fenoxiacético, ácido metoxiacético, ácido
5 etoxiacético, ácido mono-, di- y tri-cloroacético, ácido -
aminoacético, ácido dietilaminoacético, ácido piperidinoacé-
tico, ácido morfolinoacético, ácido láctico, ácido succíni-
co, ácido adípico, ácido benzoico, ácidos benzoicos susti-
tuidos con grupos halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi-
10 o carboxi, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido - -
furan-2-carboxílico, ácido ciclopentilpropiónico. Como radi-
cales acilo especialmente preferidos se consideran los que
tienen hasta 10 átomos de carbono. Como ácidos sulfónicos -
entran en consideración por ejemplo ácido metanosulfónico,
15 ácido etanosulfónico, ácido isopropilsulfónico, ácido β -clo-
roetanosulfónico, ácido butanosulfónico, ácido ciclopentano-
sulfónico, ácido ciclohexanosulfónico, ácido bencenosulfóni-
co, ácido para-toluenosulfónico, ácido para-clorobencenosul-
fónico, ácido N,N-dimetilaminosulfónico, ácido N,N-dietila-
20 minosulfónico, ácido N,N-bis(β -cloroetil)-aminosulfónico, áci-
do N,N-diisobutilaminosulfónico, ácido N,N-dibutilaminosul-
fónico, ácido pirrolidinosulfónico, piperidinosulfónico, pi-
perazinosulfónico, N-metilpiperazinosulfónico y morfolino-
sulfónico.

25 Como grupos alcoholo $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$
entran en consideración radicales alcoholo de cadena recta

- y ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, tales como por --
ejemplo los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, -
butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo y
neopentilo, Se prefieren los grupos metilo y etilo.

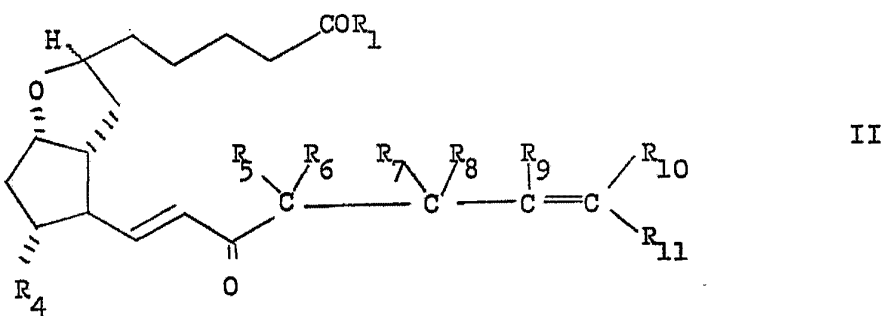
5 Los grupos hidroxilo R_4 y en W pueden estar funcio-
nalmente modificados, por ejemplo por eterificación o este-
rificación, pudiendo los grupos hidroxilo en W libres o modi-
ficados estar en posición α ó β , prefiriéndose los grupos -
hidroxilo libres.

10 Como radicales éter y acilo entran en considera-
ción los radicales conocidos para el técnico en la materia.
Se prefieren radicales éter fácilmente separables tales co-
mo por ejemplo los grupos tetrahidropirano, tetrahidrofu-
rano, α -etoxietilo, trimetilsililo, dimetil-ter-butil-si-
15 lilo y tri-para-bencilsililo. Como radicales acilo entran en
consideración los mismos que se mencionan para R_3 ; específi-
camente, se mencionarán a modo de ejemplo acetilo, propioni-
lo, butirilo, benzoilo.

20 Para la formación de sales son apropiadas bases -
orgánicas e inorgánicas, tal como son conocidas para el téc-
nico en la materia con el fin de formar sales fisiológica-
mente compatibles. A modo de ejemplo se mencionarán hidróxi-
dos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio y de
potasio, hidróxidos de metales alcalino-térreos, tales como
25 hidróxido de calcio, amoníaco, aminas, tales como etanolami-
na, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfo-

lina, tris-(hidroximetil)-metilamina etc.

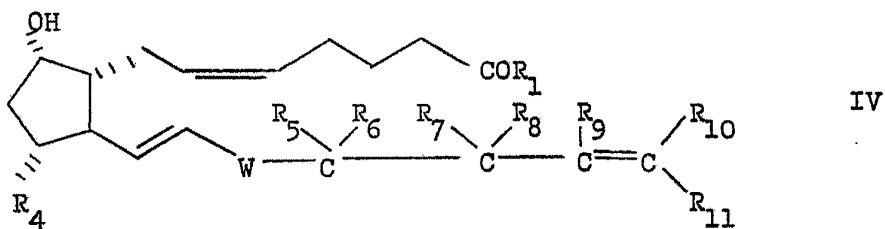
El invento concierne por lo tanto a un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados prostanoicos de la fórmula general I, caracterizado porque, de manera en sí conocida, un compuesto de la fórmula general II



en donde $R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y R_{11} tienen los significados arriba indicados, eventualmente después de haber protegido grupos hidroxilo libres presentes

10

- a) se reduce o
- b) se hace reaccionar con $\text{CH}_3\text{-Mg-Br}$ o con $\text{CH}_3\text{-Li}$, o
- c) un compuesto de la fórmula general IV



15

en donde $R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y W tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con una sal de mercurio divalente de un ácido carboxílico orgánico

y con un agente reductor, y los productos del procedimiento obtenidos según a), b) ó c) en los epímeros eventualmente a continuación en cualquier orden de sucesión se desdoblan, se ponen en libertad grupos hidroxí protegidos y/o se esterifican ó se eterifican grupos hidroxí libres se saponifica un grupo carboxí esterificado o se esterifica un grupo carboxí, se hace reaccionar un grupo carboxí con compuestos de la fórmula general III



en donde R_3 tiene los significados arriba indicados, o un grupo carboxí se transforma en una sal con una base fisiológicamente compatible.

La reducción del grupo carbonilo para formar los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el modo de procedimiento a) se lleva a cabo con agentes reductores usuales, tales como por ejemplo borohidruro de sodio, tri-ter-butoxialuminio-hidruro de litio, borohidruro de zinc, isopropilato de aluminio en presencia de un alcohol, tri-sec-butyl-borohidruro de potasio, preferiblemente con borohidruro de sodio o borohidruro de zinc a temperaturas entre -70°C y $+50^\circ\text{C}$, preferiblemente a -40°C hasta $+20^\circ\text{C}$. Como disolventes para esta reacción entran en consideración, dependiendo de los agentes reductores utilizados: metanol, etanol, isopropanol, dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano. En la reducción con borohidruro de sodio se

utiliza preferiblemente metanol, etanol o isopropanol. La reducción con borohidruro de zinc se lleva a cabo preferiblemente en dimetoxietano y/o dietiléter.

La reacción del grupo carbonilo en compuestos de la fórmula general II con bromuro de metilmagnesio o metil-litio se efectúa de manera en sí conocida en un disolvente inerte o en una mezcla de disolventes inertes, tales como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxi-etano, preferiblemente dietiléter. La reacción se lleva a ca-
bo a temperaturas entre -100°C y $+60^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a -60°C hasta $+30^{\circ}\text{C}$.

La mezcla de epímeros resultante puede ser desdoblada de modo usual mediante cromatografía en columna o en capas.

La reacción del compuesto de la fórmula general IV para formar los compuestos de la fórmula general I se efectúa de acuerdo con métodos en sí conocidos. A modo de ejemplo se mencionará la reacción de IV con una sal de mercurio divalente y la subsiguiente reducción del compuesto intermedio de mercurio.

Una forma preferida de realización consiste en que los compuestos de la fórmula general IV se hacen reaccionar con sales de mercurio de un ácido carboxílico orgánico, tal como por ejemplo acetato de mercurio, trifluoroacetato de mercurio, propionato de mercurio, etc. Eventualmente se aña de un carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo

tal como por ejemplo carbonato de calcio. La reacción se --
lleva a cabo por ejemplo a temperaturas entre +50°C y -70°C,
preferiblemente entre +30°C y -20°C en un disolvente inerte
tal como por ejemplo tetrahidrofurano, glima, diglima, dio-
5 xano, etc., preferiblemente en tetrahidrofurano. Para la re-
ducción del compuesto intermedio de mercurio pueden utili-
zarse los agentes reductores usuales, tales como por ejem-
plo borohidruro de sodio, amalgama, etc.

La saponificación de los ésteres de prostaglandi-
10 na se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos para el
técnico en la materia, tales como por ejemplo con cataliza-
dores básicos o por desdoblamiento reductor.

La introducción del grupo éster $-OR_2$ para R_1 , en
que R_2 representa un grupo alcohilo con 1 a 10 átomos de -
15 carbono, se efectúa de acuerdo con los métodos conocidos pa-
ra el técnico en la materia. Los compuestos carboxílicos se
hacen reaccionar de manera en sí conocida por ejemplo con -
diazohidrocarburos. La esterificación con diazohidrocarbu-
ros se efectúa por ejemplo mezclando una solución del diazo
20 hidrocarburo en un disolvente inerte, por ejemplo en dietil-
éter con el compuesto carboxílico en el mismo disolvente o
en otro disolvente inerte, tal como por ejemplo cloruro de
metileno. Después de terminada la reacción en 1 a 30 minu-
tos el disolvente es eliminado y el éster es purificado de
25 modo usual. Los diazoalcanos son conocidos o pueden ser pre-
parados de acuerdo con métodos conocidos Org. Reactions, -

tomo 8, páginas 389-394 (1954)]. La introducción del grupo éster-OR₂ para R₁, en que R₂ representa un grupo arilo sustituido o no sustituido, se efectúa de acuerdo con métodos conocidos para el técnico en la materia. Por ejemplo, los compuestos carboxílicos son hechos reaccionar con los correspondientes compuestos arilhidroxílicos con diciclohexil carbodiimida en presencia de una base apropiada, por ejemplo piridina o trietilamina, en un disolvente inerte. Como disolvente entran en consideración cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, preferiblemente cloroformo. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -30°C y +50°C, preferiblemente a +10°C.

Los derivados de prostaglandina de la fórmula general I en que R₁ tiene el significado de un grupo hidroxí pueden ser transformados en sales con cantidades apropiadas de las bases inorgánicas correspondientes, con neutralización. Por ejemplo al disolver los correspondientes ácidos PG-en agua, que contiene la cantidad estequiométrica de la base, tras evaporar el agua o tras añadir un disolvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o acetona, se obtiene la sal inorgánica sólida.

Para la preparación de una sal de amina, que se efectúa de modo usual, el ácido PG es disuelto por ejemplo en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol, acetona, dietiléter o benceno, y se añade a esta solución por lo menos

la cantidad estequiométrica de la amina. En este caso la sal resulta habitualmente en forma sólida o es aislada de modo usual tras evaporar el disolvente.

La modificación funcional de los grupos OH libres se efectúa de acuerdo con los métodos conocidos para el téc
5 nico en la materia. Para la introducción de los grupos protectores de éter se hace reaccionar por ejemplo con dihidropirano en cloruro de metileno o cloroformo con utilización de un agente de condensación ácido, tal como por ejemplo
10 ácido para-toluenosulfónico. El dihidropirano es utilizado en exceso, preferiblemente en una cantidad 4 a 10 veces mayor del consumo teórico. La reacción está terminada normalmente a 0°C-30°C después de 15 a 30 minutos.

La introducción de los grupos protectores de acilo se efectúa, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmu
15 la general I de manera en sí conocida con un derivado de ácido carboxílico, tal como por ejemplo cloruro de ácido, anhídrido de ácido, etc.

La liberación de un grupo OH funcionalmente modificado para formar los compuestos de la fórmula general I -
20 se efectúa de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, la separación de grupos protectores de éter se lleva a cabo en una solución acuosa de un ácido orgánico, tal como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, etc. o en una solu
25 ción acuosa de un ácido inorgánico, tal como por ejemplo ácido clorhídrico. Para mejorar la solubilidad se añade con

venientemente un disolvente orgánico inerte miscible con agua. Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol y etanol, y éteres, tales como dimetoxietano, dioxano y tetrahidrofurano. Se emplea preferentemente tetrahidrofurano. La separación se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 20°C y 80°C.

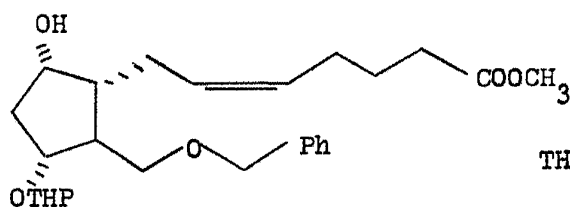
La saponificación de los grupos acilo se efectúa por ejemplo con carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos en un alcohol o en la solución acuosa de un alcohol. Como alcoholes entran en consideración alcohales alifáticos, tales como por ejemplo metanol, etanol, butanol, etc., preferiblemente metanol. Como carbonatos e hidróxidos de metales alcalinos se mencionarán sales de potasio y sodio, pero se prefieren las sales de potasio. Como carbonatos e hidróxidos de metales alcalinos son apropiados, por ejemplo, carbonato de calcio, hidróxido de calcio y carbonato de bario. La reacción se efectúa a -10°C hasta 70°C, preferiblemente a 25°C.

La reacción del compuesto de la fórmula general I, en que R_2 tiene el significado de un átomo de hidrógeno, con un isocianato de la fórmula general III se efectúa eventualmente con adición de una amina terciaria, tal como por ejemplo trietilamina o piridina. La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, dimetilacetamida, cloruro de metileno, dietiléter, benceno, tolueno, di

metilsulfóxido, a temperaturas por encima o por debajo de la ambiente, por ejemplo entre -80°C y 100°C , preferiblemente a 0 hasta 30°C .

Si el producto de partida contiene grupos OH en el radical prostano, estos grupos OH son llevados también a reacción. Si a fin de cuentas se desean productos finales, que contienen grupos hidroxilo libres en el radical prostano, se parte convenientemente de productos de partida, en los cuales éstos se encuentran protegidos de modo intermedio mediante radicales éter o acilo preferiblemente separables con facilidad.

Los compuestos de la fórmula general II que sirven como material de partida pueden ser preparados por ejemplo, haciendo reaccionar de manera en sí conocida el éster protegido con THP de la fórmula V [T. Schaaf y E. J. Corey, J. Org. Chem. 37, 2921 (1972)]



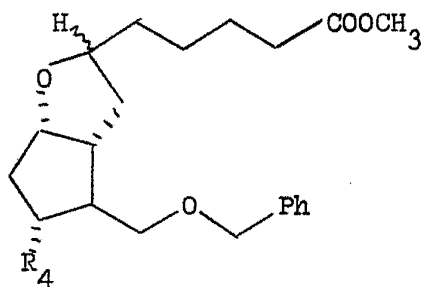
V

THP: Tetrahidropiraniolo

Ph: fenilo

con acetato de mercurio o trifluoroacetato de mercurio, eventualmente en presencia de carbonato de calcio en tetrahydrofurano, y reduciendo a continuación con borohidruro de sodio el compuesto intermedio de mercurio para formar un com-

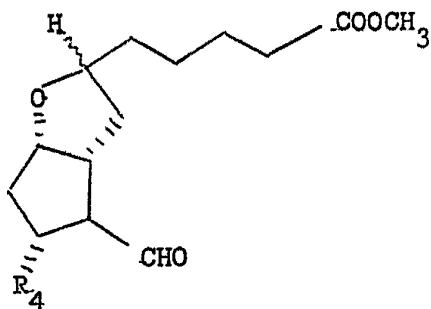
puesto de la fórmula general VI



VI

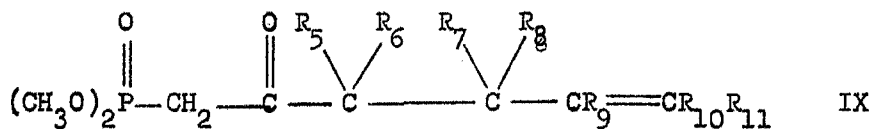
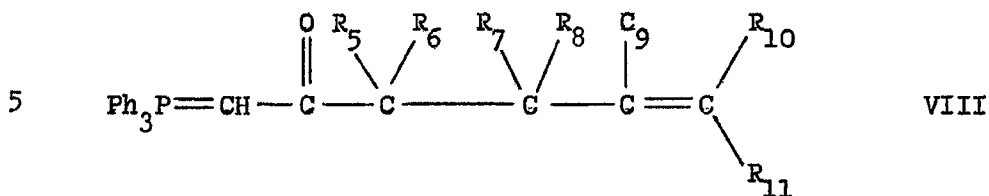
A continuación se puede separar eventualmente el grupo protector de éter por reacción con un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético, y eventualmente el grupo hidroxí así puesto en libertad se puede hacer reaccionar con un derivado de ácido carboxílico, tal como por ejemplo un cloruro de ácido, anhídrido de ácido, etc. Los compuestos así obtenidos de la fórmula general VI en que R₄ tiene el significado antes indicado, se pueden desdoblar en los epímeros - eventualmente por cromatografía en columna o por cromatografía preparativa en capas.

Después de desdoblamiento por hidrogenólisis del benciléter en presencia de un catalizador de metal noble, - por ejemplo paladio sobre carbón, y subsiguiente oxidación del grupo hidroxí primario tal como por ejemplo con reactivo de Collins, se llega a compuestos de la fórmula general VII, en donde R₄ posee los significados arriba indicados.



VII

Mediante reacción de olefinación del aldehído de la fórmula general VII con un fosforano de la fórmula general VIII



o de un fosfonato de la fórmula general IX, en donde R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} tienen los significados arriba indicados, se llega a la cetona de la fórmula general II.

10 Los compuestos de la fórmula general IV pueden ser preparados de acuerdo con la DOS 2.729.960 y la DOS 2.635.985.

Los nuevos derivados prostanoicos de la fórmula general I son valiosos fármacos, dado que ellos junto con un

espectro de efecto similar poseen un efecto esencialmente mejorado (mayor especificidad) y sobre todo esencialmente más largo que el que tienen las correspondientes prostaglandinas naturales. En comparación con PG-E y PG-A las nuevas prostaglandinas se distinguen por mayor estabilidad. La buena especificidad para los tejidos de las nuevas prostaglandinas se manifiesta en la investigación con órganos musculares lisos, tales como por ejemplo en el íleon de cobaya o en la tráquea aislada de conejo, en donde puede observarse una estimulación esencialmente menor que en el caso de aplicación de prostaglandinas naturales.

Los nuevos derivados análogos de prostaglandina poseen las propiedades farmacológicas típicas de las prostaglandinas, tales como por ejemplo disminución de la presión sanguínea, inhibición de la aglomeración de trombocitos, inhibición de la secreción de ácidos gástricos, etc.

En el caso de inyección intravenosa a ratas hipertónicas, despiertas, en dosis del 20 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, los compuestos de acuerdo con el invento manifiestan un efecto hipotensor más intenso que PGE_2 y PGA_2 , sin provocar diarreas como lo hace la PGE_2 en estas dosificaciones, o arritmias cardíacas como lo hace la PGA_2 .

Para la administración por vía parenteral se utilizan soluciones estériles, inyectables, acuosas u oleosas.

Para la administración por vía oral son apropiadas, por ejemplo tabletas, grageas o cápsulas.

El invento concierne por consiguiente también a medicamentos a base de los compuestos de la fórmula general I y en sustancias auxiliares y excipientes usuales.

Las sustancias activas de acuerdo con el invento deben servir, en unión con las sustancias auxiliares conocidas y usuales en la galénica, por ejemplo, para la preparación de agentes hipotensores.

10 Ejemplo 1

(1S, 5R, 6R, 7R, 3R)-7-acetoxi-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo [3.3.0] octano.

A una solución de 800 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-[(E)-3-oxo-1-octen-6-inil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo [3.3.0] octano en 24 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano se agregan a -40°C, en porciones, 420 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a -40°C. A continuación se mezcla cuidadosamente con 1 ml de ácido acético glacial, se concentra en vacío, se mezcla el residuo con cloruro de metileno, el extracto orgánico se agita con solución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras cromatografiar el residuo sobre gel de sílice con éter/pentano (6+4) se obtienen 250 mg del correspondiente compuesto con configuración β y 266 mg del

compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR (CHCl₃): 3650, 3450, 2960, 1732, 975/cm

El material de partida para el anterior compuesto del título se prepara del siguiente modo:

5 1a) (1S,5R,6R,7R,3RS)-6-benciloximetil-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabicyclo [3.3.0] octano.

A una solución de 4,5 g de éster metílico de ácido (9S,11R)-(5Z)-9-hidroxi-14-oxa-15-fenil-11-(tetrahidropi-
10 ran-2-iloxi)-16,17,18,19,20-pentano-5-prostenoico [T. - - Schaaf y E. J. Corey, J. Org. Chem. 37, 2921 (1972)] en 140 ml de tetrahidrofurano se añaden 3,8 g de acetato de mercurio divalente y se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente bajo argon. Se mezcla con 60 ml de lejía de sosa ln,
15 se agita durante 1 minuto, se agrega una solución de 1,5 g de borohidruro de sodio en 60 ml de lejía de sosa ln, se agita durante 5 minutos, la mezcla se diluye con éter, la fase orgánica se agita con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Después de
20 cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen con pentano/éter (8 + 2) 3,3 g del compuesto del título como aceite incoloro.

IR: 2960, 1730/cm

25 1b) (1S,5R,6R,7R,3S)-6-benciloximetil-7-hidroxi-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo [3.3.0] octano y (1S,5R,6R,7R,3R)-6-benciloximetil-7-hidroxi-3-(4-metoxicar-

bonil-1-butyl)-2-oxabicyclo [3.3.0] octano,

3,2 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1a se extraen por agitación durante 16 horas a temperatura ambiente con 80 ml de una mezcla de ácido acético glacial/agua/tetrahidrofurano=THF (65/35/10), se concentra por evaporación en vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Con éter/pentano (7 + 3) se obtienen en primer término 410 mg del compuesto con configuración 3S* (cadena 4-metoxicarbonil-butilo en posición ζ) así como, en calidad de fracciones más polares, 1,65 g del compuesto con configuración 3R* (cadena 4-metoxicarbonil-butilo en posición α) como aceites incoloros.

IR (configuración 3S) : 3620, 3460, 2960, 2935, 1730/cm

IR (configuración 3R) : espectro casi idéntico al del compuesto con configuración 3S.

*La asociación de configuración no está asegurada.

La comprobación de la configuración se efectuó por analogía a la síntesis de 5,6-dihidro-PGI₂ [E. J. Corey y otros, - JACS 99, 2006 (1977)]. Aquí se propone para el producto con la cadena 4-metoxicarbonilbutilo en el producto final más polar la configuración α y para el producto secundario no polar la configuración β .

1c) (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-benciloximetil-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo [3.3.0] octano.

Una solución de 1,5 g del compuesto de configuración 3R (producto principal polar) preparado según el Ejemplo

1b, 1 ml de anhídrido de ácido acético y 3 ml de piridina -
se dejan reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas
y a continuación se concentra por evaporación en vacío. En
tal caso se obtienen 1,7 g del compuesto del título en for-
5+ ma de aceite.

IR: 2960, 2935, 1732/cm

1d) (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-hidroxi-3-(4-metoxi-
carbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0] octano.

4,8 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1c
10 en 200 ml de acetato de etilo y 50 ml de etanol se extraen
por agitación con 0,9 g de paladio (al 10 % sobre carbón) -
durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, se filtra
y se concentra por evaporación en vacío. En tal caso se ob-
tienen 3,7 g del compuesto del título como aceite incoloro.

15 IR: 3620, 3450, 2960, 1732/cm

1e) (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-formil-3-(4-metoxycarbonil-
1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0] octano.

A una solución de 30 g de reactivo de Collins re-
cientemente preparado en 250 ml de cloruro de metileno abso-
20 luto se agrega a 0°C una solución de 4 g del compuesto pre-
parado según el Ejemplo 1d en 120 ml de cloruro de metileno
absoluto, se agita durante 30 minutos, se mezcla con 700 ml
de éter y se extrae por agitación sucesivamente cuatro veces
cada vez con 40 ml de solución al 4% de bicarbonato de sodio,
25 dos veces cada vez con 40 ml de ácido sulfúrico al 10 % y -
cuatro veces cada vez con 40 ml de agua. Después de secar -

sobre sulfato de magnesio se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 3,2 g del compuesto del título como aceite amarillo.

IR: 2960, 2870, 2720, 1732/cm

5 1f) (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6- \langle (E)-3-oxo-1-octen-6-inil \rangle -3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo \langle 3.3.0 \rangle octano.

A una suspensión de 96 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50 % en aceite) en 10 ml de dimetoxietano (DME) se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 530 mg de éster dimetílico de ácido 2-oxo-hept-5-in-fosfónico (DOS 2.729.960) en 2 ml de DME y se agita bajo argón durante 2 horas a 23°C. A continuación se mezcla a -20°C con una solución de 620 mg del aldehido preparado según el Ejemplo 1e en 6 ml de DME, se agita durante 1,5 horas a -10°C, se neutraliza con ácido acético, se diluye con éter, se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice se obtienen con éter/pentano (1 + 1) 654 mg del compuesto del título como aceite incoloro.

IR: 2960, 1730, 1690, 1632, 1245, 975/cm

Ejemplo 2

25 (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6- \langle (E)-3-oxo-1-octen-6-inil \rangle -2-oxabicyclo \langle 3.3.0 \rangle octano.

200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 1

se agitan durante 16 horas a 25°C con una solución de 300 mg de hidróxido de sodio en 10 ml de metanol y 1,6 ml de agua. A continuación se concentra en vacío, se diluye con 5 ml de salmuera, se acidifica a pH 5 con solución al 10 % de ácido cítrico, se extrae tres veces con cloruro de metileno, el extracto se extrae una vez por agitación con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras filtración sobre un poco de gel de sílice se obtienen con cloroformo/10 % de isopropanol 140 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3450, 2960, 1710, 978/cm.

Ejemplo 3

(1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano

A una solución de 390 mg de (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-[(E)-3-oxo-1-octen-6-inil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo [3.3.0]octano en 12 ml de metanol y 5 ml de tetrahidrofurano se añaden a -40°C en porciones 210 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a -40°C. A continuación se mezcla con 0,5 ml de ácido acético glacial, se concentra en vacío, el residuo se mezcla con cloruro de metileno, el extracto orgánico se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras cromatografiar el residuo sobre gel de sílice con éter/pentano (6 + 4) se obtienen 110 mg del compuesto con configuración β y 150 mg del compuesto

del título como aceite

IR (CHCl₃): 3640, 3460, 2960, 1732, 976/cm

El material de partida para el anterior compuesto del título es preparado del siguiente modo:

- 5 3a) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-benciloximetil-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

Una solución de 300 mg del compuesto de configuración 3S (producto secundario no polar) preparado según el Ejemplo 1b, 0,3 ml de anhídrido de ácido acético y 1 ml de piridina se deja reposar durante 16 horas a la temperatura ambiente y a continuación se concentra por evaporación en vacío. En tal caso se obtienen 0,32 g del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 2960, 2940, 1732, 1245/cm

- 15 3b) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-hidroximetri-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

0,8 g del compuesto preparado según el Ejemplo 3a en 30 ml de acetato de etilo y 8 ml de etanol se extraen por agitación con 150 mg de paladio (al 10% sobre carbón) durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, se filtra y se concentra por evaporación en vacío. En tal caso se obtienen 610 mg del compuesto del título como aceite incoloro,

IR: 3600, 3450, 2960, 1732, 1245/cm

- 25 3c) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-formil-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

A una solución de 14 g de reactivo de Collins re-

cientemente preparado en 120 ml de cloruro de metileno absoluto se agrega a la temperatura del baño de hielo una solución de 1,9 g del compuesto preparado según el Ejemplo 3b - en 50 ml de cloruro de metileno absoluto, se agita durante
5 30 minutos, se mezcla con 350 ml de éter y se extrae sucesivamente por agitación cuatro veces cada vez con 20 ml de solución al 4 % de bicarbonato de sodio, y dos veces cada vez con 30 ml de agua. Tras secar sobre sulfato de magnesio se concentra por evaporación en vacío. En tal caso se obtienen
10 1,5 g del compuesto del título como aceite amarillento.

IR: 2960, 2870, 2720, 1730/cm

3d) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-[(E)-3-oxo-1-octen-6-inil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

A una solución de 190 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50 % en aceite) en 18 ml de DME se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 1,06 g de éster dimetílico de ácido 2-oxo-hept-5-in-fosfónico (DOS + + 2.729.960) en 4 ml de DME y se agita durante 2 horas a 22°C bajo Ar. A continuación se mezcla a -20°C con una solución
15 de 1,25 g del aldehído preparado según el Ejemplo 3c en 10 ml de DME; se agita durante 2 horas a -10°C, se neutraliza con ácido acético, se diluye con éter, se extrae por agitación con solución al 4% de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Después de cromatografía en columna sobre
20 gel de sílice se obtienen con éter/pentano (1 + 1) 1,35 g -

del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 2960, 1732, 1690, 1632, 1245, 975/cm

Ejemplo 4

5 (1S, 5R, 6R, 7R, 3S)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-[(E)-
(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

150 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 3 se agitan durante 16 horas a 25°C con una solución de 200 mg de hidróxido de sodio en 7 ml de metanol y 1,2 ml de agua. A continuación se concentra en vacío, se diluye con 5 ml de salmuera, se acidifica a pH 5 con solución al 10 % de ácido cítrico, se extrae tres veces con cloruro de metileno, el extracto se extrae por agitación una vez con salmuera, se se ca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Después de filtración sobre un poco de gel de sílice se obtienen con cloroformo/10 % de isopropanol 95 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3640, 3440, 2960, 1710, 978/cm

Ejemplo 5

20 (1S, 5R, 6R, 7R, 3R)-7-acetoxi-6-[(1E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

A una solución de 900 mg de (1S, 5R, 6R, 7R, 3R)-7-acetoxi-6-[(1E)-7-metil-3-oxo-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano en 28 ml de metanol y 11 ml de tetrahidrofurano se agregan a -40°C en porciones 25 460 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a

-40°C. A continuación se mezcla cuidadosamente con 1 ml de ácido acético glacial, se concentra en vacío, se mezcla con cloruro de metileno, el extracto orgánico se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras separar por cromatografía sobre gel de sílice se obtienen con éter/pentano (1 + 1) 270 mg del correspondiente compuesto de configuración y 293 mg del compuesto del título en forma de aceite transparente

IR: 3640, 3450, 2960, 1732, 977/cm

El material de partida para el antedicho compuesto del título se prepara del siguiente modo:

5a) (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-[(1E)-7-metil-3-oxo-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

3,1 g del aldehído preparado según el Ejemplo 1e y 4,2 g de (6-metil-2-oxo-5-hepteniliden)-trifenilfosforano (DOS 2.635.985.3) son disueltos en 80 ml de benceno absoluto y agitados bajo argón a la temperatura ambiente durante 7 horas. A continuación la solución de reacción es concentrada hasta sequedad en el evaporador rotatorio y el residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Con éter/pentano (1+1) se obtienen 2,9 g del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 2960, 1732, 1690, 1630. 1245, 976/cm

Ejemplo 6

1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-[(1E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadienil]-2-oxabicyclo [3.3.0]octano

220 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 5
5 se agitan durante 16 horas a 25°C con una solución de 300 mg de hidróxido de sodio en 10 ml de metanol y 1,6 ml de agua. A continuación se concentra en vacío, se diluye con 5 ml de salmuera, se acidifica a pH 5 con solución al 10 % de ácido cítrico, se extrae tres veces con cloruro de metileno, el
10 extracto se extrae por agitación una vez con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras filtración sobre gel de sílice se obtiene con cloroformo/10 % de isopropanol 150 mg del compuesto del título en forma de aceite

15 IR: 3620, 3450, 2960, 1712, 978/cm

Ejemplo 7

(1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-[(1E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo [3.3.0]octano.

20 A una solución de 470 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-[(1E)-7-metil-3-oxo-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo [3.3.0]octano en 14 ml de metanol y 4 ml de tetrahidrofurano se agregan a -40°C en porciones 230 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a
25 -40°C. A continuación se mezcla con 0,6 ml de ácido acético glacial, se concentra en vacío, se mezcla con cloruro de me

tileno, el extracto orgánico se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras separación por cromatografía sobre gel de sílice se obtienen con éter/pentano (1 + 1) 120 mg del correspondiente compuesto de configuración β y 160 mg del compuesto del título como aceite incoloro.

IR: 3640, 3460, 2960, 1730, 978/cm

El material de partida para el anterior compuesto del título es preparado del siguiente modo:

7a) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-[(1E)-7-metil-3-oxo-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

Por analogía al Ejemplo 5a, a partir de 1,58 g del aldehído preparado según el Ejemplo 3c y 2,1 g de (6-metil-2-oxo-5-hepteniliden)-trifenilfosforano, se obtienen 1,4 g del compuesto del título en forma de aceite.

Ejemplo 8

(1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-[(1E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadienil]-2-oxabicyclo[3.3.0]octano

Por analogía al Ejemplo 6, a partir de 140 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 7 se obtienen 83 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3620, 3450, 2960, 1712, 978/cm

25 Ejemplo 9

(1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-[(E)-(3RS)-3-hidroxi-3-metil-1-

octen-6-inil-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo -
3.3.0octano.

A una solución de 3 g de la cetona preparada según el Ejemplo 1f en 120 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden a -60°C 10 ml de una solución etérea de bromuro de metilmagnesio (preparada a partir de 0,05 moles de magnesio), se agita durante 30 minutos, a continuación se vierte en 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio, se agita durante 10 minutos a 20°C, se extrae cuatro veces cada vez con 150 ml de éter, el extracto orgánico se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se obtienen con éter/pentano (8 + 2) 2,6 g del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3450, 2960, 1732, 975/cm

Ejemplo 10

(1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-/(E)-(3RS)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-6-inil-2-oxabicyclo3.3.0octano.

Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 410 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 9 se obtienen 305 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 3450, 2960, 1710, 978/cm

Ejemplo 11

(1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-/(E)-(3RS)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-6-inil-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo -

3.3.07-octano.

Por analogía al Ejemplo 9, a partir de la cetona preparada según el Ejemplo 3d se obtienen 0,68 g del compuesto del título en forma de aceite.

5 IR: 3600, 3440, 2960, 2940, 1732, 976/cm

Ejemplo 12

(1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-/(E)-
(3RS)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-6-inil/2-oxabicyclo/3.3.0/
octano.

10 Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 380 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 11 se obtienen 288 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3450, 2960, 1710, 976/cm

Ejemplo 13

15 (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-/(1E)-(3RS)-3,7-dimetil-3-hidro
xi-1,6-octadienil/3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo
3.3.07octano.

20 Por analogía al Ejemplo 9, a partir de 0,8 g de la cetona preparada según el Ejemplo 5a se obtienen 0,6 g del compuesto del título en forma de aceite.

Ejemplo 14

(1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-/(1E)-(3RS)
-3,7-dimetil-3-hidroxi-1,6-octadienil/2-oxabicyclo/3.3.0/
octano.

25 Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 320 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 se obtienen 245 mg

del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3440, 2965, 1710, 978/cm

Ejemplo 15

5 (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-/(1E)-(3RS)-3,7-dimetil-3-hi-
droxi-1,6-octadienil-7-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabi-
ciclo/3.3.0/octano

Por analogía al Ejemplo 9, a partir de 0,6 g de -
la cetona preparada según el Ejemplo 7a se obtienen 0,46 g
del compuesto del título en forma de aceite.

10 Ejemplo 16

(1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butyl)-7-hidroxi-6-/(1E)-
(3RS)-3,7-dimetil-3-hidroxi-1,6-octadienil-7-2-oxabicciclo/3.
3.0/octano

15 Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 0,4 g del
compuesto preparado según el Ejemplo 15 se obtienen 0,3 g -
del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3620, 3450, 2965, 1710, 978/cm

Ejemplo 17

20 (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-/(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-
1-octen-6-inil-7-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicciclo -
/3.3.0/octano

25 A una solución de 440 mg de la cetona preparada -
según el Ejemplo 17a en 14ml de metanol y 5 ml de tetrahi-
drofurano se añaden a -40°C en porciones 220 mg de borohi-
druro de sodio y se agita durante 45 minutos a -40°C.

A continuación se mezcla cuidadosamente con 1 ml

de ácido acético glacial, se concentra en vacío, se mezcla el residuo con cloruro de metileno, el extracto orgánico se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad y se concentra por evaporación en vacío. Después de cromatografiar el residuo sobre gel de sílice se obtienen con éter/pentano (6 + 4) 140 mg del correspondiente compuesto con configuración α y 155 mg del compuesto del título como aceite incoloro.

IR (CHCl_3): 3600, 3450, 2960, 1732, 976/cm

10 El material de partida para el anterior compuesto del título es preparado del siguiente modo:

17a) (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6- \langle (E) \rangle -(4RS)-4-metil-3-oxo-1-octen-6-inil-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo \langle 3.3.0 \rangle octano.

15 A una suspensión de 192 mg de hidruro de sodio - (suspensión al 50 % en aceite) en 20 ml de DME se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 1,05 g de éster dimetílico de ácido 3-metil-2-oxo-hept-5-in-fosfónico (DOS 2.729.960) en 4 ml de DME y se agita durante 2 ho-
20 ras a 23°C bajo argón. A continuación se mezcla a -20°C con una solución de 1,24 g del aldehido preparado según el Ejem-
plo 1e en 12 ml de DME, se agita durante 1,5 horas a -10°C, se neutraliza con ácido acético, se diluye con éter, se agi-
25 ta con solución al 4 % de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evapo-
ración en vacío. Tras purificar mediante cromatografía en -

columna sobre gel de sílice se obtienen con éter/pentano --
(1 + 1) 1,31 g del compuesto del título en forma de aceite.
IR: 2960, 1730, 1690, 1630, 1245, 976/cm

Ejemplo 18

5 (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-/(E)- --
(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil-2-oxabicyclo/3.
3.0/octano.

Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 140 mg del
compuesto preparado según el Ejemplo 17 se obtienen 85 mg -
10 del compuesto del título en forma de aceite incoloro.
IR: 3600, 3450, 2960, 1712, 978/cm

Ejemplo 19

(1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-/(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-me-
til-1-octen-6-inil-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabici-
15 clo/3.3.0/octano.

A una solución de 800 mg de la cetona preparada -
según el Ejemplo 19a en 24 ml de metanol y 10 ml de THF se
agregan a -40°C, en porciones, 420 mg de borohidruro de so-
dio y se agita durante 1 hora a - 40°C. A continuación se -
20 mezcla cuidadosamente con 1 ml de ácido acético glacial, se
concentra en vacío, se mezcla el residuo con cloruro de me-
tileno, el extracto orgánico se extrae por agitación con so-
lución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a -
neutralidad y se concentra por evaporación en vacío. Tras -
25 cromatografiar el residuo se obtienen con éter/pentano (1+1)
230 mg del correspondiente alcohol con configuración (S) y -

260 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3650, 3450, 2960, 1730, 978/cm

19a) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6- \sphericalangle (E)-(4RS)-4-metil-3-oxo-1-octen-6-inil-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo

5 3.3.0octano.

Por analogía al Ejemplo 17a, a partir de 0,55 g - de éster dimetílico de ácido 3-metil-2-oxo-hept-5-in-fosf6-nico y 0,6 g del aldehido preparado según el Ejemplo 3e se obtienen 0,68 g del compuesto del título en forma de aceite.

10 Ejemplo 20

(1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butyl)-7-hidroxi-6- \sphericalangle (E)- (3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil-2-oxabicyclo3.3.0octano.

15 Por analogía con el Ejemplo 2, a partir de 180 g del compuesto preparado según el Ejemplo 19 se obtienen 110 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 3430, 2960, 1712, 976/cm

Ejemplo 21

20 (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6- \sphericalangle (1E)-(3S,4RS)-4,7-dimetil-3-hidroxi-1,6-octadienil-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo3.3.0octano

25 A una solución de 440 mg de la cetona preparada según el Ejemplo 21a en 14 ml de metanol y 5 ml de THF se agregan a -40°C en porciones 230 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a -40°C. A continuación se mezcla cuidadosamente con 0,6 ml de ácido acético glacial se concentra -

en vacío, se mezcla con cloruro de metileno, el extracto orgánico se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras separar por cromatografía sobre gel de sílice se obtiene con éter/pentano (1 + 1) 140 mg del correspondiente compuesto con configuración β y 145 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3450, 2960, 1732, 978/cm

El material de partida para el anterior compuesto del título se prepara del siguiente modo:

21a) (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-[(1E)-4RS)-4,7-dimetil-3-oxo-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

A una suspensión de 100 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50 % en aceite) en 8 ml de dimetoxietano se añade gota a gota a 23°C una solución de 550 mg de éster dimetílico de ácido 2-oxo-3,6-dimetil-hept-5-en-fosfónico en 3 ml de DME y se agita durante 2 horas a 23°C bajo argón. A continuación se mezcla a -20°C con una solución de 620 mg de aldehído preparado según el Ejemplo 1e en 6 ml de DME, se agita durante 1,5 horas a -10°C, se neutraliza con ácido acético, se diluye con éter, se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice se

obtienen con éter/pentano (4+6) 590 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 2960, 1730, 1690, 1630, 1245, 976/cm

El fosfonato necesario para el Ejemplo 21a es preparado del siguiente modo:

21b) Ester dimetílico de ácido (2-oxo-3,6-dimetil-hept-5-enfosfónico.

A una suspensión de 4,5 g de hidruro de sodio (suspensión al 50 % en aceite) en 160 ml de THF absoluto se añade de gota a gota a 24°C una solución de 17 g de éster dimetílico de ácido 2-oxo-butilfosfónico en 60 ml de THF, se agita durante 1,5 horas y a continuación se añaden gota a gota a 24°C 83 ml de una solución 1,24 molar de butil-litio en hexano y se agita durante 20 minutos. A esta mezcla se añade gota a gota a continuación a 0°C una solución de 15,5 g de 4-bromo-2-metil-2-butano en 40 ml de THF absoluto, se agita durante 1 hora, se neutraliza con ácido clorhídrico 3n y se concentra en vacío. Se mezcla con 50 ml de salmuera, se extrae tres veces cada vez con 100 ml de cloruro de metileno, el extracto orgánico se agita dos veces cada vez con 50 ml de salmuera, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Después de destilación del residuo en tubo con bulbos a 0,5 Torr y 150°C se obtienen 13,5 g del compuesto del título en forma de líquido incoloro.

IR: 3000, 2960, 2915, 2863, 1720, 1260, 1040/cm

Ejemplo 22

(1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-[(1E)-
(3S,4RS)-4,7-dimetil-3-hidroxi-1,6-octadienil]-2-oxabicciclo
[3.3.0]octano.

Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 210 mg del
5 compuesto preparado según el Ejemplo 21 se obtienen 160 mg
del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3640, 3450, 2960, 1710, 978/cm

Ejemplo 23

(1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-[(1E)-(3S,4RS)-4,7-dimetil-3-hi-
10 droxi-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabi-
ciclo [3.3.0]octano

A una solución de 780 mg de la cetona preparada se
gún el Ejemplo 23a en 24 ml de metanol y 8 ml de THF se --
agregan a -40°C en porciones 420 mg de borohidruro de sodio
15 y se agita durante 1 hora a -40°C. A continuación se mezcla
con 1 ml de ácido acético glacial, se concentra en vacío, -
el residuo se mezcla con cloruro de metileno, el extracto -
orgánico se extrae por agitación con solución al 4 % de bi-
carbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad, se seca
20 con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en -
vacío. Después de cromatografiar el residuo sobre gel de sí
lice se obtienen con éter/pentano (1+1) 260 mg del corres-
pondiente alcohol con configuración y 255 mg del compuesto
del título en forma de aceite.

25 IR: 3600, 2960, 1732, 1245, 976/cm

El material de partida para el anterior compuesto del titu-

lo es preparado del siguiente modo:

23a) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6- \angle (1E)-(4RS)-4,7-dimetil-3-oxo-1,6-octadienil $\overline{7}$ -3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo $\overline{3.3.0}$ octano.

5 Por analogía al Ejemplo 21a, a partir de 1,1 g de éster dimetílico de ácido 2-oxo-3,6-dimetil-hept-5-en fosfónico y 1,25 g del aldehído preparado según el Ejemplo 3e se obtienen 1,28 g del compuesto del título en forma de aceite.

Ejemplo 24

10 (1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butyl)-7-hidroxi-6- \angle (1E)-(3S,4RS)-4,7-dimetil-3-hidroxi-1,6-octadienil $\overline{7}$ -2-oxabicyclo $\overline{3.3.0}$ octano

15 Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 290 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 23 se obtienen 190 mg del compuesto del título en forma de aceite.

Ejemplo 25

(1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6- \angle (E)-(3R)-4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octen-6-inil $\overline{7}$ -3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo $\overline{3.3.0}$ octano

20 A una solución de 410 mg de la cetona preparada según el Ejemplo 25a en 14 ml de metanol y 5 ml de THF se agregan a -40°C 220 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a -40°C. Se mezcla con 1 ml de ácido acético glacial, se concentra en vacío, el residuo se mezcla con cloruro de metileno, el extracto orgánico se agita con solución
25 al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutrali-

dad y se concentra por evaporación en vacío. Después de -
cromatografiar el residuo sobre gel de sílice se obtienen con
éter/pentano (6+4) 123 mg del correspondiente alcohol con con-
figuración β y 140 mg del compuesto del título en forma de
5 aceite.

IR: 3640, 3450, 2965, 1732, 978/cm

El material de partida para el anterior compuesto
del título es preparado del siguiente modo:

25a) (1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6-[(E)-4,4-dimetil-3-oxo-1-
10 octen-6-inil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.
0]octano.

A una suspensión de 192 mg de hidruro de sodio -
(suspensión al 50 % en aceite) en 20 ml de DME absoluto se
añade gota a gota a 23°C una solución de 1,1 g de éster di-
15 metílico de ácido 3,3-dimetil-2-oxo-hept-5-in-fosfónico - -
(DOS 2.729.960) en 4 ml de DME y se agita durante 2 horas a
23°C bajo argón. A continuación se mezcla a -20°C con una -
solución de 1,24 g del aldehido preparado según el Ejemplo
le en 12 ml de DME, se agita durante 1,5 horas a -10°C, se
20 neutraliza con ácido acético, se diluye con éter, se extrae
por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio y
con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra
por evaporación en vacío, Después de purificar por cromato-
grafía en columna sobre gel de sílice se obtienen con éter/
25 pentano (1 + 1) 1,28 g del compuesto del título en forma de
aceite incoloro.

Ejemplo 26

(1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4^ocarboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-/(E)-(3R)-4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octen-6-inil/2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

5 Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 180 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 25 se obtienen 120 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3450, 2960, 1710, 976/cm

Ejemplo 27

10 (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-/(E)-(3R)-4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octen-6-inil/3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano

A una solución de 380 mg de la cetona preparada según el Ejemplo 27a en 13 ml de metanol y 4 ml de THF se añaden a -40°C 210 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a -40°C. Se mezcla con 1 ml de ácido acético glacial, se concentra en vacío, el residuo se mezcla con cloruro de metileno, el extracto orgánico se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad y se concentra por evaporación en vacío. Después de separar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice se obtiene con éter/pentano (6 + 4) 143 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3450, 2965, 1730, 976/cm

25 El material de partida para el anterior compuesto del título es preparado del siguiente modo:

27a) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6- \angle (E)-(4,4-dimetil-3-oxo-1-octen-6-inil)-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo \angle 3.3.0 \angle octano.

5 Por analogía al Ejemplo 25a, a partir de 0,6 g de éster dimetílico de ácido 3,3-dimetil-2-oxo-hept-5-in-fosfónico y 0,55 g del aldehído preparado según el Ejemplo 3e se obtienen 0,59 g del compuesto del título en forma de aceite.

Ejemplo 28

10 (1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6- \angle (E)-(3R)-4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octen-6-inil)-2-oxabicyclo \angle 3.3.0 \angle octano.

Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 160 mg del compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 27 se obtienen 105 mg del compuesto del título en forma de aceite.

15 IR: 3610, 3450, 2965, 1710, 978/cm

Ejemplo 29

(1S,5R,6R,7R,3R)-7-acetoxi-6- \angle (E)-(3R)-3-hidroxi-4,4,7-trimetil-1,6-octadienil)-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo \angle 3.3.0 \angle octano.

20 A una solución de 400 mg de la cetona preparada según el Ejemplo 29a en 14 ml de metanol y 4 ml de THF se agregan a -40°C 230 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a -40°C. Se mezcla con 1 ml de ácido acético glacial, se concentra en vacío, se mezcla con cloruro de metileno, se extrae por agitación con solución al 4 % de bicarbonato de sodio, se lava con agua a neutralidad, se seca

25

sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras separar por cromatografía sobre gel de sílice se obtienen con éster/pentano (6+4) 154 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

5 El material de partida para el anterior compuesto del título es preparado del siguiente modo:

29a) $(1S,5R,6R,7R,3R)$ -7-acetoxi-6- $\langle(1E)$ -3-oxo-4,4,7-trimetil-1,6-octadienil \rangle -3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabicyclo $\langle 3.3.0 \rangle$ octano.

10 1,6 g del aldehido preparado según el Ejemplo 1e y 2,3 g de $(3,3,6$ -trimetil-2-oxo-5-hepteniliden)-trifenilfosforano (DOS 2.635.985.3) en 40 ml de benceno absoluto se agitan durante 16 horas a la temperatura ambiente bajo argón. A continuación la solución de reacción es concentrada por -
15 evaporación y el residuo es purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Con éster/pentano (1+1) se obtienen 0,8 g del compuesto del título en forma de aceite.

Ejemplo 30

20 $(1S,5R,6R,7R,3R)$ -3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6- $\langle(1E)$ - $(3R)$ -3-hidroxi-4,4,7-trimetil-1,6-octadienil \rangle -2-oxabicyclo $\langle 3.3.0 \rangle$ octano.

Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 130 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 29 se obtienen 82 mg -
25 del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3400, 2965, 1710, 978/cm

Ejemplo 31

(1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-[(1E)-(3R)-3-hidroxi-4,4,7-tri-
metil-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabi-
ciclo[3.3.0]octano.

5 A una solución de 395 mg de la cetona preparada -
según el Ejemplo 31a en 14 ml de metanol y 4 ml de THF se -
agregan a -40°C 230 mg de borohidruro de sodio y se agita -
durante 1 hora a -40°C. Se mezcla con 1 ml de ácido acético
glacial, se concentra en vacío, se mezcla con cloruro de me
10 tileno, se agita con solución al 4 % de bicarbonato de sodio,
se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de -
magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras sepa
rar por cromatografía en columna sobre gel de sílice se ob
tienen con éter/pentano (6+4) 133 mg del compuesto del títu
15 lo en forma de aceite.

El material de partida para el antedicho compues-
to del título es preparado del siguiente modo:

31a) (1S,5R,6R,7R,3S)-7-acetoxi-6-[(1E)-3-oxo-4,4,7-trime-
til-1,6-octadienil]-3-(4-metoxicarbonil-1-butil)-2-oxabici-
20 clo[3.3.0]octano.

Por analogía al Ejemplo 29a, a partir de 1,4 g -
del aldehído preparado según el Ejemplo 3e se obtienen 0,62
g del compuesto del título en forma de aceite.

Ejemplo 32

25 (1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-[(1E)-
(3R)-3-hidroxi-4,4,7-trimetil-1,6-octadienil]-2-oxabicciclo

3.3.0octano.

Por analogía al Ejemplo 2, a partir de 140 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 31 se obtienen 90 mg del compuesto del título en forma de aceite.

5 IR: 3640, 3400, 2965, 1710, 978/cm

Ejemplo 33

(1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-7-hidroxi-3-(4-metilsulfonilcarbamoil-1-butyl)-2-oxabicyclo

3.3.0octano.

10 400 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butyl)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-2-oxabicyclo3.3.0octano (véase Ejemplo 2) disueltos en 1 ml de piridina y 0,5 ml de anhídrido de ácido acético y 100 mg de 4-dimetilaminopiridina se deja reposar durante la noche a la

15 temperatura ambiente, a continuación se mezcla con 0,2 ml de agua, se deja reposar durante otras 2 horas, se diluye con 50 ml de agua y se extrae varias veces con cloruro de metileno, el extracto se extrae por agitación sucesivamente con ácido sulfúrico diluido y con salmuera, se seca sobre

20 sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. El diacetato así obtenido es secado durante 1 hora en vacío a 0,01 Torr y 40°C, a continuación es disuelto en 25 ml de tetrahidrofurano seco y es mezclado con 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se añaden gota a gota 160 mg de metanosulfonilisocianato disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano

25 y se agita durante 6 horas a 20°C. Después de neutralización

con ácido acético se concentra por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en 50 ml de cloruro de metileno, se extrae por agitación con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío.

Para la separación del grupo protector se agita el residuo durante 16 horas a 20°C con una solución de 400 mg de hidróxido de sodio en 12 ml de metanol y 2 ml de agua. A continuación se concentra en vacío, se diluye con 15 ml de salmuera, se acidifica a pH 5 con solución al 10 % de ácido cítrico, se extrae varias veces con cloruro de metileno, el extracto se extrae por agitación con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras cromatografiar el residuo sobre 10 g de gel de sílice con cloroformo/10 % de isopropanol se obtienen 185 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3380, 2945, 1720, 976/cm

Ejemplo 34

(1S,5R,6R,7R,3S)-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-7-hidroxi-3-(4-metilsulfonilcarbamoil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

A partir de 340 mg de (1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butyl)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-2-oxabicyclo[3.3.0]octano se obtienen 90 mg del compuesto del título, si se procede de acuerdo con el Ejemplo 33.

IR: 3600, 3385, 2945, 1718, 976/cm

Ejemplo 35

(1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadien-1-il]-7-hidroxi-3-(4-metilsulfonilcarbamoil-1-butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

5 Si se procede según el Ejemplo 33, a partir de 400 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadienil]-2-oxabicyclo[3.3.0]octano (véase Ejemplo 6) se obtienen 210 mg del compuesto del título en forma de aceite.

10 IR: 3600, 3390, 2955, 1718, 978/cm

Ejemplo 36

(1S,5R,6R,7R,3S)-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadien-1-il]-7-hidroxi-3-(4-metilsulfonilcarbamoil-1-butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

15 Si se procede según el Ejemplo 33, a partir de 300 mg de (1S,5R,6R,7R,3S)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-7-[(1E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadienil]-2-oxabicyclo[3.3.0]octano (véase Ejemplo 8) se obtienen 155 mg del compuesto del título en forma de aceite.

20 IR: 3610, 3485, 2955, 1720, 978/cm

Ejemplo 37

(1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-7-hidroxi-3-(4-metilsulfonilcarbamoil-1-butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

25 Si se procede según el Ejemplo 33, a partir de -
300 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butil)-7-hidroxi-

6- \langle (E) \rangle -(3R)-4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octen-6-inil \rangle -2-oxabici-
clo \langle 3.3.0 \rangle octano (véase Ejemplo 26) se obtienen 180 mg del
compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3480, 2955, 1718, 976/cm

5 Si se procede de acuerdo con el Ejemplo 33, a par-
tir de los ácidos carboxílicos descritos en los Ejemplos 10,
12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 30 y 32, por reacción con -
metanosulfonilisocianato, se obtienen los siguientes compues-
tos metilsulfonilcarbamoílicos.

10 Ejemplo 38

(1S,5R,6R,7R,3R)-6- \langle (E) \rangle -(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil \rangle -7-hi-
droxi-3-(4-isopropilsulfonilcarbamoil-1-butil)-2-oxabici-
clo \langle 3.3.0 \rangle octano.

Una solución de 500 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-
15 carboxi-1-butil)-7-hidroxi-6- \langle (E) \rangle -(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-
inil \rangle -2-oxabici-clo \langle 3.3.0 \rangle octano (véase Ejemplo 2), 100 mg -
de 4-dimetilaminopiridina y 0,5 ml de anhídrido de ácido -
acético en 1 ml de piridina se deja reposar a la temperatu-
ra ambiente durante 4 horas, se mezcla con 0,2 ml de agua,
20 se agita durante 2 horas, se diluye con 50 ml de salmuera y
se extrae varias veces con cloruro de metileno. El extracto
es agitado con ácido sulfúrico diluido y con salmuera, es -
secado sobre sulfato de magnesio y concentrado por evapora-
ción en vacío. El residuo secado (durante 1 hora a 40°C y -
25 0,01 Torr) es disuelto en 25 ml de tetrahidrofurano seco y
la solución es mezclada sucesivamente con 1,5 ml de trieti-

- lamina y con una solución de 250 mg de isopropilsulfoniliso
cianato en 15 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 6 ho
ras a 20°C, se neutraliza con ácido acético y el disolvente
se evapora en vacío. El residuo es disuelto con 100 ml de -
5 cloruro de metileno, la solución es agitada con solución sa
turada de bicarbonato de sodio y salmuera, es secada sobre
sulfato de magnesio y concentrada por evaporación en vacío.

Para la separación de los grupos protectores de -
acetato se agita el residuo durante 16 horas a 20°C con una
10 solución de 450 mg de hidróxido de sodio en 14 ml de metanol
y 2 ml de agua. A continuación se concentra en vacío, se di
luye con 20 ml de salmuera, se acidifica a pH 5 con solu -
ción al 10 % de ácido cítrico, se extrae varias veces con -
cloruro de metileno, el extracto se extrae por agitación -
15 con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concen
tra por evaporación en vacío. Tras cromatografiar sobre 10
g de gel de sílice se obtienen con cloroformo/10 % de isopro
panol 280 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3385, 2960, 1720, 976/cm

20 Ejemplo 39

(1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadien-
1-il]-7-hidroxi-3-(4-isopropilsulfonilcarbamoil-1-butyl)-2-
oxabicyclo[3.3.0]octano

Si se procede de acuerdo con el Ejemplo 38, a par
25 tir de 300 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butyl)-7-
hidroxi-6-[(1E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadienil]-2-

oxabicyclo[3.3.0]octano (véase Ejemplo 6) se obtienen 145 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3485, 1715, 978/cm

Ejemplo 40

5 (1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3RS)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-6-inil]-7-hidroxi-3-(4-isopropilsulfonilcarbamoil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano

Si se procede de acuerdo con el Ejemplo 38, a partir de 300 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butyl)-7-hidroxi-6-[(E)-(3RS)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-6-inil]-2-oxabicyclo[3.3.0]octano se obtienen 180 mg del compuesto del título en forma de aceite.

10 IR: 3610, 3485, 1718, 978/cm

Ejemplo 41

15 (1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]-7-hidroxi-3-(4-isopropilsulfonilcarbamoil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

Si se procede de acuerdo con el Ejemplo 38, a partir de 400 mg de (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-carboxi-1-butyl)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]-2-oxabicyclo[3.3.0]octano (véase Ejemplo 18) se obtienen 230 mg del compuesto del título en forma de aceite.

20 IR: 3600, 3485, 2950, 1715, 976/cm

Ejemplo 42

25 (1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3S,4RS)-4,7-dimetil-3-hidroxi-1,6-octadien-1-il]-7-hidroxi-3-(4-isopropilsulfonilcarbamoil-1-

butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano

Por analogía al Ejemplo 38, a partir de 210 mg -
del ácido carboxílico preparado según el Ejemplo 22 se ob-
tienen 95 mg del compuesto del título en forma de aceite.

5 IR: 3600, 3480, 2955, 1718, 976/cm

Ejemplo 43

(1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octen-
6-yl]-7-hidroxi-3-(4-isopropilsulfonilcarbamoil-1-butyl)-
2-oxabicyclo[3.3.0]octano

10 Por analogía al Ejemplo 38, a partir de 400 mg -
del ácido carboxílico preparado según el Ejemplo 26 se ob-
tienen 225 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3480, 2950, 1715, 976/cm

Ejemplo 44

15 (1S,5R,6R,7R,3R)-6-[(E)-(3R)-3-hidroxi-4,4,7-trimetil-1,6-
octadien-1-yl]-7-hidroxi-3-(4-isopropilsulfonilcarbamoil-1-
butil)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

20 Por analogía al Ejemplo 38, a partir de 400 mg del
ácido carboxílico preparado según el Ejemplo 30 se obtienen
205 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3480, 2950, 1718, 978/cm

25 Si se procede de acuerdo con el Ejemplo 38 con uti-
lización de los ácidos carboxílicos preparados según los -
Ejemplos 4, 8, 12, 14, 16, 20, 24, 28, y 32, se obtienen -
los correspondientes compuestos isopropilsulfonilcarbamoili-
cos.

Ejemplo 45

(1S, 5R, 6R, 7R, 3R)-3-(4-acetilcarbamoyl-1-butyl)-6- Δ (E)-(3S)-
3-hidroxi-1-octen-6-inil-7-hidroxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octa-
no.

5 400 mg de (1S, 5R, 6R, 7R, 3R)-3-(4-carboxi-1-butyl)-
7-hidroxi-6- Δ (E)-(3S)-3-hidroxi-1-octen-6-inil-2-oxabici-
clo[3.3.0]octano, 100 mg de 4-dimetilaminopiridina, 0,5 ml -
de anhídrido de ácido acético y 1 ml de piridina se agita -
durante 16 horas a 20°C, se mezcla con 0,2 ml de agua, se agi-
10 ta durante otras 2 horas, se diluye con 50 ml de agua y se
extrae varias veces con cloruro de metileno, el extracto se
extrae por agitación sucesivamente con ácido sulfúrico di-
luído y con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se
concentra por evaporación en vacío. El residuo secado (du-
15 rante 1 hora a 40°C y 0,01 Torr) se disuelve en 15 ml de -
acetonitrilo y se añade gota a gota a 0°C una solución de -
150 mg de acetilisocianato en 10 ml de acetonitrilo. Se si-
gue agitando durante 2 horas más a 20°C, se concentra en va-
cío, se acidifica a pH 5 con ácido sulfúrico diluído, se -
20 extrae varias veces con éter y el extracto se lava con sal-
muera a neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se
concentra por evaporación en vacío.

Para la separación de los grupos protectores de ace-
tato se agita el residuo durante 5 horas a 20°C con una so-
25 lución de 200 mg de hidróxido de sodio en 10 ml de metanol
y 1 ml de agua. A continuación se concentra en vacío, se di-

luye con 20 ml de salmuera, se extrae varias veces con cloro
ro de metileno, se seca sobre sulfato de magnesio y se con-
centra por evaporación en vacío. El residuo es purificado
por cromatografía sobre 15 g de gel de sílice. Con cloroformo
5 mo/1-10 % de isopropanol se obtienen 295 mg del compuesto del
título en forma de aceite.

IR: 3600, 3400, 2945, 1705, 976/cm

Ejemplo 46

10 (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-acetilcarbamoil-1-butil)-6-/(E)-(3S)-
3-hidroxi-7-metil-1,6-octadien-1-il/7-7-hidroxi-2-oxabicciclo
/3.3.0/octano.

Por analogía al Ejemplo 45, a partir de 200 mg del
ácido carboxílico preparado según el Ejemplo 6 se obtienen
120 mg del compuesto del título en forma de aceite.

15 IR: 3600, 3380, 2950, 1710, 978/cm

Ejemplo 47

(1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-acetilcarbamoil-1-butil)-6-/(E)-(3S,
4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil/7-2-oxabicciclo/3.3.0/
octano.

20 Por analogía al Ejemplo 45, a partir de 200 mg -
del ácido carboxílico preparado según el Ejemplo 18 se ob-
tienen 135 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3400, 2945, 1708, 978/cm

Ejemplo 48

25 (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-acetilcarbamoil-1-butil)-6-/(E)-(3S,
4RS)-4,7-dimetil-3-hidroxi-1,6-octadien-1-il/7-7-hidroxi-2-

oxabicyclo[3.3.0]octano.

Por analogía al Ejemplo 45, a partir de 200 mg del ácido carboxílico preparado según el Ejemplo 22 se obtienen 133 mg del compuesto del título en forma de aceite.

5 IR: 3600, 3400, 2955, 1710, 978/cm

Ejemplo 49

(1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-acetilcarbamoil-1-butyl)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimetil-3-hidroxi-1-octen-6-inil]-7-hidroxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

10 Por analogía al Ejemplo 45, a partir de 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 26 se obtienen 120 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3400, 2955, 1708, 976/cm

Ejemplo 50

15 (1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-acetilcarbamoil-1-butyl)-6-[(E)-(3R)-3-hidroxi-4,4,7-trimetil-1,6-octadien-1-il]-7-hidroxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

20 Por analogía al Ejemplo 45, a partir de 200 mg del ácido carboxílico preparado según el Ejemplo 30 se obtienen 130 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3400, 2950, 1710, 976/cm

25 Si se procede de acuerdo con el Ejemplo 45, también los ácidos carboxílicos preparados de acuerdo con los Ejemplos 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 28 y 32 son transformados en los compuestos acetilcarbamoílicos.

Ejemplo 51

(1S,5R,6R,7R,3R)-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-7-hidroxi-6-
/(E)-(3R)-3-hidroxi-4,4,7-trimetil-1,6-octadien-1-il/2-oxa-
biciclo/3.3.0/octano.

Una solución de 100 mg del ácido carboxílico prepa-
5 rado de acuerdo con el Ejemplo 30 en 10 ml de cloruro de me-
tileno se mezclan gota a gota a 0°C con una solución etérea
de diazometano hasta que permanezca la coloración amarilla.
Después de 5 minutos se concentra por evaporación en vacío
y el residuo se filtra con cloruro de metileno/ 2 % de iso-
10 propanol sobre gel de sílice. Se obtienen 95 mg del compues-
to del título en forma de aceite.

IR: 3600, 3420, 2955, 1735, 978/cm

De manera análoga pueden transformarse en los és-
teres metílicos todos los otros ácidos carboxílicos descri-
15 tos en los Ejemplos precedentes

Ejemplo 52

Sal de tris-(hidroximetil)-aminometano de (1S,5R,6R,7R,3R)-
3-(4-carboxi-1-butyl)-7-hidroxi-6-/(E)-(3S)-3-hidroxi-1-oc-
ten-6-inil/2-oxabícciclo/3.3.0/octano.

20 A una solución de 100 mg de ácido carboxílico pre-
parado según el Ejemplo 2 en 15 ml de acetonitrilo se agre-
gan a 80°C con agitación 0,05 ml de una solución de tris-
(hidroximetil)-aminometano (preparación: se disuelven 82,25 g
de la base en 150 ml de agua) y se deja reposar a la tempe-
25 ratura ambiente durante 16 horas. Se filtra, se lava el re-
siduo con 5 ml de acetonitrilo, se seca en vacío y se obtie

nen 80 mg del compuesto del título como polvo blanco.

De manera análoga se pueden transformar en sus sales de tris-(hidroximetil)-aminometano todos los otros ácidos carboxílicos descritos en los Ejemplos precedentes.

5 Ejemplo 53

(1S,5R,6R,7R,3R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadien-1-il]-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano.

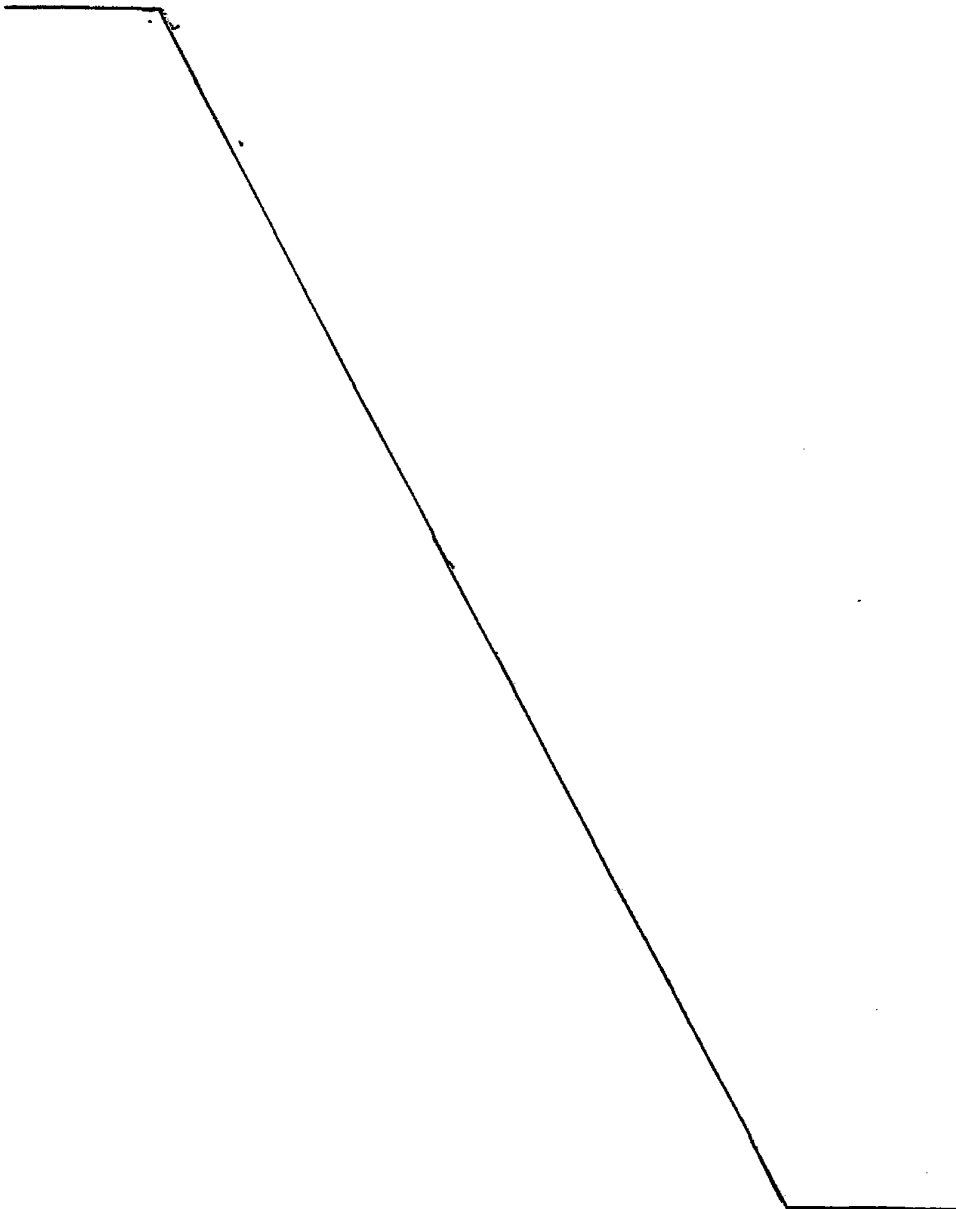
(producto polar) y

10 (1S,5R,6R,7R,3S)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S)-3-hidroxi-7-metil-1,6-octadien-1-il]-3-(4-metoxicarbonil-1-butyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octano

(producto no polar).

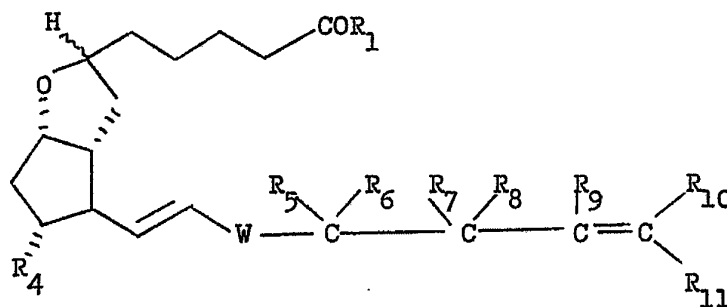
Una solución de 480 mg de éster metílico de ácido
15 (5Z,13E)-(9S,11R,15S)-9,11,15-trihidroxi-19-metil-5,13,18-prostatrienoico (preparado de acuerdo con la DOS 2.635.985) y 530 mg de acetato de mercurio divalente en 20 ml de tetrahidrofurano es agitada durante 48 horas a 25°C con 200 mg - de carbonato de calcio pulverizado, se mezcla luego sucesivamente a 0°C con 8 ml de lejía de sosa 1 n y con una solución
20 de 200 mg de borohidruro de sodio en 8 ml de lejía de sosa 1n, se agita durante 10 minutos y se vierte sobre 100 ml de tampón de citrato (pH 4) y se extrae 3 veces cada vez con - 50 ml de cloruro de metileno. El extracto es agitado con solución de bicarbonato de sodio y salmuera, es secado sobre
25 sulfato de magnesio y concentrado por evaporación en vacío.

El residuo manifiesta en el cromatograma en capa delgada en el sistema éter/dioxano (9 + 1) dos manchas no polares frente al material de partida. Para la purificación se cromatografía sobre gel de sílice con utilización de un gradiente de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 100 mg del isómero no polar y 210 mg del isómero polar, ambos en forma de aceite (IR (isómero polar): 3600, 3450, 2955, 1735, 978/cm.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados prostanoicos de la fórmula general I

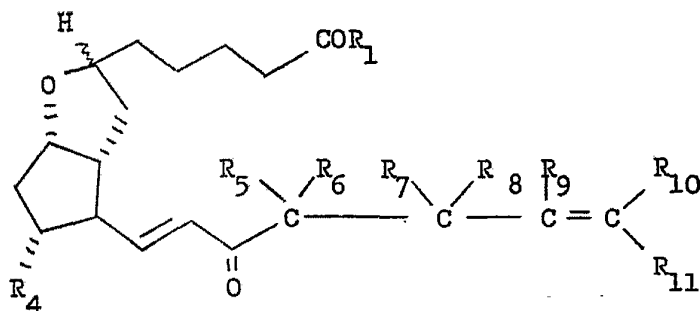


I

5 en donde R_1 representa el radical OR_2 , pudiendo significar R_2 hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, arilo o un radical heterocíclico, o el radical NHR_3 en que R_3 tiene el significado de un radical de ácido y W significa un grupo hidroximetileno libre o funcionalmente modificado o un grupo $\begin{matrix} OH \\ | \\ -C- \\ | \\ OH \end{matrix}$ libre o funcionalmente modificado, pudiendo el grupo OH estar

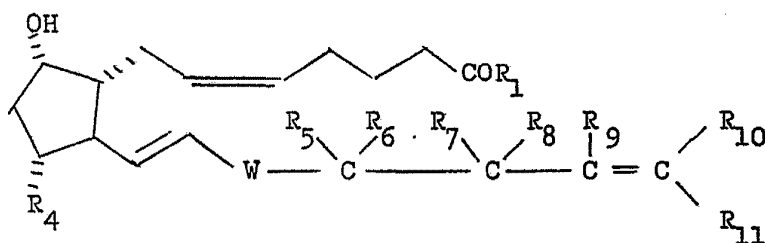
10 en posición α ó β ; R_4 representa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado, $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y R_{11} significan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, R_9 y R_{10} significan en común un enlace -

15 directo y, en el caso de que R_{11} represente un grupo alcoholo, R_{10} significa cloro y, caso de que R_2 represente hidrógeno, sus sales con bases fisiológicamente compatibles, caracterizado porque, un compuesto de la fórmula general II



II

en donde $R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y R_{11} tienen los -
 significados arriba indicados, eventualmente después de ha-
 ber protegido grupos hidroxilo libres presentes, a) se redu-
 5 cen, o b) se hacen reaccionar con $CH_3-Mg-Br$ o con CH_3-Li , o
 c) un compuesto de la fórmula general IV



IV

en donde $R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y W tienen los
 significados arriba indicados, se hace reaccionar con una -
 10 sal de mercurio divalente de un ácido carboxílico orgánico y -
 con un agente reductor, y los productos del procedimiento -
 obtenidos según a), b) ó c) eventualmente a continuación en
 cualquier orden de sucesión se desdoblán en los epímeros, -
 se ponen en libertad grupos hidroxilo protegidos y/o se este-
 15 rifican o se eterifican grupos hidroxilo libres, se saponifi-
 ca un grupo carboxi esterificado, o se esterifica un grupo

carboxi, se hace reaccionar un grupo carboxi con compuestos de la fórmula general III



en donde R_3 tienen los significados arriba indicados, o un grupo carboxi se transforma en una sal con una base fisiológicamente compatible.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PROSTANOICOS"

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de sesenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 JUL. 1978

