

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	477172	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	25 ENE. 1979	

Réf. 79/P-2-CE 395

PATENTE DE INVENCION

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

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
19616 A/78	26 Enero 1978	Italia
31073 A/78	21 Diciembre 1978	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/461K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 9-DEOXI-9A-METILEN ISOSTEROS DE PGI₂"

71 SOLICITANTE (S)

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via Carlo Imbonati 24 - 20159 MILAN (Italia)

76 INVENTOR (ES)	William Fava
Carmelo Gandolfi	Franco Faustini
Carlo Passarotti	Roberto Ceserani
Angelo Fumagalli	

73 TITULAR (ES)

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

72 REPRESENTANTE

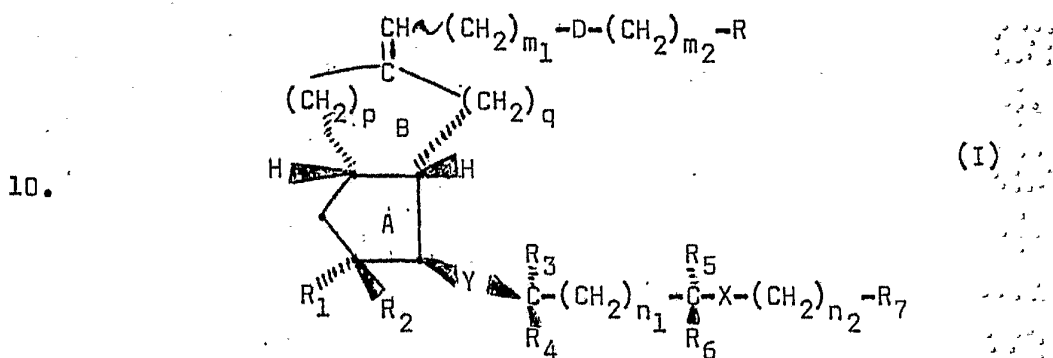
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 9-deoxi-9a-metilen-isósteres de PGI₂.

5. Los compuestos cubiertos por este invento tienen la fórmula general (I) siguiente



en donde

15. R se elige del grupo a) un grupo carboxílico libre o esterificado; b) $-C(OR')_3$, en donde cada grupo R' es, independientemente, C₁-C₆alquilo o fenilo; c) $-CH_2-R''$, en donde R'' es hidroxilo o C₂-C₇alco-xilo;
20. d) $-CON \begin{matrix} R_a \\ R_b \end{matrix}$, en donde R_a y R_b se eligen, independientemente del grupo hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alcanoilo y fenilo; e) $-C \equiv N$; f) un radical $-C \begin{matrix} \diagup N-N \\ \diagdown NH-N \end{matrix}$; g) $-CHO$; h) un radical
25. $-CH \begin{matrix} \diagup X'R'_a \\ \diagdown X'R'_b \end{matrix}$ en donde cada X' es independiente-mente -O- o -S- y los grupos R'_a y R'_b, iguales o distintos, son C₁-C₆alquilo o forman, conjun-tamente, una cadena alquilénica de C₂-C₆ lineal o

ramificada;

O se elige del grupo: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-\text{OH}$, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ (cis),

$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ (trans), $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $>\text{C}=\text{O}$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, y

5. $\text{N}-\text{R}_6$, en donde R_6 puede ser hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_2-C_6 alcanoilo;

uno de R_1 y R_2 e, independientemente, uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_{10} alquénilo,

C_2-C_{10} alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 alquilo y

10. el otro es hidrógeno, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxilo o aril- C_1-C_6 alcoxilo, o

R_1 y R_2 e, independientemente R_3 y R_4 forman conjuntamente un grupo oxo;

R_5 y R_6 cada uno e iguales o distintos, pueden ser 15. hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo o halógeno, o

R_5 , R_6 y el átomo de carbono al que están enlazados

forman un radical $\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}_2 \\ \diagup \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$

Y se elige del grupo: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}-\text{C}-$,

20. $\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ (trans), $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{Z} \end{array}$ (cis) en donde Z es

hidrógeno o halógeno, $-\text{NH}-\text{CO}-$ y $-\text{NH}-\text{CH}_2-$;

X se elige del grupo: $(-\text{CH}_2)_{m_3}$ en donde m es cero

o 1 $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ (cis) $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ (trans), $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y

25. $\text{N}-\text{R}_6$ teniendo R_6 el significado antes indicado;

m_1 , m_2 , n_1 y n_2 , iguales o distintos, pueden ser cero o un número entero comprendido entre 0 y 12 de modo que la suma m_1+m_2 y n_1+n_2 sea inferior o

igual a 15;

p y q son, independientemente, cero o un número entero comprendido entre 1 y 3 de modo que la suma $p + q$ sea un número entero de 1 a 6;

5. R_7 se elige del grupo: a') hidrógeno; b') C_1-C_4 -alquilo; c') un radical cicloalifático, insubstituido o substituido por uno o mas C_1-C_6 -alquilo o C_1-C_6 -alcoxilo; d') un grupo arílico, insubstituido o substituido por uno o mas de los siguientes: halógeno, halo- C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo, fenilo; e') un anillo heterocíclico saturado o insaturado, insubstituido o substituido por uno o mas de los siguientes: halógeno, halo- C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo, fenilo, C_1-C_6 -alquilo.
- 10.
- 15.

Este invento cubre también lactonas derivadas de compuestos de la fórmula (I), así como las sales aceptables en farmacia o veterinaria, antípodos ópticos, e isómeros y diastereoisómeros geométricos de compuestos de la fórmula (I), mas sus mezclas.

20.

25. En esta exposición una línea de trazos ('') se refiere a substituyentes en un anillo en la configuración alfa, o sea, por debajo del plano del anillo, a substituyentes en un sistema biciclo $[(p+q+1).3.0]$ alcano (constituido por anillos condensados A y B) en la configuración endon, y a substituyentes en una cadena en la configuración S. Una línea en forma de cuña, hace referencia, por otra parte, a un substituyente de anillo en la configuración beta, o sea sobre el plano del anillo, a un substituyente biciclo $[(p+q+1)3,0]$

alcano en la configuración exo, y a un sustituyente de cadena lateral en la configuración R. Una línea sinuosa (\sim) indica un sustituyente de estereoquímica indefinida: los sustituyentes de anillo pueden ser alfa o beta, los sustituyentes bicicloalcano pueden ser endo o exo, y los sustituyentes de cadena lateral pueden ser R o S.

5.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados aquí descritos tienen una unión cis entre los anillos condensados A y B; los átomos de hidrógeno enlazados al sistema bicíclico en la unión se encuentran ambos fuera del ángulo diedro formado por los anillos en la configuración natural.

10.

La cadena lateral en el anillo ciclopentánico A (la cadena omega) es trans con respecto al anillo B y exo con respecto al sistema bicíclico.

15.

En los compuestos cubiertos por este invento existen dos posibles isómeros geométricos que surgen de la configuración del doble enlace exocíclico al anillo B, dependiendo de si la cadena enlazada a este doble enlace (cadena alfa) está en el mismo lateral o en el lateral opuesto de la cadena en el anillo ciclopentánico A (cadena omega): en el primer caso el doble enlace exocíclico se define como cis; en el segundo caso se define trans. En ambas fórmulas (I) y las fórmulas que siguen el símbolo \sim significa que ambos isómeros geométricos están cubiertos por este invento, tanto por separado como en mezcla.

20.

25.

La anotación anterior se refiere a compuestos naturales. Sin embargo, los enantiómeros cubiertos por este invento muestran estereoquímica en todos los puntos asimé-

tricos que es el opuesto al que se encuentra en los compuestos naturales. Son por tanto una fiel imagen de éstos, y sus nombres incluyen el prefijo "ent" para indicar, precisamente, que las mezclas d,l contienen cantidades equimolares de los compuestos naturales y los enantiómeros correspondientes.

5.

Los grupos de alquilo, alquenilo, alquini-
lo, alcoxilo y alcanoiloxilo pueden ser lineales o ramifica-
dos insustituídos o sustituidos por uno o más de los si-
guientes: halógeno: C₁-C₆-alcoxilo y arilo, fenilo en parti-
cular:

10.

R es, de preferencia, un grupo carboxíli-
co libre o esterificado o su sal derivada.

15.

Un grupo de C₁-C₆-alquilo es, de preferen-
cia, metilo, etilo o propilo.

Un grupo C₂-C₇-aciloxilo es, de preferen-
cia, C₂-C₆-alcanoiloxilo, por ejemplo, acetoxilo, propioni-
loxilo o benciloxilo.

20.

Un grupo de C₂-C₆-alcanoilo es, de prefe-
rencia, acetilo o propionilo.

Un radical de C₂-C₆-alquilenos es, de pre-
ferencia, etileno o propileno.

Un grupo de C₁-C₆-alcoxilo es, de prefe-
rencia, metoxilo, etoxilo o propoxilo.

25.

Un grupo de aril-C₁-C₆-alquilo es, de
preferencia, bencilo.

Un grupo de aril-C₁-C₆-alcoxilo es, de
preferencia, benciloxilo.

Un grupo de C₂-C₁₀-alquenilo es, de pre-

ferencia, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_8$; en donde R_8 tiene el significado antes indicado, pero es, de preferencia, un grupo de vinilo.

5.

Un grupo de C_2-C_{10} -alquino es, de preferencia, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_8$, en donde R_8 tiene el significado antes indicado; pero es, de preferencia; un grupo de etinilo.

Un grupo de halo- C_1-C_6 -alquilo es, de preferencia, trihalo- C_1-C_6 -alquilo, particularmente trifluorometilo.

10.

Cuando Z es halógeno se prefiere el cloro o el bromo.

R_5 y R_6 se eligen de preferencia independientemente entre hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo y flúor.

Cuando R_7 es C_1-C_4 -alquilo se prefiere el metilo.

15.

Cuando R_7 es arilo se prefiere el fenilo, alfa-naftilo o beta-naftilo.

20.

Cuando R_7 es un radical cicloalifático éste puede ser mono- bi- o tri-cíclico. De ser monocíclico se prefiere C_3-C_9 -cicloalquilo o cicloalqueno, como ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo. Cuando es bicíclico se prefiere el norbornilo. Cuando es tricíclico se prefiere el adamantilo.

25.

Cuando R_7 es un radical cicloalifático se prefiere un grupo monocicloalifático tal como se ha definido anteriormente.

Cuando R_7 es un anillo heterocíclico éste puede ser mono- o bicíclico, conteniendo como heteroátomo por lo menos uno de N, S y O. Sin embargo, el heteroci-

clo es de preferencia monocíclico tal como se ha definido anteriormente, particularmente tetrahydrofurilo, tetrahydro-tienilo, tetrahidropiraniolo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo.

5.

Cuando R es un grupo carboxílico esterificado se prefiere $-COOR_g$, en donde R_g es un radical C_1-C_{12} -alquilo, particularmente metilo, etilo, propilo, heptilo o C_2-C_{12} -alquenilo, alilo en particular.

10.

De preferencia m_1 , m_2 , n_1 y n_2 son, independientemente, cero; 1 2 o 3.

Las sales aceptables en farmacia o veterinaria de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse con ácidos y bases inorgánicos y orgánicos.

15.

Los ácidos inorgánicos aceptables en farmacia o veterinaria incluyen, clorhídrico, bromhídrico y sulfurico; mientras que los ácidos orgánicos incluyen cítrico, fumárico, tartárico, málico, maleico, metansulfónico y etansulfónico. Las bases inorgánicas aceptables pueden

20.

ser los hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, zinc y aluminio. Las bases orgánicas aceptables pueden ser aminas como metilamina, dietilamina, trimetilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, dicitclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, alfa-feniletilamina, beta-feniletilamina, etilendiamina, dietilentriamina, y otras aminas alifáticas, aromáticas y heterocíclicas similares como piperidina, morfolina, pirrolidina, piperacina, así como derivados sustituidos como

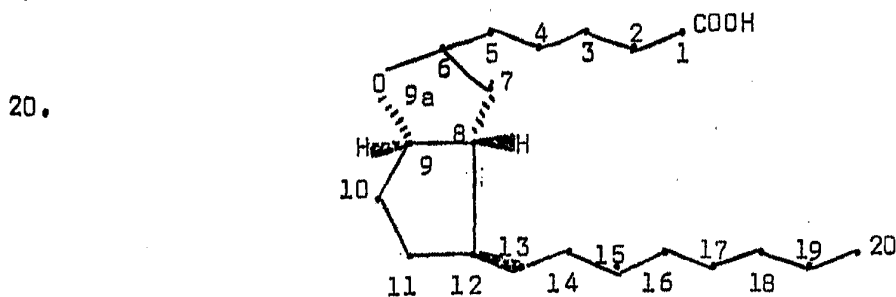
25.

Las bases orgánicas aceptables pueden ser aminas como metilamina, dietilamina, trimetilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, dicitclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, alfa-feniletilamina, beta-feniletilamina, etilendiamina, dietilentriamina, y otras aminas alifáticas, aromáticas y heterocíclicas similares como piperidina, morfolina, pirrolidina, piperacina, así como derivados sustituidos como

- 1-metilpiperidina, 4-etilmorfolina, 1-isopropilpirrolidina, 2-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperacina, 2-metilpiperidina, derivados hidrófilicos como mono-, di- y tri-etanolamina, 2-amino-2-butanol, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propandiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, tris-(hidroximetil)-aminometano, N-feniletanolamina, N-(p-terciamilfenil) dietanolamina, efedrina, procaina y alfa y beta aminoácidos como lisina y arginina.

- De conformidad con este invento las sales preferidas son compuestos de la fórmula (I) en donde R es $-\text{COOR}_D$, en donde R_D es un catión aceptable en farmacia o veterinaria derivado de una de las bases antes indicadas.

- En esta exposición los compuestos cubiertos por el invento se referirán como derivados de biciclo [(p q 1). 3,0]alcano o, de preferencia, como derivados de un compuesto con 20 átomos de carbono, el ácido prostaciclanoico, con la fórmula siguiente:



- 25.
- en donde la posición del átomo de oxígeno se denomina la posición 9a.

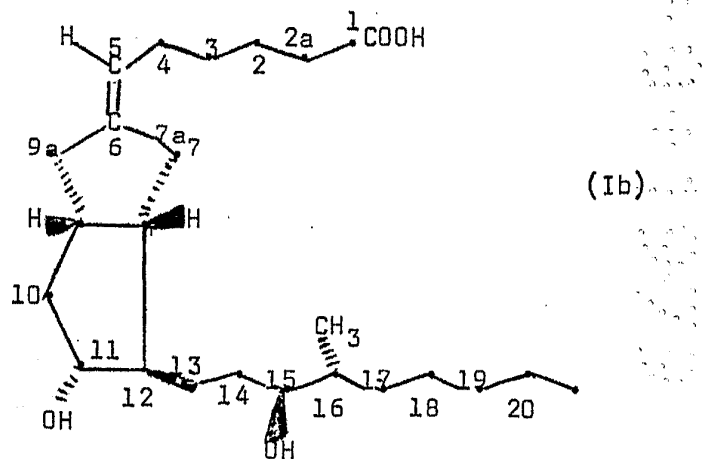
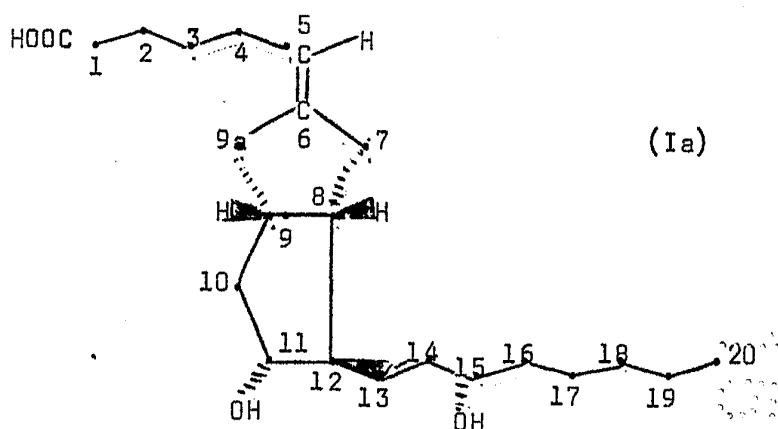
Por consiguiente es un compuesto de la fórmula (I) en donde $p=q=1$ es un derivado biciclo [3,3,0]-

- octilo o, de preferencia, un derivado de un ácido 9a-deoxi-9a-metilen-prostaciclanoico, ya que un grupo metilénico ha tomado el lugar del heteroátomo en la posición 9a del ácido prostaciclanoico. Un compuesto de la fórmula (I) en donde
5. $p=2$ y $q=1$ es un derivado biciclo [4,3,0]nonilo o, de preferencia, un derivado de ácido 9a-deoxi-9a, 9b-dimetilen-prostaciclanoico, ya que 2 grupos metilénicos han sustituido el heteroátomo en la posición 9a del ácido prostaciclanoico. De modo análogo, un compuesto de la fórmula (I)
10. en donde $p=3$ y $q=1$ es un derivado biciclo [5,3,0]dodecilo o, de preferencia, un derivado de ácido 9a-deoxi-9a, 9b, 9a-trimetilen-prostaciclanoico.

- Los derivados de ácido prostaciclanoicos análogos en donde $q=2$ o $q=3$ se denominan "7a-homo" o "7a, 7b-dihomo", respectivamente, mientras que los compuestos de la fórmula (I) con p o q igual a cero se denominan "9a-nor-metileno" o "7-nor-metileno", respectivamente.
- 15.

- La misma anotación (homo, dihomo, nor, dinor, etc.) se utiliza para indicar el alargamiento (la primera) o el acortamiento (las últimas) de las cadenas alfa y omega por uno, dos o mas átomos de carbono, con respecto al número de átomos de carbono en el ácido prostaciclanoico.
- 20.

- Como ejemplos de esta nomenclatura se citan de forma completa los dos compuestos (Ia) y (Ib) siguientes:
- 25.



(Ia): ácido 7-endo-hidroxi-6-exo-(3''S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octil-3(5')-pent-5'-trans-enoico; o ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilenprostacilan-5,13-dienoico;

(Ib): ácido 8-endo-hidroxi-7-exo-(3''R-hidroxi-4'S-metil-non-1'-il)biciclo[4,3,0]nonil-3(6')-hex-6'-cis-enoico; o ácido 5c-11alfa,15R-dihidroxi-16S,20-dimetil-9a-deoxi-9a-metilen-7a,2a-dihomoprostacicl-5-enoico.

De conformidad con este invento los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde R es un grupo carboxílico libre o salificado; R₇ es un al-

- quilo de C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente, un monoheterociclo saturado (de preferencia tetrahidrofurilo o tetrahidrotienilo) o un radical monocicloalquílico de C₅-C₇ y los otros sustituyentes tienen el significado antes indicado.
- 5.

Los compuestos que siguen son los particularmente preferidos de conformidad con este invento:

- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5,13-dienoico,
10. ácido 5c,13t-11alfa,15R-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5,13-dienoico;
- 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5-enoico, y su epímero 15R;
- ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5-en-13-inoico y su epímero 15R;
15. un derivado 16S-metílico de los ácidos antes citados;
- un derivado 20-metílico de los ácidos antes citados;
- ácido 5c,13t-4-oxo-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5,13-dienoico;
20. 5c,13t-4S,11alfa-15S-trihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5,13-dienoico-1,4-gamma-lactona y su epímero 4R;
- sal sódico de 5c,13t-4S,11alfa,15S-trihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5,13-dienoico, y su epímero 4R;
- 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicl-a-5,13-dienoico;
25. 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17-fenil-18,19,20-trinor-prostacicl-a-5,13-dienoico;
- 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17(2')-tetrahidrofuril-18,19,20-trinor-prostacicl-a-5,13-dienoico;

- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16-
-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicla-
-5,13-dienoico,
- 5c,13t-11alfa,15(S)-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16-metil-
16-butoxi-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico;
5. ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16R-
-fluoro-prostacicla-5-en-13-inoico;
- ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-
-prostacicla-5,13-dienoico;
10. 5t,13t-11alfa,15R-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prosta-
cicla-5,13-dienoico;
- ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prosta-
cicla-5-enoico y su epímero 15R;
- 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5-en-
13-inoico, y su epímero 15R;
15. un derivado 16S-metílico de los ácidos antes citados;
- un derivado 20-metílico de los ácidos antes citados;
- ácido 5t,13t-4-oxo-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-me-
tilen-prostacicla-5,13-dienoico;
20. ácido 5t,13t,4S,11alfa,15S-trihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-
-prostacicla-5,13-dienoico-1,4-gamma-lactona y su epímero 4R;
- sal sódica de ácido 5t,13t-4S,11alfa,15S-trihidroxi-9a-deo-
xi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico, y su epímero 4R;
- ácido 5t,13t-11alfa-,5S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17-;
-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico;
25. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17-
-fenil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5t-13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17
(2')-tetrahidrofuxil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-die-

- noico;
- ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16-m-
-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicl-a-5,13-
-dienoico;
5. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16-
-metil-16-butoxi-18,19,20-trinor-prostacicl-a-5,13-dienoico;
- ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16R-fluoro-
-prostacicl-a-5-en-13-inoico;
10. ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-
-prostacicl-a-5,13-dienoico;
- 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-20-metil-
-13,14-didehidro-prostacicl-a-5-en-13-inoico;
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-7-nor-metilen-
-prostacicl-a-5,13-dienoico;
15. ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-7-nor-metilen-
17-fenil-18,19,20-trinor-prostacicl-a-5,13-dienoico;
- ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-7-nor-metilen-16S-
-fluoro-13,14-didehidro-prostacicl-a-5-en-13-inoico y su isóme-
ro 16R-fluoro;
20. ácido 5c,13t,11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-
-prostacicl-a-5,13-dienoico;
- ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-pros-
taicl-a-5-en-13-inoico;
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-
-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicl-a-5,13-dienoico;
25. ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
metilen-prostacicl-a-5,13-dienoico;
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
metilen-15-metil-prostacicl-a-5,13-dienoico;

- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-16S-metil-prostacicla-5,13-dienoico y su isómero 16R-metílico;
5. ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacicla-5-en-13-inoico;
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b,7a-homo-trimetilen-2-nor-prostacicla-5,13-dienoico;
10. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-20-metil-13,14-didehidro-prostacicla-5-en-13-inoico;
- ácido 57,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-7-nor-metilen-prostacicla-5,13-dienoico;
15. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-7-nor-metilen-17-fenil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-7-nor-metilen-16S-fluoro-13,14-didehidro-prostacicla-5-en-13-inoico y su isómero 16R-fluoro;
20. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-prostacicla-5-en-13-inoico;
25. ácido 57,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-

-dimetilen-15-metil-prostacicla-5,13-dienoico;
ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
metilen-16S-metil-prostacicla-5,13-dienoico y
su isómero 16R-metílico;

5. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-
-dimetilen-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicla-5,13-
-dienoico;

ácido 5t-11alfa,15S-dihidro-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-
-prostacicla-5-en-13-inoico;

10. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b,7a-homo-
-trimetilen-2-nor-prostacicla-5,13-dienoico;

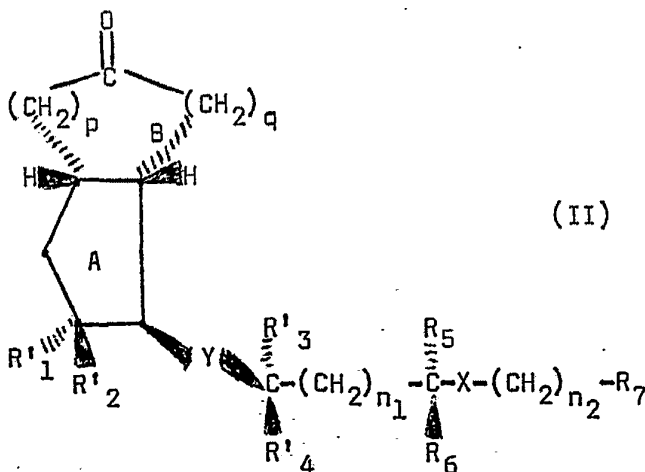
así como los 11-deoxi-derivados, los 11-epímeros, los 15-R-
-hidroxi-isómeros y todos los enantiómeros de los compuestos
antes indicados, junto con sus sales aceptables en farmacia
y veterinaria.

15.

Los compuestos cubiertos con este invento
se preparan con el procedimiento siguiente:

1) alquilación del compuesto (II)

20.



25.

en donde

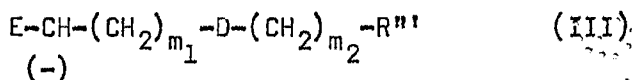
p, q, Y, n₁, n₂, X, R₅, R₆ y R₇ tienen el significado

antes indicado,

5. uno de R'₁ y R'₂ e, independientemente, uno de R'₃ y R'₄ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₂C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo, fenilo o aril-C₁-C₆-alquilo y el otro es hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxilo, arilo-C₁-C₆-alcoxilo o un grupo protector enlazado al sistema bicíclico o la cadena lateral a través de un enlace etéreo, o

10. R'₁ y R'₂ e, independientemente, R'₃ y R'₄ forman, conjuntamente, un grupo protector para la función cetónica,

con un compuesto de la fórmula (III)



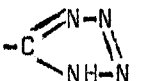
15. en donde

D, m₁ y m₂ tienen el significado antes indicado;

E es un grupo (C₆H₅)₃P- o un grupo (R_eO)₂P(O)- en donde cada R_e puede ser, independientemente, C₁-C₆-alquilo o fenilo;

20. R''' se elige de: a") un grupo carboxílico, libre, esterificado o en forma de su sal; b") -C(OR')₃, en donde R' tiene el significado antes indicado); c") -CH₂-R^{IV}, en donde R^{IV} es C₂-C₇-aciloxilo o un grupo protector en-

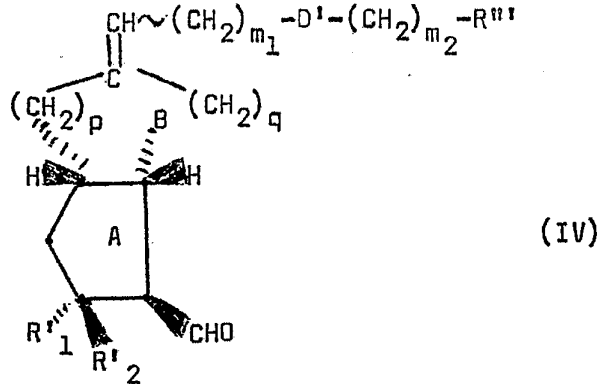
25. lazado a -CH₂- a través de un enlace etéreo; d") -CON₂^{R_a}_{R_b}, en donde R_a y R_b tienen el significado antes indicado;

e") -C≡N; f") un radical  ;

gⁱⁱ) un radical $-\text{CH} \begin{cases} \text{X}^i \text{R}^i_a \\ \text{X}^i \text{R}^i_b \end{cases}$ en donde Xⁱ, Rⁱ_a y Rⁱ_b tienen el significado antes indicado,

seguido, si se deséa, de la separación de cualquier grupo protector presente:

5. 2) alquilación de un compuesto de la fórmula (IV)



en donde

Rⁱⁱ, m₂, m₁, p, q, Rⁱ₁ y Rⁱ₂ tienen el significado antes indicado y

Dⁱ se elige del grupo: aⁱⁱⁱ) -O-; bⁱⁱⁱ) -S-; cⁱⁱⁱ)

$\text{N}-\text{R}_c$ donde R_c tiene el significado antes indi-

cado, dⁱⁱⁱ) -CH=CH (cis) eⁱⁱⁱ) -CH=CH (trans); fⁱⁱⁱ)

-C≡C-; gⁱⁱⁱ) un radical $\text{C} \begin{cases} \text{X}^i \text{R}^i_a \\ \text{X}^i \text{R}^i_b \end{cases}$ donde Xⁱ, Rⁱ_a y

Rⁱ_b tienen el significado antes indicado; hⁱⁱⁱ)

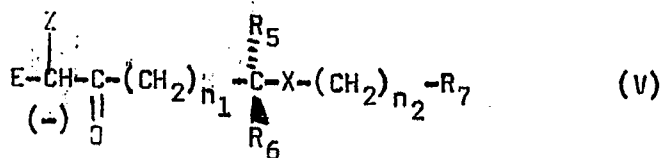
un grupo $\text{CH}=\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ donde Rⁱ tiene el signifi-

cado antes indicado; lⁱⁱⁱ) -CH₂-; o Dⁱ, Rⁱⁱ y

$-(\text{CH}_2)_{m_2}-$ forman un grupo $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_{m_2}-$
O - O=O

donde m₂ tiene el significado antes indicado,

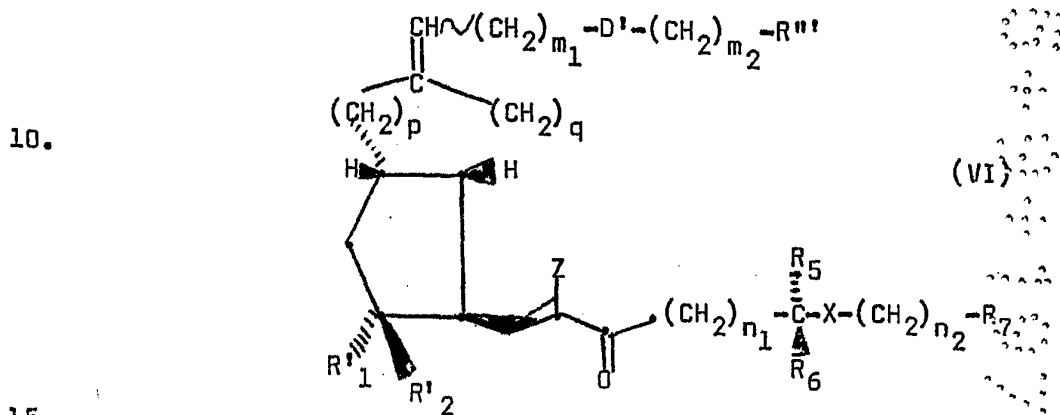
con un compuesto de la fórmula (V)



en donde

5. E, Z, n_1 , R_5 , R_6 , X, n_2 y R_7 tienen el significado antes indicado,

para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI)



en donde R''' , m_2 , D' , m_1 , p , q , R'_1 , R'_2 , Z , n_1 , R_5 , R_6 , X, n_2 y R_7 tienen el significado antes indicado

y, si se desea, pueden separarse los grupos protectores en un compuesto de la fórmula (VI) para proporcionar un compues-

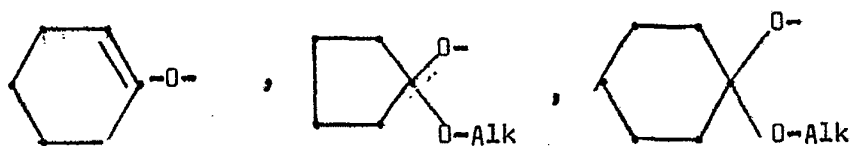
20. to de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y R_3 y R_4 juntos forman un grupo oxo y/o, si se desea, puede reducirse un compuesto de la fórmula (VI) en donde Z es hidrógeno o uno de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans), Z es hidrógeno, y R_3 y R_4 juntos forman un grupo oxo para proporcionar, después de la
25. separación de los grupos protectores, un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R_3 y R_4 forman conjuntamente, un grupo oxo y/o, si se desea, adición nucleofílica al carbonílico libre en la cadena omega de un compuesto

- con la fórmula (VI) o uno de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y R_3 y R_4 , conjuntamente, forman un grupo oxo, ofrece, con la separación de cualquier grupo protector, un compuesto de fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y uno de R_3 y R_4 es hidroxilo, mientras que el otro es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo, C_2-C_{10} -alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo y, si se desea, puede prepararse el derivado estereo a partir de un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, uno de R_3 y R_4 es hidroxilo, mientras que el otro es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo, C_2-C_{10} -alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo, y cualquier otro grupo hidroxílico presente está protegido tal como se ha descrito anteriormente, para proporcionar, después de separar cualquier grupo protector, un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y uno de R_3 y R_4 es C_1-C_6 -alcoxilo o aril- C_1-C_6 -alcoxilo mientras que el otro es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo, C_2-C_{10} -alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo y/o, si se desea, puede deshidrohalogenarse un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans), Z es halógeno uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo, C_2-C_{10} -alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo mientras que el otro es hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxilo o aril- C_1-C_6 -alcoxilo, o R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo, y cualquier grupo hidroxilo, oxo o carboxilo presente se encuentra libre o en forma protegido, para propor-

- cionar, después de la separación de cualquier grupo protector, un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-C\equiv C-$ y uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alqueni-
lo, C_2-C_{10} -alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo mientras
5. que el otro es hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxilo o aril- C_1-C_6 -al-
coxilo o R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo, y/o,
si se desea, puede prepararse la lactona o derivados de sal
de un compuesto de la fórmula (I) y/o, si se desea, puede
prepararse un compuesto libre de la fórmula (I) a partir de
10. su sal y/o, si se desea, puede separarse una mezcla de com-
puestos isoméricos de la fórmula (I) en sus isómeros indi-
viduales.

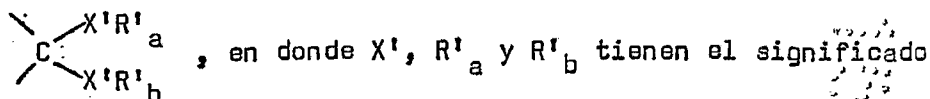
- En los procedimientos antes descritos cuando uno o mas sustituyentes se especifican para un compues-
to los otros son todos tal como se ha definido anteriormen-
te para la fórmula (I).
15.

- Los grupos protectores para las funciones
hidroxílicas son los radicales de éter o éster fácilmente
convertibles en grupos hidroxílicos bajo condiciones sua-
ves, por ejemplo hidrólisis ácida. Los grupos preferidos
incluyen éteres silílicos: por ejemplo éteres de trial-
quilsililo como trimetilo, dimetil-tercibutilo, dimetil-
isopropilo, o dimetiletilsilil-éter, y también los radi-
cales acetálicos y de enol-éter: por ejemplo éter tetrahi-
dropiránílico, éter tetrahydrofuranílico, éter dioxaní-
lico, éter oxantianílico,
20.
25.



en donde Alk es alquilo de C_1-C_6 .

5. Los grupos protectores de cetona son, de preferencia, radicales cetálicos y tiocetálicos: grupos



antes indicado.

10. Las alquilaciones de un compuesto (II) con un compuesto (III) se llevan a cabo de igual modo que las de un compuesto (IV) con un compuesto (V) utilizando por lo menos un exceso equivalente 1,1 molar de (III) (o (V)), por mol de (II) (o (IV)). La reacción puede llevarse a cabo en

15. cualquier disolvente inerte, por ejemplo en un éter lineal o cíclico como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano; en un hidrocarburo alifático o aromático como n-hexano, n-heptano, benceno o tolueno; en un hidrocarburo halogenado como diclorometano o tetracloruro de carbono, así como en mezclas de estos disolventes.
- 20.

- Especialmente cuando E en los compuestos (III) o (V) es $(C_6H_5)_3P^-$, son particularmente útiles sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida y otros disolventes apróticos. El sulfóxido de dimetilo da el carbanión de dimetilsulfinilo mediante reacción con hidruro alcalino que a su vez puede generar carbaniones de la fórmula (III) y (V) a partir de los fosforanos y fosfonatos correspondientes; así pues este disolvente es particularmente preferido ya que los carbaniones (III) y (V) pueden generarse in situ.
- 25.

Para las alquilaciones antes descritas la temperatura reaccional puede oscilar entre el punto de congelación y el punto de ebullición del agua, si bien la temperatura del ambiente es particularmente preferida.

5. La reacción de un compuesto (II) con un compuesto (III) dá una mezcla de isómeros geométricos, por cuanto que el nuevo doble enlace exo iclico formado en la reacción puede ser cis o trans. La reacción entre un compuesto (IV) y un compuesto (V) dá solo uno o ambos de estos isómeros
10. cis y trans, dependiendo de si el compuesto (IV) utilizado fue cis, trans o una mezcla de ambos. En caso deseado los isómeros geométricos individuales pueden separarse mediante cristalización fraccionada de un disolvente apropiado o mediante cromatografía, de capa delgada, columna o líquido-líquido a presión baja, media o elevada. El gel de sílice o el silicato de magnesio puede utilizarse como soporte con un disolvente tal como ciclohexano, n-hexano, benceno, cloruro de metileno, éter etílico, éter isopropílico, acetato de etilo o acetato de metilo en calidad de la fase móvil.
15. Cuando es necesario los grupos protectores etéreos pueden separarse de las funciones hidroxílicas con hidrólisis ácida suave, por ejemplo con ácidos mono- o poli-carboxílico como acético, fórmico, cítrico, oxálico o tartárico en un disolvente como agua, acetona, tetrahidrofurano,
20. dimetoxietano o un alcohol de bajo peso molecular, o con un ácido sulfónico como p-toluensulfónico en un alcohol de bajo peso molecular como etanol o metanol anhidro, o con una resina poliestiren-sulfónica. Por ejemplo se utiliza un ácido policarboxílico 0,1-0,25N (como oxálico o cítrico) con un
- 25.

disolvente de bajo punto de ebullición apropiado miscible en agua y fácilmente separable bajo vacío al final de la reacción.

5. Los residuos de éter silílico pueden separarse selectivamente en presencia de otros grupos protectores con iones F^- en disolventes como tetrahidrofurano y dimetilformamida.

Los grupos protectores de éster pueden separarse siguiendo procedimientos típicos de saponificación.

10. Los grupos protectores cetálicos y tioacetálicos para cetonas se separan, por lo general, cuando son grupos acetálicos o tioacetálicos, con hidrólisis ácida suave tal como se ha descrito anteriormente.

15. Los tiocetales y tioacetales pueden separarse selectivamente en presencia de otros grupos protectores con, por ejemplo, cloruro mercuríco en acetona acuosa o acetonitrilo, o una mezcla de ambos, en presencia de un carbonato alcalinotérreo como el de calcio o magnesio.

20. La reducción opcional de un compuesto (VI) en donde Z es hidrógeno o de un compuesto (I) en donde Y es $-CH=CZ-$ (trans) donde Z es hidrógeno, y R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo para ofrecer, después de la separación de cualquier grupo protector, un compuesto (I) en donde Y es $-CH_2-CH_2-$ y R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo, se lleva a cabo, preferentemente, en amoníaco líquido con o sin un co-solvente (por ejemplo, un alcohol alifático como tercibutanol o un 2- C_1-C_4 -alquilpropan-2-ol, o un éter cíclico como tetrahidrofurano o dioxano), con un exceso de un metal alcalino o alcalinotérreo como litio, sodio, potasio o calcio. Al término de la reacción se utiliza en cali-
- 25.

dad de fuente de protones un ácido débil como cloruro amónico o sulfato o un alcohol alifático como etanol o propanol. La temperatura de la reacción puede oscilar entre -70°C y la del disolvente en reflujo.

5. La adición nucleofílica al grupo carbonílico libre en la cadena omega en un compuesto (VI) o en un compuesto (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo, proporciona un alcohol secundario o terciario, dependiendo del nucleófilo.
10. Un alcohol secundario se prepara, de preferencia, con un borohidruro alcalino o alcalinotérreo (como sodio, litio, calcio o magnesio) o con borohidruro de zinc para proporcionar, después de la separación de cualquier grupo protector, un compuesto (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans), Z tiene el significado antes indicado y uno de R_3 y R_4 es hidrógeno y el otro es hidroxilo. Se utilizan 0,5-6 moles de agente reductor por mol de derivado de carbonilo (VI) o (I), en un disolvente acuoso o anhidro, por ejemplo, un éter lineal o cíclico como éter etílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o dioxano, un hidrocarburo alifático o aromático como n-heptano o benceno, un hidrocarburo halogenado como cloruro de metileno, o un disolvente conteniendo hidroxilo como metilo, etilo o alcohol isopropílico, así como sus mezclas. La temperatura de la reacción puede oscilar entre -40°C y el punto de ebullición del disolvente, pero está comprendida, de preferencia, entre -25°C y $+25^{\circ}\text{C}$.
15. Se prepara un alcohol terciario mediante reacción con un derivado organometálico para proporcionar,
- 20.
- 25.

Se prepara un alcohol terciario mediante reacción con un derivado organometálico para proporcionar,

- después de la separación de cualquier grupo protector, un compuesto (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y uno de R_3 y R_4 es C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenoilo, C_2-C_{10} -alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo, mientras que el otro es hidroxilo. El organometálico puede ser un derivado de magnesio como $\text{R}_{10}\text{MgHal}$ (en donde R_{10} es C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenoilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo y Hal es halógeno, de preferencia, cloro o bromo), un cuprato de litio como R_{10}CuLi (R_{10} tiene el significado antes indicado), un derivado organolítico como R_{10}Li (R_{10} tiene el significado antes indicado), o un acetiluro alcalino o alcalinotérreo $(\text{R}_{11}-\text{C}\equiv\text{C}-)_n \text{M}^{n+}$ (en donde n tiene un valor de 1 o 2, R_{11} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 lineal o ramificado, aril- C_1-C_6 -alquilo, o arilo, particularmente fenilo, y M es un metal alcalino o alcalinotérreo). La reacción entre el compuesto de carbonilo y uno de estos derivados organometálicos se lleva a cabo, de preferencia, con 1,05 moles (o ligeramente superior) de reactivo por mol de compuesto, en un disolvente anhidro: por ejemplo, un disolvente aprótico como sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida, un éter lineal o cíclico como éter etílico, tetrahydrofurano, anisol, dioxano o dimetoxietano, o un hidrocarburo alifático o aromático como n-heptano, n-hexano, benceno o tolueno. La temperatura de la reacción puede oscilar entre aproximadamente -70°C y el punto de ebullición del disolvente, pero está comprendida, de preferencia, entre -60°C y 20°C .

En caso de que sea un alcohol secundario o terciario, el producto de esta adición nucleofílica es una mezcla de los alcoholes S y R epiméricos. Los alcoholes indi-

viduales S () y R () (en donde R₁₂ es hidró-

geno, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo, fe-
nilo o aril-C₁-C₆-alquilo) pueden separarse, según se desee,
utilizando las técnicas de cristalización fraccionada y cro-
matografía antes descritas.

5.

- La preparación óptima de ésteres a partir de estos alcoholes secundarios y terciarios para obtener después de la separación de cualquier grupo protector, compuestos de la fórmula (I) en donde Y es -CH₂-CH₂- o -CH=CZ- (trans), Z tiene el significado antes indicado, y uno de R₃ y R₄ es C₁-C₆-alcoxilo o aril-C₁-C₆-alcoxilo mientras que el otro es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo, fenilo o aril-C₁-C₆-alquilo, puede efectuarse por reacción con un diazoalcano opcionalmente aril-substituido en presencia de un catalizador como ácido fluorobórico o trifluoruro de boro en un disolvente orgánico como diclorometano. Alternativamente puede llevarse a cabo por reacción del grupo hidroxílico (libre o como su sal) con un haluro de alquilo o arilalquilo en presencia de una base como óxido de plata, en un disolvente como sulfoxido de dimetilo o dimetilformamida.
- 10.
- 15.
- 20.

- La deshidrohalogenación opcional de un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es -CH=CZ (trans), Z es halógeno, uno de R₃ u R₄ es hidroxilo, C₁-C₆-alcoxilo o aril-C₁-C₆-alcoxilo mientras que el otro es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo, fenilo, aril-C₁-C₆-alquilo o R₃ y R₄ forman, conjuntamente, un grupo oxo para proporcionar el compuesto (I) correspondiente en donde Y es -C≡C, se efectúa con un agente deshidrohalogenante elegido, de preferencia, entre: CH₃-SO-CH₂, diazabicycloundeceno,
- 25.

diazabicyclononeno, y una amida o alcoholato de metal alcalino. Se utilizan 1-5 moles (de preferencia 1,5-1,8) de agente deshidrohalogenante por mol de compuesto (I), y la reacción se lleva a cabo, de preferencia, en atmósfera libre de oxígeno en un disolvente inerte como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, hexametilfosforamida, un éter lineal o cíclico o un hidrocarburo alifático o aromático como los antes indicados, amoníaco, líquido, o una mezcla de estos disolventes a una temperatura comprendida entre -60°C y el punto de ebullición del agua. En ausencia de amoníaco se prefiere la temperatura del ambiente.

Esta deshidrohalogenación opcional de un compuesto (I); en donde Y es $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans) y Z es halógeno para obtener el derivado correspondiente en donde Y es $-\text{C}=\text{C}$ puede preceder la adición nucleofílica de carbonilo y la preparación sucesiva de éteres del alcohol de producto.

Las reacciones siguientes se llevan a cabo todas ellas utilizando procedimientos corrientes: transformación opcional de un compuesto de la fórmula (I) en otro, preparación opcional de lactona o sal, preparación del compuesto libre (I) de su sal, y separación de isómeros individuales de una mezcla.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), en donde R_3 y R_4 son ambos hidrogeno puede prepararse a partir de un compuesto en donde uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, mientras que el otro es hidroxilo, preparando el tosilato del alcohol, por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de tosilato en presencia de una base, y reduciendo el tosilato con NaBH_4 o $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ en agua, alcohol acuoso o dimetilformamida

o con LiAlH_4 en un disolvente anhidro como éter etílico o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición del disolvente. De modo análogo, un compuesto de la fórmula (I) en donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno puede prepararse a partir de un compuesto en donde uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, mientras que el otro es hidroxilo, y un compuesto (I) en donde D es $-\text{CH}_2-$, puede prepararse a partir de uno en donde D es >CH-OH .

5.

10.

15.

20.

25.

Un compuesto de la fórmula (I), en donde R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo, puede prepararse a partir de un compuesto en donde uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, mientras que el otro es hidroxilo, mediante oxidación selectiva con MnO_2 en exceso activado en un disolvente inerte, de preferencia clorado, como cloruro de metileno o cloroformo a la temperatura del ambiente o, alternativamente, con 1,1-1,2-equivalentes molares de diclorodiciano-benzoquinona en un disolvente inerte como dioxano, benceno o una mezcla a una temperatura comprendida entre 40°C y el punto de ebullición del disolvente.

De modo análogo un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1 y R_2 forman, conjuntamente, un grupo oxo, puede prepararse a partir de un compuesto en donde uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, mientras que el otro es hidroxilo, y un compuesto (I) en donde D es >C=O puede prepararse a partir de uno en donde D es >CH-OH .

Cuando solo debe oxidarse una de las varias funciones de alcohol secundario, las otras deben protegerse tal como se ha descrito anteriormente; los grupos protectores se separan luego al final de la reacción.

5. Un compuesto de la fórmula (I) en donde uno de R_1 y R_2 es C_1-C_6 -alcoxilo o aril- C_1C_6 -alcoxilo puede prepararse a partir de un compuesto en donde uno de R_1 y R_2 es hidroxilo mediante esterificación análoga a la descrita para un compuesto de la fórmula (I) en donde uno de R_3 y R_4 es hidroxilo. Asimismo, cuando solo debe reaccionar una de las diversas funciones de alcohol secundario, las otras deben estar protegidas; luego se separan los grupos protectores al final de la reacción.

10. Un compuesto de la fórmula (I), en donde R es un grupo de éster carboxílico (por ejemplo, un C_1-C_{12} -alcoxicarbonilo) puede prepararse a partir de un compuesto en donde R es un grupo carboxílico libre siguiendo procedimientos corrientes, por ejemplo reacción con un alcohol apropiado, como un alcohol C_1-C_{12} -alifático, en presencia de un catalizador ácido, como ácido p-toluensulfónico, o alternatively, tratamiento con un diazoalcano.

15. La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I), en donde R es un grupo carboxílico esterificado (o sea, un C_1-C_{12} -alcoxicarbonilo), a un compuesto en donde R es un grupo carboxílico libre puede efectuarse utilizando procedimientos de saponificación corrientes: tratamiento con un hidróxido alcalino o alcalinotérreo en agua o alcohol acuoso, seguido de acidificación.

20. La preparación opcional de un compuesto de la fórmula (I) en donde R es $-CH_2-R''$ (R'' =hidroxilo) a partir de un compuesto en donde R es un grupo carboxílico libre o esterificado puede efectuarse mediante reducción del éster con $LiAlH_4$ en éter etílico o tetrahidrofurano en reflujo,

25.

- La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I) en donde R es un grupo carboxílico libre en uno en donde R es $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_a \\ \diagdown \text{R}_b \end{matrix}$ (R_a y R_b tienen el significado antes indicado) puede efectuarse mediante tratamiento con una amina HNR_aR_b en presencia de un agente de condensación; por ejemplo una carbodiimida como dicitolohexilcarbodiimida. Un compuesto de la fórmula (I) en donde R es un éster carboxílico puede convertirse en un compuesto en donde R es $-\text{CON} \begin{matrix} \diagup \text{R}_a \\ \diagdown \text{R}_b \end{matrix}$ mediante tratamiento con una amina HNR_aR_b en un disolvente orgánico apropiado en reflujo durante 2-3 horas.
- 5.
- 10.

- La preparación opcional de un compuesto de la fórmula (I) en donde R es un radical $-\text{C} \begin{matrix} \diagup \text{N}-\text{N} \\ \diagdown \text{NH}-\text{N} \end{matrix}$ a partir de un compuesto en donde R es un grupo carboxílico libre puede efectuarse formando primero el haluro de ácido correspondiente (de preferencia cloro, posiblemente con cloruro de tionilo u oxalilo en dicloroetano o dioxano en reflujo), luego el derivado amídico (por ejemplo con amoníaco). seguido de deshidratación al nitrilo (por ejemplo con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina a 90-100°C) y por último reacción del nitrilo con azida sódica y cloruro amónico en dimetilformamida a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y 100°C. Esta reacción del grupo carboxílico para proporcionar $-\text{CN}$ o $-\text{C} \begin{matrix} \diagup \text{N}-\text{N} \\ \diagdown \text{NH}-\text{N} \end{matrix}$ se lleva a cabo, de preferencia, sobre el material de partida.
- 15.
- 20.

- La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I), en donde R es un grupo carboxílico libre o esterificado en un compuesto en donde R es $-\text{CHO}$ puede efectuarse utilizando procedimientos corrientes, por ejemplo la
- 25.

preparación del cloro correspondiente a partir del ácido o éster y subsiguiente reacción de Rosenmund, tal como se describe en Org. Reactions, 4, 362 (1948).

5. Un compuesto de la fórmula (I) en donde R es $-C(OR')_3$ (R' tiene el significado antes indicado) puede prepararse a partir de un compuesto en donde R es un grupo carboxílico libre o esterificado haciendo reaccionar el clorhidrato del éster carboximídico (preparado con métodos corrientes) con un alcohol apropiado, siguiendo, por ejemplo, el procedimiento descrito en J. Amer. Chem. Soc., 64, 1827 (1942).

10. La acetalización, por ejemplo, la preparación opcional de un compuesto de la fórmula (I) en donde R es $-CH \begin{matrix} \diagup X'R'_a \\ \diagdown X'R'_b \end{matrix}$ (donde X' es oxígeno y R'_a y R'_b tienen el significado antes indicado) se efectúa mediante reacción del aldehído con un alcohol o glicol en presencia de un catalizador como ácido p-toluensulfónico o una resina sulfónica en un disolvente que permite la separación del agua formada por destilación azeotrópica, mediante una reacción de intercambio con acetona-dioxolano en donde la acetona se separa a medida que se forma, o mediante reacción con un orto-éster en donde el alcohol se separa por destilación a medida que se forma. El acetal puede prepararse también a partir del tioacetal correspondiente mediante reacción con un alcohol o glicol apropiado en presencia de una sal mercuríca (de preferencia $HgCl_2$) en calidad de catalizador de intercambio y un carbonato alcalinotérreo, en un disolvente inerte.
- 15.
- 20.
- 25.

La tioacetalización, por ejemplo la preparación opcional de un compuesto de la fórmula (I) en donde R es $-CH \begin{matrix} \diagup X'R'_a \\ \diagdown X'R'_b \end{matrix}$ (en donde X' es azufre y R'_a y R'_b tienen el

significado antes indicado) a partir de un compuesto en donde R es -CHO, se efectúa, de preferencia, por reacción con un mono- o dimercaptano como metilmercaptano, etilmercaptano, dietilenglicol o ditiopropilenglicol en presencia de un catalizador como trifluoruro de boro eterato en un disolvente inerte, de preferencia un hidrocarburo halogenado o aromático (cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno).

5.

Los cetales y tiocetales correspondientes pueden prepararse a partir de cetonas siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para los acetales y tioacetales.

10.

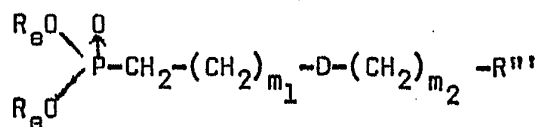
La preparación de lactona y sal a partir de un compuesto de la fórmula (I), así como la preparación del compuesto (I) de su sal, se lleva a cabo utilizando procedimientos corrientes.

15.

Los isómeros individuales se separan de mezclas de compuestos isoméricos (I) utilizando técnicas corrientes como cristalización fraccionada y cromatografía.

Los compuestos de la fórmula (III) en donde E es $(R_eO)_2P \rightarrow (O)-$ (R_e tiene el significado antes indicado) se preparan haciendo reaccionar un compuesto (VII)

20.



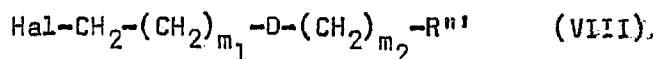
en donde

R_e , m_1 , D , m_2 y R''' tienen el significado antes indicado, con por lo menos un equivalente molar de una de las bases siguientes: un hidruro alcalino o alcalinotérreo como hidruro de sodio, potasio, litio o calcio, un alcoholato alcalino o alcalinotérreo como tercibutilato sódico o potásico

25.

una amina alcalina o alcalinotérrea como amida sódica, o una sal alcalina o alcalinotérrea de una carboxiamida, como N-sodíacetamida y N-sodiosuccinimida.

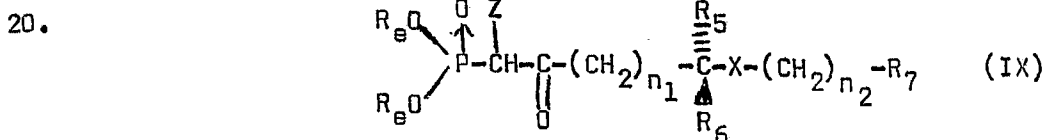
5. Los compuestos de la fórmula (III) en donde E es $(C_6H_5)_3P^-$ se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII)



en donde

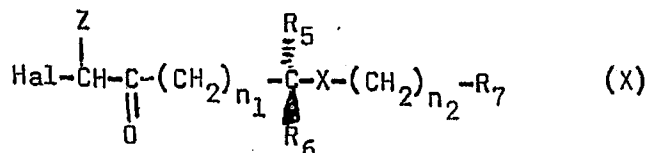
10. M, m_1 , D, m_2 y R''' tienen el significado antes indicado y Hal es halógeno, con 1,1,1,3 equivalentes molares de trifenilfosfina en un disolvente orgánico como benceno, acetonitrilo o éter dietílico y tratando luego el producto de la sal de fosfonio con una cantidad equivalente de una base inorgánica, como NaOH, KOH, Na_2CO_3 o $NaHCO_3$.

15. Los compuestos de la fórmula (V) se preparan de modo análogo al descrito anteriormente para la preparación de los compuestos (III); a partir de compuestos de la fórmula (IX)



en donde

25. R_e , Z, n_1 , R_5 , R_6 , X, n_2 y R_7 tienen el significado antes indicado, o a partir de compuestos de la fórmula (X)



en donde

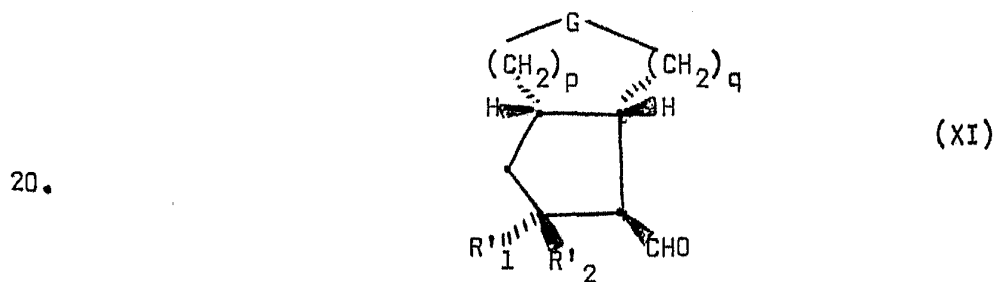
Hal, Z, m_1 , R_5 , R_6 , X, n_2 y R_7 tienen el significado antes indicado.

5. Los compuestos de las fórmulas (VII) y (IX) se preparan utilizando métodos corrientes, por ejemplo los descritos por Corey y col. en J. Amer. Chem. Soc., 90, 3247 (1968) y 88, 5654 (1966). Los compuestos (VII) y (X) se preparan también siguiendo procedimientos corrientes.

10. Los compuestos de fórmula (II) y (IV) son compuestos nuevos cubiertos por este invento, así como los procedimientos para su preparación.

15. Los compuestos de fórmula (II) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, se preparan siguiendo un procedimiento que implica:

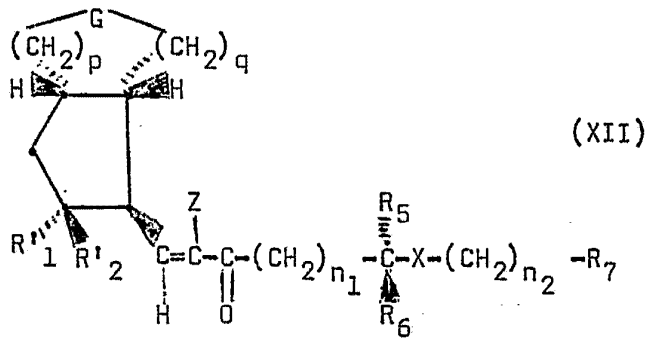
a^{IV}) la reacción de un compuesto de la fórmula (XI)



en donde

25. p, q, R'_1 y R'_2 tienen el significado antes indicado y G es un grupo carbonílico protegido o un grupo $\text{CH}(\text{OR})\text{OG}'$ en donde G' es un radical de éter silílico o éter acetálico, con un compuesto de la fórmula (V) para proporcionar un compuesto de la fórmula (XII)

5.



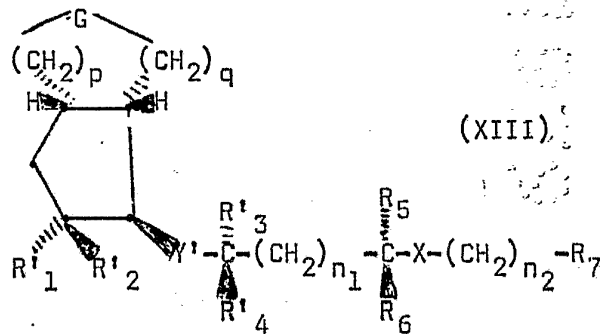
en donde

G, p, q, R₁['], Z, R₂['], n₁, R₅, R₆, X, n₂ y R₇ tienen el significado antes indicado;

10.

b^{IV}) conversión opcional de un compuesto de la fórmula (XII) en un compuesto de la fórmula (XIII)

15.



en donde

20.

G, p, q, R₁['], R₂['], R₃['], R₄['], n₁, R₅, R₆, X, n₂ y R₇ tienen el significado antes indicado y

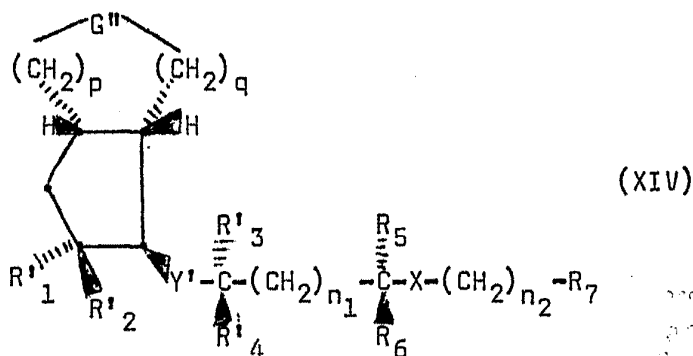
Y['] es -CH₂-CH₂-, -C≡C-, o -CH=CZ- (trans),

Z tiene el significado antes indicado;

c^{IV}) separación del grupo protector en G para ofrecer un compuesto de la fórmula (XIV)

25.

5.



en donde

10.

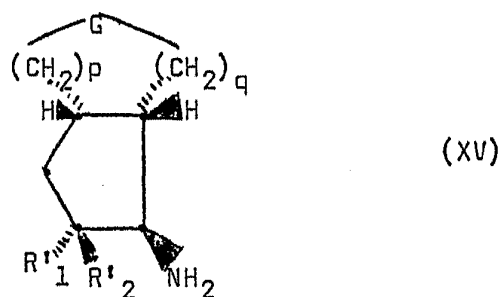
$q, p, R'_1, R'_2, Y', R'_3, R'_4, n_1, R_5, R_6, X, n_2, Y, R_7$ tienen el significado antes indicado y G'' es $CH \sim OH$ o $\diagup C=O$;

15.

d^{IV}) oxidación opcional de un compuesto de la fórmula (XIV) en donde G'' es hidroxilo y el otro grupo hidroxílico, de estar presente, se encuentra protegido como se ha indicado anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (II) en donde Y es $-NH-CH_2-$ se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XV)

20.

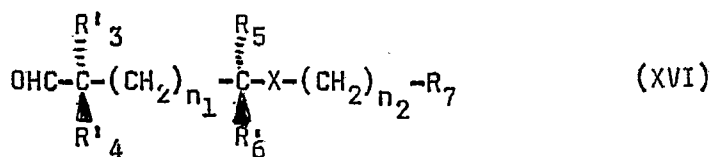


en donde

25.

G, p y q tienen el significado antes indicado y R'_1 y R'_2 tienen el significado antes indicado con la excepción de hidroxilo,

con un aldehido (XVI)



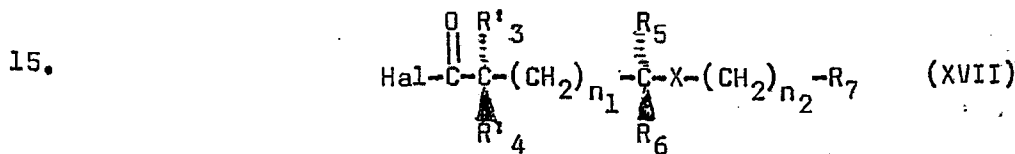
5. en donde

R^3 , R^4 , n_1 , R^5 , R^6 , X , n_2 y R_7 tienen el significado antes indicado,

en presencia de un agente reductor, seguido de separación del grupo protector en G y, opcionalmente, de los otros grupos protectores, de estar presentes.

10.

Los compuestos de la fórmula (II) en donde Y es $-\text{NH}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ se preparan haciendo reaccionar un compuesto (XV) con un compuesto (XVII)



15.

en donde

Hal es halógeno, de preferencia cloro, y

R^3 , R^4 , n_1 , R^5 , R^6 , X , n_2 y R_7 tienen el significado antes indicado,

20.

en presencia de una base, seguido de separación del grupo protector en G y, opcionalmente, de los otros grupos protectores, de estar presentes.

25.

La reacción entre un compuesto de la fórmula (XI) y uno de la fórmula (V) se lleva a cabo tal como se ha indicado anteriormente para los compuestos (IV) y (V).

La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (XII) en un compuesto de la fórmula (XIII) se efectúa con reacciones análogas a las descritas anteriormente pa-

ra la preparación de un compuesto de la fórmula (I) a partir de otro: por ejemplo, adición nucleofílica al carbonilo en la cadena omega, esterificación de los alcoholes de producto, deshidrohalogenación e hidrogenación.

5. Tal como se ha indicado anteriormente, cuando G es un grupo >CH-OG' , el grupo protector G' puede ser un radical de éter silílico (por ejemplo, un éter trialkilsilílico como éter de trimetilo, dimetil-tercibutilo, dimetilisopropilo o dimetiletilsililo; pero de preferencia dimetil-tercibutilo) o un radical de éter acetálico (por ejemplo éter de tetrahidropirano, éter de tetrahidrofurano, éter de dioxano, éter de oxatiano, pero de preferencia tetrahidropirano).
10. El grupo protector G' en un compuesto de la fórmula (XIII)

15. se separa tal como se ha descrito anteriormente: o sea, selectivamente, con F^- para un éter de sililo y con hidrólisis ácida para un éter acetálico. Cuando debe separarse un grupo protector G' en presencia de otros grupos estereos lábiles, éstos últimos deben ser éteres acetálicos cuando OG' es un éter silílico o éteres silílicos cuando OG' es un éter acetálico.
20. Cuando G es un grupo carbonílico protegido está protegido, de preferencia, como acetal o tioacetal, por ejemplo un dimetoxiacetal, un dietoxiacetal, un dimetiltioacetal, un dietiltioacetal, de preferencia un dimetoxiacetal
25. o como cetal o tiocetal, por ejemplo un etilendioxiacetal

$\text{CH}_2\text{-O-}$
|
 $\text{CH}_2\text{-O-}$, un propilenditiocetal

$\text{CH}_2\text{-O-}$
|
 $\text{CH}_2\text{-S-}$, un propilendioxiacetal
 $(\text{CH}_2)_2\text{-S-}$

$\text{CH}_2\text{-O-}$
|
 $(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$ un etilendi-

tiocetal $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{-S-} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-S-} \end{matrix}$, de preferencia un etilendioxicetal.

5. La separación de dichos grupos protectores en un compuesto de la fórmula (XIII) así como la protección opcional de los grupos hidroxílicos libres en un compuesto de la fórmula (XIV), por ejemplo como éteres acetálicos o éteres silílicos, puede efectuarse tal como se ha indicado anteriormente.

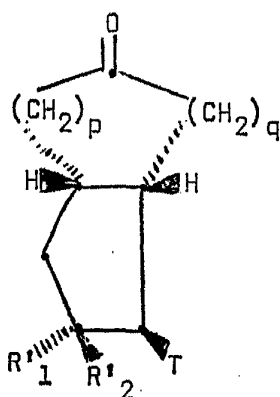
10. La oxidación opcional de un compuesto de la fórmula (XIV) en donde G^{II} es hidroxilo, puede efectuarse utilizando procedimientos de oxidación corrientes para alcoholes secundarios: por ejemplo tratamiento del alcohol en un disolvente orgánico como acetona con una solución de anhídrido crómico en ácido sulfúrico, siguiendo procedimientos normales.

15. La reacción de aminación reductiva entre un compuesto de la fórmula (XV) y un aldehído (XVI) se lleva a cabo bajo condiciones reaccionales típicas para este procedimiento, utilizando, de preferencia, un hidruro mixto tal como NaBH₄ o LiAlH₄ en calidad de agente reductor.

20. La reacción entre compuestos de las fórmulas (XV) y (XVII) se lleva a cabo bajo las condiciones normales para aminas acilantes.

25. Los compuestos de fórmula (IV) se preparan en un procedimiento que implica:
a^V) reacción de un compuesto de la fórmula (XVIII)

5.



(XVIII)

en donde

10.

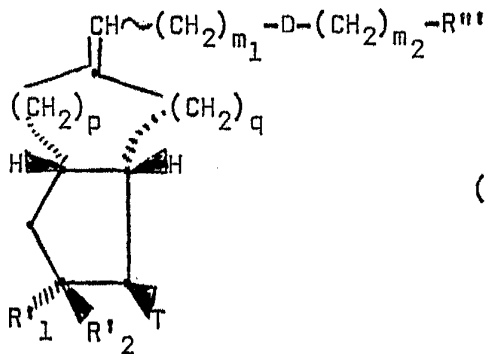
p , q , R'_1 y R'_2 tienen el significado antes indicado,

T es una función aldehídica protegida

$-\text{CH} \begin{cases} \text{X}'\text{R}'_a \\ \text{X}'\text{R}'_b \end{cases}$, X' , R'_a y R'_b tienen el significado antes indicado;

con un compuesto de la fórmula (III) para proporcionar un compuesto de la fórmula (XIX).

15.



(XIX)

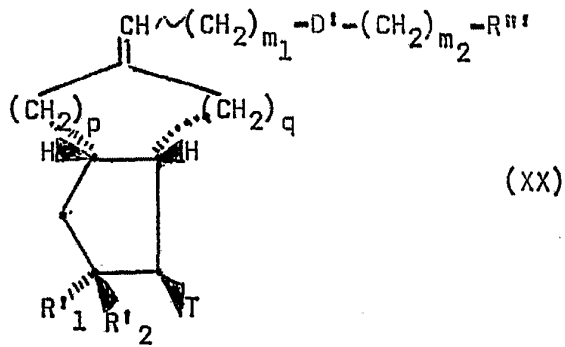
20.

en donde

R''' , m_2 , D , m_1 , p , q , R'_1 , R'_2 y T tienen el significado antes indicado,

25.

b^V) conversión opcional de un compuesto de la fórmula (XIX) en un compuesto de la fórmula (XX)



5.

en donde

10.

R''' , m_2 , D' , m_1 , p , q , R'_1 , R'_2 y T tienen el significado antes indicado;

c^V) y por último separación de los grupos protectores aldehídicos en T .

15.

La reacción entre los compuestos de las fórmulas (XVIII) y (III) se lleva a cabo bajo condiciones análogas a las antes indicadas para la reacción entre compuestos (II) y (III) para ofrecer una mezcla de dos olefinas isoméricas de diferente configuración (cis o trans) en el nuevo doble enlace exocíclico formado. Los isómeros individuales con fórmula (XIX) pueden separarse con cristalización fraccionada o cromatografía, tal como se ha descrito previamente.

20.

25.

La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (XIX) en un compuesto de la fórmula (XX) puede efectuarse tal como se ha descrito anteriormente para las reacciones análogas que implican compuestos de la fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XX) en donde D es >CH-OCOR^i (R^i tiene el significado antes indicado) puede prepararse a partir de un compuesto (XIX) en donde D es >CH-OH con los métodos de esterificación usuales para

los alcoholes. Asimismo, un compuesto (XX) en donde D' es

$$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{X}'\text{R}'_a \\ \text{X}'\text{R}'_b \end{array} \quad (\text{X}', \text{R}'_a \text{ y } \text{R}'_b \text{ tienen el significado antes indicado})$$

puede prepararse a partir de un compuesto (XIX) en donde D es >C=O con los procedimientos de acetilación y tioacetilación usuales.

5.

Los grupos protectores aldehídicos en un compuesto de la fórmula (XX) se separan tal como se ha descrito anteriormente, de preferencia mediante hidrólisis ácido cuando el aldehído está protegido como un acetal o mediante tratamiento con cloruro mercúrico cuando está protegido como un tioacetal. Cuando el grupo protector aldehídico debe separarse selectivamente en presencia de otras funciones carbonílicas protegidas, éstos deben ser acetales o cetales cuando el aldehído es un tioacetal y tioacetales o tiocetales cuando el aldehído es un acetal.

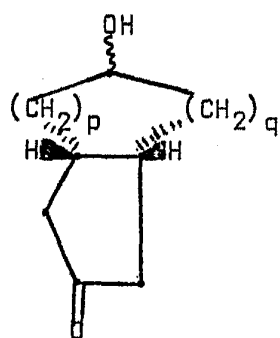
10.

15.

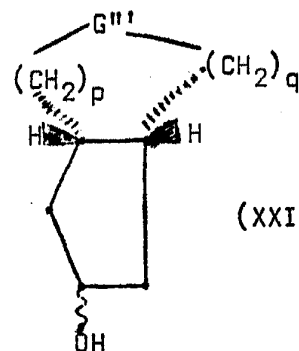
Los compuestos de la fórmula (XI) se preparan con un procedimiento que implica:

a^{VI}) conversión de un compuesto (XXIA) o (XXIB)

20.



(XXIA)



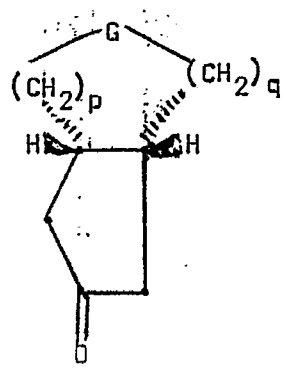
(XXIB)

25.

en donde p y q tienen el significado antes indicado y G''' es un grupo carbonílico protegido tal como se ha indicado anteriormente,

en un compuesto (XXII)

5.

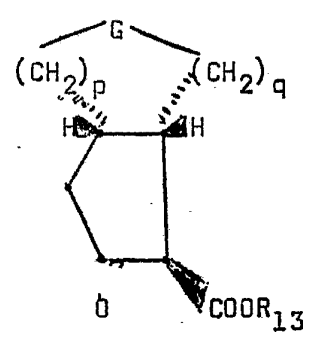


(XXII)

en donde

- p, q y G tienen el significado antes indicado;
10. b^{VI}) reacción del compuesto (XXII) con un compuesto $O=C(OR_{13})_2$ en donde R₁₃ es un C₁-C₆-alquilo o aril-C₁-C₆-alquilo; para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXIII)

15.

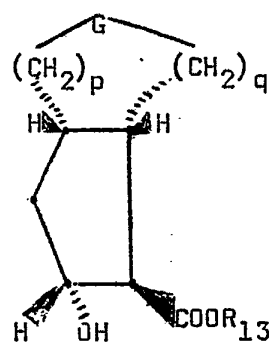


(XXIII)

en donde

- p, q, G y R₁₃ tienen el significado antes indicado;
20. c^{VI}) reducción del compuesto de producto (XXIII) a un compuesto de la fórmula (XXIV)

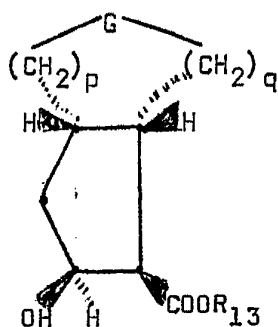
25.



(XXIV)

en donde

- G, p, q y R₁₃ tienen el significado antes indicado;
 d^{VI}) separación opcional del compuesto (XXIV) en los antípodas
 ópticos individuales;
 e^{VI}) conversión opcional del compuesto (XXIV) en un compuesto
 5. de la fórmula (XXV)

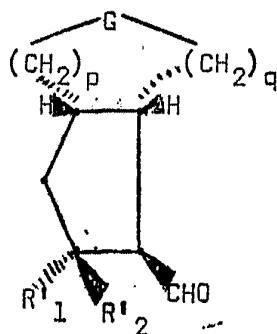


(XXV)

10.

en donde

- G, p, q y R₁₃ tienen el significado antes indicado;
 f^{VI}) transformación de un compuesto (XXIV) o (XXV) en un com-
 15. puesto de la fórmula (XXVI)



(XXVI)


20.

en donde

- G, p, q, R'₁ y R'₂ tienen el significado antes indi-
 cado.

25.

Un compuesto de la fórmula (XXII) en donde
 G es un grupo $\text{>CH}^{\text{NH}}\text{OG}'$, donde G' tiene el significado antes
 indicado, puede prepararse a partir de uno de la fórmula (XXIA)
 siguiendo métodos conocidos, por ejemplo mediante reacción en
 presencia de base, con un haluro de sililo, un silazano o una

trifluoroacetamida de sililo o, por ejemplo mediante reacción con un éter vinílico X''  en donde X'' es $-O-$, $-S-$ o $-(CH_2)_r$ ($r=0,1$), siguiendo procedimientos conocidos.

5. Un compuesto de la fórmula (XXII), en donde G es un carbonilo protegido, puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (XXIB) mediante oxidación en piridina con un exceso del complejo anhídrido piridina-crómico, mediante oxidación según Moffatt en una mezcla de benceno y sulfóxido de dimetilo con dicitclohexilcarbodiimida en presencia de trifluoroacetato de piridinio.
- 10.

- La reacción entre un compuesto de la fórmula (XXII) y $O=C(OR_{13})_2$ (R_{13} tiene el significado antes indicado pero de preferencia es metilo) se lleva a cabo en presencia de 2-4 moles de una base como metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico o potásico o tercibutóxido potásico, con un exceso de 6-12 moles de diéster carbónico por ml de cetona, solo o en un disolvente inerte en una atmósfera exenta de oxígeno y agua. La temperatura puede oscilar entre aproximadamente 0° y $80^\circ C$ (de preferencia $60-80^\circ C$) durante un período comprendido entre 10 minutos y 1 hora. El rendimiento varía entre 5% y 90%, dependiendo de la temperatura, el tiempo de la reacción y la concentración.
- 15.
- 20.

- Un compuesto de la fórmula (XXIII) puede reducirse con un borohidruro alcalino o alcalinotérreo en solución acuosa, de preferencia a un pH entre 5,3 y 7,2 o a $-20^\circ C$ con $NaBH_4$ etanólico en cloruro de metileno/etanol. Generalmente la reducción se completa en 30 minutos y el reactivo en exceso se enfría con la adición de especies fácilmente reducibles, como acetona, y un donador de protones, como ácido acético.
- 25.

- Los antípodas ópticos individuales de un compuesto de la fórmula (XXIV), en donde G tiene el significado antes indicado, pueden separarse saponificando el éster con el empleo de procedimientos corrientes, formando una sal del ácido de producto con una base ópticamente activa como quini-
5. na, cinconina, efedrina, l-fenil-l-aminoetano, dihidroabietilamina, enfetamina o arginina, y separando las sales diastereoméricas resultantes mediante cristalización fraccionada, por ejemplo. El ácido ópticamente activo se recupera luego
10. mediante conversión a la sal sódica y subsiguiente acidificación de su solución acuosa a un pH que no interfiere con el grupo protector en G.

- Opcionalmente la hidrólisis de los grupos protectores puede preceder la resolución óptica: luego se restauran los grupos protectores al final del procedimiento de separación.
15.

- El ácido libre ópticamente activo preparado de este modo se convierte luego en un éster ópticamente activo (XXIV) utilizando procedimientos corrientes, por ejemplo
20. tratamiento con un diazoalcano apropiado.

Si se desea, utilizando un procedimiento idéntico puede separarse una mezcla racémica de compuestos (XXV) en los antípodas ópticos individuales.

- Alternativamente, los compuesto (XXIV) y (XXV) en donde G es un grupo carbonílico protegido pueden resolverse en sus antípodas ópticos desprotegiendo el grupo carbonílico en G, haciéndolo reaccionar con una amina primaria ópticamente activa, por ejemplo arginina, lisina, alanina, l-fenil-l-etil-amina, l-fenil-l-propil-amina y similares,
25.

para obtener las bases Schiff diastereoisoméricas ópticamente activas; éstas pueden separarse siguiendo métodos conocidos, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o mediante HPLC, el grupo imínico puede hidrolizarse a >C=O en forma conocida, luego los ceto-ésteres ópticamente activos separados pueden transformarse en los antípodos ópticos (XXIV) y (XXV) mediante catalización o acetalización en forma convencional.

5.

La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (XXIV) en uno de la fórmula (XXV) puede llevarse a cabo sobre una mezcla racémica o los isómeros individuales separados tal como se ha descrito anteriormente. En esta transformación se invierte la configuración del hidroxilo libre en el anillo ciclopentánico. El procedimiento implica la esterificación del hidroxilo, por ejemplo mediante tratamiento con 2-4 equivalente molares de trifenilfosfina y 2-4 equivalentes molares de un ácido carboxílico como ácido acético, benzoico o p-fenilbenzoico, o con 2-4 equivalentes molares de azo-bis-carboxilato de etilo en un disolvente inerte como un hidrocarburo aromático, eventualmente halogenado, como benceno o clorobenceno, o un éter cíclico como tetrahidrofurano y saponificación selectiva subsiguiente de la función éster formada de este modo, por ejemplo mediante transesterificación en un alcohol inerte R_{13}OH en presencia de un carbonato alcalino, de preferencia K_2CO_3 .

15.

20.

25.

Un compuesto de la fórmula (XXVI) se prepara a partir de un compuesto (XXIV) o (XXV) utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, el grupo hidroxílico libre en el compuesto (XXIV o (XXV) puede convertirse en un $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxilo, un aril- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxilo o un éter lábil como un éter silíli-

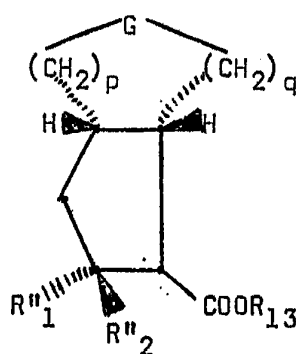
co o acetálico utilizando las técnicas de preparación de éster ya descritos para las reacciones análogas de compuestos de la fórmula (I).

5. El grupo hidroxílico libre en un compuesto de la fórmula (XXIV) o (XXV) puede oxidarse a un grupo oxo, y el producto cetónico puede convertirse en un cetal o tio-cetal según el procedimiento descrito antes para los compuestos de la fórmula (I) para proporcionar un alcohol terciario.

10. Un átomo de hidrógeno puede sustituir al grupo hidroxílico libre en un compuesto de la fórmula (XXIV) o (XXV); por ejemplo, por tratamiento con un cloruro de ácido sulfónico como cloruro de p-toluensulfonilo, metansulfonilo o bencensulfonilo y subsiguiente reducción del sulfonato de producto, por ejemplo con LiAlH_4 en métodos usuales. En este caso el grupo de éster carboxílico ($-\text{COOR}_3$) se reduce al propio tiempo en el alcohol primario ($-\text{CH}_2\text{OH}$), que luego puede oxidarse para formar el aldehído con reactivo de Moffatt.

15. Un compuesto de producto de la fórmula (XXVII)

20.



(XXVII)

25.

en donde

uno de R''_1 y R''_2 es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo,

C_2 - C_{10} -alquenilo, arilo o aril- C_1 - C_6 -alqui-

lo mientras que el otro es hidroxilo, C_1-C_6 -
-alcoxilo, aril- C_1-C_6 -alcoxilo o un grupo eté-
reo lábil, o

R^u_1 y R^u_2 forman, conjuntamente, un grupo protector
cetónico,

5.

puede convertirse en el compuesto correspondiente de la fór-
mula (XXVI) por reducción siguiendo procedimientos corrientes,
por ejemplo, con hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de
litio-diisobutilaluminio.

10.

Cuando se reduce un compuesto (XXVII) con
 $LiAlH_4$ siguiendo procedimientos corrientes, el producto es
el alcohol primario correspondiente que puede prepararse tam-
bién a partir del ácido libre mediante reducción corriente con
 BH_3 en tetrahidrofurano. El ácido libre se prepara mediante

15.

saponificación del éster. Este alcohol primario puede oxidar-
se luego para formar el aldehído, con reactivo de Moffatt,
por ejemplo tal como se ha indicado anteriormente.

20.

Los compuestos de la fórmula (XV) se prepa-
ran utilizando métodos conocidos, a partir de, por ejemplo,
un compuesto de la fórmula (XXVII) en donde cualquier fun-
ción de alcohol secundario se encuentra protegida como éteres
acetálicos cuando $-OG'$ es un éter silílico, o como un éter
silílico cuando $-OG'$ es un éter acetálico. Por ejemplo, un
compuesto de la fórmula (XV) puede prepararse a partir de

25.

un compuesto de la fórmula (XXVII) en un procedimiento que
implica:

a^{VII}) separación opcional selectiva del grupo protector en G;

b^{VII}) oxidación opcional del grupo hidroxílico libre,

en caso de liberarse de >CH-OG' , por ejemplo con

reactivo de Jones;

c^{VII}) saponificación del éster al ácido;

5. d^{VII}) conversión del ácido a un anhídrido mixto, por ejemplo mediante reacción con un cloruro de ácido como un alquil, bencil o pivaloilclorocarbonato en un disolvente anhidro inerte como acetona, tetrahidrofurano o cloruro de metileno;

10. e^{VII}) conversión del anhídrido mixto a una azida mediante tratamiento, por ejemplo, con una solución acetónica de una azida de metal alcalino;

f^{VII}) preparación de una amina a partir de la azida a través de una reordenación de Curtius;

g^{VII}) y por último la conversión opcional de la amina de producto de la fórmula (XV) en otra.

15. Los compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII) son compuestos conocidos que se obtienen a través de métodos conocidos.

20. Los compuestos de la fórmula (XVIII) se preparan a partir del compuesto (XI) en donde cuando G es un grupo $\text{CH}_2\text{OG}'$, G' es, de preferencia un radical de éter silílico y, cuando uno de R'₁ y R'₂ es hidrógeno mientras que el otro es hidroxilo, este último está protegido, de preferencia como un éter acetálico o como un éster, con las etapas siguientes:

25. a^{VIII}) conversión del aldehído en un grupo de acetal o tioacetetal (de preferencia tioacetetal) $-\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{X}'\text{R}'_a \\ \diagdown \text{X}'\text{R}'_b \end{matrix}$ (X', R'_a y R'_b tal como se ha definido anteriormente);

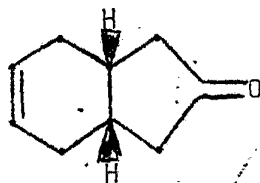
b^{VIII}) separación opcional selectiva del grupo G con iones F⁻;

- c^{VIII}) oxidación opcional del grupo hidroxílico libre a la cetona con reactivo de Jones;
- d^{VIII}) separación opcional selectiva del grupo protector (R^1_1 o R^1_2) a partir del grupo hidroxílico secundario.

5. Los compuestos de la fórmula (XXIA) y (XXIB) se preparan con métodos conocidos. Por ejemplo, un compuesto (XXIA) en donde $p=q=1$ se prepara mediante reducción selectiva de biciclo[3,3,0]octan-3,7-diona (J. Amer. Chem. Soc. 82, 6347 (1960)) o mediante reducción de biciclo-[3,3,0]octán-3,7-diona-monocetal (J. Org. Chem., 39, 2377 (1974)), seguido de separación del cetal de la función carbonílica. En ambos casos la hidroxi-cetona de producto (XXI) con $p=q=1$ es una mezcla de los derivados endo-hidroxi y exo-hidroxi, con aproximadamente el 80% endo. Los dos isómeros pueden separarse fácilmente utilizando el derivado sililoxílico racémico correspondiente, mediante cristalización fraccionada o cromatografía, tal como se ha descrito varias veces anteriormente.
- 10.
- 15.

Un compuesto de la fórmula (XXI) en donde $p=1$ y $q=2$ se prepara a partir de biciclo[4,3,0]non-7-en-3-ona (XXVIII)

20.



(XXVIII)

25. que tiene una unión cis entre los dos anillos, en un procedimiento que implica la protección de la cetona como un cetal o tioneal (tal como se ha descrito anteriormente), hidrogenación corriente del doble enlace y separación subsiguiente del grupo protector cetónico tal como se ha descrito ante-

riormente.

5. El compuesto (XXVIII) puede sintetizarse, por ejemplo, como ha descrito J.P. Vidal en "Stereochemie et Selectivité Reactionelle en Serie Bicyclo [n.3.0]alcanique", presentado en la Univeristé de Sciences et Techniques du Languedoc, Academie de Montpellier, N° d'orde C.N.R.S.A.O. 11257(1975).

10. Un compuesto de la fórmula (XXIA) en donde $p=1$ y $q=2$ (preparado, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente) puede convertirse en otros derivados (XXI) mediante sucesiva cetalización o tiocetalización, oxidación, Bayer-Willinger y formulación del producto utilizando métodos análogos a los antes indicados.

15. Un compuesto de la fórmula (XXI B), en donde p es cero y q es 1 o p es 1 y q es cero, puede prepararse a partir de la bromidrina 5-exo-bromo-6-endo-hidroxi-biciclo [3,2,0]heptan-2-ona [J. Chem. Soc., Perkin, 1, 1767 (1965)] siguiendo métodos conocidos: por ejemplo dicha bromidrina puede convertirse en su acetal, tioacetal, cetal o tiocetal, luego deshalogenarse al compuesto (XXI B) utilizando los métodos conocidos de la química orgánica tal como, por ejemplo, la reducción con sales de cromo (II), hidrogenación catalítica en presencia de $Pd/CaCO_3$ o Pd/C y en presencia de un aceptor de ácido halohídrico, o reducción con hidruro de tributil-estaño.

25. Un compuesto de la fórmula (XXI B) en donde p es 2 y q es 1 o q es 2 y p es 1, puede prepararse, por ejemplo, a partir de un compuesto de la fórmula (XXVIII) siguiendo un procedimiento que comprende: reducir el grupo carbonílico a alcohol, por ejemplo con $LiAlH_4$ en éter etílico, prote-

ger el grupo alcohólico, por ejemplo como éter tetrahidropi-
ranílico o éter silílico, hidrorar, siguiendo métodos conven-
cionales, el doble enlace olefínico, oxidar, desbloquear el
grupo hidroxílico protegido, seguido de acetalización o ceta-
lización.

5.

Un compuesto de la fórmula (XXI B) en donde
 $p = q \neq 2$, puede prepararse siguiendo métodos conocidos, por
ejemplos a partir de 2-hidroxi-perhidro-azulen-6-ona, que a
su vez puede obtenerse tal como ha descrito D.K. Banerjee y K.
Sankara Ram. en Ind. J. of Chem. vol. X, pág. 1 (1972).

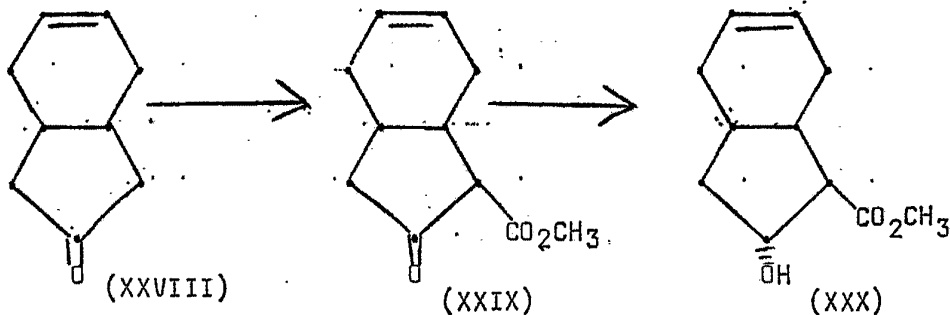
10.

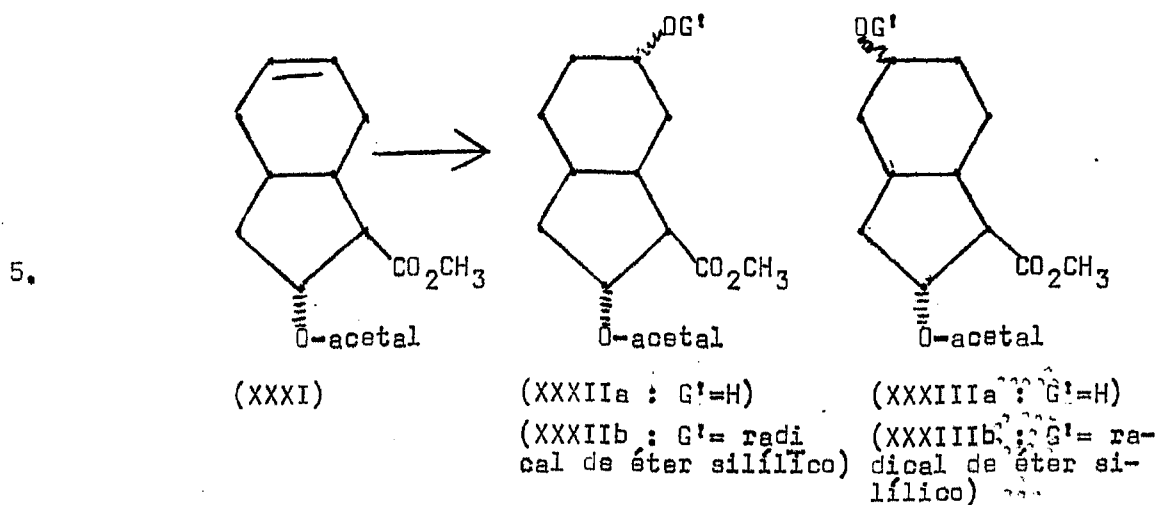
El compuesto de la fórmula (XXVIII) puede uti-
lizarse como material de partida también para la preparación
de los compuestos de la fórmula (XI) en donde G es un grupo

CH OG' donde G' es el radical de un éter silílico y donde,
cuando uno, de R'1 y R'2 es hidrógeno y el otro es hidroxilo,
este último está, de preferencia, protegido como éter aceta-
lico o como éster, siguiendo el esquema reaccional que se ex-
pone a continuación:

15.

20.





10. El compuesto (XXVIII), siguiendo métodos conocidos, por ejemplo los previamente indicados, se convierte en el éster beta-ceto (XXIX) que se reduce al éster beta-hidro-
xílico (XXX) en donde el grupo hidroxílico está protegido como
éster acetálico; luego se somete el compuesto obtenido (XXXI),
15. de forma convencional, a la hidroborcación en el doble enlace
olefínico para obtener los alcoholes (XXXIIa) y (XXXIIIa) que
se resuelven luego mediante cromatografía o mediante cristali-
zación fraccionada, se convierten en los éteres silílicos co-
rrespondientes (XXXIIb) y (XXXIIIb) y por último se transfor-
man en los compuestos de la fórmula (XI) mediante reducción
20. con hidruro de diisobutil-aluminio en tolueno siguiendo me-
todos conocidos.

25. Los compuestos de la fórmula (I) exhiben
las mismas actividades farmacológicas que la prostaciclina
natural, o PGI₂ pero, en comparación con PGI₂, los compuestos
cubiertos por este invento tienen una ventaja particular en
su mayor estabilidad dentro de la gama de pH comprendida en-
tre cero y 11, en particular, a pH fisiológico: esto reduce
a una duración mas prolongada y una mas constante actividad

biológica. La fuente de esta mayor estabilidad es la diferente estructura química de estos compuestos en comparación con la prostaciclina natural. Debido a que existe un heteroátomo de oxígeno en el sistema 2-oxa-biciclo[3,3,0]octano, la prostaciclina natural es un éter enólico exocíclico y por tanto es extremadamente sensible al ácido. El producto de la reacción con ácido, 6-ceto-PGF₁alfa, no exhibe casi ninguna de las actividades biológicas características de la prostaciclina natural. Por otra parte, los compuestos cubiertos por este invento no tienen oxígeno en el sistema bicíclico y por tanto no son éteres enólicos. Debido a que no son altamente lábiles como sucede con los derivados naturales, éstos pueden administrarse por vía oral.

En adición, los compuestos de la fórmula (I) en donde existe un triple enlace en la posición 13-14 de la cadena omega o en donde existe un grupo interruptor tal como un grupo C₁-C₆-alquilo o un grupo receptor de electrones, por ejemplo flúor, en la proximidad del hidroxilo en posición 15 (R₃ o R₄ = hidroxilo) son mas resistentes a la degradación metabólica inducida por enzimas (por ejemplo, 15-PG-dehidrogenasa) que la prostaciclina natural. Se conocen las actividades farmacológicas de la prostaciclina natural. Así pues, por ejemplo, cuando se inhala en pacientes asmáticos, la prostaciclina previene la broncoconstricción específicamente inducida (por ejemplo mediante agua nebulizada o por esfuerzo) [S. Bianco et al, J. Res. Medical Science, 6, 256 (1978)]; cuando se administra por infusión en el hombre muestra actividad hipotensiva y vasodilatadora y también muestra propiedades antiagregantes y disagregantes de las planquetas sanguí-

neas [Szekely et al, Pharm. Res. Comm. 10, 545 (1978)]; la prostaciclina posee también actividad estimulante de útero en el mono y en la mujer; además la prostaciclina exhibe actividad luteolítica en animales de prueba y es apta para proteger la membrana mucosa gástrica de úlceras inducidas por sustancias anti-inflamatorias no esteroideas, por ejemplo ácido acetil-salicílico (ASA) e indometacina, en animales de prueba, por ejemplo la rata.

En la prostaciclina natural estas actividades se combinan con una marcada inestabilidad química que es inapropiada para el empleo farmacéutico. Tal como ya se ha indicado, los compuestos de la fórmula (I) tienen actividades farmacológicas similares a las de la prostaciclina natural, pero la inestabilidad química indeseada de PGI₂ está ausente en los compuestos del invento.

La Tabla que sigue muestra el efecto inhibidor in vitro sobre la agregación de plaquetas inducida por 10 μM ADP en plasma rico en plaquetas y el efecto hipotensor sobre la rata anestesiada de los compuestos del invento y PGI₂.

20.

	efecto antiagregante <u>in vitro</u>	efecto hipotensivo
	IC ₅₀ ng/cc	relación de potencia
(1)	1	100
(2)	25	1,15
(3)	20	0,25

25.

- (1) PGI₂
- (2) ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-

prostacíclica-5,13-dienoico

(3) ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-
-dimetilen-prostacíclica-5,13-dienoico.

IC₅₀ = concentración de inhibición de la agregación de plaquet-
5. tas al 50%.

Una comparación entre PGI₂ y el compuesto
de ácido dl-5,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-7-nor-metilen-
-prostacíclica-5,13-dienoico muestra que, para dosis antiagre-
-gantes equi-activas, la actividad antiulcerogénica de éste es
10. diez veces mayor que la de PGI₂.

Asimismo, en comparación con PGI₂, para do-
sís antiagregantes igualmente activas, la actividad luteo-
lítica in vitro en el hamster es 5 y 8 veces mayor, respecti-
vamente, para el ácido dl-5,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deo-
15. xi-9a,9b-dimetilen-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacíclica-
-5,13-dienoico, y para el ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-
-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-
-prostacíclica-5,13-dienoico.

Con respecto a su actividad similar a la de
20. la prostaciclina y prostaglandina los compuestos cubiertos
por este invento pueden utilizarse en medicina humana y vete-
raria cuando la prostaciclina y prostaglandinas naturales son
indicadas terapéuticamente.

Por ejemplo, estos compuestos son útiles
25. en el tratamiento del asma debido a su pronunciado efecto
broncodilatador. En esta aplicación pueden administrarse a
través de diversas vías: por vía oral, en pastillas, cápsulas,
píldoras o líquidos como gotas o jarabes; por vía rectal,
en forma de supositorios, por vía intravenosa, intramuscular

o subcutánea; por inhalación en forma de aerosoles o soluciones vaporizables; o mediante insuflación en forma de polvos. Pueden administrarse dosis de aproximadamente 0,01-4 mg/kg de 1 a 4 veces por día, pero la dosis exacta depende de la edad, peso y estado del paciente, así como del método de administración.

5.

Para las aplicaciones anti-asmáticas los compuestos cubiertos por este invento pueden combinarse con otros anti-asmáticos; simpaticomiméticos como isoproterenol, efedrina, etc.; derivados de xantina como teofilina y aminofilina; y corticosteroides como prednisona y ACTH.

10.

En adición, los compuestos cubiertos por este invento exhiben actividad oxitónica y por tanto pueden utilizarse en lugar de oxitocina para inducir el parto o expeler un feto muerto, tanto en obstetricia humana y veterinaria. Para esta aplicación los compuestos se administran por vía intravenosa con una dosis aproximadamente de 0,01 g/kg/minuto hasta que final del parto, o bien por vía oral.

15.

Los compuestos cubiertos por este invento son también luteolíticos y por tanto son útiles en el control de la fertilidad, con la ventaja de que estimulan mucho menos los músculos lisos y por tanto están exentos de los efectos secundarios de las prostaglandinas naturales como vómitos y diarrea.

20.

Además estos compuestos son anti-ulcerogénicos y por tanto pueden utilizarse para reducir y controlar la secreción gástrica excesiva en los mamíferos. En este sentido minimizan o eliminan la formación de úlceras gastrointestinales y aceleran la cura de cualquier úlcera ya presente

25.

en el tracto gastrointestinal. En este caso se administran mediante infusión intravenosa o mediante inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular; las dosis para infusión intravenosa oscilan entre 0,1 microgramo y 500 microgramos/kilo/minuto. La dosis diaria total tanto para inyección como para infusión es del orden de 0,1-20 mg/kg dependiendo de la edad, peso y estado del paciente o animal y el método de administración.

5.

Sin embargo, al igual que las prostaglandinas naturales, la propiedad farmacológica más importante de los

10.

compuestos cubiertos por este invento es su actividad anti-agregante de plaquetas, o sea, la capacidad para inhibir la agregación de plaquetas, para disminuir la adhesión, para prevenir la formación de coágulos y para disolver coágulos recién formados. Esta actividad anti-agregante de plaquetas está asociada también con un relajamiento de las arterias coronarias.

15.

Por estos motivos los compuestos que nos ocupan son útiles para prevenir y tratar infartos miocárdiales y, en general en el tratamiento y prevención de la trombosis, en el tratamiento de estados tales como aterosclerosis, arterioesclerosis y, más generalmente, dihiperlipidemia.

20.

En esta aplicación se utilizan los métodos normales de administración: o sea, intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc. En situaciones de emergencia se prefiere la administración intravenosa, en dosis comprendidas entre 0,005 y 20 mg/kg/día, dependiendo de nuevo de la edad, peso y estado del paciente y del método de administración.

25.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos cubiertos por este invento son útiles en terapia humana y veterinaria, con diversos métodos de administración.

Pueden administrarse por vía oral en forma de pastillas, cápsulas, gotas y jarabes; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, en forma de soluciones o suspensiones subcutáneas o intramuscularmente; por vía intravenosa, tal como se prefiere en las emergencias; mediante inhalación en forma de aerosoles o soluciones vaporizables; en injertos estériles para actividad prolongada; o endovaginalmente, por ejemplo en forma de supositorios vaginales.

Las composiciones farmacéuticas y veterinarias de los compuestos cubiertos por este invento pueden prepararse convencionalmente utilizando vehículos y/o diluyentes comunes. Por ejemplo, se prefieren soluciones estériles e isotónicas para inyección o infusión intravenosa. Las soluciones o suspensiones acuosas estériles en medio acuoso o no acuoso se utilizan para inyecciones subcutáneas o intramusculares. Una compresa estéril o una cápsula de goma de sílica conteniendo o impregnada con el ingrediente activo puede utilizarse para injertos estériles.

Los vehículos y diluyentes convencionales incluyen agua, gelatina, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa, talco, ácido esteárico, estearato cálcico y magnésico, glicoles, almidón, goma arábiga, goma adragante, ácido aglínico, alginatos, lecitina, polisorbatos, aceites vegetales, etc.

Los compuestos pueden administrarse con un vaporizador utilizando una suspensión o solución acuosa de éstos, de preferencia en sus formas de sal, por ejemplo la sal sódica. O bien los compuestos pueden suspenderse o disolverse en uno de los propulsores licuados comunes como

diclorodifluorometano o dicloro tetrafluoroetano y administrarse con un recipiente sometido a presión como una bomba de aerosol. Cuando el compuesto no es soluble en el propulsor puede adicionarse a la formulación farmacéutica un co-disolvente, por ejemplo etanol, dipropilenglicol y/o una sustancia tensoactiva.

5.

En los ejemplos que siguen THF, DMtB, DIOX, THF, DMSO, DIBA y DMF se refieren, respectivamente, a tetrahidropiraniolo, dimetil-tercibutilo, 1,4-diox-2-enil-tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, hidruro de diisobutilaluminio y dimetilformamida.

10.

Los ejemplos que siguen ilustran, pero en modo alguno limitan, el presente invento.

EJEMPLO 1.

15.

Se adiciona, con agitación, 1,1 g de borohidruro sódico (0,029 mol) a una solución de 11,6 g de biciclo[3,3,0]octan-3,7-diona ($8,4 \times 10^{-2}$ mol) en 100 cc de cloruro de metileno y 100 cc de etanol. Después de 45 minutos a esta temperatura se descompone el exceso de reactivo mediante la lenta adición de 20 cc de acetona. Luego se neutraliza la mezcla con 1,4 cc de ácido acético y se evapora bajo vacío para ofrecer un residuo que se recoge en agua y cloruro de metileno. Se evapora la fase orgánica hasta sequedad y se filtra sobre gel de sílice (70:30 hexano:éter etílico en calidad de eluyente) para ofrecer 9,1 g de 7beta-hidroxi-biciclo-[3,3,0]octan-3-ona.

20.

25.

Se trata una solución de este compuesto (0,065 mol) en 27 cc de dimetilformamida anhidra con 12,8 g de cloruro de dimetil-tercibutilsililo y 8,85 g de imidazol.

- Se calienta la mezcla resultante a 60°C durante 5 horas, se enfría, se diluye con dos volúmenes de agua y se extrae con éter etílico (3 x 40 cc y 2 x 20 cc). Se lava el extracto orgánico combinado con NaHCO₃ al 5% y luego con agua hasta neutralidad, y se evapora hasta sequedad, lo que da 15,8 g de producto bruto (rendimiento del 95%). La purificación sobre gel de sílice da 2,85 g de éter 7-exo-hidroxi-biciclo [3,3,0]octan-3-ona-dimetil-tercibutilsilílico y 11,8 g de éter 7-endo-hidroxi-biciclo [3,3,0]octan-3-ona-7-dimetil-tercibutilsilílico.
- 5.
- 10.
- Se agita una solución de éste (11,8 g, $4,63 \times 10^{-2}$ mol) en 295 cc de carbonato de metilo (Me₂CO₃) con la exclusión de agua en atmósfera inerte y se trata cuidadosamente con 6,95 g de hidruro sódico al 80%. Cuando cesa la evolución de hidrógeno se calienta la mezcla reaccional a 75-80°C durante cuarenta minutos. Después del enfriamiento se diluye la mezcla con dos volúmenes de éter etílico y se trata cuidadosamente con 13 g de ácido acético glacial. Luego se separa la fase orgánica con tampón de pH 5,2-5,5 y se extrae la fase acuosa con éter etílico. Se seca el extracto orgánico combinado sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta sequedad, lo que da 12,82 g de éter d,1-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]-octan-3-ona-2-carboximetil-éster-7-dimetil-tercibutilsilílico (85% del rendimiento teórico, 14,49 g), que después de purificación sobre gel de sílice (45 g/g, con hexano:éter etílico 97:3 como eluyente) da 10,81 g del producto puro: $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 7.000$.
- 15.
- 20.
- 25.

A partir del isómero exo, el mismo procedimiento da éter silílico de d,1-7-exo-hidroxi-biciclo[3,3,0]oc-

tan-3-on-2-carboximetilester-7-dimetil-tercibutílico; λ_{\max}
= 254 milimicras, ϵ psilon = 6.500.

EJEMPLO 2.

5. Una solución de 7,5 g de éster silílico de d,1-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-3-on-2-carboximetilester-7-dimetil-tercibutílico (DMtB-silileter) en 75 cc de diclorometano y 75 cc de etanol se enfria a -20°C y se trata con agitación con 0,9 g de borohidruro sódico. Después de agitarse durante 15 minutos se destruye el reactivo en exceso adicionando 12 cc de acetona. Se lleva la mezcla a 0°C , se adicionan 20 cc de KH_2PO_4 al 20%, se evapora el disolvente bajo vacío y se extrae el residuo varias veces con éter etílico. Se lava el extracto orgánico combinado con 5 cc de agua y se evapora hasta sequedad, lo que dá un residuo que se cristaliza en n-hexano para proporcionar 4,8 g de d,1-3,7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-2-exo-carboximetilester-7-DMtB-silileter, punto de fusión $68-70^{\circ}\text{C}$. Se adsorben las aguas madres sobre 25 g de gel de sílice; la elución n-heptano-éter etílico 90:10 dá otros 2 g de producto puro suficiente para utilizarse tal cual.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Una solución de 6 g de d,1-3,7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-2-exo-carboximetilester-7-DMtB-silileter en 100 cc de metanol:agua 80:20 se trata con 2 g de hidróxido potásico y se calienta en reflujo durante 30 minutos. Después de concentración bajo vacío se acidifica la mezcla hasta pH 5,1 y se extrae con acetato de etilo. La evaporación de las capas orgánicas dá 5,1 g de d,1-3,7-endo-dihidroxi-2-carboxi-biciclo[3,3,0]octan-7-DMtB-silileter. Luego se trata una solución de este compuesto en 150 cc de acetonitrilo

- con 2,81 g de d-(+)-efedrina. 4 horas a la temperatura del ambiente dan 2,9 g de una sal que se cristaliza dos veces en acetonitrilo para proporcionar 1,85 g de sal (+)-3,7-endo-dihidroxi-2-exo-carboxi-biciclo[3,3,0]octan-7-DMtB-silileter-d(+)-efedrina. Se recogen todas las aguas madres y se evaporan hasta sequedad, lo que da un residuo que se disuelve en agua y se trata con 0,68 g de hidróxido sódico en agua. Se recupera la d-(+)-efedrina en una extracción benzenica, y se acidifica la solución de sal sódica hasta pH₅ y se extrae con acetato de etilo. Se evapora la fase orgánica hasta sequedad, lo que da un residuo que se trata con 2,2 g de l-efedrina para ofrecer, después de varias cristalizaciones, 2,3 g de l-efedrina que ofrece, después de varias cristalizaciones, 2,3 g de sal de (-)-3,7-endo-dihidroxi-2-exo-carboxibiciclo[3,3,0]octan-7-DMtB-silileter-l-efedrina.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3.

- Se trata una solución de 6,28 g de d,1-3,7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-7-DMtB-silileter-2-exo-carboximetilester en 30 cc de cloruro de metileno anhidro con 2,19 g de 2,3-dihidropirano y 39 mg de ácido p-toluen-sulfónico. Después de 3 horas a la temperatura del ambiente se lava la mezcla reaccional con NaHCO₃ al 5% (2 x 5 cc). La evaporación de la fase orgánica hasta sequedad da 8 g de éster d,1-3,7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-7-DMtB-silileter-3THP-éter-2-carboximetílico, que luego se seca recogién dose en benceno anhidro (2x15 cc) y se evapora hasta sequedad. Este producto en 30 cc de éter etílico anhidro se instila, en 15 minutos, en una suspensión agitada de 0,6 g de LiAlH₄ en 40 cc de éter etílico anhidro. Se prosi-
- 20.
- 25.

5. que la agitación durante 30 minutos antes de destruirse el reactivo en exceso mediante la cuidadosa adición de 5 cc de acetona seguido de éter etílico saturado de agua. Luego se adicionan 10 g de sulfato sódico anhidro. La filtración de la solución orgánica y la evaporación hasta sequedad dá 7,2 g de d,1-3,7-endo-dihidroxi-2-exo-hidroximetilbiciclo[3,3,0]-octan-7-DMtB-silileter-3THP-éter.

10. De este modo, a partir de los materiales de partida ópticamente activos, se prepararon los compuestos siguientes:

nat-3,7-endo-dihidroxi-2-exo-hidroximetil-biciclo[3,3,0]-octan-7-DMtB-silileter-3-THP-éter;

ent-3,7-endo-dihidroxi-2-exo-dihidroximetil-biciclo[3,3,0]-octan-7-DMtB-silileter-3-THP-éter.

15. Cuando se utiliza 1,4-diox-2-eno en lugar de 2,3-dihidropiran se obtienen los 3(2'-DIOX)-éteres correspondientes.

EJEMPLO 4.

20. Una solución de 3,8 g de d,1-3,7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-2-exo-carboximilester-7-DMtB-silileter en 40 cc de benceno se trata primero con 3,66 g de ácido benzoico y 7,9 g de trifenilfosfina y luego, con agitación, con 5,30 g de azo-bis-carboxilato de etilo en 15 cc de benceno. Después de 40 minutos de agitación se lava la fase orgánica con sulfúrico 2N (2x20 cc), y luego con carbonato sódico (3 x 15 cc) y por último con agua hasta neutralidad. La evaporación hasta sequedad dá una mezcla de d,1-3-exo-7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]-octan-2-exo-carboximilester-7-DMtB-silileter-3-benzoato y d,1-7-endo-hidroxi-

25.

-biciclo[3,3,0]oct-3-en-2-oxo-carboximetilester-7-DMtB-silileter.

- Se disuelve el producto reaccional bruto en metanol anhidro, se agita durante 3 horas, y se trata con 0,5 g de carbonato potásico anhidro. La evaporación hasta sequedad dá un residuo que se recoge en acetato de etilo y KH_2PO_4 saturado. Se lava la fase orgánica hasta neutralidad y se evapora hasta sequedad. Se adsorbe el residuo sobre gel de sílice y se eluye con hexano y hexano:éter etílico, lo que dá:
5. a) 1,01 g de d,1-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]oct-3-en-2-carboximetilester-7-DMtB-silileter, que se disuelve en metano, se trata con 0,3 g de Pd al 5% sobre CaCO_3 y se hidrogena a la temperatura y presión del ambiente para ofrecer d,1-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-2-carboximetilester-7-DMtB-silileter;
10. b) 2,01 g de d,1-3-exo-7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]-octan-2-carboximetilester-7-DMtB-silileter, que se saponifica tal como se ha descrito en el ejemplo 2 con carbonato potásico al 5% en metanol:agua 80:20 para ofrecer d,1-3-exo-7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-2-exo-carboxi ácido-7-DMtB-silileter. Luego se separa éste en los antípodas ópticos individuales con anfetamina (+) y (-).
- 15.
- 20.

- La reacción con diazometano etéreo convierte (+)-3-exo-7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-2-exo-carboxi ácido-7-DMtB-silileter en el derivado de éster metílico. La reacción subsiguiente con 2,3-dihidropirano seguido de reducción con LiAlH_4 en éter etílico dá (+)-3-exo-7-endo-2-exo-hidroxi-metil-biciclo[3,3,0]octan-3-THP-eter-7-DMtB-silileter.
- 25.

De modo análogo se preparan los enantiómeros

(-) y la mezcla racémica.

EJEMPLO 5.

5. Se saponifican 5 g de d,l-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-DMtB-silileter-3-exo-carboximetilester en 100 cc de metanol acuoso con 2 g de KOH, en reflujo. Después de separar el metanol bajo vacío se extrae la solución acuosa de la sal potásica para separar las impurezas neutras, se acidifica y se extrae con éter etílico. Se combinan los últimos extractos y se evaporan hasta sequedad, lo que da 4,5 g del ácido d,l que luego se separa en los antípodos ópticos con efedrina (+) y (-).

10. Luego se disuelve 1,32 g de ácido (-)-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-7-DMtB-silileter-2-exo-carboxílico en 20 cc de THF y se trata con 10 cc de BH_3 1M en THF. Después de 4 horas a la temperatura del ambiente se destruye el reactivo en exceso mediante la cuidadosa adición de 20 cc de NaOH 1,5N. Luego se separa el THF bajo vacío y se extrae la fase acuosa con éter etílico. Se lava el extracto orgánico hasta neutralidad y se evapora hasta sequedad, lo que da 1,02 g de (-)-7-endo-hidroxi-2-exo-hidroximetil-biciclo[3,3,0]-octan-7-DMtB-silileter.

15. De modo análogo se prepara el isómero (+) y la mezcla racémica.

EJEMPLO 6.

20. Se tratan 2,7 g de d,l-7-endo-hidroxi-2-exo-hidroximetil-biciclo[3,3,0]octan-7-DMtB-silileter en 20 cc de cloruro de metilo con 0,95 g de 2,3-dihidropirano y 20 mg de ácido p-toluensulfónico durante 3 horas a la temperatura del ambiente. Después de lavarse con $NaHCO_3$ acuoso al 7% y

5. luego con agua, se evapora la fase orgánica hasta sequedad, lo que da d,1-7-endo-hidroxi-2-exo-tetrahidropiraniioximetil-biciclo[3,3,0]octan-7-DMtB-silileter bruto. Este se disuelve en 15 cc de THF y se trata con 4,5 g de fluoruro de tetrabutilamonio durante 10 horas, con agitación. Luego se concentra la mezcla reaccional bajo vacío, se adsorbe sobre gel de sílice y se eluye con benceno:éter etílico para ofrecer 2,1 g de d,1-7-endo-hidroxi-2-exo-THP-oximetil-biciclo-[3,3,0]octano. Se enfría una solución de este producto en 25 cc de acetona a -20°C - -8°C con agitación y se trata con 4,2 cc de reactivo de Jones al 8% (CrO_3 en ácido sulfúrico acuoso) durante un período de 15 minutos, hasta que persiste un color ligeramente rosado. Después de una agitación adicional de 14-20 minutos se instilan 1,5 cc de isopropanol y se diluye la solución verde resultante con 6 volúmenes de benceno. Se lava la fase orgánica con 20% de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ hasta neutralidad, y se re-extrae con benceno la fase acuosa combinada. Se seca el extracto benoénico combinado y se evapora hasta sequedad para ofrecer 1,82 g de d,1-2-exo-THP-oximetil-biciclo[3,3,0]octan-7-ona.
- 10.
- 15.
- 20.

De modo análogo se preparan los nat- y enant- isómeros.

EJEMPLO 7.

25. Con enfriamiento externo y agitación para mantener la temperatura reaccional próxima a $20-22^{\circ}\text{C}$, se instila una solución de 6,57 g de tercibutilato potásico en 65 cc de DMSO a 6,76 g de bromuro de 4-carboxibutil-trifenil-fosfonio en 40 cc de DMSO. Después de la adición se diluye la mezcla con un volumen igual de agua, se acidifica hasta

- pH 5 y se extrae con éter etílico. Se descartan las fases acuosas y se reextrae el extracto orgánico combinado varias veces con NaOH 0,5N. Se acidifican las fases acuosas alcalinas hasta pH₅ y se re-extraen con éter etílico:pentano 50:50.
5. Este extracto orgánico combinado se lleva hasta pequeños volúmenes, se trata con diazometano etéreo hasta que persiste una coloración amarilla y luego se evapora hasta sequedad. Luego se disuelve el residuo en 50 cc de acetona, se trata con 20 cc de ácido oxálico acuoso 2N y se mantiene a 40-45°C durante 8 horas. Después se separa la acetona bajo vacío, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se evapora el extracto orgánico combinado hasta sequedad. La purificación del residuo resultante sobre gel de sílice con éter etílico como eluyente da una mezcla de éster metílico de ácido d,l-15. -5-cis,trans-[2'-exo-hidroximetil-biciclo-[3,3,0]oct-7'-enil]-pentenoico (1,75 g). Los isómeros individuales pueden separarse con cromatografía de líquido-líquido a alta presión en los 5-trans-d,l y los 5-cis-d,l isómeros; este último se denomina éster metílico de ácido 5-cis-omega(20→12)-octanor-12-hidroximetil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico.
- 20.

- Cuando el bromuro de 4-carboxibutil-trifenilfosfonio en el procedimiento anterior se sustituye por uno de los siguientes reactivos de Wittig (bromuro de 3-carboxipropil-trifenilfosfonio, bromuro de 5-carboxipentil-trifenilfosfonio, bromuro de 4-carboxi-2-oxabutil-trifenilfosfonio)
25. se preparan los ésteres metílico de los ácidos siguientes:
ácido d,l-5-cis-omega(20→12)-octanor-2-nor-12beta-hidroximetil-9a-deoxi-9a-metilen-prostaciclo-5-enoico;
ácido d,l-5-cis-omega(20→12)-octanor-2a-homo-12beta-hidro-

ximetil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico;

ácido d,1-5-cis-omega-20 → 12)-octanor-3-oxa-12beta-hidroxi-
metil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico;

así como sus isómeros 5-trans y los nat^o y enant-antípodos in-
dividuales.

5.

EJEMPLO 8.

- Una solución agitada de 7,16 g de éster me-
tílico de ácido 5-cis-omega(20 → 12)-octanor-12beta-hidroxi-
metil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico en 80 cc de ben-
ceno:sulfóxido de dimetilo 75:25 se trata con 8,9 g de dicit-
clohexilcarbodiimida y luego con 14,2 cc de una solución de
trifluoroacetato de piridinio (preparado adicionando 25 cc de
benceno: DMSO 7:25 a 1 cc de ácido trifluoroacético y 2 cc de
piridina). Después de agitarse cuatro horas se diluye la mez-
cla reaccional con 100 cc de benceno y se instilan 3 g de áci-
do oxálico en agua. Se separa la dicitclohexilurea por filtra-
ción, se separa la fase orgánica y se lava con agua (5 x 6 cc).
La reducción en volumen da una solución bencénica del deriva-
do de 12beta-formilo que se adiciona de una vez a una solución
de sal sódica de (2-oxo-heptil)dimetil-fosfonato. Este se pre-
para adicionan a gotas 7,58 g de (2-oxo-heptil)-dimetil-fos-
fonato en 40 cc de benceno anhidro a una solución agitada de
1,02 g de hidruro sódico (dispersión de aceite mineral al 80%)
en una atmósfera de gas inerte, continuando la agitación has-
ta que cesa la evolución de H₂. Después de la adición del de-
rivado de formilo a esta sal de fosfonato sódico, se prosigue
la agitación durante 20 minutos. Luego se neutraliza la mezcla
reaccional con solución saturada de fosfato monosódico. Se se-
para la fase orgánica, se reduce hasta pequeño volumen, se ad-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

sorbe sobre gel de sílice y se eluye con ciclohexano: éter etílico, lo que dá 6,4 g de éster metílico de ácido 5-cis-13-trans-9a-deoxi-9a-metilen-15-oxo-prostacícliclo-5,13-dienoico.

5. Utilizando un derivado de 12beta-hidroximetilo análogo del ejemplo 7 se obtienen los ésteres metílicos de los ácidos siguientes:

ácido 5-cis-13-trans-9a-deoxi-9a-metilen-15-oxo-2-nor-prostacícliclo-5,13-dienoico;

10. ácido 5-cis-13-trans-9a-deoxi-9a-metilen-15-oxo-2a-homoprostacícliclo-5,13-dienoico;

ácido 5-cis-13-trans-9a-deoxi-9a-metilen-15-oxo-3-oxaprostacícliclo-5,13-dienoico;

así como sus isómeros 5-trans geométricos, en las formas nat, enant y d,l.

15. EJEMPLO 9.

Se trata una solución agitada y enfriada (5-8°C) de 1,35 g de 2-exo-hidroximetil-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-DMTB-silileter en 5 cc de piridina con 0,82 g de cloruro de benzoilo. Después de 8 horas a la temperatura del ambiente se adiciona H₂SO₄ 2N y se extrae la mezcla con éter etílico, lo que dá 2-exo-benzoiloximetil-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-7-DMTB-silileter. Este grupo de silileter se separa mediante reflujo en 20 cc de acetona con 8 cc de ácido oxálico 2N. Se separa la acetona bajo vacío y se extrae el residuo con éter etílico, lo que dá, despues de purificación sobre gel de sílice, 1,11 g de 2-exo-benzoiloximetil-7-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]-octano. Este se disuelve en piridina y luego se adiciona a una solución de 1 g de CrO₃ en 10 cc de piridina. Después de 6 horas a la temperatura del ambien-

20.

25.

- te se diluye esta mezcla con 20 cc de benceno y se filtra. Se evapora el filtrado bajo vacío y se recoge el residuo en ácido sulfúrico 2N y benceno. Después de lavarse con H_2SO_4 2N y agua hasta neutralidad, se evapora el extracto orgánico hasta sequedad, lo que da 0,98 g de 2-exo-benzoiloximetil-biciclo[3,3,0]octan-7-ona. Se adiciona luego una solución de este compuesto en 5 cc de THF anhidro a una solución de sal sódica de (2-oxo-5-trimetoxi-pentil)-dimetil-fosfonato, preparada adicionando a gotas una suspensión de 0,23 g de hidruro sódico al 80% en THF a una solución de 2,12 g de (2-oxo-trimetoxi-pentil)-dimetil-fosfonato en 6 cc de THF anhidro. Después de 10 horas de agitación se neutraliza la mezcla con KH_2PO_4 al 15%, se evapora el THF bajo vacío y se extrae el residuo con éter etílico. Se concentra el extracto combinado en volumen, se adsorbe sobre gel de sílice y se eluye con hexano:éter, lo que da 1,1 g de 2'-benzoiloximetil-biciclo[3,3,0]oct-7-enil-1,1,1-trimetoxi-pent-5-en-4-ona, o éster ortometílico de ácido 12beta-benzoiloximetilomega(20→12)-octanor-4-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico, en forma de una mezcla de las olefinas 5-cis y 5-trans que luego se separan mediante cromatografía de líquido-líquido a alta presión.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El tratamiento subsiguiente con metanol acuoso y H_2SO_4 da los derivados de éster metílico correspondientes.
25. La reacción de 0,3 g de éster metílico con 0,25 cc de 1,3-etanditiol en cloruro de metileno y una cantidad catalítica de BF_3 -eterato durante 15 minutos a 0°C ofrece luego éster metílico de ácido 12beta-benzoiloximetil-omega(20 12)-octanor-4,4-etilenditio-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico.

EJEMPLO 10.

- 0,8 g de éster metílico de ácido 12beta-benzoiloximetil-omega(20→12)-octanor-4-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico en 10 cc de metanol se desbenzoila selectivamente mediante tratamiento con agitación con 0,15 g de K_2CO_3 anhidro. Después de evaporarse el disolvente se recoge el residuo en KH_2PO_4 acuoso al 15% y cloruro de metileno para ofrecer, con la evaporación de la fase orgánica, éster metílico de ácido 12beta-hidroximetil-omega(20→12)-octanor-4-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico. Una solución de este compuesto en 10 cc de CH_2Cl_2 y 10 cc de etanol enfriado a $-20^\circ C$ se trata con 90 mg de $NaBH_4$ y se agita durante dos horas. Luego se destruye el reactivo en exceso con ácido acético acuoso al 15%, se evapora el disolvente y se adsorbe el residuo sobre gel de sílice. La elución con éter etílico da 0,21 g de éster metílico de ácido 12beta-hidroximetil-omega(20→12)-octanor-4S-hidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico y 0,13 g del isómero 4R-hidroxi.
- Luego se saponifican los productos individuales con metanol acuoso al 20% y carbonato potásico al 19% para ofrecer, después de acidificación y extracción con acetato de etilo, 0,18 g de 1,4-gamma-lactona de ácido 12beta-hidroximetil-omega(20→12)-octanor-4S-hidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico y 0,11 g del isómero 4R. La oxidación de éstos, siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, da los derivados de 12-formilo.

EJEMPLO 11.

0,28 g de éster metílico de ácido 4,4-etilentitio-12beta-benzoiloximetil-omega(20→12)-octanor-9a-

-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico se desbenzoila selectivamente mediante metanólisis con K_2CO_3 en metanol anhidro para ofrecer el derivado 12beta-hidroximetílico correspondiente. Este se oxida luego al aldehido según el procedimiento del ejemplo 8 para proporcionar el derivado 12beta-formílico.

5;

La reacción de 0,12 g de este compuesto en benceno con el fosfonato preparado a partir de 0,177 g de (2-oxo-3,3-dimetil-heptil)-dimetil-fosfonato y 20 mg de NaH al 80%, tal como se ha descrito en el ejemplo 8, da éster metílico de ácido 5,13t-16,16-dimetil-4,4-ditioetilendioxi-15-

10.

De modo análogo, utilizando (4-ciclohexil-2-oxo-butil)-dimetil-fosfonato como el fosfonato y la 4S-lactona del ejemplo 10 como el aldehido se obtiene la 1,4-lactona de ácido 5,13t-4S-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico. También, con (3-fenoxi-2-oxo-propil)-dimetil-fosfonato, se prepara 1,4-gamma-lactona del ácido 5,13t-4S-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-17,18,19,20-tetranor-16-fenoxi-prostacicla-5,13-dienoico.

15.

20.

EJEMPLO 12.

Utilizando (2-oxo-3S-metil-heptil)-dimetil-fosfonato y (2-oxo-3S-fluoro-heptil)-dimetil-fosfonato como los fosfonatos y 1,4-gamma-lactona de ácido 12beta-formil-omega(20 → 12)-octanor-4R-hidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-enoico como el aldehido, los procedimientos del ejemplo 8 y 11 dan:

25.

1,4-gamma-lactona de ácido 5,13t-4R-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-16S-metilprostacicla-5,13-dienoico;

1,4-gamma-lactona de ácido 5,13-4R-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-16S-fluoroprostacicla-5,13-dienoico,

EJEMPLO 13.

- Una solución de 0,7 g de éster metílico de
5. ácido 5c,13t-15-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico en 7 cc de cloruro de metileno y 7 cc de etanol, enfriado a -20°C, se trata con 38 mg de borohidruro sódico. Después de 20 minutos de agitación se enfría la mezcla reaccional con 2 cc de acetona y 2,5 cc de NaH₂PO₄ acuoso al 20%.
10. Luego se reduce la mezcla en volumen bajo vacío y se extrae con cloruro de metileno. Se evapora el extracto orgánico combinado hasta sequedad, lo que da un residuo que se purifica sobre gel de sílice con éter etílico como eluyente, lo que proporciona 0,32 g de éster metílico de ácido 5c,13t-15S-hidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico y 0,26 g del isómero
15. 15R.

Este mismo procedimiento para reducirlos 15-oxo-derivados de los ejemplos 8, 11 y 12 da los ésteres metílicos de los ácidos siguientes:

20. ácido 5cis,13-trans-9a-deoxi-9a-metilen-15S-hidroxi-2-nor-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5cis,13trans-9a-deoxi-9a-metilen-15S-hidroxi-2ahomo-prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5cis,13trans-9a-deoxi-9a-metilen-15S-hidroxi-3-oxa-
25. -prostacicla-5,13-dienoico;
- ácido 5cis,13trans-9a-deoxi-9a-metilen-4,4-dietioetilendioxi-15S-hidroxi-prostacicla-5,13-dienoico;
- y las 1,4-lactonas de los ácidos siguientes:
- ácido 5c,13t-9a-deoxi-9a-metilen-4S,15S-dihidroxi-17-

-ciclohexil-18,19,20-omega-trinor-prostacicl-a-5,13-
-dienoico;

ácido 5c,13t-9a-deoxi-9a-metilen-4S,15S-dihidroxi-16-fenoxi-
-17,18,18,20-omega-tetranor-prostacicl-a-5,13-dienoico;

5, ácido 5c,13t-9a-deoxi-9a-metilen-4R,15S-dihidroxi-16S-metil-
prostacicl-a-5,13-dienoico;

ácido 5c,13t-9a-deoxi-9a-metilen-4R,15S-dihidroxi-16S-
-fluoroprostacicl-a-5,13-dienoico;

así como sus isómeros geométricos 5-trans, en las formas nat,
10. enant y d,l.

EJEMPLO 14.

Una solución de 0,35 g de éster metílico
de ácido 5c,13t-15-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5,13-
-dienoico en 10 cc de éter etílico:tolueno 2:1 se enfría a
15. -30°C y se trata con agitación con 5 cc de yoduro de metil-mag-
nesio en éter etílico. Después de 4 horas de agitación se
lleva a 0°C y se enfría con cloruro amónico acuoso al 20%.
Se lava la fase orgánica con agua, bicarbonato sódico y agua,
se seca sobre MgSO₄, se trata con 0,1 cc de piridina, y se
20. evapora bajo vacío, lo que da una mezcla de los alcoholes 15S
y 15R. La separación sobre gel de sílice con éter etílico:éter
isopropílico 80:20 como eluyente da 0,1 g de éster metílico
de ácido 5c,13t-15S-hidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-
-5,13-dienoico y 0,1 g del isómero 15R.

25. EJEMPLO 15.

Con el mismo sustrato pero con THF anhidro
como disolvente la reacción con 8 cc de bromuro de etinil-
-magnesio 0,3M en THF da, después de cromatografía sobre gel
de sílice, éster metílico de ácido 5c,13t-15-etinil-15S-hidro-

xi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5,13-dienoico y su isómero 15R.

5. Con bromuro de vinil-magnesio 0,3 M se prepara el éster metílico de ácido 5c,13t-15-vinil-15S-hidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-a-5,13-dienoico y su isómero 15R.

EJEMPLO 16.

10. Una solución de 0,26 g de 1,4-gamma-lactona de ácido 5c,13t-9a-deoxi-9a-metilen-4R,15S-dihidroxi-16S-metil-prostacicl-a-5,13-dienoico en cloruro de metileno se enfría a -10°-8°C y se trata con agitación con 0,3 cc de eterato de trifluoruro de boro ($1,2 \times 10^{-4}$ M en cloruro de metileno anhidro) y luego diazometano al 5% en cloruro de metileno hasta que persiste un color amarillo. Se lava la solución con NaHCO_3 acuoso al 5% y luego con agua hasta neutralidad, se evapora hasta sequedad y se purifica sobre gel de sílice (3 g), lo que da 0,21 g de 1,4-gamma-lactona-15-metiléter de ácido 5c,13t-9a-deoxi-9a-metilen-4R,15S-dihidroxi-16S-metil-prostacicl-a-5,13-dienoico.

EJEMPLO 17.

20. Una solución de 0,74 g de d,1-2-exo-hidroxi-metil-3-exo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo[3,3,0]-octano en 15 cc de cloruro de metileno anhidro se adiciona de una vez a una solución de 3,1 g de reactivo de Collin $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2)_2 \cdot \text{CrO}_3$ en 40 cc de cloruro de metileno anhidro, con agitación y enfriamiento a 0-5°C. Se adiciona tierra filtrante después de 15 minutos de agitación y se filtra la mezcla para obtener una solución límpida del derivado d,1-2-exo-formil correspondiente. Después de evaporarse el disolvente bajo vacío se recoge el residuo en benceno anhidro y se adiciona a una solu-
- 25.

- ción de dimetil-(2-oxo-octil)-fosfonato sódico. Este se prepara adicionando a gotas 0,59 g de (2-oxo-octil)-dimetil-fosfonato en 10 cc de benceno a una suspensión de 0,07 g de NaH al 80% en 20 cc de benceno y agitando la mezcla resultante durante 1 hora aproximadamente, hasta que cesa la evolución de hidrógeno. Se prosigue la agitación durante 20 minutos después que se adiciona el aldehído a la solución de fosfonato-carbanion. Luego se neutraliza la fase orgánica con NaH_2PO_4 acuoso al 25% en exceso y se separa. Después de secado, se evapora hasta sequedad, lo que da un residuo que se purifica sobre gel de sílice (ciclohexano: éter etílico como eluyente) para ofrecer 0,81 g de d,l-2-exo-[3'-oxo-non-1'-trans-1'-enil]-3-exo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo-3,3,0-octano.

15. EJEMPLO 18.

- Se trata una solución de 1,05 g de d,l-2-exo-hidroximetil-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo[3,3,0]-octano en 8 cc de benceno:DMSO 75:25 con 0,89 g de dicitclohexilcarbodiimida y luego, con agitación, con 1,42 cc de una solución de piridinio-trifluoroacetato. Después de 3 horas de agitación se adicionan 20 cc de benceno y se enfría la carbodiimida en exceso con 0,13 g de ácido oxálico en 3,8 cc de agua. Se separa la fase bencónica, se lava hasta neutralidad y se concentra bajo vacío, lo que da una solución de 2-exo-formil-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo[3,3,0]octano.

Los derivados d,l-, nat- y enantio-formilo se preparan utilizando este procedimiento. De igual modo, cuando se utiliza 7-exo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-3-ona-

-7-dimetil-tercibutilsilil-éter en los procedimientos de los ejemplos 1, 2 y 3 se obtiene 2-exo-formil-3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-siloxi-biciclo[3,3,0]octano.

EJEMPLO 19.

5. Se adiciona una solución de 322 mg de (2-oxo-heptil)-dimetil-fosfonato en 5 cc de benceno a una suspensión de 43,5 mg de NaH al 80% en 10 cc de benceno y se agita la mezcla resultante hasta que cesa la evolución de hidrógeno. En la oscuridad se adicionan 258 mg de N-bromosuccinimida, finalmente dividida y se prosigue la agitación durante otros 5 minutos. Luego se adicionan 0,37 g de 2-oxo-formil-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo[3,3,0]octano en 5 cc de benceno y se agita la mezcla resultante durante otros 15 minutos, después de lo cual se reparte la mezcla reaccional entre benceno y NaH_2PO_4 al 15%. Se seca la fase orgánica, se concentra hasta pequeño volumen, se adsorbe sobre gel de sílice y se eluye con ciclohexano:éter etílico 80:20, lo que dá 0,42 g de 2-exo-[2'-bromo-3'-oxo-oct-1'-enil]-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo[3,3,0]octano ($\lambda_{\text{max}} = 251$ milimicras, $\epsilon = 9.250$).
- 10.
- 15.
- 20.

Cuando se utiliza (2-oxo-3R-fluoro-heptil)-dimetil-fosfonato se obtiene el derivado 2-exo-[2'-bromo-3'-oxo-4'R-fluoro-oct-1'-trans-enil]correspondiente.

EJEMPLO 20.

25. Se instila una solución de 0,3 g de [2-oxo-4(2')-tetrahidrofurilbutil]-dimetil-fosfonato a una suspensión agitada de 36 mg de hidruro sódico al 80% en 5 cc de benceno. Se prosigue la agitación hasta que cesa la evolución de hidrógeno y luego se adiciona una solución de 0,37 g de

2-exo-formil-3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-biciclo[2,3,0] octano. Después de otros 20 minutos de agitación se recoge la mezcla en benceno y fosfato monosódico acuoso al 20%. Se separa la fase orgánica, se concentra hasta pequeño volumen, se adsorbe sobre gel de sílice y se eluye con benceno:éter etílico, lo que da 0,35 g de 3-oxo-[3'-oxo-5'(2'')-tetrahidrofuril-pent-1'-trans-enil]-3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxibiciclo[3,3,0]octano ($\lambda_{\max} = 229$ milimicras, $\epsilon = 8,800$).

EJEMPLO 21.

10. Cuando el 2-exo-formil-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxibiciclo[3,3,0]octano fue el derivado 2-exo-formil-7-exo-biciclo utilizado en el procedimiento descrito en el ejemplo 20 y cuando se utilizaron los fosfatos siguientes:
15. (2-oxo-heptil)-dimetil-fosfonato;
(2-oxo-octil)-dimetil-fosfonato;
(2-oxo-3S-metil-heptil)-dimetil-fosfonato;
(2-oxo-4-ciclohexil-butil)-dimetil-fosfonato;
(2-oxo-4-fenil-butil)-dimetil-fosfonato;
(2-oxo-3-m-trifluorometilfenoxi-propil)-dimetil-fosfonato;
20. (2-oxo-3-metil-3-butoxi-butil)-dimetil-fosfonato;
se prepararon los compuestos siguientes:
25. 3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'-oxo-oct-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;
3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'-oxo-non-1'-trans-1'-enil)biciclo[3,3,0]octano;
3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'-oxo-4'S-metil-oct-1'-trans-1'-enil)biciclo[3,3,0]octano;
3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'-oxo-5'-ciclohexil-pent-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'-exo-5'-fenil-pent-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'-oxo-4'-m-trifluorometilfenoxi-but-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

5. 3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'-oxo-4'-metil-4'-butoxi-pent-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano.

EJEMPLO 22.

10. Se instila, durante 15 minutos, una solución de 0,3 g de d,l-2-exo-(2'-bromo-3'-oxo-4'-R-fluoro-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxibiciclo [3,3,0]octano en 10 cc de éter anh dro a una solución 0,1 M de borohidruro de zinc en éter etílico (10 cc). Después de 15. agitarse durante dos horas se enfría la mezcla reaccional con cloruro sódico saturado y ácido sulfúrico 2N. Se separa la fase etérea y se lava con agua, NaHCO₃ al 5%, y luego con agua. La evaporación hasta sequedad dá una mezcla de los al- 20. coholes hidroxílicos 3'S y 3'R que se separan mediante cromatografía de líquido-líquido con éter isopropílico como disolvente para obtener 0,11 g de d,l-2-exo-(2'-bromo-3'S-hidroxi-4'R-fluoro-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo-3,3,0-octano y 0,1 g del epímero 3'R.

EJEMPLO 23.

25. Una solución de 0,3 g de 2-exo-[3'-oxo-5'(2'')-tetrahidrofuril-pent-1'-trans-1'-enil]-3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxibiciclo[3,3,0]octano en 3 cc de cloruro de metileno y 3 cc de etanol se enfría a -10-15°C y luego se trata con 25 mg de NaBH₄. Después de 30 minutos de agitación se enfría la mezcla reaccional con 1,5 cc de acetona y 3 cc de NaH₂PO₄ sarurado, se evapora bajo vacío y luego se extrae con

- cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad, lo que dá un residuo que se purifica sobre gel de sílice (hexano:éster etílico como eluyente) para ofrecer 0,1 g de 2-exo-[3'S-hidroxi-5'(2'')-tetrahidrofuril-pent-1'-trans-1'-enil]-3-endo-THP-oxi-7-exo-DMtB-sililoxi-biciclo[3,3,0]octano y 0,11 g del isómero 3'R.
- 5.

EJEMPLO 24.

- Siguiendo el procedimiento de los ejemplos 22 y 23 y utilizando una de las alfa,beta-cetonas insaturadas preparadas como en los ejemplos 19, 20 y 21, se prepararon los compuestos siguientes:
- 10.

3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(2'-bromo-3'S-hidroxi-oxi-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

15. 3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'S-hidroxi-4'S-metil-oct-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'S-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

20. 3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'S-hidroxi-ciclohexil-pent-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'S-hidroxi-5'-fenil-pent-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

25. 3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'S-hidroxi-4'-m-trifluorometilfenoxi-but-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'S-hidroxi-4'-metil-4'-butoxi-pent-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;

3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(2'-bromo-3'R-

- hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;
3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'R-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;
3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'R-hidroxi-4'S-metil-oct-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;
5. 3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'R-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;
3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'R-hidroxi-5'-ciclohexil-pent-1'-trans-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;
10. 3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'R-hidroxi-5'-fenil-pent-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;
3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-(3'R-hidroxi-4'-m-trifluorometilfenoxi-but-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano;
15. 3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-2-exo-3'4-hidroxi-4'-metil-4'-butoxi-pent-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octano.

EJEMPLO 25.

- Se trata una solución de 1,17 g de 2-exo-
20. -(3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo[3,3,0]octano en 12 cc de cloruro de metileno anhidro con 120 mg de 2,3-dihidropirano y 5 mg de ácido p-toluensulfónico. Después de 4 horas a la temperatura del ambiente se lava la fase orgánica sucesivamente con NaHCO₃ al 5% y agua y luego se evapora hasta sequedad; lo que dá 1,45
25. g de 2-exo-(3'S-THP-oxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxibiciclo[3,3,0]octano bruto. Se disuelve este producto en 12 cc de THF y se trata con 2 g de fluoruro de tetrabutilamonio. Se agita la mezcla y se concentra hasta pequeño volumen para obtener un residuo que se purifica sobre

gel de sílice (éter etílico como eluyente) para ofrecer 920 mg de 2-exo-(3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-3,3'-bis-THP-éster.

EJEMPLO 26.

5. Utilizando el procedimiento del ejemplo 25 con los compuestos preparados de conformidad con los ejemplos 22, 23 y 24 se prepararon los derivados de biciclo[3,3,0]octano-3,3'-bis-THP-éster siguientes:
10. 2-exo-(2'-bromo-3'S-hidroxi-4'-fluro-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;
- 2-exo-(2'-bromo-3'R-hidroxi-4'R-fluro-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;
- 2-exo(3'S-hidroxi-5'(2'')-tetrahidrofuril-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-exo-dihidroxi;
15. 2-exo-(3'R-hidroxi-5'(2'')-tetrahidrofuril-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-exo-dihidroxi;
- 2-exo-(2'-bromo-3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;
- 2-exo-(2'-bromo-3'R-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;
20. 2-exo-(3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;
- 2-exo-(3'R-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;
25. 2-exo-(3'S-hidroxi-4'S-metil-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;
- 2-exo-(3'R-hidroxi-4'S-metil-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;
- 2-exo-(3'S-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-di-

hidroxi;

2-exo-(3'R-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;

5. 2-exo-(3'S-hidroxi-5'-ciclohexil-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;

2-exo-(3'S-hidroxi-5'-fenil-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;

2-exo-(3'S-hidroxi-5'-fenil-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;

10. 2-exo-(3'S-hidroxi-4'-m-trifluorometilfenoxi-but-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;

2-exo-(3'R-hidroxi-4'-m-trifluorometilfenoxi-but-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;

15. 2-exo-(3'S-hidroxi-4'-metil-4'-butoxi-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi;

2-exo-(3'R-hidroxi-4'-metil-4'-butoxi-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxi.

EJEMPLO 27.

20. Se adicionó, con agitación, porciones sucesivas de una solución de 0,4 g de anhídrido crómico a 4 cc de piridina. Una vez formado el complejo se trata esta mezcla con 0,36 g de 2-exo-(3'S-hidroxi-5!(2'')-tetrahidrofuril-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-exo-dihidroxi-biciclo-[3,3,0]octano-3,3'-bis-TMP-eter en 4 cc de piridina. Se mantiene la mezcla reaccional durante una noche a la temperatura del ambiente, se diluye con 3 volúmenes de benceno, y se filtra. Luego se evapora el filtrado, lo que da un residuo que se reparte entre benceno y ácido sulfúrico 2N. Se reextrae la porción acuosa con benceno, se lava sucesivamente con

25

agua, NaHCO_3 y agua, y se evapora hasta sequedad, lo que dá 0,31 g de 2-exo-(3'S-hidroxi-5'(2"-tetrahydrofural-pent-1'-trans-1'-enil)-3-endo-hidroxi-biciclo-[3,3,0]octan-7-ona-3,3'-bis-THP-éter.

5. EJEMPLO 28.

Se trata, durante 15 minutos, una solución agitada y enfriada (-10-6°C) de 0,8 g de 2-exo-(3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-7-endo-dihidroxibiciclo[3,3,0]octan-3,3'-bis-THP-eter en 20 cc de acetona con 1,6 cc de reactivo de Jones. Después de otros 15 minutos de agitación se adicionan 80 cc de benceno. Se separa la fase orgánica, se lava con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ acuoso al 15% hasta neutralidad, se seca y se evapora hasta sequedad para ofrecer 0,71 g de 2-exo-(3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)endo-hidroxi-biciclo-[3,3,0]octan-7-ona-3,3'-bis-tetrahidropiranileter.

10.

15.

EJEMPLO 29.

Utilizando cualquiera de los procedimientos de oxidación descritos en los ejemplos 27 y 28 sobre los trioles del ejemplo 26 se preparan los 3-endo-hidroxi-biciclo-[3,3,0]octan-7-ona-3,3'-bis-THP-éter siguientes:

20. 2-exo-(2'-bromo-3-S-hidroxi-4'R-fluoro-oct-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(2'-bromo-3-R-hidroxi-4'R-fluoro-oct-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'S-hidroxi-5'(2")-tetrahydrofural-pent-1'-trans-1'-enil);

25. 2-exo-(3'R-hidroxi-5'(2")-tetrahydrofural-pent-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(2'-bromo-3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(2'-bromo-3'R-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil);

- 2-exo-(3'R-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'S-hidroxi-4'S-metil-oct-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'R-hidroxi-4'S-metil-oct-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'S-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil);
5. 2-exo-(3'R-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'S-hidroxi-5'-ciclohexil-pent-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'R-hidroxi-5'-ciclohexil-pent-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'S-hidroxi-5'-fenil-pent-1'-trans-1'-enil);
2-exo-(3'R-hidroxi-5'-fenil-pent-1'-trans-1'-enil);
10. 2-exo-(3'S-hidroxi-4'-m-trifluorometilfenoxi-but-1'-trans-
-1'-enil);
2-exo-(3'R-hidroxi-4'-m-trifluorometilfenoxi-but-1'-trans-
-1'-enil);
2-exo-(3'S-hidroxi-4'-metil-4'-butoxi-pent-1'-trans-1'-enil);
15. 2-exo-(3'R-hidroxi-4'-metil-4'-butoxi-pent-1'-trans-1'-enil).

EJEMPLO 30.

- Una solución de 2,1 g de d,l-2-exo-(3'-oxo-
-non-1'-trans-1'-enil)-3-exo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-
-biciclo[3,3,0]octano (preparado según el ejemplo 17) se re-
duce a -15°C en cloruro de metileno:etanol con 0,17 g de
20, NaBH₄, siguiendo el procedimiento del ejemplo 23, para ofrecer
2,01 g de d,l-2-exo-(3'(S,R)-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-
-3-exo-THP-oxi-7-endo-DMtB-sililoxi-biciclo-[3,3,0]octano.
Sin separar los alcoholes 3'S y 3'R se hace reaccionar este
25. producto en 30 cc de cloruro de metileno con 0,4 g de 2,3-
-dihidropirano en presencia de 25 mg de ácido p-toluensul-
fónico para proporcionar el d,l-exo-(3'(S,R)-hidroxi-non-1'-
-trans-1'-enil)-3-exo-hidroxi-7-endon-DMtB-sililoxi-biciclo
[3,3,0]octan-3,3'-bis-THP-eter correspondiente. Sin ulte-

rior purificación se trata este producto con 2,5 equivalentes molares de fluoruro de tetrabutil-amonio en THF para separar el éter silílico.

Luego se oxida el producto d,1-2-exo-(3')

5. (S,R)-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-3-exo-7-endo-dihidroxi-biciclo[3,3,0]octan-3,3'-bis-THP-eter (1,660 g) con piridina-anhídrido crómico para proporcionar 1,25 g de d,1-2-exo-(3' (S,R)-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-3-exo-hidroxi-biciclo [3,3,0]octan-7-ona-3,3'-bis-THP-éter.

10. EJEMPLO 31.

- Una solución de (2-oxo-5,5,5-trimetoxi-pentil)-dimetil-fosfonato en 10 cc de THF se instala en una suspensión agitada de 68 mg de NaH (80%) en 10 cc de THF anhidro. Se prosigue la agitación hasta que cesa la evolución de hidrógeno y luego se adiciona una solución de 0,67 g de d,1-2-exo-(3' (S,R)-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-3-exo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3,3'-bis-THP-eter en 5 cc de THF. Después de 6 horas de agitación a 40-45°C se adiciona 20 cc de NaH₂PO₄ al 20% y se separa el THF bajo vacío. Se extrae el residuo con éter etílico y se seca el extracto orgánico sobre Na₂SO₄ y se evapora. La adsorción del residuo sobre gel de sílice y elución con ciclohexano:éter etílico dá 0,76 g de ácido d,1-5t,13t-4-oxo-11beta,15(S,R)-dihidroxi-20-metil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico-trimetilortoes-ter-11,15-bis-THP-eter.

Se trata una solución de este producto en 15 cc de metanol anhidro con 6 mg de ácido p-toluensulfónico durante 5 horas a la temperatura del ambiente. Se adiciona 0,1 cc de piridina, se evapora la solución hasta sequedad,

y se purifica el residuo sobre gel de sílice (éter isopropílico:éter etílico como eluente) para ofrecer 0,20 g de ortoéster trimetílico de ácido d,1-5t,13t-4-oxo-11beta,15S-dihidroxi-20-metil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico y 0,21 g del epímero 15R.

5.

EJEMPLO 32.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 con una biciclo[3,3,0]octan-7-ona preparada tal como se ha expuesto en los ejemplos 27, 28 y 29, se preparan los trimetilortoesteres siguientes:

10.

ácido 5,13t-4-oxo-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico;

ácido 5,13t-5-oxo-11alfa,15S-dihidro-9a-deoxi-9a-metilen-20-metil-prostacicla-5,13-dienoico;

15.

ácido 5,13t-4-oxo-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17(2')-tetrahydrofuril-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico;

ácido 5,13t-4-oxo-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicla-5,13-dienoico;

20.

así como sus epímeros 15R.

Luego se convierte cada uno de los ortoésteres de los ejemplos 31 y 32 en su éster metílico mediante reflujo en metanol (15 cc/g) con 2 cc de ácido oxálico 0,2N y se recupera el producto mediante evaporación del metanol y extracción con éter etílico. La saponificación subsiguiente con KHCO_3 al 2% en metanol acuoso al 80% da el ácido libre.

25.

EJEMPLO 33.

Se somete a reflujo, durante dos horas,

5. una solución de 0,45 g de ortoéster trimetílico de ácido 5,13t-4-oxo-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico ($\lambda_{\text{max}} = 244$ micras, $\epsilon = 9.850$) en 60 cc de metanol y 1,2 cc de ácido oxálico 0,2N. La evaporación del metanol bajo vacío y extracción con éter etílico da 0,42 g del éster metílico correspondiente.
10. Se instila una solución de este producto en 6 cc de éter etílico anhidro a una solución agitada 0,1M de borohidruro de zinc (10 cc) en 10 minutos. Después de 1 hora de agitación a la temperatura del ambiente, se enfría la mezcla reaccional con ácido sulfúrico 2N. Se separa la fase orgánica, se lava hasta neutralidad, y se evapora hasta sequedad, lo que da 0,4 g de éster metílico de ácido 5,13t-4(S,R),11alfa,15S-trihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico. La separación cromatográfica sobre gel de sílice (éter etílico:acetato de etilo como eluyente) da 0,11 g de éster metílico de ácido 5,13t-4S,11alfa,15S-trihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico y 0,14 g del éster metílico 4R-epímero.
15. Se trata una solución de este último compuesto en 5 cc de metanol con 0,05 g de hidrato de litio y 0,3 cc de H₂O y luego se agita a la temperatura del ambiente durante 6 horas. La separación del metanol bajo vacío, acidificación de pH 5,6 y extracción rápida con acetato de etilo da ácido 5,13t-4R,11alfa,15S-trihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico. El tratamiento de una solución de acetato de etilo agitada de este compuesto con 0,5 partes de una resina poliestirensulfónica (forma de ión de hidrógeno) da 1,4-gamma-lactona de ácido 5,13t-4R,11alfa,15S-trihidroxi-
- 20.
- 25.

-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico cuantitativamente.

De modo análogo se preparó 4S epímero-gamma-lactona.

EJEMPLO 34.

5. Una solución de 0,8 g de trimetilortoester-11,15-bis-THP-éter de ácido 5,13t-4-oxo-11alfa,15S-dihidroxi-20-metil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico en 20 cc de cloruro de metileno:etanol se enfría a -20°C y se trata con 50 mg de NaBH₄. Después de 30 minutos de agitación
10. se enfría la mezcla reaccional con 2 cc de acetona y 5 cc de fosfato monosódico saturado. La evaporación del cloruro de metileno y etanol bajo vacío y extracción repetida con éter etílico da, después de secarse y evaporarse el extracto orgánico combinado, 0,75 g de trimetilortoester-11,15-bis-THP-éter de ácido 5,13t-4(S,R),11alfa,15S-trihidroxi-20-metil-
15. -9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico.
- Se disuelve este producto bruto en 2,2 cc de cloruro de metansulfonilo. Se mantiene la mezcla reaccional durante una noche a la temperatura del ambiente y luego
20. se reparte entre ácido sulfúrico 2N helado y éter etílico. Se lava el extracto orgánico combinado con salmuera, se seca y se evapora a baja temperatura, lo que da ácido 5,13t-4(S,R),11alfa,15S-trihidroxi-20-metil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-5,13-dienoico-trimetil-ortoéster-11,15-bis-THP-éter.
25. Sin ulterior purificación se disuelve este producto en éter etílico anhidro y se trata con 50 mg de hidruro de litio-aluminio en éter etílico. Después de agitarse durante 2 horas a la temperatura del ambiente y 1

hora a la temperatura de reflujo, se enfría la mezcla reaccional con 2 cc de acetato de etilo y luego éter etílico húmedo. El secado sobre Na_2SO_4 y evaporación del éter etílico da 0,5 g de trimetilortoéster-11,15-bis-THP-éster de ácido 5,13t-11alfa,15S-dihidroxi-20⁴metil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacila-5,13-dienoico.

Después de tratamiento a la temperatura de reflujo con 12 cc de metanol y 4 cc de ácido oxálico acuoso 0,3N, la elaboración final normal da 0,2 de éster metílico de ácido 5,13t-11alfa,15(S)-dihidroxi-20-metil-9a-deoxi-9a-metilen-prostacila-5,13-dienoico. La cromatografía líquido-líquido demuestra que el producto es fundamentalmente trans (85%), con 15% del isómero cis.

EJEMPLO 35.

Se calienta en atmósfera de gas inerte a 60-65°C y durante 4 horas una suspensión agitada de 0,4 g de NaH (dispersión de aceite mineral al 75%) en 13,5 cc de DMSO. Luego se enfría la mezcla a la temperatura del ambiente y se mantiene a 20-22°C mientras se adicionan, sucesivamente, 2,6 g de bromuro de 4-carboxi-butil-trifenil-fosfonio en 6 cc de DMSO y 0,85 g de 2-exo-(3'S-hidroxi-non-1'-trans-1'-enil)-3-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3,3'-bis-THP-éster. Después de agitarse durante 3 horas se diluye la mezcla con 35 cc de agua y se extrae la fase acuosa con éter etílico (5x12 cc) y éter etílico:benzeno (7x12 cc). Se re-extrae el extracto orgánico combinado con NaOH 0,5N (3 x 15 cc) y luego con agua hasta neutralidad, y luego se descarta. Se acidifica el extracto alcalino acuoso combinado hasta pH 5,3 y se extrae con éter etílico:pentano 1:1. El lavado hasta neu-

tralidad, secado sobre Na_2SO_4 y separación del disolvente da 0,86 g de 11,15-bis-THP-éter de ácido 5,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-20-metil-prostacicla-5,13-dienoico. Luego se esterifica este producto mediante tratamiento con diazometano y se separan los grupos protectores de piranilo como sigue:

- 5.
- 10.
- 15.
- Se disuelve el éster metílico en metanol anhidro y se trata con una solución de 10^{-2} equivalentes molares de ácido p-toluensulfónico. Después de 4 horas se neutraliza el ácido p-toluensulfónico con piridina y se avapora la mezcla hasta sequedad. La purificación sobre gel de sílice da éster metílico de ácido 5,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-20-metil-prostaciclo-5,13-dienoico, que luego se separa en los 5c,13t y 5t,13t isómeros individuales mediante cromatografía de líquido-líquido.

EJEMPLO 36.

- 20.
- 25.
- Con agitación y enfriamiento externo para mantener la mezcla reaccional a una temperatura entre 20 y 22°C, se trata, sucesivamente una solución de tercibutilato potásico recién sublimada en 12 cc de DMSO anhidro con 1,8 g de bromuro de 4-carboxibutil-trifenil-fosfonio en 10 cc de DMSO y 0,65 g de 2-exo-(2'-bromo-3'S-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]-octan-7-ona-3,3'-bis-THP-eter en 5 cc de DMSO. Después de agitación durante 8 horas a la temperatura del ambiente se diluye la mezcla con un volumen igual de agua, se acidifica hasta pH 5 y se extrae con éter etílico:pentano 1:1. Se descarga la fase acuosa acídica y se extrae el extracto orgánico combinado con NaOH 0,8N (5 x 20 cc) y luego con agua hasta neutralidad. Mientras se descarta

esta fase orgánica se acidifica el extracto alcalino acuoso hasta pH 5 y se extrae con éter etílico:pentano 1:1. Se seca el extracto combinado sobre Na_2SO_4 , se filtra y se trata con diazometano etéreo hasta que persiste una coloración amarilla.

5. La evaporación hasta sequedad da ácido 11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-en-13-inoico metilester-11, 15-bis-THP-éster. La separación del grupo protector de piranilo seguido de cromatografía de líquido-líquido da éster metílico de ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-en-13-inoico, mas el isómero 5t geométrico.
- 10.

EJEMPLO 37.

Cuando se utilizaron en el procedimiento de los ejemplos 35 y 36 los biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3,3'-bis-THP-eteres preparados de conformidad con los ejemplos 27, 28, 29 y 30 se obtuvieron los ésteres metílicos de los ácidos siguientes:

15. ácido 5c,13t-11beta,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5,13-dienoico;
20. ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16R-fluoroprostacicl-5-en-13-inoico;
- ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16S-fluoroprostacicl-5-en-13-inoico;
25. ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17(2')-tetrahidrofuril-18,19,20-trinor-prostacicl-5-en-13-inoico;
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5-en-13-inoico;
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicl-5,13-dienoico;
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16S-

- metil-prostacicl-5,13-dienoico;
ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-20-
-metil-prostacicl-5,13-dienoico;
ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-17-
5. -fenil-18,19,20-trinor-prostacicl-5,13-dienoico;
ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16-m-
-CF₃-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicl-5,13-dienoico;
ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-16-
-metil-16-butoxi-18,19,20-trinor-prostacicl-5,13-dienoico;
10. así como sus isómeros geométricos 5-trans, mas el epímero
15R de ambos.

Luego se saponificaron éstos para obtener
los ácidos libres.

EJEMPLO 38.

15. Una solución de 0,45 g de 2-exo-(3'S-hidroxi-
oct-1'-trans-1'-enil)-3-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-
-7-ona-3,3'-bis-THP-eter en acetato de etilo se hidrogena
a la temperatura y presión del ambiente en presencia de 0,1
g de Pd/CaCO₃ al 5%. hasta que se absorben 1,01 equivalentes
20. de hidrógeno. La filtración y evaporación hasta sequedad dá
0,429 g de 2-exo-(3'S-hidroxi-octan-1'-il)-3-endo-hidroxi-
-biciclo[3,3,0]-octan-7-ona-3,3'-bis-THP-éter. El tratamien-
to de éste con el reactivo de Wittig preparado a partir de
25. bromuro de 4-carboxi-butil-fosfonio según los ejemplos 35,
36 y 37, dá un producto que se esterifica con diazometano
y se despiraniliza para proporcionar 0,12 g de éster metí-
lico de ácido 11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-pros-
taci-cl-5-enoico. Los isómeros geométricos 5-cis y 5-trans
se separan mediante cromatografía de líquido-líquido.

EJEMPLO 39.

Utilizando bromuro de (3-carboxi-propil)-
-fosfonio en el procedimiento de los ejemplos 37 y 38, en
lugar de bromuro de (4-carboxi-butil)-fosfonio se obtienen
los ácidos siguientes:

5.

5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-2-nor-pros-
ta-cicla-5,13-dienoico;

5c,11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-2-nor-prosta-
cicl-5-enoico;

10.

5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-2-nor-prosta-
cicl-5-en-13-inoico.

EJEMPLO 40.

Utilizando bromuro de (5-carboxi-pentil)-
-fosfonio en el procedimiento de los ejemplos 37 y 38 se pre-
paró el ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-meti-
len-2ahomo-prostacicla-5,13-dienoico y ácido 5,13t-11alfa,15S-
-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-20-metil-2ahomo-prostacicla-
-5,13-dienoico.

15.

EJEMPLO 41.

Una solución de 0,37 g de éster metílico
de ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-
-prostacicla-5,13-dienoico en 10 cc de benceno se calienta
a 50°C con 250 mg de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona
durante 8 horas. Se separa el precipitado por filtración
y se purifica la solución bencénica sobre una corta columna
de alúmina para ofrecer 0,29 g de éster metílico de ácido
5c,13t-11alfa-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a-metilen-prostacicla-
-5,13-dienoico.

20.

25.

Se enfría una solución de este producto

en éter etílico:tolueno hasta -20°C y se trata con 1,2 cc de bromuro de metil-magnesio 1M en éter etílico. Después de 2 horas y media a -20°C se enfría la mezcla reaccional con solución de NH_4Cl . Se separa la fase orgánica, se reducen en volumen y se purifica sobre gel de sílice (éter etílico: acetato de etilo como eluyente) para ofrecer 0,1 g de éster metílico de ácido 5 α ,13 β -11 α ,15 β -dihidroxi-15-metil-9 α -deoxi-9 α -metilen-prostacicla-5,13-dienoico y 0,072 g del 15R hidroxí epímero.

10. EJEMPLO - 42.

Se trata una solución de 2,2 g de 3-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]-octan-7-ona en 100 cc de benceno anhidro con 4 cc de etilenglicol y 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y se somete a reflujo durante 12 horas mientras se recoge el agua que se forma durante la reacción. Luego se adicionan 0,25 cc de piridina y se enfría la mezcla. Se lava la fase orgánica con agua, NaHCO_3 y luego con agua, y se evapora hasta sequedad, lo que da 2,32 g de 3-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]-octan-7-ina-7,7-etilendioxi.

20. Se enfría una solución de este producto en 40 cc de acetona hasta -5°C y se trata a esta temperatura con 4,1 cc de reactivo de Jones. Después de 20 minutos a -5°C se enfría el oxidante en exceso con 4 cc de alcohol isopropílico. Se adicionan 150 cc de benceno y se lava la fase benecénica sucesivamente con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ al 20%, agua, NaHCO_3 al 5% y agua. La evaporación hasta sequedad da 2,1 g de d,l-biciclo[3,3,0]octan-3,7-diona-2-carboximetilester-7,7-etilendioxi.

Según el procedimiento del ejemplo 2 se

reduce una solución de este producto en 20 cc de CH_2Cl y 20 cc de etanol con NaBH_4 a -20°C para proporcionar 1,72 g de d,1-3-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-2-exo-carboximetilester-7,7-etilendioxi.

5. Se trata una solución de 1,57 g de este compuesto en 3 cc de dimetilformamida con 1,3 g de cloruro de dimetil-tercibutil-sililo y 0,885 g de imidazol, y luego se mantiene a 0°C durante 5 horas. Después del enfriamiento se adiciona agua y la elaboración final usual ofrece 2,3 g de d,1-3-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-2-exo-carboximetilester-7,7-etilendioxi-3-dimetil-tercibutil-silil-éter. La reducción subsiguiente con LiAlH_4 en éter etílico anhidro, tal como se ha descrito en el ejemplo 3, da d,1-3-endo-hidroxi-2-exo-hidroximetil-7,7-etilendioxi-biciclo
10. [3,3,0]octan-7-ona-3-dimetil-tercibutil-silil-éter cuantitativamente.
15. EJEMPLO 43.

20. Con el empleo de ditioetilenglicol en el procedimiento del ejemplo 42 en lugar de etilenglicol se preparan 7,7-etilenditio análogos correspondientes.

EJEMPLO 44.

25. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 18 se oxida 1,8 g de d,1-3-endo-hidroxi-2-exo-hidroximetil-7,7-etilendioxi-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3-dimetil-tercibutil-silil-éter para proporcionar el derivado de 2-formilo correspondiente. Este se hace reaccionar luego con (2-oxo-heptil)-dimetil-fosfonatos, como en el ejemplo 20, para proporcionar 1,23 g de d,1-3-endo-hidroxi-2-exo-(3'-oxo-oct-1'-trans-1'-enil)-7,7-etilendioxi-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3-dime-

til-tercibutil-silileter ($\lambda_{\text{max}} = 228$ milimicras, $\epsilon = 8980$). Siguiendo el procedimiento del ejemplo 22, éste se reduce con borohidruro de zinc en éter para proporcionar 1,22 g de d,1-3-endo-hidroxi-2-exo(3'(S,R)-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-7,7-etilendioxi-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3-dimetil-tercibutil-silileter.

Se trata una solución de este compuesto en 25 cc de metanol con 10 cc de H_2SO_4 1N a la temperatura de reflujo durante 50 minutos. Se evapora el metanol bajo vacío, se extrae el residuo con éter dietílico y se evapora la fase orgánica hasta sequedad para proporcionar 0,72 g de d,1-3-endo-hidroxi-2-exo-(3'(S,R)-hidroxi-oct-1'-trans-1'-enil)-biciclo[3,3,0]octan-7-ona bruta. Se separan los isómeros individuales mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:éter etílico en calidad de eluyente y luego se convierte en los éteres de tetrahidropiraniilo mediante tratamiento con 2,3-dihidropirano en cloruro de metileno como en el ejemplo 25. De este modo se prepara a partir del 3'S-hidroxi isómero un compuesto idéntico en todos los aspectos al 2-exo-(3'S-hidroxi-oct-1'-enil)-3-endo-hidroxi-biciclo[3,3,0]-octan-7-ona-3,3-bis-tetrahidropiranileter preparado como en el ejemplo 28.

De modo análogo, con el procedimiento de los ejemplos 42 y 44 se obtienen todos los compuestos preparados como en los ejemplos 27, 28 y 29.

EJEMPLO 45.

La saponificación de 4,8 g de d,1-3-endo-hidroxi-2-exo-carboximetilester-7,7-etilendioxi-biciclo[3,3,0]octan-7-ona con 100 cc de carbonato potásico al 2,5%

- en metanol:agua 80:20, en reflujo durante 40 minutos y elaboración final subsiguiente tal como se ha descrito en el ejemplo 2 da 4,02 g de d,1-3-endo-hidroxi-2-exo-carboxibiciclo[3,3,0]octan-7-ona-7,7-etilendioxi. Este compuesto se
5. disuelve en 80 cc de tetrahidrofurano anhidro, se enfría hasta -10°C y se trata a gotas con 2,1 g de trietilamina en 12 cc de tetrahidrofurano anhidro y luego 2,2 g de clorocarbonato de etilo en 12 cc de tetrahidrofurano anhidro, mientras se mantiene la temperatura a -10°C . Después de 1 hora de
10. agitación a -10°C , se adicionan lentamente 1,4 g de azida sódica en 12 cc de agua y se prosigue la agitación durante otros 25 minutos. Luego se concentra la mezcla reaccional bajo vacío y se diluye con agua. La 2-exo-carboxi-azida se aísla rápidamente por filtración y se seca bajo vacío.
15. Se trata una solución de 4,01 g de este compuesto en 80 cc de piridina con 4 cc de anhídrido acético y se mantiene a $5-8^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas. Luego se reparte la mezcla reaccional entre agua helada, éter etílico y ácido sulfúrico 2N. Se separa la fase orgánica, se lava hasta neutralidad, se seca y se evapora hasta neutralidad, se seca
20. y se evapora hasta sequedad, lo que da 4,1 g de 3-endo-hidroxi-2-exo-carboxiazida-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3-acetato-7,7-etilen-dioxido.
25. Se suspende este producto en ácido acético (50 cc) y agua (8 cc) y luego se calienta la mezcla a 40°C . Cuando se aprecia la evolución de hidrógeno se calienta a $60-70^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, después de lo cual se separa el ácido acético en exceso mediante destilación de vapor. Después de enfriamiento se extrae la mezcla con éter etílico:ace-

tato de etilo y se lleva la fase acuosa hasta pH 9 con hidrato sódico. Se lava la fase alcalina con solución saturada de sal y se evapora hasta sequedad, lo que da 1,92 g de 3-endo-hidroxi-2-exo-amino-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3-acetato. La reacción

5. de éste con el anhídrido mixto en cloruro de etoxycarboilo y 2-acetato de ácido 2S-hidroxi-heptanoico da 3-endo-hidroxi-2-exo-(2'S-acetoxiheptanoil-amida)-biciclo[3,3,0]octan-7-ona-3-acetato. Luego se hace reaccionar una solución de este compuesto en sulfóxido de dimetilo anhidro con el iluro obtenido del bromuro de 4-carboxibutil-trifenil-fosfonio, para proporcionar, después de saponificación, ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-12-aza-13-oxo-prostacicl-5-enoico.
- 10.

De modo análogo se prepara el análogo 15R-epi a partir del ácido 2'R-hidroxi-heptanoico.

15. EJEMPLO 46

Se adiciona etilenglicol (15 cc) y ácido p-toluensulfónico (0,9 g) a una solución de 2-exo-bromo-3-endo-hidroxi-biciclo[3,2,0]heptan-6-ona en benceno y se somete a reflujo la mezcla durante 12 horas, extrayéndose el agua que se forma durante la reacción, luego se adiciona a la mezcla piridina (0,6 cc) y se enfría a la temperatura del ambiente.

20.

Se lava la fase orgánica con agua, NaHCO₃ acuoso al 2,5% y agua, y se seca. Se separa parcialmente benceno (100 cc) en vacío, luego se trata la mezcla con hidruro de tributil-estaño (41 g) en atmósfera de N₂ a 55° durante 8 horas. Después de enfriamiento a la temperatura del ambiente se lava la fase orgánica con NaH₂PO₄ acuoso saturado, se seca y se evapora hasta sequedad. La purificación del residuo resultante sobre SiO₂ (240 g) con benceno-éter etílico en calidad

25.

de eluyente dá 14,9 g de dióxido de 3-endo-hidroxi-biciclo [3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etileno:

EJEMPLO 47

5. Se trata una solución agitada de 3-endo-hidroxi-biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilendioxi-
do (12,75 g) en benceno (340 cc) y DMSO (112 cc) con dicitclohexilcarbodiimida (46,35 g), piridina (5,9 g) y ácido trifluoroacético (5,4 g). Después de 6 horas se diluye la mezcla con benceno (600 cc) y agua (50 cc), se filtra de dicitclohexilurea y se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora hasta sequedad, lo que dá biciclo[3,2,0]heptan-3,6-diona-6,6-dietilendioxi-
do.

15. Se adiciona una solución de este producto bruto en dimetilcarbonato (70 cc) a una suspensión de hidru-
ro sódico (80% en aceite mineral, 4 g). Se agita la mezcla hasta que cesa la generación de H_2 a la temperatura del ambiente y luego se calienta durante 40 minutos a 75-80°C.

20. Después del enfriamiento se diluye la mezcla con benceno (350 cc) y ácido acético (8,4 g), se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad lo que dá una mezcla (1:1) de d,1-biciclo[3,2,0]heptano-3,6-diona-2-carboxi-
-metilester-6,6-etilendioxi-
do ($p = 0, q = 1$) y dióxido de d,1-biciclo[3,2,0]heptano-3,6-diona-4-carboximetilester-6,6-etileno ($= 1, q = 0$), que se separa por medio de cromatografía sobre SiO_2 (Fe^{++} , Fe^{++} libre) utilizando hexano-etiléter como elu-
entes.

EJEMPLO 48

Utilizando en el procedimiento del ejemplo 47, 14,85 g de 3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonano-7-ona-7,7-

- etilendioxiado, el procedimiento de oxidación dá 13,9 g de biciclo[4,3,0]nonano-3,7-diona-7,7-etilendioxiado, dando el proceso de carbometoxilación 4,2 g de dl-biciclo[4,3,0]nonano-3,7-diona-2-carboximetilester-7,7-etilendioxiado (p=1, q=2) y 4,8 g de dl-biciclo[4,3,0]nonano-3,7-diona-4-carboximetilester-7,7-etilendioxiado, denominado también dl-biciclo[4,3,0]nonano-3,8-diona-2-carboximetilester-8,8-etilendioxiado (p=2, q=1).

EJEMPLO 49.

10. Se adiciona una solución agitada de biciclo[4,3,0]nonano-7-en-3-ona (90 g) en dimetil-carbonato (350 cc) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 80% en aceite mineral, 42 g) en dimetilcarbonato (550 cc). Después de cesar la evolución de hidrógeno se calienta la mezcla durante 4 horas y media a 75-80°, se enfría a la temperatura del ambiente, se diluye con benceno (2,7 litros) y se lava con solución acuosa de NaH_2PO_4 al 25%, evaporándose hasta sequedad, lo que dá biciclo[4,3,0]nonano-7-eno-3-ona-2-carboximetilester (91 g) (λ_{max} 252 milimicras, $\epsilon = 8,200$).
- 15.
- 20.

Una solución de este compuesto en cloruro de metileno (1,2 l) y etanol (1,2 l) se enfría a -20° y, bajo agitación, se trata con NaBH_4 (14,4 g).

25. Se agita la mezcla durante 30 minutos, de nuevo a -20°, luego se trata con ácido acético (23 cc), se calienta a la temperatura del ambiente, y se evaporan los disolventes en vacío.

El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua, se seca la fase orgánica y se evapora en va-

- cío, lo que dá dl-biciclo[4,3,P]nonano-7-eno-3-endo-hidroxi-2-exo-carboximetilester (64 g) que se disuelve en tetrahydrofurano seco (THF) y se trata con 2,3-dihidropirano (33 g) y ácido p-toluensulfónico (0,63 g) durante 3 horas a la temperatura del ambiente. Se adiciona piridina (0,4 g) a la mezcla reaccional y luego, después de enfriamiento a 0°C, bajo agitación, se adiciona también, durante 45 minutos, una solución de BH₃ 1,2 M en THF. Se prosigue la agitación durante 1 hora a 0°C, adicionándose luego agua para destruir el hidruro residual. Bajo vigorosa agitación, con enfriamiento externo a -5+0°C, se oxida el borano formado mediante la lenta adición concurrente de 110 cc de hidróxido sódico 3M y 110 cc de peróxido de hidrógeno al 30%, manteniendo la temperatura interna a 20-25°C. Se diluye la mezcla de oxidación con benceno (2 l) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con benceno (2 x 50). Se combinan las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con carbonato sódico al 1%, sulfito sódico saturado y cloruro sódico saturado y se secan sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes ofrece una mezcla bruta de 7 y 8 compuestos hidroxi que se separan por medio de SiO₂ (300 g) en cromatografía de columna, utilizándose éter etílico como eluyente y obteniéndose, respectivamente:
5. dl-biciclo[4,3,0]nonan-3-endo, 7 ζ -dihidroxi-2-exo-carboximetilester-3-THP-eter (24 g) y
10. dl-biciclo[4,3,0]nonan-3-endo, 8 ζ -dihidroxi-2-exo-carboximetilester-3-THP-eter (27 g).

Se trata una solución del alcohol 7 ζ -hidroxi con cloruro de dimetil-eter-butyl-sililo (15,8 g) y con imidazol (8,85 g) y luego se calienta durante 5 horas a 60°C, se

enfria a la temperatura del ambiente; se diluye con agua (90 cc) y luego se extrae con éter etílico.

5. Se recogen las fases orgánicas, se lavan con agua y se evaporan hasta sequedad, lo que da dl-biciclo[4,3,0]nonan-3-endo, 7'-dihidroxi-2-exo-carboximetilester-3-THP-eter-7-DMB-silileter.

10. A una solución agitada de este compuesto en tolueno seco (220 cc) enfriada a -70°, se adiciona, durante un período de 45 minutos, una solución de DIBA 1,4M en tolueno, manteniendo la temperatura entre -70-60°. Se prosigue la agitación durante 2 horas, destruyéndose el hidruro residual con la adición de alcohol isopropílico 2M en tolueno.

15. Se calienta la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y sucesivamente se adiciona NaH_2PO_4 acuoso al 30% (60 cc) y Na_2SO_4 (50 g). Después de filtración se lava la fase orgánica con agua y se evapora en vacío, lo que da dl-biciclo[4,3,0]3-endo, 7'-dihidroxi-2-exo-formil-3-THP-eter-7-DMB-silileter (p=2, q = 1). Utilizando en este procedimiento el compuesto 8'-hidroxi se obtuvo:

20. dl-biciclo[4,3,0]nonan-3-endo, 8'-dihidroxi-2-exo-carboximetilester-3-THP-eter-8-DMB-silileter y dl-biciclo[4,3,0]nonan-3-endo, 8'-dihidroxi-2-exo-formil-3-THP-eter, 8-DMB-silileter.

EJEMPLO 50.

25. Se adiciona una solución de (2-oxo-heptil)-dimetilfosfonato (0,33 g) en benceno seco (5 cc) a una suspensión agitada de NaH (dispersión al 80% en aceite mineral, 43,5 mg) en benceno seco (10 cc). Después de 1 hora se adiciona N-Br-succinimida (260 mg) y luego, después de 5 minu-

tos, una solución de biciclo[4,3,0]nonan-3-endo, 8 { -dihidroxi-2-exo-formil-3-THP-eter, 8-DMB-silileter (0,4 g) en tolueno (5 cc).

5. Se prosigue la agitación durante 15 minutos, luego se lava la mezcla reaccional con NaH_2PO_4 acuoso, se seca y se evapora en vacío, lo que dá 2-exo[2'-bromo-3'-oxo-oct-1'-trans-enil]-3-endo-THP-oxi-8 { -DMB-sililoxibiciclo [4,3,0]nonano, λ_{max} 251 milimicras, $\epsilon = 8,900$.

EJEMPLO 51.

10. Se adiciona una solución de (3-fenoxi-2'-oxo-propil)dimetilfosfonato (2,85 g) en benceno (10 cc) a una suspensión agitada de NaH (dispersión de aceite mineral al 80%, 0,33 g) en benceno (50 cc). Se prosigue la agitación durante 45 minutos, adicionándose luego una solución de 2-exo-formil-3-endo-THP-oxi-7 { -DMB-sililoxi-biciclo[4,3,0]nonano (3,82 g) en tolueno. Después de 20 minutos se lava la fase orgánica con NaH_2PO_4 acuoso al 20% y agua, se seca y se evapora hasta sequedad, lo que dá, después de filtración sobre SiO_2 (38 g), utilizando benceno-éter etílico como eluyente,
20. 2-exo-[3'-oxo-4'-fenoxi-but-1'-trans-enil]-3-endo-THP-oxi-7 { -DMB-sililoxi-biciclo-[4,3,0]nonano (3,97 g). Utilizando en el procedimiento (5-ciclohexil-2-oxo-butil)-dimetil-fosfonato y a partir de los aldehidos del ejemplo 49 se obtiene: 2-exo[3'-oxo-5'-ciclohexil-pent-1'-trans-enil]-3-endo-THP-
25. -oxi-7 { -DMB-sililoxi-biciclo[4,3,0]nonano λ_{max} 228 milimicras; $\epsilon = 9,300$.
2-exo-[3'-oxo-5'-ciclohexil-pent-1'-trans-enil]-3-endo-THP-oxi-8 { -DMB-sililoxi-biciclo[4,3,0]nonano; λ_{max} 228,6 milimicras; $\epsilon = 9,450$.

EJEMPLO 52.

- Las cetonas DMB-silileter-alfa,beta-insaturadas, obtenidas de conformidad con el procedimiento de los ejemplos 50, 51 (a) se reducen a alcoholes alílicos y (b) el nuevo grupo hidroxilo se protege como THP-eter; sucesivamente (c) el grupo protector DMB-silileter se separa selectivamente dando un alcohol secundario que (d) se oxida a cetona; por último después de separación (e) de todos los grupos protectores restantes (f) se separan los alcoholes alílicos epiméricos mediante cromatografía HPLC sobre SiO_2 . Operando en una escala $2,10^{-2}$ molar se utiliza el procedimiento siguiente:
5. a) reducción: $1,10^{-2}$ mol (0,32 g) de NaBH_4 se adiciona a una solución agitada de un cetona-DMB-silileter alfa,beta-insaturado ($2,10^{-2}$ m) en cloruro de metileno-etanol (1:1)
10. (180 cc) enfriado a -10° - -15° , Después de 30 minutos se destruye el hidruro residual con la adición de acetona (10 cc) y NaH_2PO_4 saturado acuoso (25 cc). Se separan los disolventes en vacío y se reparte el residuo entre agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora hasta sequedad, lo que da una mezcla de 3'S, 3'R alcoholes alílicos-silileteres ($2,10^{-2}$ m).
15. b) protección de alcoholes alílicos como THP-eteres: se trata la mezcla de 3'S, 3'R-alcoholes alílicos-silileter ($2,10^{-2}$ m) con cloruro de metileno (30 cc) y a la solución agitada se adiciona 2,3-dihidropirano (2 g) y ácido p-toluensulfónico (0,038 g). La reacción se completa después de 2 horas, se interrumpe con la adición de piridina (0,5 cc) y se separan los disolventes mediante evaporación en vacío, lo que da una mezcla bruta de 3'S, 3'R-THP-éter-silileteres.
- 20.
- 25.

- c) desililación: se trata una solución del material antes obtenido en THF seco (80 cc) durante 12 horas a la temperatura del ambiente con fluoruro de tetrabutilamonio seco (14 g). Después de concentración en vacío hasta volumen reducido se absorbe el residuo sobre SiO_2 (40 g) y la siguiente elución con éter etílico dá los alcohol-3'S, 3'R-THP-eteres secundarios (alrededor de $2,10^{-2}$ m).
- 5.
- d) oxidación: dicitclohexilcarbodiimida (6,5 g), piridina (1 cc) y ácido trifluoroacético (0,5 cc) se adicionan sucesivamente a una solución agitada en benceno-DMSO 75:25 (60 cc) del alcohol-3'S, 3'R-THP-eter secundario. Después de 4 horas y media se diluye la mezcla reaccional con benceno (100 cc) y con una solución de ácido oxálico (3 g) en agua. Se filtra la dicitclohexilurea formada, se lava la fase orgánica hasta neutralidad, se seca y se evapora hasta sequedad.
- 10.
- 15.
- a, f) despiranilización y separación cromatográfica: una solución de las 3'S, 3'R-THP-eter-cetonas en metanol (30 cc) se agita a la temperatura del ambiente durante 3 horas con ácido p-toluensulfónico (0,18 g); después de la adición de piridina (0,5 cc) se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en ciclohexano-acetato de etilo (80:20) y se inyecta en el instrumento de HPLC para obtener los ceto-alcoholes siguientes:
- 20.
- 25.
- 2-exo-[2' bromo-3'S-hidroxi-oct-1'-trans-enil]-3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonano-8-ona
- 2-exo-[2' bromo-3'R-hidroxi-oct-1'-trans-enil]-3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-8-ona
- 2-exo[3'D-hidroxi-4'-fenoxi-but-1'-trans-enil]-3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona

- 2-exo[3'R-hidroxi-4'-fenoxi-but-1'-trans-enil]-3-endo-
-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona
2-exo[3'S-hidroxi-5-ciclohexil-pent-1'-trans-enil]-3-endo-
-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona
5. 2-exo[3'R-hidroxi-5-ciclohexil-pent-1'-trans-enil]-3-endo-
-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona
2-exo[3'S-hidroxi-5-ciclohexil-pent-1'-trans-enil]-3-endo-
-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-8-ona
2-exo[3'R-hidroxi-5-ciclohexil-pent-1'-trans-enil]-3-endo-
10. -hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-8-ona.

EJEMPLO 53.

- Bajo una atmósfera de N_2 se agita, durante
4 horas a 65° , una suspensión de NaH (dispersión en aceite
mineral al 80%, 2,1 g) en DMSO seco (70 cc). Después de enfria-
15. miento a $25-30^\circ$ se adiciona bromuro de 4-carboxi-butil-trife-
nil-fosfonio (13 g), obteniéndose una solución de color rojo
intenso del iluro.

- Después de la adición de una solución de
20. 2-exo[2'bromo-3'S-hidroxi-oct-1'-trans-enil]-3-endo-hidroxi-
-biciclo[4,3,0]nonan-8-ona (1,79 g) en DMSO seco (6 cc), se
agita la mezcla reaccional durante 1 hora a 28° y luego du-
rante 4 horas a 40° ; luego se enfría a la temperatura del am-
biente, se diluye con agua (80 cc), se acidifica hasta pH 4,5
con la adición de H_2SO_4 4N y se extrae con éter etílico (4 x
25. 50 cc, 2x25). Se descarta la fase acuosa, se combinan las fa-
ses orgánicas, se lavan con agua (este lavado se descarta),
luego con NaOH N (5 x 10 cc) y agua hasta neutralidad. Se
acidifican los extractos alcalinos combinados hasta pH₅ y se
extraen con éter etílico lo que da ácido 5(Z,E)-11alfa,15S-

-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-prostacicla-5-en-13-inoico (una mezcla de 5c y 5 t-isómeros).

5. Los isómeros geométricos individuales se obtienen después de separación cromatográfica sobre SiO₂ ácido (40 g/cada g de ácido) utilizando ciclohexano-acetato de etilo como eluyentes.

EJEMPLO 54.

10. Bajo atmósfera de N₂, a una solución agitada de tercibutóxido potásico (3,36 g), recién sublimado, en DMSO seco (36 cc) se adicionan 6,5 g de bromuro de 4-carboxi-butyl-trifenil-fosfonio, lo que da una solución de rojo intenso del iluro. Después de la adición de una solución de 2-exo[3'R-hidroxi-4'-fenoxibut-1'-trans-enil]3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona (0,8 g) en DMSO seco (3 cc), se 15. agita la mezcla reaccional durante 5 horas a 42°, se enfría se diluye con agua (50 cc), se acidifica hasta pH 5 y se extrae con éter etílico (4 x 10 cc). Se descarta la fase acuosa, se lavan los extractos etéreos combinados se lavan con 20. agua (10 cc, descartándose este lavado), y con NaOH 0,5N (4x6 cc) y agua hasta neutralidad. Se acidifican los extractos alcalinos combinados hasta pH5 y se extraen con éter etílico. Se combinan las fases orgánicas, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da:
25. ácido 5(Z,E), 13t-llalfa, 15R-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicla-5,13-dienoico (una mezcla de isómeros 5 c y 5 t-geométricos).

Los isómeros geométricos individuales se obtienen después de separación cromatográfica sobre SiO₂ ácido (40 g/cada g de ácido) utilizando ciclohexano-acetato

de etilo como eluyentes.

EJEMPLO 55.

Utilizando los ceto-alcoholes del ejemplo 51 en el procedimiento de los ejemplos 53, 54 se prepararon los ácidos prostaciclanoicos siguientes:

5.

ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-
-prostacicla-5-en-13-inoico

10.

ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-
-dimetilen-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicla-
-5,13-dienoico

ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-
-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico

15.

ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-
-dimetilen-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicla-
-5,13-dienoico

ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-pros-
-tacicla-5-en-13-inoico

20.

ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
-metilen-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostacicla-5,13-
-dienoico

ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-
-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-dienoico

25.

ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
-metilen-17-ciclohexil-18,19,20-trinor-prostacicla-5,13-die-
-noico.

EJEMPLO 56.

Utilizando el procedimiento del ejemplo 46, 30 g de 2-acetoxiperhidroazulen-6-ona, denominado también acetato de 3-endo-hidroxi-biciclo[5,3,0]decan-8-ona (obteni-

- do de conformidad con D.K. Banerjee et al. Indian J. Chem. 10
1, 1972) se transforma en su etilendioxiso (29,1 g). Luego
se saponifica el compuesto mediante tratamiento con K_2CO_3 al
2% en metanol acuoso para proporcionar 3-endo-hidroxi-biciclo
5. [5,3,0]decan-8-ona-8,8-etilendioxiso y se oxida utilizando
el procedimiento del ejemplo 47 y se trata con dimetilcarbonato
(véase el procedimiento del ejemplo 47) para obtener di-biciclo-
clo[5,3,0]decan-3,8-dion-2-carboximetilester-8,8-etilen-dióxido,
21,2 g; λ_{max} 254 nm; $\epsilon = 7.000$.
10. EJEMPLO 57.
Los biciclo-beta-ceto-ester-etilen-dióxidos
obtenidos en los ejemplos 47, 48 y 56 se reducen con el pro-
cedimiento siguiente:
Se adiciona en porciones $NaBH_4$ (0,9 g) a
15. una solución agitada de los biciclo-beta-ceto-ester-etilen-
-dióxidos ($2, \cdot 10^{-2}$ m) en cloruro de metileno-etanol 1:1
(150 cc), enfriado a -20° . Después de agitación adicional
durante 30 minutos a -20° se destruye el hidruro residual
mediante la adición de acetona (12 cc). Se calienta la mezcla
20. reaccional a la temperatura del ambiente, se trata con KH_2PO_4
acuoso al 20% y después de la separación de los disolventes
y dilución con agua (20 cc) se extrae con cloruro de metileno.
Se combinan las fases orgánicas, se lavan hasta neutralidad
con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. El residuo
25. se equilibra mediante tratamiento con metanol absoluto (20 cc)
y metóxido sódico (0,54 g), durante 12 horas a la temperatura
del ambiente; la adición de ácido acético (0,59 g) seguido
de evaporación de los disolventes y extracción con cloruro
de metileno dá alrededor de $0,22 \cdot 10^{-2}$ m de dl-3-endo-hidroxi-

- biciclo-[3,2,0]heptan-6-ona-2-exo-carboximetilester-6,6-etilen-dioxido
- dl-3-endo-hidroxi-biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-4-exo-carboximetilester-6,6-etilen-dioxido; denominado también: dl-3-endo-
5. -hidroxi-biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-2-exo-carboximetilester-7,7-etilen-dioxido
- dl-3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-2-exo-carboximetilester-7,7-etilen-dioxido
- dl-3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-2-exo-carboximetilester-8,8-etilen-dioxido
10. dl-3-endo-hidroxi-biciclo[5,3,0]decan-8-ona-2-exo-carboximetilester-8,8-etilen-dioxido.

- A continuación se hace reaccionar una solución de $2,10^{-2}$ m de cada uno de estos compuestos, en cloruro de metileno seco, 25 cc, con 2,3-dihidropiran (2 g) y ácido p-toluensulfónico (38 mg, $2,10^{-4}$ m) durante 2 horas a la temperatura del ambiente. Se interrumpe la reacción mediante la adición de piridina (0,1 cc) y se evapora la mezcla hasta sequedad en vacío, lo que da los 3-THP-eteres correspondientes
15. que se utilizan sin ninguna purificación ulterior.
- 20.

EJEMPLO 58.

- Los 3-endo-hidroxi-2-exo-carboximetilesteres y sus 3-THP-eteres; obtenidos con el procedimiento del ejemplo 57 se reducen para proporcionar los derivados de 2-exo-
25. -hidroximetilo correspondientes con el procedimiento siguiente:

una solución de $2,10^{-2}$ m del beta-cetoester (tanto alcohol como 3-THP éter) en éter etílico seco (25 cc) se instila en una suspensión agitada de LiAlH_4 (0,4) en éter etílico seco

(50 cc). Después de agitación adicional durante 30 minutos se destruye el hidruro residual mediante la adición de acetona (5 cc) y éter etílico saturado con agua. Se adiciona $MgSO_4$ seco, 12 g, luego se filtra la fase orgánica y se evapora hasta sequedad.

5.

Se obtiene el 3-endo-hidroxi-2-exo-hidroxi-metilo siguiente:

biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilendioxi-

biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi-

10.

biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-7,7-etilendioxi-

biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-etilendioxi-

biciclo[5,3,0]decan-8-ona-8,8-etilendioxi-

y sus 3-endo-hidroxi-THP-eteros tanto la forma racémica como óptica activa (nat, ent) cuando se utiliza en el procedimiento reductivo el material óptico activo procedente de la resolución óptica sucesivamente descrita.

15.

EJEMPLO 59.

Se obtiene cetona libre obtenida mediante tratamiento de una solución de 3-endo-hidroxi-2-exo-hidroxi-metil-biciclo[5,3,0]decan-8-ona-8,8-etilendioxi (5 g, $2,10^{-2}$ m) en metanol (20 cc) y agua (2 cc) con ácido p-toluensulfónico (0,3 g) durante 2 horas a la temperatura de reflujo. Se evaporan los disolventes en vacío y se filtra el residuo a través de una corta columna de SiO_2 .

20.

25.

Operando de conformidad con el procedimiento del ejemplo 54, se hace reaccionar una solución de la 3-endo-hidroxi-2-exo-hidroxi-metil-biciclo[5,3,0]8-ona así obtenida (4,7 g) en DMSO seco (17 cc) con el iluro formado a partir de tercibutóxido potásico (27 g), DMSO (280 cc) y bromuro de

3-carboxi-propil-fosfonio durante 5 horas a 40°. Se diluye la mezcla reaccional con agua (300 cc) y se extrae con éter etílico-benceno 80:20 para separar el trifenilfosfóxido. Se descartan estos extractos y se acidifican las fases alcalinas hasta pH 5 y se extraen repetidamente con éter etílico (8 x 200- y con éter etílico-acetato de etilo 3:1 (5 x 100). Se secan los extractos orgánicos combinados, se concentran hasta pequeño volumen (100 cc), se tratan con diazometano ~~etéreo~~ para obtener el éster metílico y luego se evaporan hasta sequedad.

10. El material bruto se cromatografía sobre SiO₂ (100 g) (acetato de etilo como eluyente) para proporcionar metiléster de ácido 5 (Z,E)-omega(20→12) octanor-12beta-hidroximetil-11alfa-hidroxi-9a-deoxi-9a,9b,7-homo-trimetilen-2-norprotacicla-5-enoico (4,1 g).

15. Tratando este compuesto en DMF seco (12 cc) con cloruro de dimetil-tercibutil-sililo (2,2 g) y con imidazol (1,55 g) a 15° durante 24 horas, seguido de dilución con agua (24 cc) y extracción con éter dietílico y purificación cromatográfica sobre SiO₂ (25 g, ciclohexano-éter etílico como eluyente) se obtiene su mono 12beta-DMB-sililoxi-metil-éter (4,31 g, 80%).

20. El tratamiento con piridina (10 cc), anhídrido acético (5 cc) a la temperatura del ambiente durante 12 horas a hidrólisis con metanol acuoso y ácido p-toluen-sulfónico dá metilester-11-acetato de ácido 5(Z,E)-omega-(20→12)-octanor-12beta-hidroximetil-11alfa-hidroxi-9a-deoxi-9a,9b-7ahomo-trimetilen-2-norprotacicla-5-on-oico. La cromatografía preparativa (utilizando un instrumento de

25.

HPLC y control con índice refractivo) sobre SiO₂ tratado con AgNO₃ al 3% (con cloruro de metileno-acetato de etilo como eluyente) dá los 5 c y 5 t isómeros geométricos individuales.

De modo similar se preparan el éster-11-acetato de ácido

5. 5(Z,E)-omega-(20 → 12)octano-12beta-hidroximetil-11alfa-hidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacicl-5-enoico y sus 5c y 5t isómeros geométricos individuales cuando se utiliza 3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-2-exocarboximetil-eter-7,7-etilendioxido en lugar del compuesto per-hidroazuleno correspondiente y se utiliza el bromuro de 4-carboxibutilfosfonio en lugar de la 3-carboxipropil-ona.

EJEMPLO 60:

A partir de los compuestos de 2-exo-hidroximetil-THP-eter del ejemplo 58 y de 12beta-hidroximetil-11-acetato del ejemplo 59 se obtienen los aldehidos correspondientes mediante el procedimiento oxidativo siguiente:

15. Se adicionan, sucesivamente, diciclohexilcarbodiimida (0,64 g), piridina (0,1 cc), ácido trifluoroacético (0,05 cc) a una solución agitada del compuesto hidroximetílico (2,10⁻³ m) en benceno:DMSO 75:25 (6 cc). Después de 4 horas y media se diluye la mezcla reaccional con benceno (20 cc) y agua (10 cc) y se agita de nuevo durante 30 minutos. Se separa por filtración la diciclohexilurea y se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad y se concentra hasta 10 cc, lo que dá una solución en benceno seco de los aldehidos siguientes:

3-endo-THP-oxi-2-exo-formil-biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilen-dioxido

3-endo-THP-oxi-2-exo-formil-biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilen-dióxido

3-endo-THP-oxi-2-exo-formil-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-7,7-
-etilen-dioxido

3-endo-THP-oxi-2-exo-formil-biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-
-etilen-dioxido

5. 3-endo-THP-oxi-2-exo-formil-biciclo[5,3,0]decan-8-ona-8,8-
-etilen-dioxido

metiléster-11-acetato de ácido omega (20→12)octanor-12beta-
-formil-11alfa-hidroxi-9a-deoxi-9a,9b-7-homo-trimetilen-2-nor-
-prostacicla-5-enoico (5(Z,E);5c;57).

10. metilester-11-acetato de ácido omega(20→12)octanor-12beta-
-formil-11alfa-hidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prosta-
-cicla-enoico (5(Z,E);5c,5t).

Estos compuestos se utilizan en las reacciones
de Wittig-Horner siguientes con cualquier purificación

15. EJEMPLO 61.

Se instila una solución de (2-oxo-heptal)-
dimetilfosfonato (0,49 g) en benceno (6 cc) en una sus-
pensión agitada de NaH (dispersión al 80% en aceite mineral,
66 mg, $2,2 \cdot 10^{-3}$ m) en benceno (15 cc). Después de una agita-
ción adicional durante 45 minutos se adiciona una solución
de $2 \cdot 10^{-3}$ m de metilester-11-acetato de ácido 5 t-omega
(20→12)octanor-12beta-formil-11alfa-hidroxi-9a-deoxi-9a,9b,
7a-homo-trimetilen-2-nor-prostacicla-5-enoico en benceno (10
cc). Después de una hora adicional se interrumpe la reacción
con la adición de una solución de ácido acético (132 mg) en
benceno (5 cc); se lava la fase orgánica con agua hasta neu-
tralidad, se seca y se evapora hasta sequedad.

El residuo, 1,2 g, se absorbe sobre SiO₂ (10 g)
y después de elución con ciclohexano-acetato de etilo dá me-

metilester-11-acetato de ácido 5t,13t-11alfa-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a,9b,7a-homo-trimetilen-2-nor-prostacicla-5,13-dienoico (0,76 g), λ_{\max} 228 milimicras, $\epsilon = 9,800$.

5, Cuando se utilizan en el procedimiento anterior los otros aldehidos del ejemplo 60 se obtienen las cetonas alfa,beta-insaturadas siguientes:

metilester-11-acetato de ácido 5c,13t-11alfa-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a,9b,7a-homo-trimetilen-2-nor-prostacicla-5,13-dienoico, λ_{\max} 228 milimicras, $\epsilon = 9,900$

10. y la mezcla de sus isómeros 5(Z,E)

metilester-11-acetato de ácido 5t,13t-11alfa-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacicla-5,13-dienoico (λ_{\max} 229 milimicras, $\epsilon = 10,000$) y sus isómeros 5t y 5(Z,E)

15. y los 2-exo-[3'-oxo-oct-1'-trans-enil]-3-endo-hidroxi-THP-éteres siguientes:

biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilendioxi

biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi

biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-7,7-etilendioxi

20. biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-etilendioxi

biciclo[5,3,0]decan-8-ona-8,8-etilendioxi.

EJEMPLO 62.

Utilizando en el procedimiento del ejemplo 61 distintos dimetilfosfonatos se prepararon las cetonas alfa,beta-insaturadas:

25. a) por reacción de 3-endo-THP-oxi-2-exo-formil-biciclo-[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi ($2,10^{-3}$ m) con (2-oxo-3(S,R)-fluoro-heptil)dimetil-fosfonato (0,54 g) se obtiene 3-endo-THP-oxi-2-exo[3'-oxo-4'(R,S)fluoro-oct-1'-trans-enil]

- biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi-
do ($0,72 \text{ g}$), $\lambda_{\text{max}} 229 \text{ nm}$, $\epsilon = 9,900$ [α]_D = +98^e (CHCl_3)
- b) mediante reacción del heptan-6-ona-6,6-etilendioxi-
al-
dehido ($2,10^{-3} \text{ m}$) con (2-oxo-octil)dimetilfosfonato se obtie-
ne 3-endo-THP-oxi-2-exo[3'-oxo-non-1'-trans-enil]biciclo-
- [3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilendioxi-
do, $\lambda_{\text{max}} 228 \text{ nm}$, $\epsilon = 9,300$,
5. c) por reacción con el heptano-7-ona-7,7-etilendioxi-
al-
dehido con (2-oxo-4-fenil-butyl)dimetilfosfonato ($0,565 \text{ g}$)
10. se obtiene 3-endo-THP-oxi-2-exo-[3'-oxo-5'-fenil-pent-1'-trans-
-enil]biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi-
do
- d) por reacción con el nonan-7-ona-7,7-etilendioxi-
do con $0,52 \text{ g}$ de (2-oxo-3S-metilheptil) y con (2-oxo-3R-metil-heptil)di-
metil-fosfonato se obtiene, respectivamente:
15. 3-endo-THP-oxi-2-exo[3'-oxo-4'S-metil-oct-1'-trans-enil]bi-
ciclo[4,3,0]nonan-7-ona-7,7-etilendioxi-
do y
3-endo-THP-2-exo[3'-oxo-4'R-metil-oct-1'-trans-enil]-bici-
clo[4,3,0]nonan-7-ona-7,7-etilendioxi-
do.
- EJEMPLO 63.
20. Se adiciona perbromuro de piridin-hidrobromuro ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HBr} \cdot \text{Br}_2$), $0,8 \text{ g}$, a una solución agitada de 3-endo-THP-oxi-2-exo-[3'-oxo-4'(R,S)-fluoro-oct-1'-transenil]biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi-
do en piridina seca (15 cc). Después de agitación adicional durante 4 horas a la
25. temperatura del ambiente se separa por filtración el precipitado y se reparte el eluato orgánico entre hielo, $\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ 2N}$ y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con $\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ 0,5N}$ enfriado, salmuera, carbonato sódico al 1%, y agua hasta neutralidad, lo que dá $0,71 \text{ g}$ de compuesto 2'-bromo-4'(R,S)-fluoro,

que es una mezcla de derivados 4'S y 4'R diastereoisoméricos. La cromatografía de HPLC sobre SiO₂ con CH₂Cl₂ éter etílico (85:15) da los isómeros individuales:

5. 0,22 g de 3-endo-THP-oxi-2-exo[2'-bromo-3'-oxo-4'R-fluoro-oct-1'-trans-enil]biciclo[3,20]heptan-7-ona-7,7-etilendio-xido, λ_{\max} 250 nm, $\epsilon = 9,830$ y 0,19 g del isómero 4'S-fluoro, λ_{\max} 251nm, $\epsilon = 9,750$.

Utilizando en el procedimiento anterior betonas alfa,beta-insaturadas se obtienen los siguientes:

10. 3-endo-THP-oxi-2-exo[2'-bromo-3'-oxo-non-1'-trans-enil]-dibiciclo[3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilendioxiido y 3-endo-THP-oxi-2-exo[2'-bromo-3'-oxo-oct-1'-trans-enil]-biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-7,7-etilendioxiido.

EJEMPLO 64.

15. Se adiciona una solución etérea de yoduro de metilmagnesio al 5% a una solución agitada de metilester de ácido 5t,13t-11alfa-hidroxi-15-oxo-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacicla-5,13-dienoico (0,4 g) en éter etílico-tolueno 2:1 (12 cc), enfriado a -30°. Después de agitarse durante 4 horas mas, se calienta la mezcla reaccional hasta 0° y se destruye el reactivo residual con la adición de NH₄Cl acuoso al 20%. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca y después de la adición de piridina (0,1 cc) se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en metanol seco (10 cc)
20. se agita con K₂CO₃ anhidro (0,1 g) durante 2 horas. Se filtra la solución, se evapora en vacío y se reparte el material bruto resultante entre acetato de etilo NaH₂PO₄ al 20%. La fase orgánica, después de la elaboración final usual, se concentra hasta pequeño volumen; se absorbe el residuo sobre SiO₂ (20 g).
- 25.

La elución con éter etílico:éter isopropílico 80:20 dá metilester de ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-15-metil-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacíclica-5,13-dienoico (0,1 g) y su 15R-isómero (0,085 g).

5. Con este procedimiento se obtiene también: metilester de ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-15-metil-9a-deoxi-9a,9b,7a-homo-trimetilen-2-nor-prostacíclica-5,13-dienoico y su 15R-épímero.

10. Los ácidos libres se obtienen calentando a la temperatura de reflujo una solución de ésteres metílicos en metanol-agua 80:20 en presencia de K_2CO_3 al 2%. Se evapora el disolvente en vacío y se reparte el residuo entre éter etílico y agua. Se reextraen las fases orgánicas con K_2CO_3 al 0,5% y se descartan. Se acidifican las fases alcalinas combinadas hasta pH 6 y se extraen con éter etílico. Se lavan las fases orgánicas combinadas, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan hasta sequedad, lo que dá los ácidos libres.

15.

EJEMPLO 65.

20. Utilizando en el procedimiento del ejemplo 64 bromuro de etinil-magnesio, bromuro de vinil-magnesio y bromuro de etil-magnesio en lugar de yoduro de metil-magnesio se obtienen los ácidos 15-etinil, 15-vinil y 15-etil-prostacíclicandienoico correspondientes.

EJEMPLO 66.

25. A partir de las cetonas alfa,beta-insaturadas de los ejemplos 61, 62, 63, se obtienen los alcoholes alílicos secundarios utilizando el procedimiento siguiente: se adiciona a gotas, en un periodo de 30 minutos, una solución de cetona alfa,beta-insaturada ($2,10^{-3}$) en éter etílico

- seco (20 cc) a una solución agitada de borohidruro de zinc 0,25 M (48 cc) en éter etílico seco. Después de una agitación adicional de 2 horas se destruye el hidruro residual con la adición de NaCl saturado. Se separa la fase orgánica, se lava hasta neutralidad, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad. La cromatografía de HPLC preparativa sobre SiO_2 , utilizando como eluyente cloruro de metileno/acetato de etilo da:
5. metilester-11-acetato de ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b,7a-homo-trimetilen-2-norprostacicla-5,13-dienoico y sus isómeros 5(Z,E) y 5t geométricos,
10. metilester-11-acetato de ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacicla-5,13-dienoico y sus isómeros 5(Z,E) y 5c-geométricos.
15. Los siguientes 2-exo[3'S-hidroxi-oct-1'-trans-enil]3-endo-THP-oxi:
biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilendioxi
biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi
biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-7,7-etilendioxi
20. biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-etilendioxi
y los 3-endo-THP-oxi siguientes:
2-exo[2'-bromo-3'S-hidroxi-4'R-fluoro-oct-1'-trans-enil]-
biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi
2-exo[2'bromo-3'S-hidroxi-4'S-fluoro-oct-1'-trans-enil]bi-
25. ciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi
2-exo[2'-bromo-3'S-hidroxi-non-1'-trans-enil]biciclo[3,2,0]-
heptan-6-ona-6,6-etilendioxi
2-exo[3'S-hidroxi-non-1'-trans-enil]biciclo[3,2,0]heptan-
6-ona-6,6-etilendioxi

- 2-exo[3'S-hidroxi-5'-fenil-pent-1'-trans-enil]biciclo[3,2,0]-heptan-7-ona-7,7-etilendioxi
2-exo[2'-bromo-3'S-hidroxi-oct-1'-trans-enil]biciclo[4,3,0]-nonan-7-ona-7,7-etilendioxi
5. 2-exo[3'S-hidroxi-4'S-metil-oct-1'-trans-enil]biciclo[4,3,0]-nonan-7-ona-7,7-etilendioxi
2-exo[3'S-hidroxi-4'R-metil-oct-1'-trans-enil]biciclo[4,3,0]-ninan-7-ona-7,7-etilendioxi
- metilester-11-acetato de ácido 5c,13t-11alfa,15R-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b,7a-homo-trimetilen-2-nor-prostacicla-5,13-dienoico y sus isómeros 5(Z,E) y 5t geométricos, metilester-11-acetato de ácido 5t,13t-11alfa,15R-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacicla-5,13-dienoico y sus isómeros 5(Z,E) y 5c-geométricos.
10. Los 2-exo[3'R-hidroxi-oct-1'-trans-enil]-3-endo-THP-oxi siguientes:
biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilendioxi
biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi
biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-7,7-etilendioxi
biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-etilendioxi
20. y los 3-endo-THP-oxi siguientes:
2-exo[2'-bromo-3'R-hidroxi-4'R-fluor-oct-1'-trans-enil]-biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi
2-exo[2'-bromo-3'R-hidroxi-4'S-fluor-oct-1'-trans-enil]-biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-7,7-etilendioxi
25. 2-exo[2'-bromo-3'R-hidroxi-non-1'-trans-enil]biciclo[3,2,0]-heptan-6-ona-6,6-etilendioxi
2-exo[3'R-hidroxi-non-1'-trans-enil]biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-6,6-etilendioxi

2-exo[3'R-hidroxi-5'-fenil-pent-1'-trans-enil]biciclo[3,2,0]-
heptan-7-ona-7,7-etilendioxi

2-oxo[2'bromo-3'R-hidroxi-oct-1'-trans-enil]biciclo[4,3,0]-
nonan-7-ona-7,7-etilendioxi

5. 2-exo[3'R-hidroxi-4'S-metil-oct-1'-trans-enil]biciclo[4,3,0]-
nonan-7-ona-7,7-etilendioxi

2-exo[3'R-hidroxi-4'R-metil-oct-1'-trans-enil]biciclo[4,3,0]-
nonan-7-ona-7,7-etilendioxi.

EJEMPLO 67.

10. Se convierten los ésteres metílicos de ácido 11-acetato-prostacicladienoico individuales en sus ésteres 11-hidroxi-metílicos mediante trans-esterificación en metanol seco con K_2CO_3 anhidro (0,5 equivalentes molares) y su ácido 11-hidroxi libre mediante tratamiento con K_2CO_3 en metanol acuoso al 80%.

15.

EJEMPLO 68

20. Cada uno de los biciclo-THP-oxi-etilendioxi-
xidos obtenidos en el procedimiento del ejemplo 66 se convier-
te en los ácidos prostacicladienoicos correspondientes procedien-
do a la elaboración final con el procedimiento siguiente:
se somete a reflujo una solución de $1,10^{-3}$ m de biciclo-THP-
-oxi-etilendioxi en acetona (15 cc) con ácido oxálico acuo-
so N (10 cc) durante 8 horas. Se evapora la acetona en vacío
y se extrae la fase acuosa con éter etílico. Los extractos com-
binados, después de la elaboración final usual, se evaporan
hasta sequedad, lo que da alrededor de $0,6-1,10^{-3}$ m de la
hidroxi-cetona. Una solución de este compuesto en DMSO seco
(2 cc) se adiciona a una solución del iluro obtenido a conti-
nuación: en una atmósfera de N_2 se adiciona tercibutóxido po-

25.

tásico (1,35 g) a DMSO seco (15 cc), adicionándose luego bromuro de 4-carboxi-butil-trifenil-fosfonio (2,6 g) para obtener una solución rojo intensa del iluro. Después de la adición de la cetona se calienta la mezcla reaccional a 40-42° durante 6 horas, se enfría, se diluye con agua (20 cc), se acidifica hasta pH 5,1 y se extrae con éter etílico (5 x 25 cc)

5. Se descarta la fase acuosa y se recogen los extractos orgánicos, se lavan con agua (5 cc; descartándose este lavado) y se extraen con NaOH 0,5N (6x6 cc) y agua hasta neutralidad. Se combinan los extractos alcalinos combinados, se acidifican hasta pH 5 y se extraen con éter etílico. Se lavan los extractos orgánicos combinados con agua (2 cc); se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan hasta sequedad, lo que da una mezcla de los ácidos 5 X y 5 E.

15. Los isómeros geométricos individuales se obtienen después de separación cromatográfica sobre SiO₂ ácido (Fe⁺⁺, Fe⁺⁺⁺ libre) utilizando CH₂Cl₂-etilacetato como eluyente (SiO₂ 30 g para cada 0,2 g del ácido).

De este modo se preparó:

20. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-prostacicla-5,13-dienoico

ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-20-metil-prostacicla-5,13-dienoico

25. ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-20-metil-prostacicla-5-en-13-inoico

ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-7a-nor-metilen-prostacicla-5,13-dienoico

ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-prostacicla-5,13-dienoico

- ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-
-prostacíclicla-5,13-dienoico
- ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-7a-nor-
-metilen-16S-fluoro-prostacíclicla-5-en-13-inoico
5. ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-7a-nor-
-metilen-16R-fluoro-prostacíclicla-5-en-13-inoico
- ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-7a-
-nor-metilen-17-fenil-18,19,20-trinor-prostacíclicla-5,13-die-
noico
10. ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dime-
tilen-16S-metil-prostacíclicla-5,13-dienoico,
- ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
metilen-16R-metil-prostacíclicla-5,13-dienoico
- ácido 5t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-
-prostacíclicla-5-en-13-inoico
15. ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-
-prostacíclicla-5,13-dienoico
- 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-20-metil-
-prostacíclicla-5,13-dienoico
20. ácido 5c-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-nor-metilen-20-
-metil-prostacíclicla-5-en-13-inoico
- ácido 5c,13t-11alfa,15s-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-7a-
-nor-metilen-prostacíclicla-5,13-dienoico
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
metilen-prostacíclicla-5,13-dienoico
25. ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
metilen-prostacíclicla-5,13-dienoico
- ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,9b-dimetilen-
-prostacíclicla-5,13-dienoico

5c,11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-7a-nor-metilen-
-16S-fluoro-prostacíclicla-5-en-13-inoico

ácido 5c,11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-7a-nor-
-metilen-16R-fluoro-prostacíclicla-5-en-13-inoico

5. ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a-metilen-7a-
-nor-metilen-17-fenil-18,19,20-trinor-prostacíclicla-5,13-die-
noico

ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dime-
tilen-16S-metil-prostacíclicla-5,13-dienoico

10. ácido 5c,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-di-
metilen-16R-metil-prostacíclicla-5,13-dienoico

ácido 5c,11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dimetilen-
-prostacíclicla-5-en-13-inoico y sus 15R-isómeros.

EJEMPLO 69

15. Se adiciona, de forma sucesiva; dicitiónhexil-
carbodiimida (0,32 g), piridina (0,044 cc) y ácido trifluoroac-
cético (0,022 cc) a una solución agitada de éster metílico de
ácido 5t,13t-11alfa,15S-dihidroxi-9a-deoxi-9a,7a-homo-dime-
tilen-15-metil-prostacíclicla-5,13-dienoico (0,39 g) en benceno-
20. -DMSO 75:25 (6 cc). Después de 5 horas se diluye la mezcla
reaccional con benceno (20 cc) y 1,2 g de ácido oxálico en
agua (10 cc). Se prosigue la agitación durante 20 horas, se
filtra la mezcla y se lava la fase orgánica hasta neutralidad
se seca y por último se evapora hasta sequedad.

25. La purificación cromatográfica sobre SiO₂
(4 g), utilizando éter etílico como eluente, dá 0,26 g de és-
ter metílico de ácido 5t,13t-11-oxo-15S-hidroxi-9a-deoxi-9a,7a-
-homo-dimetilen-15-metil-prostacíclicla-5,13-dienoico que se
hidroliza con K₂CO₃ acuoso al 2%, lo que dá el ácido libre.

EJEMPLO 70.

- Se adiciona en porciones borohidruro sódico (2,5 g) a una solución agitada de biciclo[4,3,0]nonan-7-en-3-ona (11,42 g) en etanol (80 cc). Después de una agitación adicional durante 2 horas, se adiciona ácido acético (5 cc) y se evapora la mezcla hasta sequedad. Se reparte el residuo entre agua y CH₂Cl₂, y se evapora la fase orgánica hasta sequedad. Una solución del biciclo[4,3,0]-nonan-7-en-3-hidroxi resultante (11 g) en DMF seco se calienta sucesivamente con cloruro de metil-tercibutil-silílico (15,6 g) y con imidazol (10,85 g), se calienta a 60° durante 6 horas, se enfría y se diluye con agua (66 cc). Después de extracción exhaustiva con éter etílico y elaboración final usual se obtiene biciclo[4,3,0]nonan-7-en-3-hidroxi-3-DMB-silil-eter (19,1 g).
5. Se trata su solución en THF (100 cc), enfriada 0°C (bajo agitación y en atmósfera de N₂) con solución de BH₃ M en THF (75 cc). Después de 2 horas, manteniendo la temperatura a 25°, se adiciona NaOH N (25 cc) y peróxido de hidrógeno (25 cc). Se calienta la mezcla a 60° durante 2 horas, se enfría y se diluye con benceno (400 cc). Se lava la fase orgánica con Na₂CO₃ al 1%, sulfito sódico saturado, NaCl saturado, se seca y se evapora hasta sequedad, lo que da biciclo[4,3,0]nonan-7(8)-3-dihidroxi-3-DMB-silileter bruto (20,3 g). Se trata una solución del alcohol resultante en benceno-DMSO 75/25 (150cc) de forma sucesiva con dicitclohexilcarbodiimida (16 g), piridina (2 cc), ácido trifluoro-acético (1 cc), bajo agitación. Después de 5 horas se diluye la mezcla con benceno (400 cc), agua (50 cc), con una solución de ácido oxálico (6 g) en agua (75 cc), y después de agitación adi-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

5. cional durante 30 minutos se filtra. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, lo que da biciclo[4,3,0]nonan-7(8)-ona-3-hidroxi-DMB-silileter (18,25 g) que se disuelve en metanol (60 cc) y se trata con 1,8 g de ácido p-tolúensulfónico. Después de 12 horas se trata la mezcla con piridina (1,95 cc) y se evapora hasta sequedad. Se filtra el residuo sobre SiO₂ (éter etílico-acetato de etilo como eluyente), lo que da biciclo[4,3,0]nonan-7(8)-ona-3-hidroxi (10 g).

10. Se somete a reflujo una solución de este compuesto en benceno (50 cc) en presencia de etilenglicol seco (5,2 g) y ácido p-tolúensulfónico (0,62 g), extrayéndose el agua formada durante la reacción. Después de 14 horas se adiciona piridina (2 cc) y se enfría la fase orgánica, se lava con agua, Na₂CO₃ al 2% y NaCl saturada hasta neutralidad. La evaporación de disolventes da biciclo[4,3,0]nonan-7(8)-ona-3-hidroxi-7,7(8,8)-etilendioxi.

15. EJEMPLO 71.

20. La saponificación con K₂CO₃ al 2% en metanol acuoso al 80% del dl-3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-dietilendioxi-2-exo-carboximetilester (4,5 g) da el ácido libre (4,2 g).

25. A una solución del ácido libre (4,2 g) en acetonitrilo (120 cc) se adiciona d(+)-efedrina (2,3 g); después de 4 horas a la temperatura del ambiente cristalizan 2,8 g de sal dando, después de ulterior cristalización en acetonitrilo, 2,15 g de sal de d(+)-efedrinio de ácido (+)biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-etilendioxi-3-endo-hidroxi-2-exo-carboxílico. Se combinan todas las aguas madres, se evaporan hasta sequedad; se disuelve el residuo en agua y se trata

- con NaOH N hasta pH alcalino (12-13). Se recupera d(+)-efedrina mediante extracción con éter, luego se acidifica hasta pH 5 la solución acuosa alcalina, se extrae con acetato de etilo y se evaporan hasta sequedad las fases orgánicas combinadas. Se diluye el residuo en acetonitrilo y se repite el procedimiento utilizando (-)efedrina, lo que da sal de l(-)-efedrinio de ácido (-)biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-etilendioxi-3-endo-hidroxi-2-exo-carboxílico. Cada una de las sales se disuelve por separado en agua NaOH; se recupera la base ópticamente activa mediante extracción con éter etílico, se acidifica la fase acuosa alcalina hasta pH 5-5,1 y se extrae con acetato de etilo, lo que da:
5. ácido (+)biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-etilendioxi-3-endo-hidroxi-2-exo-carboxílico y
10. ácido (-)biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-8,8-etilendioxi-3-endo-hidroxi-2-exocarboxílico, que se convierten en el éster metílico con tratamiento de diazometano.
- 15.

EJEMPLO 72.

20. Se somete a reflujo una solución de 26,6 g de dl-3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]-2-exo-carboximetilester-7-ona-7,7-etilendioxi en acetona (100 cc) con H₂SO₄ 2N (20 cc) durante 4 horas.

25. Se evapora acetona en vacío y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos combinados hasta neutralidad, se secan y se evaporan, lo que da 21,2 g de dl-3-endo-hidroxi-biciclo-[4,3,0]-2-exo-carboximetilester-7-ona. A una solución de la cetona en acetonitrilo seco (250 cc) se adiciona d-l-fenil-l-etil-amina (12,1 g) y se separa lentamente por destilación el disol-

5. vente, recuperándose 50 cc en 30 minutos. Se enfría lentamente la mezcla a la temperatura del ambiente y luego, después de filtración, se recogen 12,12 g de (+)3-endo-hidroxi-7,7-(1'-fenil-1'-etilidenimino)-2-exo-carboximetilester-biciclo[4,3,0]. Se concentran adicionalmente las aguas madres, lo que da 6 g de material racémico. Por último una concentración ulterior hasta 80 cc da 11,42 g de 3-endo-hidroxi-7,7-(1'-fenil-1'-etilidenimino)-2-exo-carboximetilester-biciclo[4,3,0].

10. Por separado se disocian las dos bases Schiff con metanol 2N H₂SO₄ 80:20 (200 cc) a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Se evapora el disolvente en vacío, y después de extracción con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas hasta neutralidad, se secan y se evaporan en vacío, lo que da:

15. 8,1 g de (+)3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]2-exo-carboximetilester-7-ona y

7,2 g de (-)3-endo-hidroxi-biciclo[4,3,0]-2-exo-carboximetilester-7-ona, respectivamente.

20. Utilizando este procedimiento se someten todos los etilen-dióxidos de éster beta-hidroxi-carboxílico del ejemplo 57 a resolución óptica para ofrecer los alcoholes 3-endo-hidroxi siguientes:

25. (+)biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-2-exo-carboximetilester (+)biciclo[3,2,0]heptan-7-ona-2-exo-carboximetilester

(+)biciclo[4,3,0]nonan-7-ona-2-exo-carboximetilester

(+)biciclo[4,3,0]nonan-8-ona-2-exo-carboximetilester

(+)biciclo[5,3,0]decan-8-ona-2-exo-carboximetilester

(-)biciclo[3,2,0]heptan-6-ona-2-exo-carboximetilester

dientemente del grupo hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alcanoilo y fenilo; e) -C N; f) un radical $\begin{matrix} \diagup & \text{N} & \diagdown \\ \text{C} & \text{---} & \text{N} \\ \diagdown & \text{NH} & \diagup \end{matrix}$ -N; g) -CHO; h) un radical $\begin{matrix} & & \text{X}'\text{R}'_a \\ & & \diagdown \\ \text{---C} & & \text{---} \\ & & \diagup \\ & & \text{X}'\text{R}'_b \end{matrix}$

5.

en donde cada X' es independientemente -O- o -S- y los grupos R'_a y R'_b iguales o distintos, son C₁-C₆alquilo o forman, conjuntamente, una cadena alquilénica de C₂-C₆ lineal o ramificada;

10.

D se elige del grupo: -CH₂-CH-OH, $\begin{matrix} \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} & \\ & / & \diagdown \end{matrix}$ (cis)

$\begin{matrix} \text{H} & & \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} & \\ & / & \diagdown \\ & \text{H} & \end{matrix}$ (trans), -C≡C-, >C=O, -O-, -S-, y $\begin{matrix} & & \text{N} & \text{---} & \text{R}_c \\ & & \diagdown & & \diagup \\ & & \text{C} & & \end{matrix}$

en donde R_c puede ser hidrógeno, C₁-C₆alquilo o C₂C₆alcanoilo;

15.

uno de R₁ y R₂ e, independientemente, uno de R₃ y R₄ es hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₁₀alquenoilo, C₂-C₁₀alquínilo, fenilo o aril-C₁-C₆alquilo y el otro es hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₆alcoxilo o aril-C₁-C₆alcoxilo, o

20.

R₁ y R₂ e, independientemente R₃ y R₄ forman conjuntamente un grupo oxo;

R₅ y R₆ cada uno e iguales o distintos, pueden ser hidrógeno, C₁-C₆alquilo o halógeno, o

25.

R₅, R₆ y el átomo de carbono al que están enlazados forman un radical $\begin{matrix} & & \text{CH}_2 \\ & & \diagdown \\ & \text{C}=\text{CH}_2 & \\ & \diagup & \\ & & \text{CH}_2 \end{matrix}$ o $\begin{matrix} & & \text{CH}_2 \\ & & \diagdown \\ & \text{C} & \\ & \diagup & \\ & & \text{CH}_2 \end{matrix}$

Y se elige del grupo: -CH₂-CH₂-, -C≡C-, $\begin{matrix} & & \text{Z} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} & \\ & / & \diagdown \\ & \text{H} & \end{matrix}$ (trans), $\begin{matrix} \text{H} & & \text{Z} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} & \\ & / & \diagdown \end{matrix}$ (cis) en donde Z es

hidrógeno o halógeno, -NH-CO- y -NH-CH₂-;

X se elige del grupo: $-(CH_2)_{\overline{m}_3}$ en donde m es cero

o 1, $\begin{array}{c} H & & H \\ & \diagdown & / \\ & C=C & \\ & / & \diagdown \\ H & & H \end{array}$ (cis), $\begin{array}{c} H & & \\ & \diagdown & / \\ & C=C & \\ & / & \diagdown \\ H & & H \end{array}$ (trans), -O-, -S- y

5.

$\begin{array}{c} \diagdown \\ N-R_6 \\ \diagup \end{array}$ teniendo R₆ el significado antes indicado;
m₁, m₂, n₁ y n₂, iguales o distintos, pueden ser
cero o un número entero comprendido entre 0 y
12 de modo que la suma m₁+m₂ y n₁+n₂ sea in-
ferior o igual a 15;

10.

p y q son, independientemente, cero o un número en-
tero comprendido entre 1 y 3 de modo que la
suma p + q sea un número entero de 1 a 6;

15.

R₇ se elige del grupo: a') hidrógeno; b') C₁-C₄-
-alquilo; c') un radical cicloalifático, in-
substituido o substituido por uno o más C₁-C₆-
-alquilo o C₁-C₆-alcoxilo; d') un grupo arílico,
insubstituido o substituido por uno o más de
los siguientes: halógeno, halo-C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo, fenilo; e') un
anillo heterocíclico saturado o insaturado,
insubstituido o substituido por uno o más de
los siguientes: halógeno, halo-C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₆-alcoxilo, fenilo, C₁-C₆-alquilo;

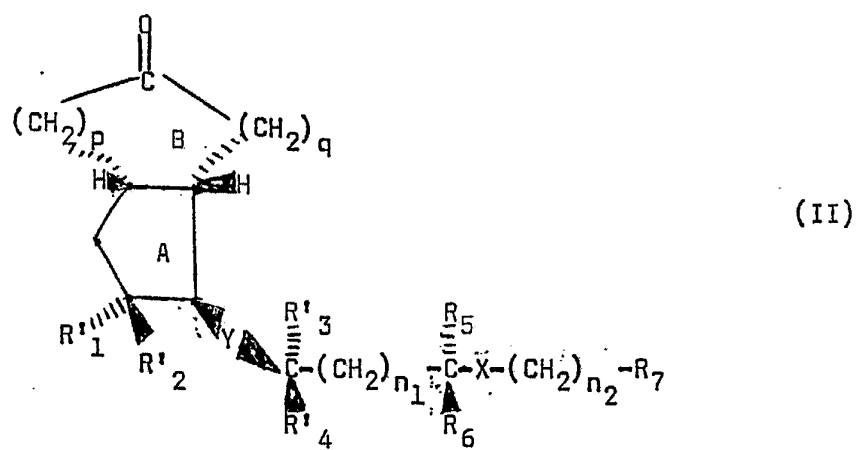
20

25.

así como las lactonas derivados de compuestos con fórmula (I)
y sus sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables,

caracterizado porque comprende:

alquilar el compuesto (II)



5.

en donde

10.

p, q, Y, n₁, n₂, X, R₅, R₆ y R₇ tienen el significado antes indicado,

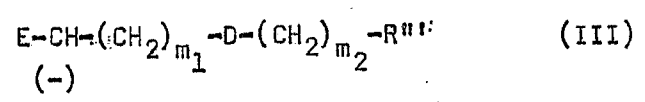
15.

uno de R'₁ y R'₂ es, independientemente, uno de R'₃ y R'₄ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo, fenilo o aril-C₁-C₆-alquilo y el otro es hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxilo, arilo-C₁-C₆-alcoxilo o un grupo protector enlazado al sistema bicíclico o la cadena lateral a través de un enlace etéreo, o

20.

R'₁ y R'₂ es, independientemente, R'₃ y R'₄ forman, conjuntamente, un grupo protector para la función cetónica,

por reacción con un compuesto de la fórmula (III)



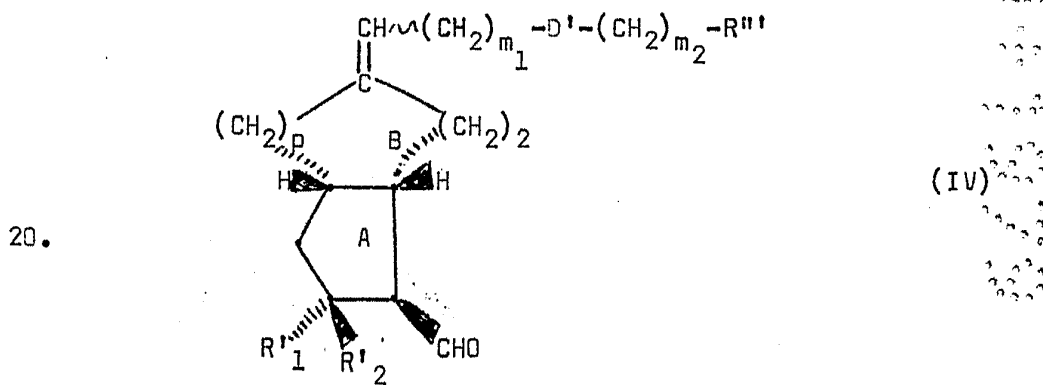
en donde

25.

D, m₁ y m₂ tienen el significado antes indicado;
E es un grupo (C₆H₅)₃P- o un grupo (R_eO)₂P(O)- en donde cada R_e puede ser, independientemente, C₁-C₆-alquilo o fenilo;

Rey

5. R''' se elige de: a") un grupo carboxílico, libre, esterificado o en forma de su sal; b") $-C(OR')_3$, en donde R' tiene el significado antes indicado; c") $-CH_2-R^{IV}$, en donde R^{IV} es C_2-C_7 -aciloxilo o un grupo protector enlazado a $-CH_2-$ a través de un enlace etéreo; d") $-CON$ $\begin{matrix} R_a \\ R_b \end{matrix}$, en donde R_a y R_b tienen el significado antes indicado; e") $-C \equiv N$; f") un radical $-C$ $\begin{matrix} N=N \\ NH-N \end{matrix}$;
10. g") un radical $-CH$ $\begin{matrix} X'R'_a \\ X'R'_b \end{matrix}$ en donde X' , R'_a y R'_b tienen el significado antes indicado; u, opcionalmente alquilar un compuesto de la fórmula (IV)
- 15.



25. en donde R''' , m_2 , m_1 , p , q , R'_1 y R'_2 tienen el significado antes indicado y D' se elige del grupo: a") $-O-$; b") $-S-$; c") $N-R_c$ donde R_c tiene el significado antes indicado, d") $-CH=CH$ (cis) e") $-CH=CH$ (trans); f") $-C \equiv C-$; g") un radical C $\begin{matrix} X'R'_a \\ X'R'_b \end{matrix}$ donde

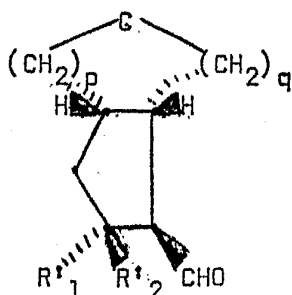
1 Bey

- po oxo y/o, si se desea, puede reducirse un compuesto de la fórmula (VI) en donde Z es hidrógeno o uno de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans); Z es hidrógeno, y R_3 y R_4 juntos forman un grupo oxo para proporcionar, después de la separación de los grupos protectores, un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo y/o, si se desea, adición nucleofílica al carbonilo libre en la cadena omega de un compuesto con la fórmula (VI) o uno de la fórmula (O) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y R_3 y R_4 , conjuntamente, forman un grupo oxo, ofrece, con la separación de cualquier grupo protector, un compuesto de fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y uno de R_3 y R_4 es hidroxilo, mientras que el otro es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenoilo, C_2-C_{10} -alquinoilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo y, si se desea, puede prepararse el derivado estéreo a partir de un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, uno de R_3 y R_4 es hidroxilo, mientras que el otro es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenoilo, C_2-C_{10} -alquinoilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo, y cualquier otro grupo hidroxílico presente está protegido tal como se ha descrito anteriormente, para proporcionar, después de separar cualquier grupo protector, un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z tiene el significado antes indicado, y uno de R_3 y R_4 es C_1-C_6 -alcoxilo o aril- C_1-C_6 -alcoxilo mientras que el otro es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenoilo, C_2-C_{10} -alquinoilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo y/o, si se de-

pe

- sea, puede deshidrohalogenarse un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z es halógeno, uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo, C_2-C_{10} -alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo mientras que el otro es hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxilo o aril- C_1-C_6 -alcoxilo; o R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo, y cualquier grupo hidroxilo, oxo o carboxilo, presente se encuentra libre o en forma protegida, para proporcionar, después de la separación de cualquier grupo protector, un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo, C_2-C_{10} -alquinilo, fenilo o aril- C_1-C_6 -alquilo mientras que el otro es hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxilo o aril- C_1-C_6 -alcoxilo o R_3 y R_4 forman, conjuntamente, un grupo oxo, y/o, si se desea, puede prepararse la lactona o derivados de sal de un compuesto de la fórmula (I) y/o, si se desea, puede prepararse un compuesto libre de la fórmula (I) a partir de su sal y/o, si se desea, puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula (I) en sus isómeros individuales.
20. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización comprende obtener previamente los compuestos de la fórmula (II) antes indicada en dicha reivindicación 1, en donde Y es particularmente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ o $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), y el resto de los sustituyentes tienen el significado expuesto en la reivindicación 1), haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XI)
- 25.

5.



en donde

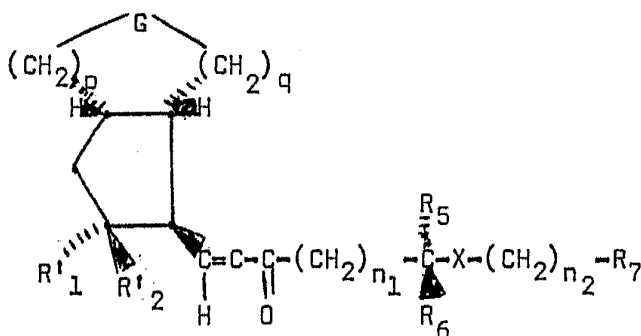
p, q, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1) y

10.

G es un grupo carbonílico protegido o un grupo $\text{CH} \sim \text{OG}'$, donde G' es un radical de éter silílico o éter acetálico,

con un compuesto de la fórmula (V) para proporcionar un compuesto de la fórmula (XII)

15.



20.

en donde

G, tiene el significado antes indicado, y

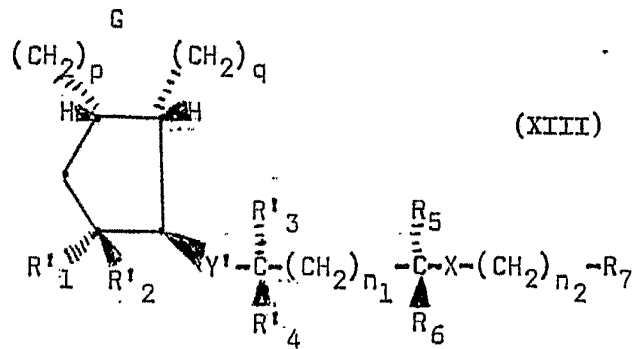
p, q, R₁, Z, R₂, n₁, R₅, R₆, X, n₂ y R₇ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1;

25.

convirtiendo, opcionalmente, un compuesto de la fórmula (XII) en un compuesto de la fórmula (XIII)

pe

5.



en donde

10.

G tiene el significado antes indicado, y
 p, q, R'1, R'2, R'3, R'4, n1, R5, R6, X, n2 y R7
 tienen el significado expuesto en la reivindi-
 cación 1), y

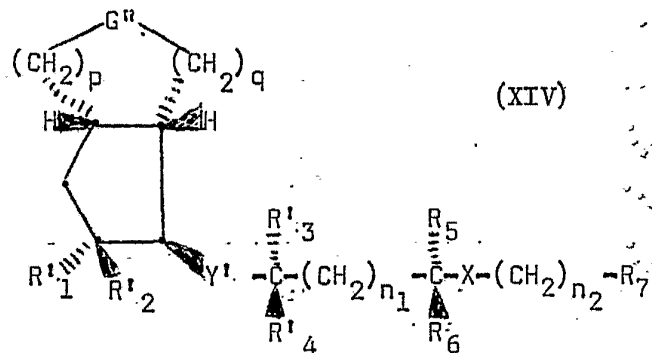
Y' es -CH2-CH2-, -C≡C-, o -CH=CZ- (trans),

Z tiene el significado antes indicado;

15.

separando el grupo protector en G para proporcionar un compues-
 to de la fórmula (XIV)

20.



en donde

25.

q, p, R'1, R'2, R'3, R'4, n1, R5, R6, X, n2 y R7 tienen
 el significado antes indicado en la reivindi-
 cación 1) y

G'' es $\text{CH} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{OH}$ o >C=O , e

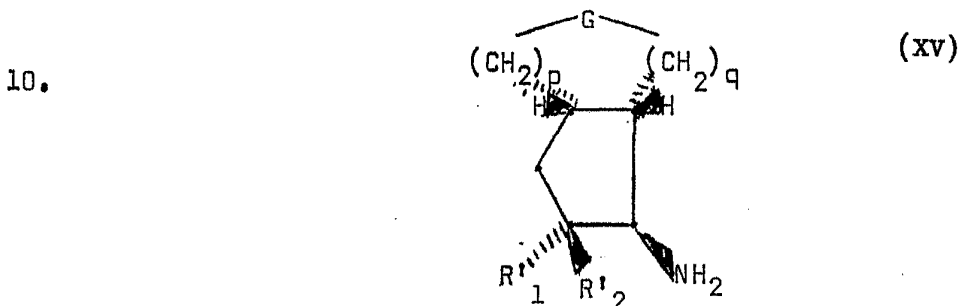
Y' tiene el significado antes indicado;

y oxidando, opcionalmente, un compuesto de la fórmula (XIV)

pe

en donde G" es hidroxilo y los otros grupos hidroxílicos, de estar presentes, se encuentran en forma protegida.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque también en su realización comprende obtener previamente los compuestos de la fórmula (II) antes expuesta en la citada reivindicación 1, en donde Y es particularmente -NH-CH₂-, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XV)

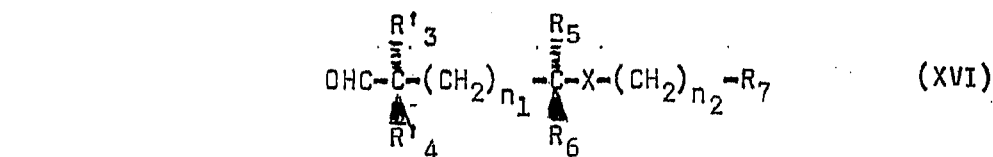


15. en donde

G tiene el significado expuesto en la reivindicación 2 y p y q tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, y

R'₁ y R'₂ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1) con la excepción de hidroxilo,

20. con un aldehído (XVI)



en donde

R'₃, R'₄, n₁, R₅, R₆, X, n₂ y R₇ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor, seguido de la separación del grupo protector en G y, opcionalmente, de los otros grupos protecto-

Rey

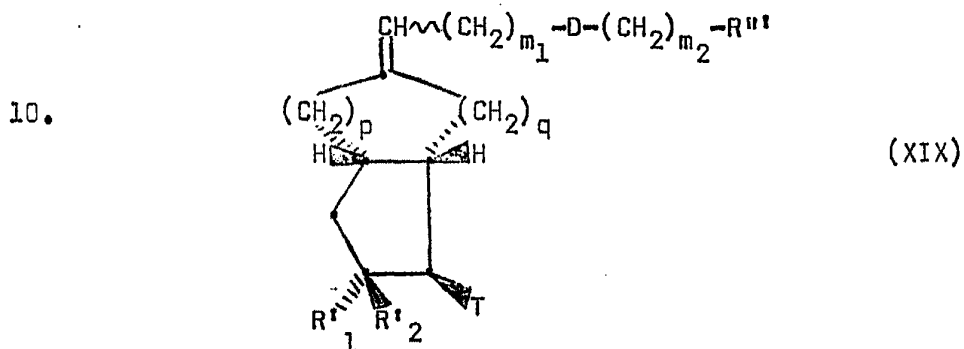
p, q, R¹₁ y R¹₂ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1),

T es una función aldehídica protegida $-\text{CH} \begin{cases} \text{X}^1 \text{R}^1_a \\ \text{X}^1 \text{R}^1_b \end{cases}$,

X¹, R¹_a y R¹_b tienen el significado expuesto en la reivindicación 1),

5.

con un compuesto de la fórmula (III) para proporcionar un compuesto de la fórmula (XIX)



15.

en donde

m₂, m₁, D, p, q, R¹₁, R¹₂ y R^{''} tienen el significado expuesto en la reivindicación 1 y

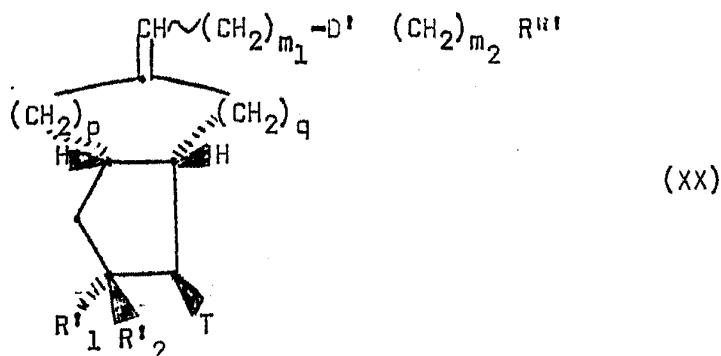
T tiene el significado antes indicado,

convirtiendo, opcionalmente, un compuesto de la citada fórmula

20.

(XIX) en un compuesto de la fórmula (XX)

25.



en donde

R^{'''}, m₂, D', m₁, p, q, R¹₁, R¹₂ tienen el significado

Rey

expuesto en la reivindicación 1) y

T tiene el significado antes indicado;

y, por ultimo, separando los grupos protectores aldehídicos en T.

5.

6. Un procedimiento para la preparación de 9-deoxi-9A-metilen-isosteres de PGI₂.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 146 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 de Enero de 1979

p.a.

JAIME ISERN

p. p.



Firmado: JESUS PICAZO

