



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	447.917	AI
	21			
	23	FECHA DE PRESENTACION	6 MAYO 1976	

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO	6 Mayo 1975		Francia	
75 14 120					

14 JUN 1977

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		C07C		---	

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparaci3n de intermedios de prostaglandinas"

71 SOLICITANTE (ES)

AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (A.N.V.A.R.)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

13, rue Madeleine Michelis, 92 Neuilly Sur Seine, Francia

72 INVENTOR (ES)

Pierre. Crabbe y Andrew Greene

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

329 136  
EX-FR-III

447.917



P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (A.N.V.A.R.), de nacionalidad francesa, domiciliada en 13, rue Madeleine Michelis, 92 Neuilly Sur Seine, Francia, por "Procedimiento de preparación de intermedios de prostaglandinas", con prioridad de la solicitud francesa 75 14 120 de fecha 6 Mayo 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de nuevos compuestos químicos útiles en particular como intermediarios de síntesis en la preparación de prostaglandinas conocidas o nuevas. - - - - -

Las prostaglandinas constituyen una gran familia de sustancias destacables por la variedad de sus acciones biológicas en los mamíferos y en particular en el ser humano. - - - - -

10. Aunque estos compuestos hayan sido extraídos de numerosos tejidos, órganos o líquidos orgánicos de los mamíferos, las cantidades así extraídas son muy bajas, si se excep



- túa el éster metílico de la prostaglandina A<sub>2</sub> extraído de los corales Plexaura homomalla. Así A.J. Weinheimer y al. (Tetrahedron Letters, 5183 (1969)) han señalado que los corales de la familia Plexaura homomalla, hallados en el mar Caribe, contienen grandes cantidades de prostaglandinas de la familia PGA<sub>2</sub> cuyo hidroxilo en C-15 presenta la configuración absoluta (R). W.P. Schneider y al. (J. Amer. Chem. Soc., 94, 2122 (1972)), y A. Prince y al. (Prostaglandins, 3, 531 (1973)) han señalado que ciertas formas de Plexaura homomalla
5. contienen prostaglandinas A<sub>2</sub> cuya configuración absoluta del hidroxilo en C-15 es (S), es decir idéntica a la de las prostaglandinas presentes en los mamíferos. - - - - -
- 10.

- Las investigaciones recientes han tenido pues por objeto llegar a una síntesis química de las prostaglandinas que permitiera producir estos compuestos en cantidad suficiente para ser comercializables en buenas condiciones (ver por ejemplo: Tetrahedron Letters, 2093 (1967); J. Amer. Chem. Soc., 90, 3245 (1968); 91, 5364 (1969); 91, 5675 (1969); 92, 2586 (1970); 93, 1489 (1971); 93, 5594 (1971); 94, 4342, 4343 (1972); 95, 1676 (1973); 95, 6853 (1973); 96, 6774 (1974); 97, 857, 865 (1975)). - - - - -
- 15.
- 20.

- Sin embargo, las síntesis totales propuestas en las técnicas anteriores necesitan un gran número de etapas de síntesis (del orden de 20 a 25 etapas). Se concibe por tanto que incluso con buenos rendimientos parciales, el rendimiento global de estas síntesis queda muy bajo, obteniéndose se corrientemente rendimientos globales muy inferiores al
- 25.



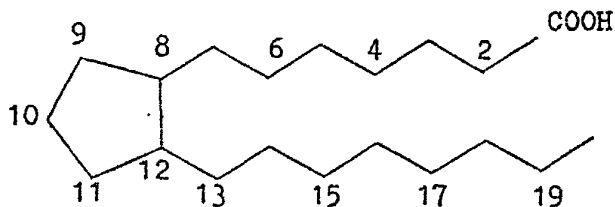
1%. -----

5. Es pues interesante proponer una síntesis de las prostaglandinas que necesita un pequeño número de etapas (del orden de una decena), puesto que independientemente de la mejora del rendimiento global que se puede alcanzar, ello conduce a una ganancia de tiempo en la síntesis que constituye una ventaja considerable desde el punto de vista industrial. -----

10. La presente invención se refiere por tanto a la preparación de nuevos compuestos destinados en particular a servir de base para la síntesis de prostaglandinas en el marco de un procedimiento bastante rápido, que por su flexibilidad permite además preparar nuevas prostaglandinas en excelentes condiciones. -----

15. Puede ser útil recordar que las prostaglandinas pertenecen a un grupo de ácidos grasos con 20 átomos de carbono que presentan un enlace entre los carbonos en posición 8 y en posición 12 formándose un radical ciclopentánico que presenta dos cadenas alifáticas contiguas diversamente insaturadas. -----

20. La numeración de las prostaglandinas deriva del esqueleto del ácido prostánico que posee la estructura siguiente: -----

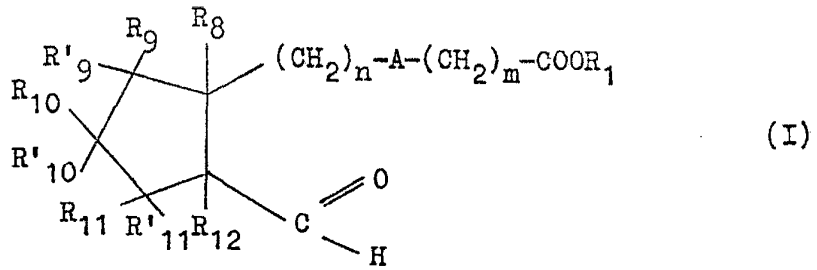




- Las revistas siguientes dan la definición de las prostaglandinas naturales y discuten sus actividades principales: U.S. von Euler et R. Eliasson (édit.), "Prostaglandins", Academic Press, Londres (1967); S. Bergström, Recent Progress in Hormone Research, 22, 153 (1966); Science, 157, 382 (1967); P. Ramwell y J.E. Shaw (édit.), "Prostaglandin", Ann. N.Y. Acad. Sci., 180, pp. 1-568 (1971); P.W. Ramwell (édit.), "The Prostaglandins", Plenum Press, Londres (1973); J.C. Colbert en "Prostaglandins, Isolation and Synthesis", Noyes Data Corp.; London (1973); B. Samuelsson y R. Paoletti, "Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research", Vol. 1 and 2, Raven Press New York (1976). - - - - -

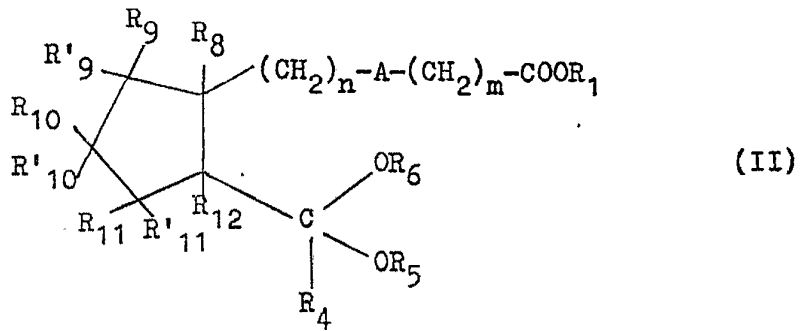
- A continuación y de acuerdo con el uso, se indicará por unas uniones punteadas las substituyentes en  $\alpha$ , es decir los substituyentes situados detrás del plano definido por el ciclo ciclopentánico y por  $\blacktriangle$  las uniones que corresponden a substituyentes en  $\beta$ , es decir substituyentes situados delante del plano del ciclo ciclopentánico. Las uniones en trazos sinuosos ( $\sim$ ) indican que el substituyente puede estar en posición  $\alpha$  ó  $\beta$ , en cuanto las uniones en trazos continuos, no definen en modo alguno la posición del substituyente que les está unido. Las uniones a trazos representan un doble enlace eventual. - - - - -

- La presente invención se refiere más particularmente a la preparación de compuestos de fórmula I: - - - - -



por tratamiento en medio ácido de un compuesto de fórmula

II: - - - - -



en estas fórmulas  $R_{10}$ ,  $R'_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R'_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_4$  y  $R_8$  representan separadamente un átomo de hidrógeno, de halógeno, un radical con carácter alifático, un radical metilo libre o protegido o un radical ciano; - - - - -

$R'_{11}$  puede ser además un radical arilo, cicloalifático o un radical hidroxilo libre o protegido; - - - - -

10.  $R'_{10}$  y  $R'_{11}$  tomados juntos pueden representar un doble enlace o un radical alquileno o alcenileno substituido o no substituido; - - - - -



R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan separadamente un radical con carácter alifático, o tomados juntos un radical alquileno o alcenileno no substituido o substituido; - - - - -

5. R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un radical con carácter alifático, un radical arilo, cicloalifático substituido o no substituido, un radical terpénico, un radical silil substituido o un catión metálico; - - - - -

R<sub>9</sub> representa un radical hidroxil libre o protegido; - - - - -

10. R'<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquil, o R<sub>9</sub> y R'<sub>9</sub> tomados juntos representa un radical oxo; y - - - - -

15. -A- representa un radical alquileno, alcenileno, alcinileno, ciclopropanileno halogenado o no, ciclopropanileno--ilideno halogenado o no, un radical cíclico con 5 eslabones que contienen 1 ó 2 heteroátomos o representa un simple enlace; - - - - -

m y n son números enteros comprendidos entre 0 y 3 inclusive. - - - - -

20. En estas fórmulas, así como las siguientes, se entiende por radical con carácter alifático un radical cuyo átomo de carbono que asegura el enlace no forma parte del ciclo. Entre estos radicales, es preciso citar muy particularmente los radicales alifáticos, los radicales alquilo, alcenilo, alcinilo, los radicales aralifáticos, en particular los radicales aralquilo y los radicales (cicloalifáticos)-alifáticos, en particular los radicales (cicloalquil)-alquil



lo y (cicloalcenil)-alquilo. - - - - -

Entre los radicales alquilos de los que se ha habla  
do anteriormente, es preciso citar muy particularmente los  
radicales alquilos inferiores, normales o ramificados que  
5. tengan menos de 10 átomos de carbono, y preferentemente me-  
nos de 4 átomos de carbono, como los radicales metilo, eti-  
lo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terbutilo. -

Asimismo los radicales alcenilos son preferentemen  
te unos radicales alcenilos inferiores, normales o ramifica-  
dos, mono- o di- insaturados que presentan de 2 a 10 átomos  
10. de carbono, pero preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono  
como el radical vinilo. - - - - -

Los radicales alquilos o alcenilos pueden también  
ser substituidos por unos átomos de halógeno y son, por ejem  
15. plo, unos radicales mono-, di- o trifluorometilo o mono-,  
di- o triclorometilo, o bien estos radicales pueden ser subs  
tituidos por unas funciones diversas tales como hidroxí, ce  
tona, etc. ... - - - - -

Entre los radicales arilos, es preciso citar muy  
20. particularmente los radicales monocíclicos, tales como el  
radical fenilo y los radicales fenilos substituidos por unos  
átomos de halógeno o unos grupos hidroxí o alquilos. - - - -

Los radicales aralquilos son preferentemente gru-  
pos que presentan en su porción arilada o alquilada las ca-  
25. racterísticas citadas precedentemente para los radicales al-



quilos y arilos como el radical bencilo. - - - - -

5. Los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo comprenden preferentemente de 3 a 6 eslabones como los grupos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y son preferentemente el radical ciclopropilo o ciclopropilideno. - - - - -

Estos radicales cicloalifáticos pueden ser substituidos por unos radicales alifáticos o ser soportados por unas cadenas carbonadas alquileno o alcenileno descritas más adelante. - - - - -

10. Los radicales cicloalquil-alquilos están preferentemente constituidos en su parte cíclica, como se ha dicho anteriormente, por los radicales cicloalquilos y en su parte alquilo, como ya se ha dicho, por los radicales alquilos. -

15. Las cadenas alcoileno o alcenileno comprenden preferentemente entre 2 y 5 átomos de carbono como las cadenas de etileno, propileno, butileno, etenileno, propenileno o but-2-enileno. Estas cadenas pueden ser substituidas por unos radicales alquilos o pueden estar puenteadas por unas cadenas alquilenos o alcenilenos no substituidas o diversamente substituidas. - - - - -
- 20.

Los radicales terpénicos son preferentemente unos radicales mentilo, bornilo o isobornilo fijados sobre un átomo de carbono cualquiera del radical. - - - - -

Entre los radicales cíclicos con 5 eslabones que



contienen 1 ó 2 heteroátomos es preciso citar los radicales furanileno, tetrahidrofuranileno y piranileno. - - - - -

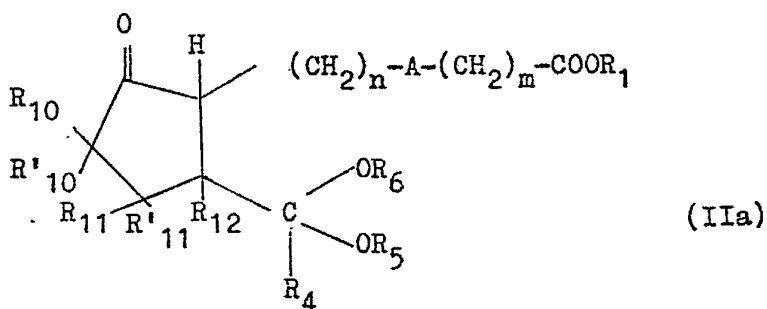
5. Entre los radicales sililos es preciso citar muy particularmente el radical trimetilsilil. Los cationes metálicos, de los cuales se ha hablado, son más particularmente unos cationes que provienen de metales alcalinos o alcalino térreos como el sodio, el potasio o el calcio. - - - - -

10. Las funciones hidroxí pueden ser protegidas por cualquiera de los procedimientos conocidos, en particular por esterificación o eterificación, teniendo lugar la esterificación preferentemente con unos ácidos carboxílicos tales como los ácidos alcancarboxílicos. - - - - -

15. Los halógenos que pueden estar presentes como substituyentes son el flúor, el bromo, el cloro y el yodo, pero son preferentemente el cloro y el flúor. - - - - -

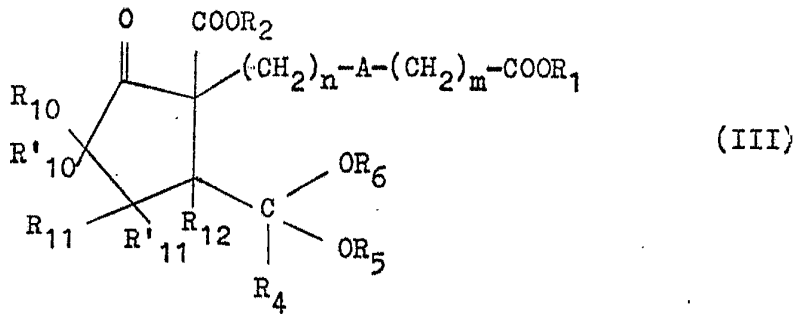
20. Los compuestos de fórmula I se preparan a partir de compuestos de fórmula II, preferentemente por acción del ácido p-toluensulfónico en un solvente tal como la acetona. Para esta reacción se puede también utilizar una resina ácida tal como la resina poliestirensulfónica como la resina Amberlite IR 120 de la firma Rohm and Haas. - - - - -

Los compuestos de fórmula IIa: - - - - -





se preparan preferentemente por descarboxilación de un compuesto de fórmula III: - - - - -



5. en la cual los diferentes substituyentes tienen las significaciones dadas para la fórmula I y en la cual R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un radical con un carácter alifático, un radical arilo, cicloalifático, substituido o no substituido, un radical terpénico, un radical silil substituido o un catión metálico. - - - - -

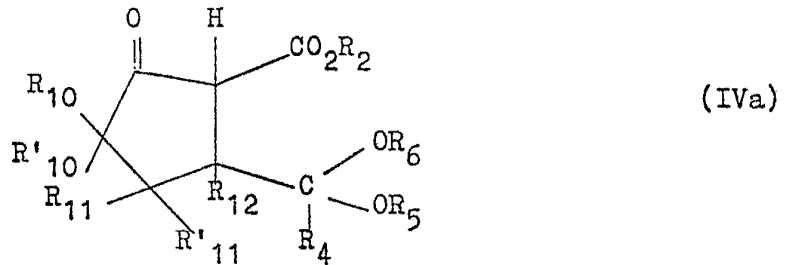
10. La descarboxilación del compuesto III se realiza preferentemente por tratamiento de este compuesto con un cianuro alcalino tal como el cianuro de sodio en la triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPT) (P. Muller y al., Tetrahedron Letters, 3565 (1973)). - - - - -

15. La reacción se conduce en caliente a una temperatura comprendida entre 50 y 90°C, preferentemente a 75°C, la mezcla de reacción obtenida es a continuación tratada con ácido clorhídrico al 10% en agua y hexano, y después purificada para obtener el compuesto de fórmula II. - - - - -

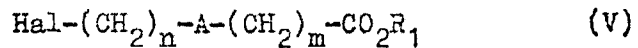
El compuesto de fórmula III se prepara por ejemplo



por alquilación de un compuesto de fórmula IVa: - - - - -



en la cual R<sub>2</sub> tiene la significación dada precedentemente para la fórmula III, siendo el compuesto obtenido tratado a continuación con un compuesto de fórmula V: - - - - -



5. en la cual Hal representa un átomo de halógeno. - - - - -

La alquilación del compuesto de fórmula IVa se efectúa preferentemente por un hidruro de metal alcalino en un solvente anhidro, por ejemplo el hidruro de potasio en dimetilsulfóxido anhidro (D.M. Pond y al., J. Org. Chem., 32, 4064 (1967); C.A. Brown, J. Org. Chem., 39, 3913 (1974)). -

10.

El compuesto de fórmula V es preferentemente un yoduro que permite obtener rendimientos superiores al bromuro y al cloruro particularmente. - - - - -

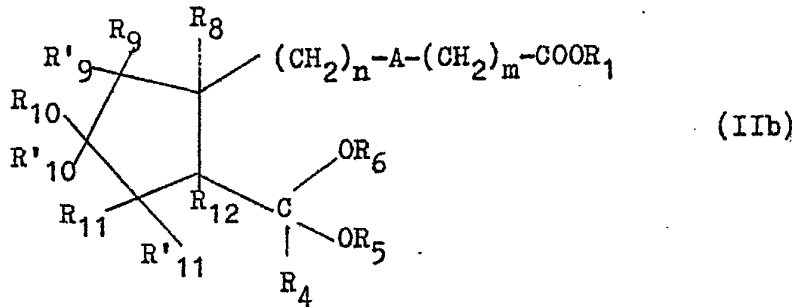
15.

Se puede también preparar un compuesto de fórmula III en el cual A es un radical alcinileno utilizando el compuesto de fórmula V correspondiente; por reducción controlada del triple enlace se puede obtener el derivado alcenilado correspondiente (reducción por el catalizador del Lindlar por

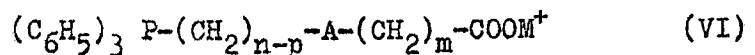


ejemplo), una reducción más ligera conduce al derivado saturado. -----

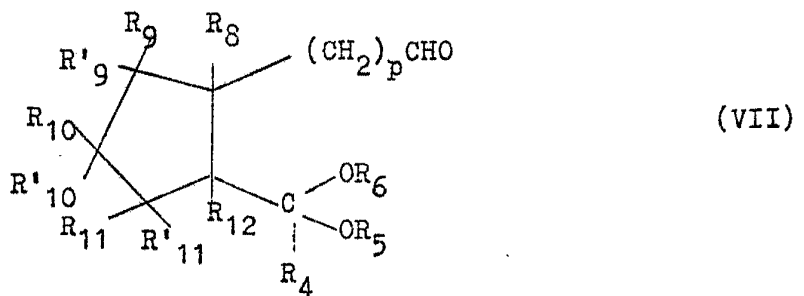
Un compuesto de fórmula I Ib: -----



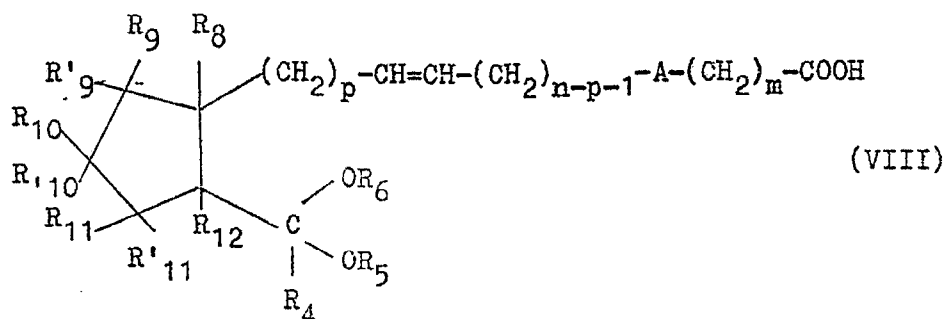
5. en la cual los sustituyentes tienen las significaciones dadas precedentemente y en la cual  $R_9$  es un radical hidroxí eterificado, se obtiene preferentemente por reacción de un compuesto de fórmula VI: -----



sobre un compuesto de fórmula VII: -----



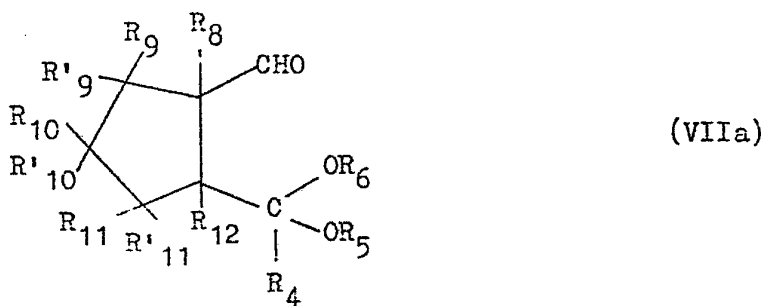
10. En estas fórmulas  $p$  es un número entero, 0 ó 1 y  $M^+$  es un catión metálico tal como el sodio o el potasio. El compuesto obtenido presenta un doble enlace y responde a la fórmula siguiente: -----



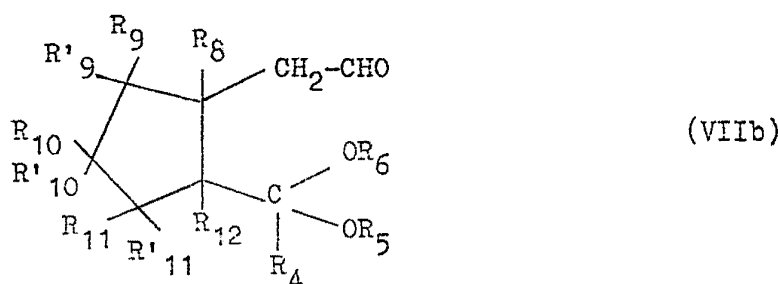
Este ácido es esterificado para preparar un compuesto de fórmula IIb y, si se desea, el doble enlace puede ser hidrogenado antes o después de la esterificación. - - -

5. La reacción del compuesto VI sobre el compuesto VII se conduce preferentemente en un solvente anhidro tal como el dimetilsulfóxido anhidro. - - - - -

El compuesto de fórmula VII puede ser un compuesto de fórmula VIIa: - - - - -

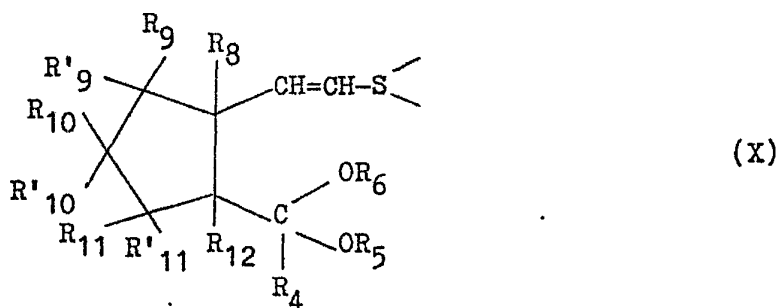


o un compuesto de fórmula VIIb: - - - - -



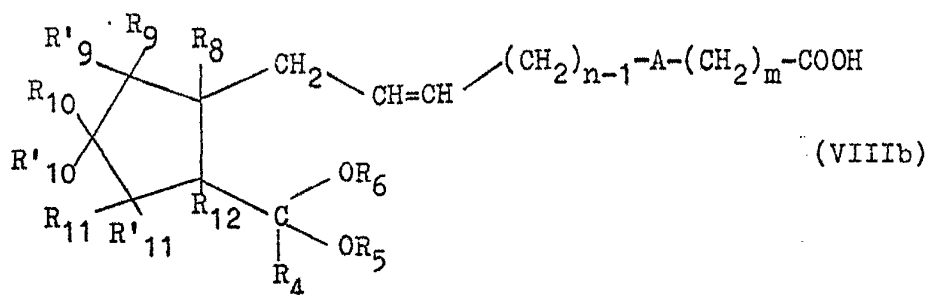


El compuesto de fórmula VIIb se prepara preferente-  
mente por reacción de un compuesto de fórmula VIIa con el  
trifenilfosforanilidenfenilmercaptometano en un solvente tal  
como el dimetilsulfóxido. Lo que conduce a una mezcla de cis  
y de transtioétermvinílico (N. Finch y al., J. Org. Chem.,  
5. 38, 4412 (1973)) de fórmula X: - - - - -



que son tratados con acetato mercúrico en un solvente tal co-  
mo el acetonitrilo, siendo el compuesto de adición organomer-  
cúrico obtenido, a continuación, reducido con amalgama de  
10. aluminio en un solvente tal como el tetrahydrofurano, después  
se hidroliza en medio básico, por ejemplo por una solución de  
carbonato de potasio en metanol, lo que conduce a un compues-  
to de fórmula VIIb. - - - - -

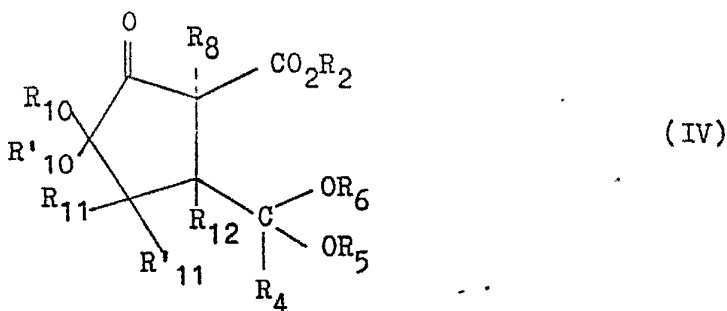
Cuando se hace reaccionar este compuesto de fórmu-  
la VIIb con el compuesto de fórmula VI (I. Vlattas y al.,  
15. Tetrahedron Letters, 4451 (1974)), se obtiene un ácido de  
fórmula VIIIb: - - - - -





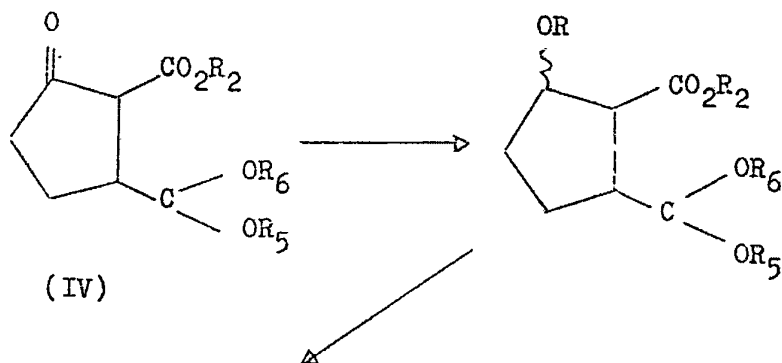
que es un precursor de las prostaglandinas de la serie 2. -

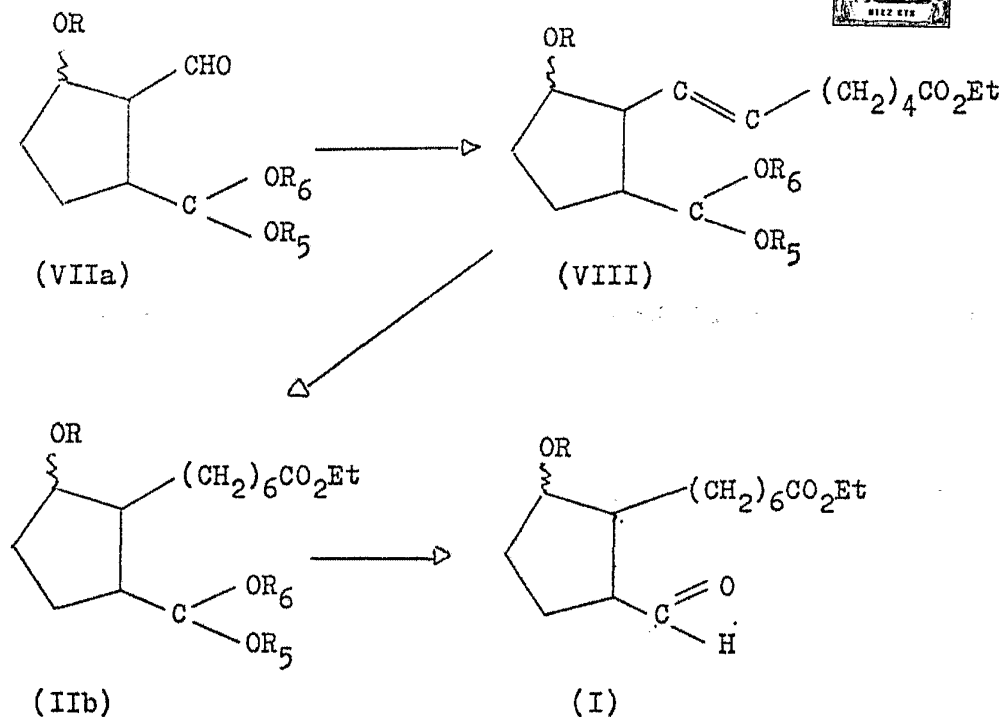
El compuesto de fórmula VIIa se prepara preferente  
mente por reducción de la función cetona de un compuesto de  
fórmula IV: - - - - -



5. que conduce a una mezcla de alcoholes, la función alcohol es a continuación protegida en forma de éster o de éter, preferentemente en forma de éter, y después el compuesto así obtenido se reduce con un hidruro organometálico, por ejemplo el hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a  $-70^{\circ}\text{C}$
10. (L.I. Zakharkin al., Tetrahedron Letters, 619 (1962)), para proporcionar el compuesto de fórmula VIIa. - - - - -

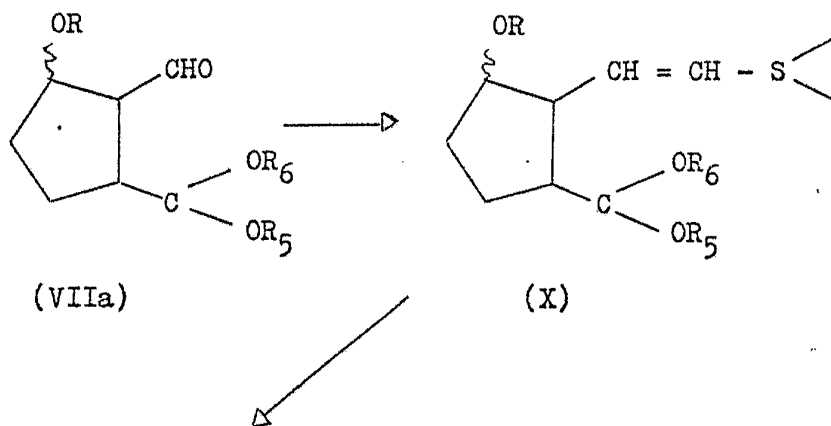
Se puede esquematizar la preparación de algunos compuestos de fórmula I de la forma siguiente: - - - - -

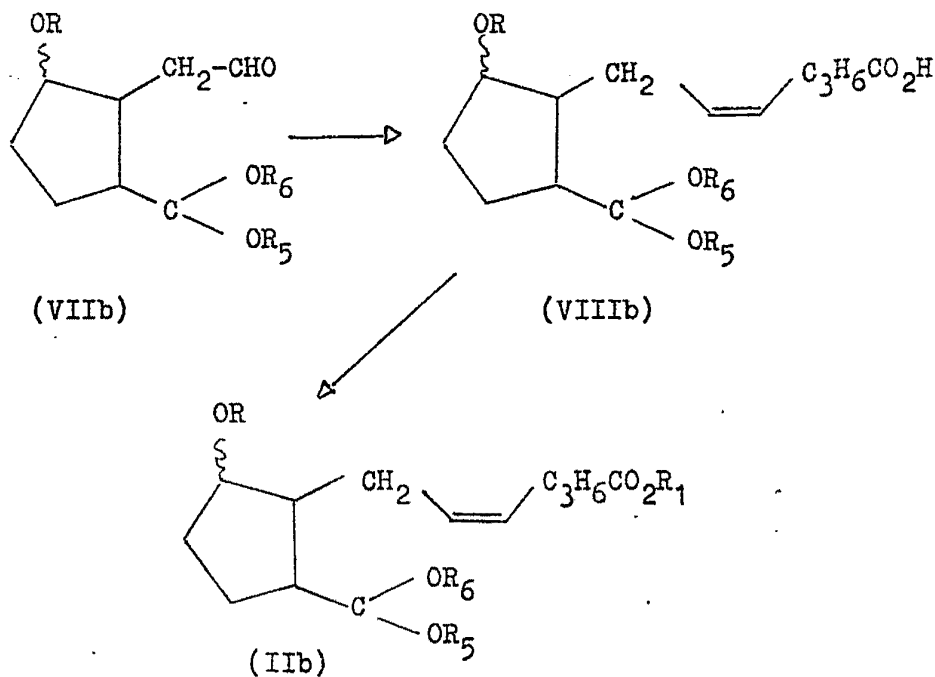




en estas fórmulas  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_2$  tienen las significaciones dadas para la fórmula IV y R es un radical protector de la función hidroxí, por ejemplo un grupo alquilo, y Et representa un radical etilo. - - - - -

5. Se pueden también sintetizar los compuestos de fórmula IIb de la forma siguiente: - - - - -





Los radicales tienen las significaciones dadas precedentemente. - - - - -

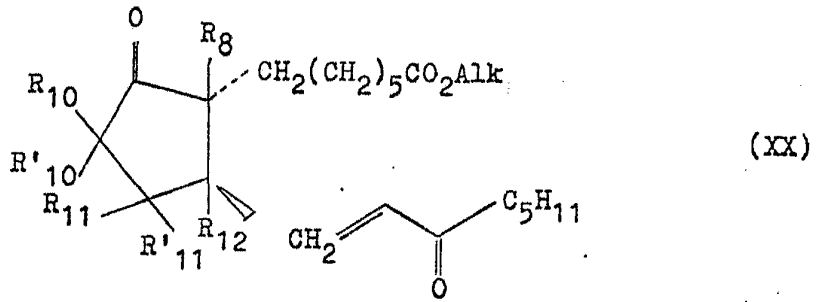
Los compuestos de fórmula I son unos intermedios particularmente interesantes en la síntesis de las prostaglandinas. En efecto, se puede substituir por métodos conocidos una cadena alifática en la función aldehído de los compuestos de fórmula I. Es por ello, por lo que la presente invención se refiere también a la aplicación de los compuestos de fórmula I, particularmente obtenidos por el procedimiento según la presente invención, a la síntesis de prostaglandinas conocidas o nuevas. - - - - -

Así, a partir de los compuestos de fórmula I en los cuales  $R'_9$  y  $R_9$  representan un radical oxo, se pueden preparar prostaglandinas por el procedimiento siguiente. Se



alcoila el compuesto de fórmula I por tratamiento con el dimetilo-2-fosfonato de heptilo en dimetoximetano en presencia de hidruro de sodio (E.J. Corey y al., J. Amer. Chem. Soc., 91, 5675 (1969); 92, 397 (1970); 93, 1491 (1971)). Se obtiene así un compuesto de fórmula XX: - - - - -

5.



Este compuesto puede también obtenerse por condensación aldólica regioespecífica del enolato de litio cinético generado a partir de la metilpentilcetona (G. Stork y al., J. Org. Chem., 3459 (1974)). Se obtiene así un compuesto de fórmula XX. - - - - -

10.

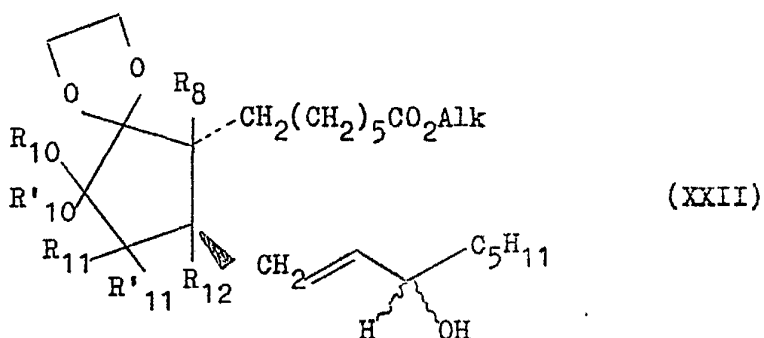
La enona de fórmula XX es transformada en monocetal de fórmula XXI por tratamiento por etilenglicol en presencia de una traza de ácido p-toluensulfónico. - - - - -

15.

La reducción de la función carbonilo en posición 15 del compuesto XXI se realiza o bien con el borohidruro de sodio, o bien con el borohidruro de zinc (P. Crabbé y al., J. Chem. Soc., Perkin I, 810 (1973)) y conduce a una mezcla de alcoholes en 15 $\alpha$  y 15 $\beta$  que se separan por cromatografía preparativa sobre gel de sílice. - - - - -



La hidrólisis ácida del alcohol de fórmula XXII: -



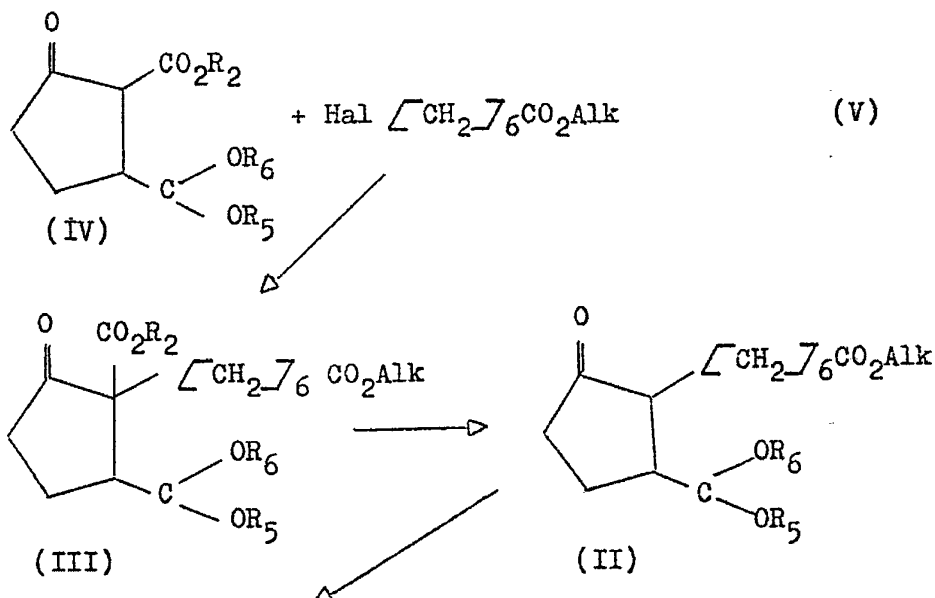
que presenta la función alcohol en posición 9, regenera la función cetónica en posición 9, después la hidrólisis alcalina en posición 1 conduce a un derivado de la 11-dehidroxi PGE<sub>1</sub>. -----

5.

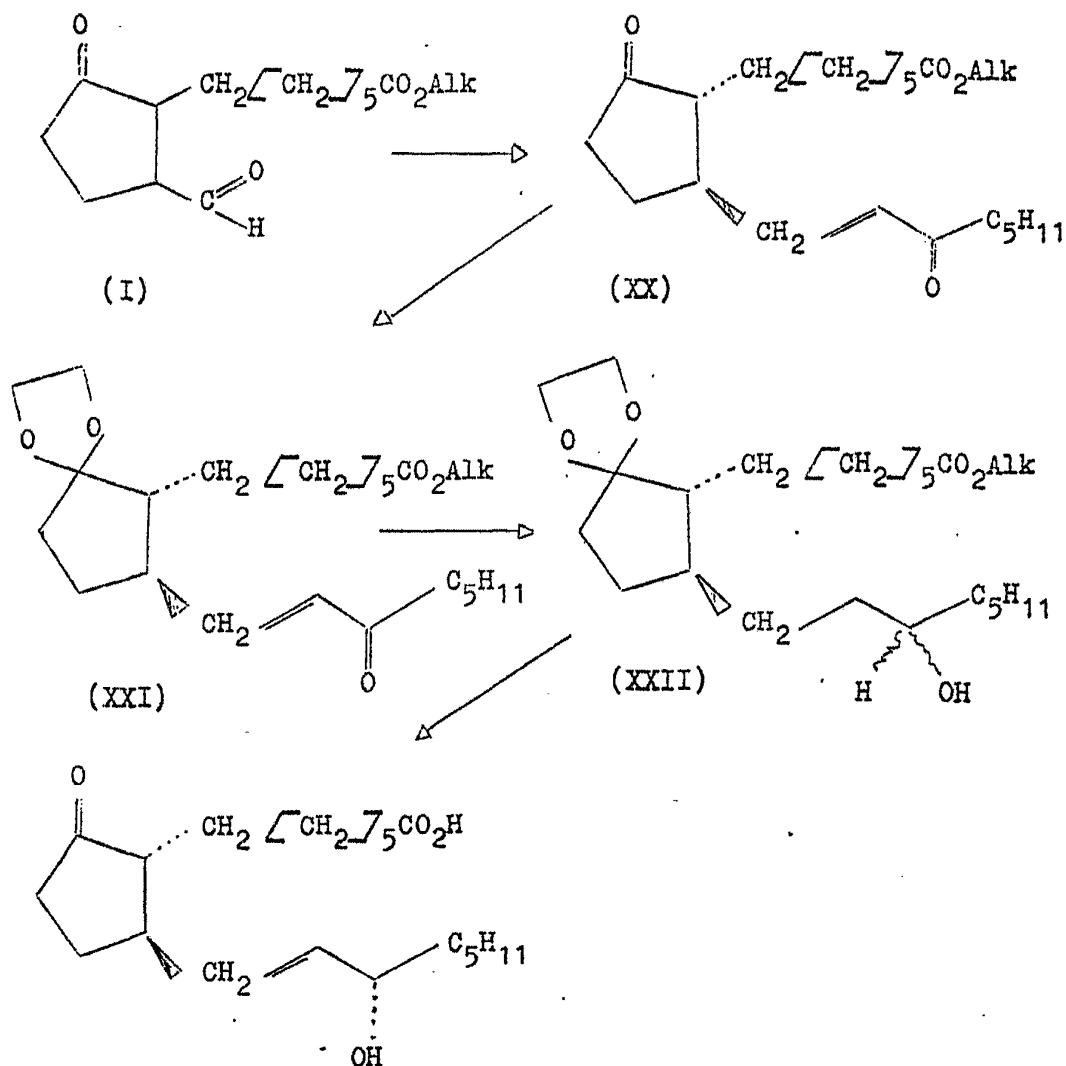
Aparece claramente que el procedimiento según la presente invención permite la síntesis de prostaglandinas que pertenecen a todos los grupos, en particular PGE y PGF tanto de la serie 1 como de la serie 2. -----

10.

Se puede esquematizar la preparación de la 11-dehidroxi PGE<sub>1</sub> de la forma siguiente: -----



6 MAY 1976



Desde luego, partiendo de un compuesto de fórmula IV substituido diferentemente o utilizando otro compuesto de fórmula V, se habrían obtenido unos derivados de la prostaglandina E<sub>1</sub> que presentan unos substituyentes en el ciclo ciclopentánico y/o en la cadena alifática. - - - - -

5.

Así, partiendo de un compuesto en el cual R'<sub>10</sub> y



$R'_{11}$  representan un doble enlace se habría obtenido de la misma manera la prostaglandina  $A_1$ . - - - - -

5. La prostaglandina  $A_1$  puede obtenerse también utilizando compuestos de fórmula IV' en los cuales  $R'_1$  y  $R'_2$  representan un radical alcenileno fijado por una reacción de Diels y Alder, siendo el doble enlace en posición 10 regenerado al final de la reacción por una reacción retro Diels y Alder. - - - - -

10. Partiendo de un compuesto en el cual  $R'_{11}$  es una función hidroxilo, que se habría tomado cuidado de proteger por ejemplo por esterificación o eterificación, se habría obtenido una prostaglandina de tipo  $E_1$  liberando la función hidroxilo. - - - - -

15. Cuando se pasa por el intermedio de un compuesto de fórmula I en el cual el radical  $R'_9$  representa una función hidroxilo protegida, las secuencias de reacción son las mismas que las descritas precedentemente para fijar una cadena alifática en posición 12, sin embargo, no es necesario pasar por el intermediario de un compuesto de fórmula XXI, puesto que la función en posición 9 está ya protegida. - - - - -

25. Aunque en este esquema de reacción se haya empezado por fijar la cadena en posición 8 es posible, siguiendo las mismas secuencias de reacción empezar por fijar la cadena en posición 12 utilizando un compuesto de fórmula I en la cual  $m = n = 0$  y A es un simple enlace. Una de las ventajas



de esta síntesis, aparte del hecho de que es rápida, es la de permitir la preparación de prostaglandinas que llevan unos substituyentes variados en posición 8, 10, 11 y 12 partiendo de un compuesto de fórmula I apropiado y, además, es posible fijar en posición 8 unas cadenas de estructuras variadas, en particular unas cadenas que comprenden varias insaturaciones o unas cadenas que contienen unos radicales 1,2 ciclopropileno o ciclopropil-1-ilideno-2 o por ejemplo unos radicales de tipo furano, tetrahidrofurano, pirano, diversamente substituidos. - - - - -

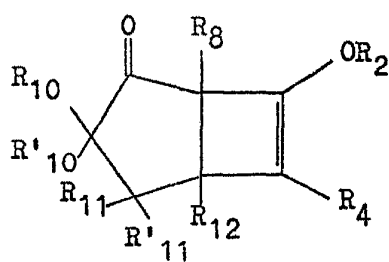
5.

10.

Los compuestos de fórmula IV o de fórmula IVa particularmente pueden prepararse por un procedimiento de síntesis descrito en la solicitud de patente presentada el mismo día por el solicitante y que tiene por título "Procedimiento de preparación de ciclopentanonas y sus derivados". - - - - -

15.

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse por ozonolisis de los compuestos de fórmula XII: - - - - -



(XII)

en la cual R<sub>10</sub>, R'<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R'<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>8</sub> tienen la significación dada para la fórmula IV. - - - - -

20. Esta ozonolisis se conduce preferentemente en pre-

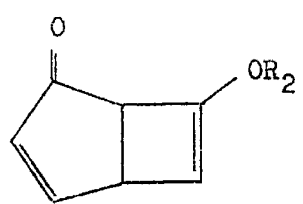


sencia de ozono a baja temperatura en un solvente para preparar el ozónido, después reducción del ozónido en un solvente en presencia de anhídrido sulfuroso (ver por ejemplo: R. De Master, Diss. Abst. Int. B., 31, 5871 (1971)). - - - - -

5. El solvente utilizado en la etapa de preparación del ozónido es preferentemente una mezcla de cloruro de metileno y de metanol y la reacción se conduce a  $-77^{\circ}\text{C}$  (por ejemplo en una mezcla de hielo carbónico/acetona); se puede también utilizar como solvente una mezcla piridina/metanol. La
10. reducción del ozónido se efectúa adicionando anhídrido sulfuroso líquido y un solvente polar a la solución obtenida precedentemente. Este solvente polar puede ser en particular un alcohol o una mezcla de alcohol tal como el metanol, el etanol o el glicol. La utilización del anhídrido sulfuroso, cuyo punto de ebullición es de  $-10^{\circ}\text{C}$ , obliga a operar a baja
15. temperatura del orden de  $-20^{\circ}\text{C}$ . El anhídrido sulfuroso utilizado preferentemente es anhídrido sulfuroso bidestilado. El anhídrido sulfuroso desempeña la función de reductor del ozónido y cataliza la formación del acetal. - - - - -

20. El compuesto de fórmula XII se prepara preferentemente por uno de los procedimientos siguientes: - - - - -

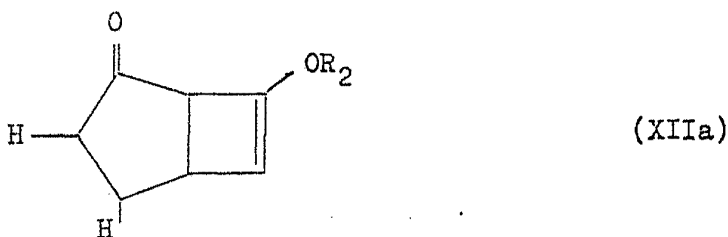
a) A partir de un compuesto de fórmula XIII: - - - - -



(XIII)

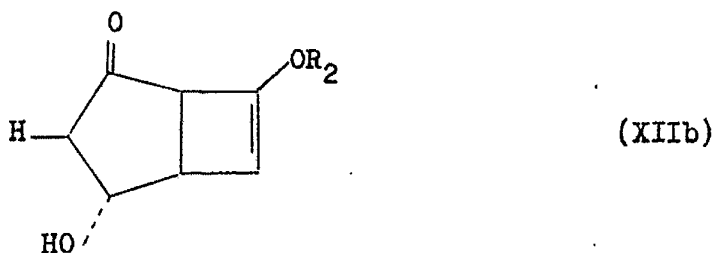
6 MAY 1976

5. en la cual  $R_2$  tiene la significación dada para la fórmula IV, por reducción selectiva del doble enlace en posición 3 de la 3,6-biciclo[3,2,0]heptadien-2-ona, en particular con la ayuda de hidrógeno en presencia de un catalizador selectivo, tal como el platino, se obtiene así un compuesto de fórmula IIIa en el cual  $R'_{10}$  y  $R'_{11}$  representan un átomo de hidrógeno:



en la cual  $R_2$  tiene la significación dada para la fórmula IV. - - - - -

10. b) A partir de un compuesto de fórmula III dada anteriormente por epoxidación del doble enlace en posición 3 (ver A. Guzman et al., Prostaglandins, 8, 85 (1974)), seguida de una reducción del enlace epóxido para obtener un compuesto XIIb de fórmula: - - - - -

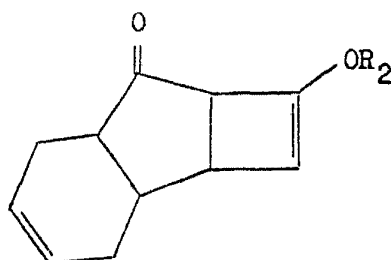


15. en la cual  $R_2$  tiene la significación dada para la fórmula IV', pudiendo el radical hidroxil ser protegido por cualquiera de los procedimientos conocidos, tal como la esterificación. La epoxidación se conduce preferentemente en presencia de agua oxigenada en medio alcalino, en un solvente como



el metanol, en frío a una temperatura del orden de  $-15$  a  $-20^{\circ}\text{C}$ , la reducción del epóxido se realiza selectivamente por ejemplo utilizando la amalgama de aluminio en un solvente aprótico polar, tal como la dimetilformamida, en atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón. La función hidroxil así obtenida es fijada en posición  $\alpha$  por razones estéricas. - - - -

c) A partir del compuesto de fórmula XIII, por acción de un compuesto diénico conjugado para formar un compuesto de fórmula XIIc. - - - - -



(XIIc)

10. en la cual  $R_2$  tiene la significación dada para la fórmula IV'. En efecto, el doble enlace en posición 3 del compuesto III es activado por la presencia del grupo cetónico en  $\alpha$  y constituye así un compuesto dienófilo sobre el cual se pueden efectuar unas cicloadiciones 1, 4 de tipo Diels y Alder;
15. estas reacciones son bien conocidas, y pueden ser conducidas en un solvente alcohólico en condiciones suaves. En particular, se puede hacer reaccionar como compuesto diénico el dimetilfulveno, el compuesto así obtenido es particularmente interesante, puesto que protege el doble enlace en posición
20. 3 de la ciclopentanona, la cual podrá ser reconstituida al final de la síntesis por una reacción de tipo retro Diels y

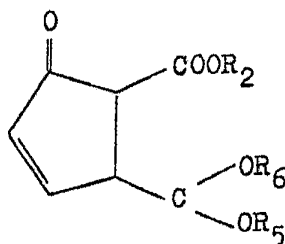


Alder por tratamiento en diglima, benceno, tolueno o el tetrahidrofurano hacia 150 a 190°C (ver A. Ichihara y al., Tetrahedron Letters, 4231 (1974)). - - - - -

5. d) A partir del compuesto de fórmula XIII, por unas reacciones de adición sobre el doble enlace del tipo adición 1,4 de Michael, por ejemplo para fijar unos radicales alcoilos sobre el doble enlace por acción de alquil litio, unas adiciones dipolares 1,3 o unas adiciones fotoquímicas, tal como la descrita por B. Graser-Reid y al., (Tetrahedron Letters, 297 (1975)), que permiten introducir substituyentes a una y otra parte del doble enlace y conducen a unas prostaglandinas substituidas en 10 y 11. - - - - -
- 10.

15. e) A partir de un compuesto de fórmula XIII, por alcoilación o halogenación de las posiciones situadas a una y otra parte de la función cetónica por procedimientos conocidos. - - - - -

Los compuestos de fórmula IV ó IVa pueden ser también preparados a partir de los compuestos de fórmula XIV: -



(XIV)

20. en la cual R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> tienen las significaciones dadas para fórmula IV', - - - - -



por tratamiento de estos compuestos de la misma manera que se ha descrito para los compuestos de fórmula XIII. - - - -

Así el doble enlace de estos compuestos - - - - -

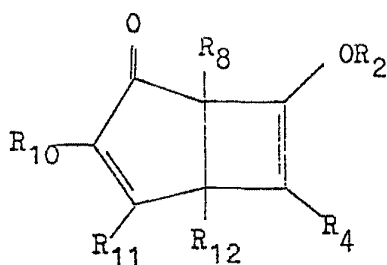
- puede ser hidrogenado, - - - - -

5. - puede constituir el objeto de adiciones de tipo Michael, de adiciones dipolares 1,3 o fotoquímicas o, - - - - -

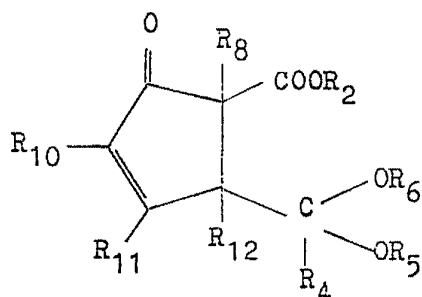
- puede ser epoxidado y reducido para fijar en el mismo un grupo hidroxilo. - - - - -

10. El compuesto XIV es, como el compuesto XIII, un dienófilo sobre el cual se pueden practicar unas cicloadiciones 1,4 de tipo Diels y Alder. - - - - -

Las mismas secuencias de reacción pueden utilizarse en unos compuestos de fórmula XIII' o XIV' que presentan ya unas substituciones: - - - - -



(XIII')



(XIV')

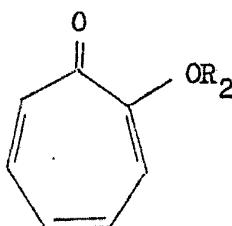
6 MAY 1975

en las cuales R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>8</sub> tienen las significaciones dadas en la fórmula I. - - - - -

Los compuestos XIII, XIII', XIV, XIV' pueden prepararse por procedimientos que serán descritos a continuación.

5. Algunos de los compuestos de fórmula XIII y XIII' son ya conocidos y han sido ya preparados (ver por ejemplo: W.G. Dauben y al., J. Amer. Chem. Soc., 85, 2616 (1963); K.F. Koch, Adv. Alicycl. Chem., 257 (1967)). - - - - -

10. Se preparan preferentemente por tratamiento de un derivado de  $\alpha$ -tropolona de fórmula XV: - - - - -



(XV)

por irradiación. - - - - -

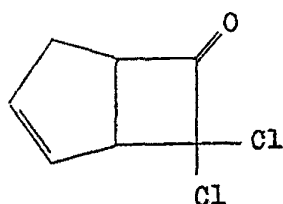
15. La irradiación se efectúa preferentemente en un solvente tal como el metanol a una temperatura próxima a 0°C, asegurándose la irradiación por una lámpara ultravioleta a alta presión Hanau TQ-150. A fin de asegurar un rendimiento prácticamente cuantitativo, es indispensable vigilar la temperatura y utilizar metanol bidestilado, la concentración del producto V debe también estar comprendida entre 10 y 40 mM/l. - - - - -

20. Las tropolonas de fórmula XV se conocen y pueden



prepararse por ejemplo por adición del ciclopentadieno sobre el dicloroceteno (H.C. Stevens y al., J. Amer. Chem. Soc., 87, 5257 (1965); L. Ghosez y al., Tetrahedron Letters, 135, (1966)), lo que conduce a un compuesto bicíclico de fórmula

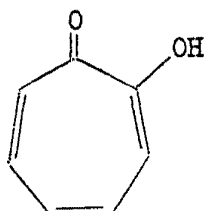
5. XVI: - - - - -



(XVI)

Este compuesto es transformado en  $\alpha$ -tropolona por el método de Stevens (ver referencia precedente). - - - - -

Después la  $\alpha$ -tropolona obtenida de fórmula XVa:



(XVa)

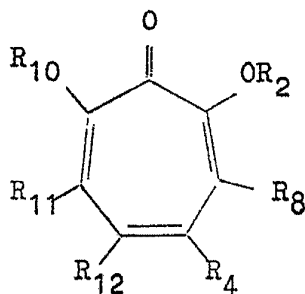
10. es eterificada o esterificada por métodos clásicos. Por ejemplo, la  $\alpha$ -tropolona puede ser metilada por acción del diazometano en éter metílico (J.W. Cook y al., J. Amer. Chem. Soc., 503 (1951); W.E. Doering y al., J. Amer. Chem. Soc., 73, 828 (1951)). - - - - -

15. Los éteres terpénicos de la  $\alpha$ -tropolona presentan la ventaja de conducir a unos productos resueltos desde el principio de la síntesis, es así el caso de los éteres de mentilo, de borneol y de isoborneol, por ejemplo. En cuanto



a los éteres en los cuales  $R_2$  representa un radical halógeno metil o trimetilsilil, estos presentan la ventaja que son más lábiles y conducirán a compuestos I ventajosos para la síntesis de las prostaglandinas. - - - - -

5. Se conocen también tropolonas substituidas de fórmula XV': - - - - -



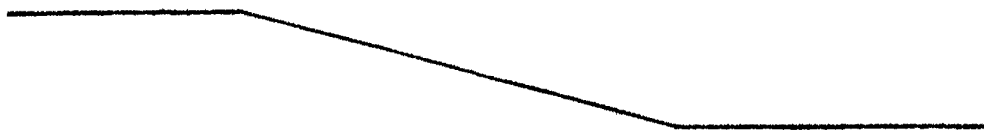
(XV')

en las cuales, los diferentes substituyentes de la tropolona tienen las significaciones dadas en la fórmula IV y son en particular unos grupos alquilos, unos átomos de halógeno o

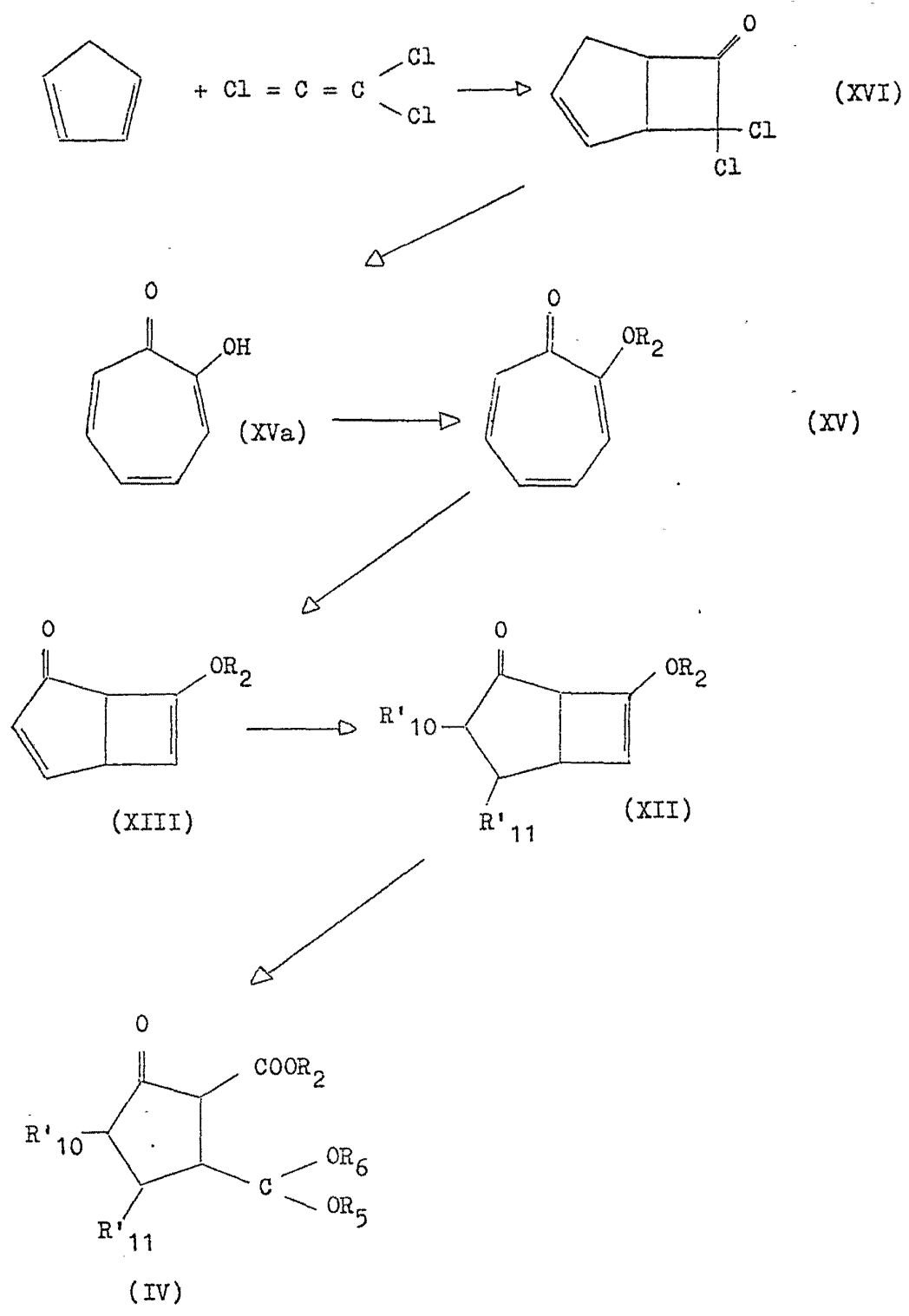
10. unos radicales hidroximetilo o ciano (ver las referencias citadas precedentemente) o éstas se preparan por procedimientos análogos a los descritos para los compuestos de fórmula XV utilizando unos compuestos substituidos. Estos compuestos conducirán a unos compuestos de fórmula IV substituidos, por las mismas secuencias de reacción que las descritas precedentemente. - - - - -

15.

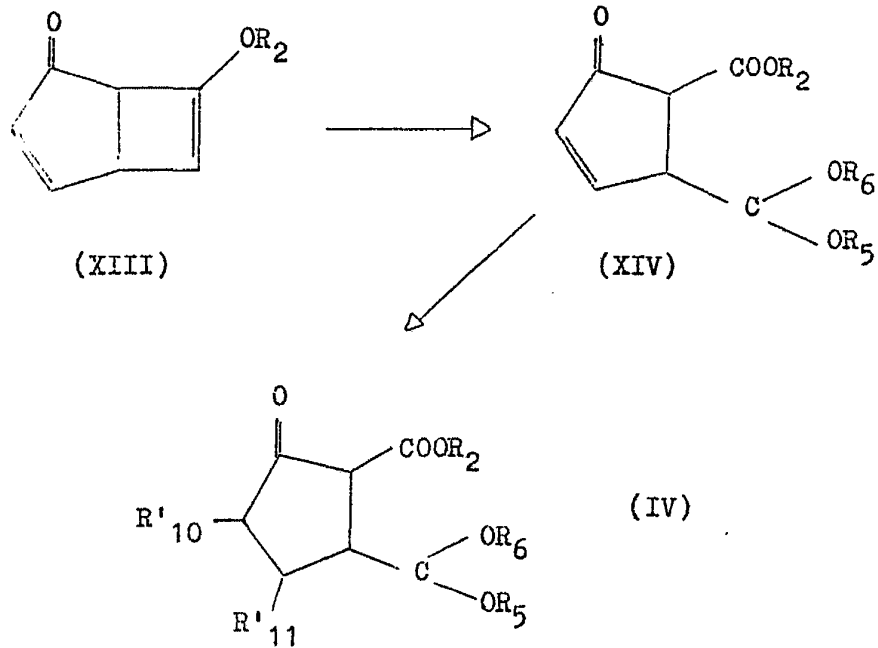
Se puede ilustrar un esquema de reacción para la preparación de compuestos IV de la forma siguiente: - - - -



10  
- 6 MAY 1976  
RECEIVED  
MEXICO



o bien, en una variante, a partir del compuesto XIII: - - -



5. en estas fórmulas, los substituyentes tienen las significaciones dadas para la fórmula XI, desde luego, la secuencia de reacción es la misma partiendo de compuestos XVa ó XV substituidos y se obtienen unos compuestos XI que presentan unos substituyentes  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_4$  y  $R_8$  diferentes del hidrógeno. -----

10. Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar algunos modos de realización del procedimiento según la presente invención, pero no constituyen en modo alguno una limitación del mismo. -----

Ejemplo 1

A una solución de 20 ml de hidróxido de sodio al



- 30% y 15 ml de dietilenglicol monometiléter, mantenido a 0°, se adicionan 100 ml de éter, después 6 g de bis(N-metil N-nitroso) tereftalamida (con agitación magnética). Se mantiene a 0° (baño de hielo) y se destila el diazometano en un recipiente que contiene éter. La solución de diazometano es adicionada a una solución de 50 ml de éter que contiene 1,25 g de  $\alpha$ -tropolona (Va). La mezcla de reacción es conservada una hora a 0°, después 2 horas a temperatura ordinaria. El exceso de diazometano es destruido por algunas gotas de ácido acético. El éter es evaporado bajo vacío, librando el éter metílico de la  $\alpha$ -tropolona (V). - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 2

- Una solución que contiene 0,9 g del éter metílico de la  $\alpha$ -tropolona (V) en 240 ml de metanol redestilado y anhidro es enfriada a 0° y conservada bajo atmósfera de argón. Esta solución es irradiada con una lámpara ultravioleta de alta presión Hanau TQ-150 a 0° durante 6 horas. El solvente es eliminado con un rotavapor bajo presión reducida. El residuo aceitoso es destilado bajo vacío elevado  $E < 80^\circ$  dando la 7-metoxi-3,6-biciclo [3,2,0]heptadien-2-ona (III). - -
- 15.
- 20.

Ejemplo 3

- Se adicionan 80 mg de óxido de platino a 30 ml de acetato de etilo destilado. Después de evacuación del aire, se coloca en atmósfera de hidrógeno y se reduce el catalizador al platino. Se disuelven 580 mg del compuesto del ejem-
- 25.



5. plo 2 (III) en 75 ml de acetato de etilo destilado y se adiciona el platino perhidrogenado. La mezcla es hidrogenada a presión ordinaria y a temperatura ambiente hasta absorción de hidrógeno que corresponde a un equivalente. Después de absorción, se filtra el catalizador, se evapora el solvente con el rotavapor y se destila el producto bajo vacío a 60°. Se obtiene así la 7-metoxi-6-biciclo[3,2,0]heptano-2-ona (IIa): líquido incoloro;  $\nu_{\max}$  3070, 1730 y 1625  $\text{cm}^{-1}$ , R.M.N. 4,75 (s, vinil H), 3,60 p.p.m. (s, Me). - - - - -

10. Ejemplo 4

15. Se adicionan 5,7 ml de metanol a una solución que contiene 1,62 g del compuesto del ejemplo 3 en 29 ml de cloro de metileno. Se enfría la mezcla a -77° (CO<sub>2</sub> + acetona) y se somete la solución enfriada a una corriente de ozono seco. Después de algunos minutos aparece una ligera coloración azul. Se disipa por paso de una corriente de argón seco durante algunos segundos. A la solución así obtenida, se adicionan 2 ml de anhídrido sulfuroso por destilación (-10°). Después de 5 minutos a -77°, 4 horas a -20°, una hora a 0° y 20. una hora a temperatura ordinaria, se evaporan los solventes bajo vacío, con el rotavapor y por extracción según la técnica usual, se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-ciclopentan-2-on-1-oico; aceite incoloro,  $\nu_{\max}$  1750-1730  $\text{cm}^{-1}$ , R.M.N. 4,25 (d, J = 5 Hz, acetal H), 3,70 25. (s, Me éster), 3,35 p.p.m. (d, J = 1,5 Hz, 2 x OMe), FeCl<sub>3</sub> test: positivo. - - - - -



Ejemplo 5

Se opera como en el ejemplo 4 partiendo del compuesto del ejemplo 2, la 7-metoxi-3,6-biciclo[3,2,0]heptadien-2-ona, se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-ciclopent-3-en-2-on-1-oico. - - - - -

5.

Ejemplo 6

A una solución de litio dimetilcobre preparada a partir de 250 mg de yoduro cuproso en 20 ml de éter anhidro, enfriada a  $-10^{\circ}$ , se adiciona gota a gota una solución de metil litio 2 molar, bajo argón, hasta decoloración. Se adicionan a esta solución, gota a gota, 220 mg de la ciclopentanona obtenida en el ejemplo 5 en 15 ml de éter anhidro, conservando a temperatura entre  $-20^{\circ}$  y  $-25^{\circ}$  durante 15 minutos. Se adiciona a continuación una solución acuosa de cloruro de amonio y se agita una hora a temperatura ordinaria. Se extrae con éter, se lava y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtra, se evapora el solvente bajo vacío y cromatografía sobre 25 g de Florisil. Se aísla así el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-metilciclopentan-2-on-1-oico. Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el etil litio se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-etilciclopentan-2-on-1-oico. - - - - -

10.

15.

20.

Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el vinil litio se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-vinilciclopentan-2-on-1-oico. - - - - -

25.



Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el ciclopropilitio se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-ciclopropilciclopentan-2-on-1-oico.

5. Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el butil litio se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-butilciclopentan-2-on-1-oico. - - - -

Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el fenil litio se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-fenilciclopentan-2-on-1-oico. - - - -

10. Ejemplo 7

El tratamiento de 10 g de tetrahidropirano con cloruro de acetilo a reflujo en benceno anhidro, en presencia de cloruro de zinc proporciona el éster metílico del alcohol 5-cloropentílico. La reacción de este derivado clorado con el malonato de etilo, en presencia de sodio y de yoduro de sodio, a reflujo en alcohol etílico, da la lactona éster del ácido  $\omega$ -hidroxi-heptanoico. Este se convierte en éster etílico del ácido bromo-7-heptanoico por tratamiento con ácido bromhídrico y ácido sulfúrico en solución en ácido acético.

15. El éster etílico del ácido bromo-7-heptanoico se convierte en derivado yodo-7-heptanoico por reacción con el yoduro de sodio en acetona anhidra, 2 h a temperatura ordinaria. - - -

20.

Ejemplo 8

Se adicionan rápidamente bajo argón, 320 mg del ce



- to-éster obtenido en el ejemplo 4, en solución en 3 ml de di-  
metilsulfóxido anhidro (destilado sobre hidruro de calcio) a  
una dispersión aceitosa de 75 mg de hidruro de potasio (330  
mg de mezcla al 22,5%; 1,8 mml). Después de agitación a tem-  
5. peratura ordinaria durante 15 minutos (cese de la evolución  
del hidrógeno), se adicionan 900 mg del compuesto obtenido  
puro en el ejemplo 7 y la mezcla de reacción se agita duran-  
te 27 h a temperatura ordinaria. Se vierte a continuación en  
una mezcla agua-hexano, se extrae con hexano, se seca sobre  
10. sulfato de sodio anhidro, se filtra y se obtiene después de  
cromatografía el diéster de fórmula VII en el cual R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y  
R<sub>7</sub> representan el radical metil y Alk el radical etilo: acei-  
te,  $\nu_{\max}$  1745-1730 cm<sup>-1</sup>, R.M.N. ca. 4,12, 4,16 (acetal H),  
3,95 (q, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>Me), 3,55 (s, Me éster), 3,25 (s, OMe),  
15. 1,20 p.p.m. (t, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>Me); m/e 340 (M<sup>+</sup>-MeOH). - - - -

#### Ejemplo 9

- Se adicionan, bajo atmósfera de argón, una mezcla  
que contiene 37 mg (0,1 mml) de diéster del ejemplo 8, 10 mg  
de cianuro de sodio (0,2 mml) y 1 ml de hexametilfosfotriami-  
20. da (redestilada sobre sodio) a 75° durante 1 1/4 horas, des-  
pués una noche a temperatura ordinaria. Se adiciona a conti-  
nuación, bajo campana, la mezcla de reacción a una mezcla de  
ácido clorhídrico al 10% en agua y hexano. A continuación se  
extrae y se seca sobre sulfato de sodio y carbonato de pota-  
25. sio. Después de filtración y evaporación de los solventes ba-  
jo vacío, se obtiene el monoéster de fórmula VIII en el cual  
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan un radical metilo y Alk un radical etilo:



76

líquido,  $\nu_{\max}$  1730  $\text{cm}^{-1}$ ; R.M.N. ca. 4,12, 4,16 (acetal H),  
4,05 (q, 7 Hz,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 3,35 (s, 2 x OMe); 1,2 p.p.m. (t, J =  
7 Hz,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ). - - - - -

Ejemplo 10

5. Se agita una solución que contiene 50 mg del acetal del monoéster obtenido en el ejemplo 9 en 4 ml de acetona y 4 mg de ácido p-toluensulfónico monohidrato, durante 62 h a temperatura ambiente, bajo argón. Se vierte en agua, se extrae con éter, se lava con la ayuda de una solución de bicarbonato, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora bajo vacío. Se aísla así el aldehído de fórmula IX en forma pura. - - - - -
- 10.

Ejemplo 11

15. Se agita, bajo argón seco, 368 mg de dimetiloxo-2-fosfonato de heptilo (1,65 ml) en 10 ml de dimetoxietano (redistilado sobre hidrato doble de litio y aluminio), a los cuales se adicionan 68 mg de hidruro de sodio (solución acejosa a 55-60%; 1,65 ml) en 11 ml de dimetoxietano. Después de una hora a temperatura ambiente, se enfría la mezcla a -15° y se adicionan rápidamente 400 mg del aldehído de fórmula IX, obtenido en el ejemplo 10, en 6 ml de dimetoxietano. Después de 2 1/2 horas entre -10° y 0°, la mezcla es conservada una noche a temperatura ordinaria. Se adicionan aproximadamente 0,1 ml de ácido acético para disolver los sólidos.
- 20.
25. A continuación, se evapora a sequedad con el rotavapor, des-



- pués se cromatografía sobre una columna de 60 g de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno y acetato de etilo. Se recoge un aceite ligeramente coloreado purificado por cromatografía preparativa sobre gel de sílice. Se obtiene así
5. la enona de fórmula X en forma pura. - - - - -

Ejemplo 12

- Se calienta una solución que contiene 200 mg de la enona de fórmula X obtenida en el ejemplo 11 en 100 ml de benceno anhidro, 25 ml de etilenglicol y 10 mg de ácido p-toluensulfónico. Se elimina el agua por destilación azeotrópica. Se sigue la reacción por cromatografía y se prosigue el calentamiento hasta disminución de la intensidad (coeficiente de extinción molecular) de la enona en ultravioleta. Se enfría, se vierte en agua, se lava con bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio y se destilan los solventes bajo vacío elevado. Se purifica el monocetal de fórmula XI por cromatografía preparativa sobre placas de sílice. - - - - -
- 10.
- 15.

Ejemplo 13

- Se disuelven 120 mg del monocetal de fórmula XI obtenido en el ejemplo XII en 20 ml de dimetoximetano destilado. Se adiciona una solución de borohidruro de zinc en dimetoxietano, preparada por reacción entre el borohidruro de sodio y el cloruro de zinc. Se deja reaccionar 2 h a temperatura ordinaria. Se vierte en agua, se extrae con acetato de
- 20.
- 25.



etilo, se lava y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtra y se evaporan los solventes bajo vacío. - - - - -

5. La mezcla de alcoholes de fórmula XII se separa por cromatografía preparativa sobre capa delgada sobre gel de sílice. Se aíslan así los isómeros (R) y (S) en forma pura. - - - - -

Ejemplo 14

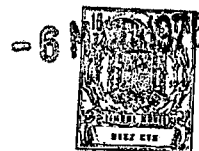
10. Se tratan 75 mg del alcohol en  $\beta$  obtenido en el ejemplo 13 con una solución que contiene 5 mg de ácido p-toluensulfónico en 5 ml de acetona una noche a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona un exceso de una solución de bicarbonato de sodio y se evaporan los 4/5 del volumen. Se adicionan a continuación 10 ml de una solución metanólica que contiene 200 mg de carbonato de potasio y se conserva una noche a temperatura ordinaria para hidrolizar el

15. éster en C-1. Se sigue el curso de la reacción por cromatografía sobre capa delgada, y se aísla la 11-deshidroxi-PGE<sub>1</sub>.

Ejemplo 15

20. A una solución de 0,068 g (0,50 mmol) de 7-metoxi-3,6-biciclo-[3,2,0]-heptadien-2-ona en 5 ml de metanol se adicionan 0,042 g de acetona cianohidrina (Aldrich) y dos gotas de una solución acuosa de carbonato de potasio al 10%. Después de agitación a 50° durante 2 horas, el etanol es eliminado y se adiciona éter y la solución es lavada con agua

25. destilada y secada sobre sulfato de sodio para dar 0,05 g de



4-ciano-7-metoxi-3,6-biciclo- $\sqrt{3,2,07}$ -heptadien-2-ona en forma de un aceite amarillo después de cromatografía sobre columna (SiO<sub>2</sub> Merck/n-hexano 60:40 benceno). - - - - -

Ejemplo 16

- 5. Los productos del ejemplo 6 pueden obtenerse partiendo del compuesto del ejemplo 2 sobre el cual se hace reaccionar el derivado litio cobre correspondiente, lo que conduce a la 7-metoxi-6-biciclo- $\sqrt{3,2,07}$ -hepten-2-ona-4-sustituida correspondiente que se ozonoliza por el procedimiento del ejemplo 4. - - - - -
- 10.

Las referencias dadas entre paréntesis están destinadas a ilustrar ciertos procedimientos analógicos. - - - - -

- 15. Las actividades y las aplicaciones farmacológicas de ciertos compuestos conocidos obtenidos según la presente invención se describen en las patentes US nº 3 432 541 y 3 707 548. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - -

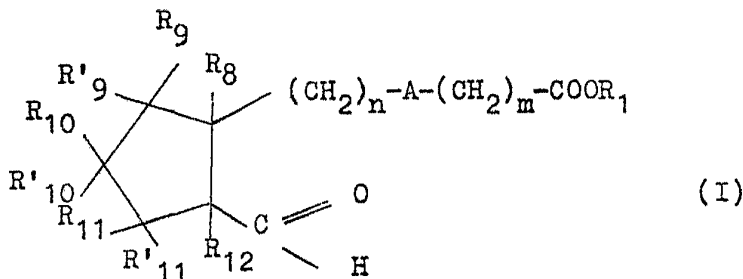
20. REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de intermedios de

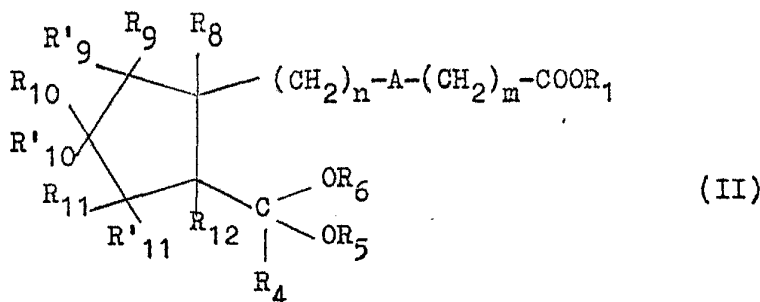


prostaglandinas, particularmente de un compuesto de fórmula

I: - - - - -



caracterizado por tratar un compuesto de fórmula II: - - - - -



en medio ácido, - - - - -

5. en estas fórmulas  $R_{10}$ ,  $R'_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R'_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_4$  y  $R_8$  representan separadamente un átomo de hidrógeno, de halógeno, un radical con carácter alifático, un radical metilo libre o protegido o un radical ciano; - - - - -

10.  $R'_{11}$  puede ser además un radical arilo, cicloalifático o un radical hidroxilo libre o protegido; - - - - -

$R'_{10}$  y  $R'_{11}$  tomados juntos pueden representar un doble enlace o un radical alquileno o alcenileno sustituido o no subs



tituido; - - - - -

$R_5$  y  $R_6$  representan separadamente un radical con carácter alifático, o tomados juntos un radical alquileno o alcenileno no no substituido o substituido; - - - - -

5.  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un radical con carácter alifático, un radical arilo, cicloalifático substituido o no substituido, un radical terpénico, un radical silil substituido o un catión metálico; - - - - -

$R_9$  representa un radical hidroxil libre o protegido; - - - - -

10.  $R'_9$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquil, ó  $R_9$  y  $R'_9$  tomados juntos representan un radical oxo; y - - -

-A- representa un radical alquileno, alcenileno, alcinileno, ciclopropanileno, halogenado o no, ciclopropanileno-ilideno halogenado o no, un radical cíclico con 5 eslabones que contienen 1 ó 2 heteroátomos o representa un simple enlace; - -

15.  $m$  y  $n$  son números enteros comprendidos entre 0 y 3 inclusive.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un medio que contiene ácido p-toluensulfónico. - - - - -

20. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el medio contiene además acetona. - - - - -

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A representa un simple enlace y porque  $m = n = 0$ . - - - - -

5. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto obtenido se somete a las operaciones necesarias para la síntesis de prostaglandinas. - - - - -

6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE INTERMEDIOS DE PROSTAGLANDINAS". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y cuatro hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 6 MAYO 1976

P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.