



20 SET. 1978  
Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta:

10 ES	11	NUMERO	10 A1
21		<b>466699</b>	
22		FECHA DE PRESENTACION	
		- 6 FEB. 1978	

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
- -	- -	- -
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co FD	- - -
54 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento de preparación de derivados de prostaglandinas"		
71 SOLICITANTE (S)		
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría		
72 INVENTOR (ES)		
István Székely, Gábor Kovács, Sándor Virág y Mátyás Szentiványi		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

21 129-77-AG/Czj  
EX-HU

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 CHINOIN GYÓGYSZER ÉS  
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do  
5. miciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Proce  
dimiento de preparación de derivados de prostaglandinas". -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimien  
to para la producción de ciertos derivados nuevos de prosta  
10. glandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ). - - - - -

Más particularmente, esta invención se refiere a  
la preparación de nuevos derivados 17-aza- $PGF_{2\alpha}$ , de sus  
isómeros y de sus sales farmacéuticamente aceptables, no tó  
xicas. - - - - -

15. Los compuestos preparados según la presente inven  
ción como se describe más completamente a continuación, con  
exclusión de sus antípodas ópticamente activos, presentan  
valiosas actividades farmacéuticas y por lo tanto son úti-

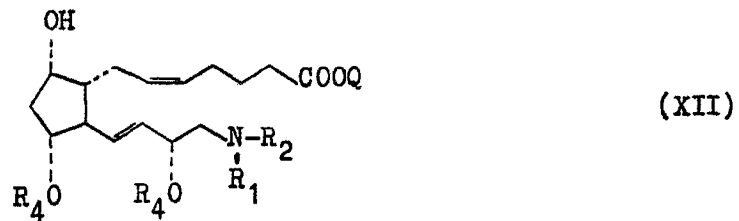
les como ingredientes activos de composiciones farmacéu-  
ticas, cuya preparación se halla también dentro del alcance  
de la presente invención. - - - - -

5. Las prostaglandinas naturales son los derivados  
de ácido prostanoico que es un ácido graso de 20 átomos de  
carbono que contiene un anillo ciclopentánico. Es bien co-  
nocido que son muy potentes en cuanto a causar varias res-  
puestas biológicas y por esta razón son útiles con fines  
farmacológicos [Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968)7]. Las PGF<sub>2</sub>alfa  
10. pueden emplearse en ginecología con resultados especialmen-  
te excelentes (patente belga 738.177). - - - - -

15. Los compuestos que tienen una estructura similar  
a la de las prostaglandinas, por ejemplo análogos de prosta-  
glandinas, se revelan en numerosas publicaciones. Por ejem-  
plo los análogos PGF<sub>2</sub>alfa y PGE<sub>2</sub> que contienen oxígeno, sul-  
finilo o alquilimino en la posición 17 y arilo, bencilo o  
furfurilo opcionalmente substituidos en el extremo terminal  
de la cadena secundaria inferior, así como sus actividades  
espasmolíticas, contraceptivas e hipotensoras se revelan en  
20. la patente holandesa 7.206.361. La patente holandesa  
7.313.322 se refiere a análogos de prostaglandinas de es-  
tructura similar que contienen grupos heterocíclicos monova-  
lentes en el extremo terminal de la cadena secundaria infe-  
rior de la prostaglandina. - - - - -

25. El objetivo de esta invención es proveer a la pre

paración de nuevos compuestos 17-aza-PGF<sub>2</sub>alfa de la fórmula  
(XII) - - - - -



o de un racemato de los mismos, en la cual fórmula - - - -

5. R<sub>1</sub> es hidrógeno, alcanoflo inferior, trihaloalcanoflo, benzoflo opcionalmente substituido, alcoxicarbonilo inferior, trihaloalcoxicarbonilo inferior o fenoxicarbonilo o benciloxicarbonilo opcionalmente substituidos; - - - -

R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; - - - -

R<sub>4</sub> es hidrógeno o un grupo protector; - - - - -

10. Q es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable. - - - -

15. Esta invención se refiere no sólo a la preparación de los isómeros ópticamente activos de estos compuestos sino también al racemato compuesto por uno de los isómeros ópticamente activos y por su imagen especular. - - - -

La expresión "alcanoflo", tal como se utiliza aquí, designa radicales de ácidos alifáticos de cadena rec-

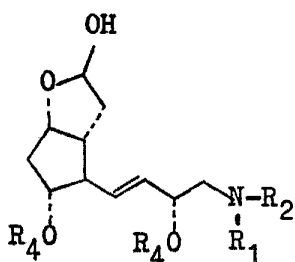
- ta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo acetilo, propionilo, n-butirilo, etc.). La expresión "grupo trihaloalcanoflo", tal como se utiliza aquí, significa preferentemente un grupo trifluoacetilo. La expresión "benzoflo opcionalmente substituido" se utiliza aquí para designar un benzoflo, que puede estar substituido por uno o más substituyentes elegidos del grupo formado por halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro y amino. La expresión "alcoxicarbonilo inferior" se utiliza aquí para identificar, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o butoxicarbonilo. La expresión "ariloxicarbonilo", tal como se utiliza aquí, significa preferentemente fenoxicarbonilo, que puede estar substituido por uno o más substituyentes elegidos del grupo identificado cuando se define la expresión "benzoflo opcionalmente substituido". La expresión "trihaloalcoxicarbonilo" significa preferentemente tricloro etoxicarbonilo. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Con respecto a los símbolos  $R_2$  y Q, los ejemplos de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono son preferentemente grupos hidrocarbúricos saturados de cadena recta o ramificada y de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo. - - - - -
- 20.

- Los ejemplos de las adecuadas sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (XII) son las sales sódica, potásica, cálcica, amónica, etc. - - - - -
- 25.

Según la presente invención, se provee más particularmente un procedimiento para la preparación de compuestos ópticamente activos de la fórmula general (XII) o de un racemato de los mismos, en la cual fórmula  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $Q$  son como se ha definido anteriormente. Los compuestos pueden prepararse, según la presente invención: - - - - -

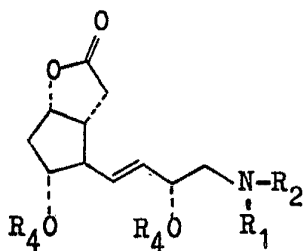
(a<sub>1</sub>) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula la (XI) - - - - -



(XI)

10. en que  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido anteriormente y  $R_4$  es hidrógeno o un grupo protector convencional en la química de las prostaglandinas, con un fosforano preparado a partir de una sal trifenil-(4-carboxibutil)-fosfónica; o - - -

(a<sub>2</sub>) reduciendo un compuesto de la fórmula (X) -

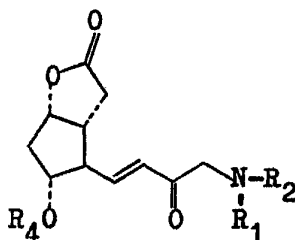


(X)

en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son como se ha definido anteriormente,

con un hidruro metálico complejo y haciendo reaccionar subsiguientemente el compuesto obtenido, de la fórmula (XI), con un fosforano preparado a partir de una sal trifenil-(4-carboxibutil)-fosfónica; o - - - - -

5. (a<sub>3</sub>) reduciendo un compuesto de la fórmula (VIII)



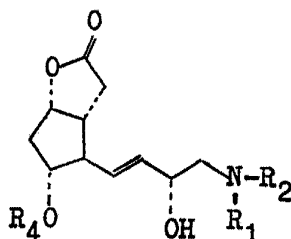
(VIII)

en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son como se ha definido anteriormente, con un borohidruro complejo, reduciendo subsiguientemente el compuesto obtenido, de la fórmula (X), con un hidruro de metal complejo y haciendo reaccionar finalmente el compuesto obtenido, de la fórmula (XI), con un fosforano preparado a partir de una sal trifenil-(4-carboxibutil)-fosfónica; y realizando opcionalmente una o más de las siguientes etapas: - - - - -

10.

15.

(1) introducción de un grupo protector R<sub>4</sub> en un compuesto de la fórmula (X) ó (XI) o separación de un grupo protector R<sub>4</sub> respecto a un compuesto de la fórmula (VIII), (X), (XI) o de la siguiente fórmula (IX) - - - - -



(IX)

(2) si en un compuesto obtenido, de la fórmula (XII),  $R_4$  representa un grupo protector, separación de este grupo; - - - - -

5. (3) transformación de un compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es fenoxicarbonilo, benciloxi-carbonilo, alcoxicarbonilo o trihaloalcoxicarbonilo opcio-nalmente substituidos, en un correspondiente compuesto de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es hidrógeno, por hidrólisis realizada en un medio ácido; - - - - -

10. (4) transformación de un compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es hidrógeno, en un correspon-diente compuesto de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es alcanoflo inferior o benzoflo opcionalmente substituido, por reac-ción del mismo con un agente adecuado para introducir en la molécula un alcanoflo inferior o un benzoflo opcionalmente substituido; - - - - -

15.

(5) transformación de un compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que Q es hidrógeno, en un correspon-diente compuesto de la fórmula (XII), en que Q es alquilo inferior; - - - - -

20.

(6) transformación de un compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que Q es hidrógeno, en una sal no tóxi-ca del mismo; - - - - -

(7) separación de un compuesto de las fórmulas (IX), (X), (XI) o (XII) en sus epímeros. - - - - -

5. Los nuevos compuestos preparados según esta invención son mucho más eficaces que la  $PGF_{2\alpha}$  natural y combina los efectos típicos de las prostaglandinas con un efecto estimulante alfa-adrenérgico. - - - - -

Según una realización preferida del procedimiento de la invención, se preparan compuestos de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es acetilo,  $R_2$  es n-propilo y Q es hidrógeno. - -

10. En los compuestos de partida de las fórmulas (VIII), (X) ó (XI),  $R_4$  significa hidrógeno o un grupo protector. Como grupos protectores pueden emplearse todos los grupos protectores utilizados en general en la química de las prostaglandinas. Así  $R_4$  puede significar un grupo protector estable contra el tratamiento alcalino y fácilmente separable en un medio ácido. Son ejemplos de los grupos protectores adecuados: tetrahidropiranilo o trialquilsililo, por ejemplo trimetilsililo o trietilsililo, etc.  $R_4$  puede significar también p-fenilbenzoflo. - - - - -

15.

20. Los grupos protectores se introducen en la molécula por técnicas conocidas en sí. - - - - -

Por ejemplo, puede introducirse un grupo tetrahidropiranilo haciendo reaccionar un compuesto que contiene

un hidroxilo libre con 3,4-dihidro-2H-pirano. La reacción se realiza en un disolvente o en ausencia de disolvente, en presencia de trazas de un catalizador ácido. Los disolventes adecuados para esta reacción son hidrocarburos clorados (por ejemplo diclorometano) y pueden utilizarse, como catalizador ácido, trazas de oxiclورو fosforoso o de sulfocloruro de p-tolueno. - - - - -

5.

El grupo protector trialquilsililo puede introducirse en la molécula utilizando cloruro de trialquilsililo. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un agente de unión de ácido, por ejemplo piridina. - - - - -

10.

El grupo protector p-fenilbenzoílo puede derivarse de cloruro de p-fenilbenzoílo. Este grupo protector puede también introducirse en los compuestos de las fórmulas (X) y (XI). - - - - -

15.

Los grupos protectores tetrahidropiraniilo y trialquilsililo pueden separarse por tratamiento con ácidos cuando ha terminado la reacción deseada. Preferentemente se utiliza para este fin una disolución acuosa de ácido acético.

El grupo p-fenilbenzoílo representado por  $R_4$  se separa automáticamente bajo las condiciones de la reacción de Wittig. Si el grupo p-fenilbenzoílo debe eliminarse en una fase anterior del procedimiento [por ejemplo de los compuestos de la fórmula (IX)] puede eliminarse por medio de

20.

carbonato potásico, en un medio metanólico. - - - - -

- Los compuestos de la fórmula (XI) pueden transformarse en los correspondientes compuestos de la fórmula (XII) por medio de una reacción de Wittig, de una manera conocida en sí. Como reaccionante de Wittig puede emplearse fosforano preparado a partir de una sal trifenil-(4-carboxibutil)-fosfónica. En una realización preferida se prepara una disolución, en sulfóxido de dimetilo, de dimetil-sodio haciendo reaccionar sulfóxido de dimetilo e hidruro sódico, añadiéndosele entonces bromuro trifenil-(4-carboxibutil)-fosfónico, a lo que sigue la adición de un compuesto de la fórmula (XI). El compuesto de la fórmula (XII) preparado puede aislarse utilizando cualquiera de los métodos conocidos, preferentemente por cromatografía en columna (realizada por ejemplo en gel de sílice). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula (XI) pueden prepararse reduciendo compuestos de la fórmula (X). La reducción se realiza por métodos en general conocidos en la química de las prostaglandinas. La reducción se efectúa preferentemente con hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente aprótico (por ejemplo tolueno) a una temperatura de entre 0° y -100°C, preferentemente de entre -70° y -80°C. - - - - -
- 20.

- Alternativamente, los dos hidroxilos de los compuestos de la fórmula (X), en que R<sub>4</sub> es hidrógeno, pueden bloquearse por medio de grupos protectores adecuados (por
- 25.

ejemplo tetrahidropiraniilo). La reacción se realiza como se ha descrito antes. - - - - -

Los compuestos de la fórmula (X) se preparan reduciendo los correspondientes compuestos de la fórmula (VIII).

5. Como agentes reductores se utilizan borohidruros complejos. Por ejemplo, puede utilizarse para este fin borohidruro de zinc o borohidruro sódico, en un medio etérico. Como resultado de esta reducción se obtienen isómeros (S) y (R), según la configuración del grupo hidroxilo 15.
10. Cuando la reducción se realiza con borohidruro de zinc se obtienen isómero (S), correspondiente a la estructura de la prostaglandina natural, e isómero (R) en una proporción de 1:1. - - -

- Según una realización preferida se efectúa la reducción con borohidruro de litio-tri-(sec.butilo), cuando
15. aproximadamente el 80% del producto es el deseado isómero (S), mientras que el isómero (R) se obtiene sólo con una cantidad de unos 20%. La reducción se realiza en un medio etérico, preferentemente en una mezcla de tetrahidrofurano y éter, preferentemente a una temperatura inferior a  $-100^{\circ}\text{C}$ .
20. Se prefiere especialmente una temperatura de unos  $-130^{\circ}\text{C}$ , que puede lograrse utilizando un baño de refrigeración a base de metilciclohexano y nitrógeno. Los isómeros (S) y (R) de la fórmula (IX) se separan, si se desea, por medios convencionales, en general por cromatografía en columna. Esta
25. etapa puede sin embargo omitirse, especialmente si la reducción se realiza utilizando borohidruro de litio-tri-(sec.bu

tilo), dado que el producto final se aísla siempre por cromatografía en columna, lo que posibilita la separación del isómero no deseado, presente en una pequeña cantidad. - - -

5. De los compuestos de la fórmula general (IX) o (X), en que  $R_4$  es p-fenilbenzoílo, puede eliminarse el grupo protector p-fenilbenzoílo por medio de un tratamiento alcalino, preferentemente con carbonato potásico. - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es ariloxycarbonilo, alcóxicarbonilo o trihaloalcóxicarbonilo pueden transformarse en los correspondientes compuestos de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es hidrógeno. El tratamiento con ácido se realiza preferentemente en una mezcla de bromuro de hidrógeno-ácido acético glacial. - - - - -

15. Los compuestos obtenidos, de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es hidrógeno, pueden alcanoilarse o bencilarse con reaccionantes adecuados para introducir en la molécula alcanólo inferior o benzoílo opcionalmente substituido. Son ejemplos de reaccionantes adecuados el cloruro de acetilo, el anhídrido acético y el cloruro de benzoílo. - - - - -

20. El compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que Q es hidrógeno, puede transformarse en los correspondientes ésteres, en que Q es un alquilo inferior. La esterificación se realiza de manera conocida, por ejemplo con diazometano. - - - - -

Los compuestos preparados según la invención se transforman en sus correspondientes sales por medios convencionales, por interacción del ácido con una base correspondiente. - - - - -

5. Los compuestos de partida de la fórmula (VIII) son nuevos y se preparan utilizando un método descrito a continuación. Una amina de la fórmula (I) - - - - -



se acila con un cloruro de ácido de la fórmula (II) - - - -



10. en presencia de un agente de unión de ácido, de manera conocida en sí. En la fórmula (II),  $R'_1$  es alcanofilo, trihaloalcanofilo o benzofilo opcionalmente substituido. Si deben prepararse compuestos de la fórmula (III) - - - - -



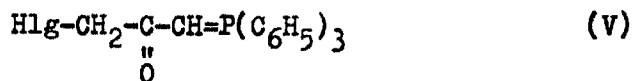
15. en que  $R_1$  es alcoxicarbonilo, trihaloalcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, la amina de la fórmula (I) se hace reaccionar con un alquil- o ariléster de ácido clorofórmico. - - -

El protón ácido del compuesto de la fórmula (III) es substituido por un átomo de metal alcalino por medio de

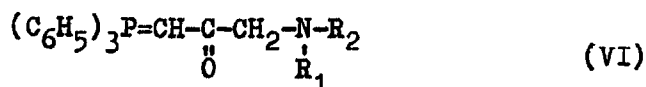
bases fuertes, por ejemplo alquil-litios, preferentemente butil-litio, o hidruros de metales alcalinos, para preparar un compuesto de la fórmula (IV) - - - - -



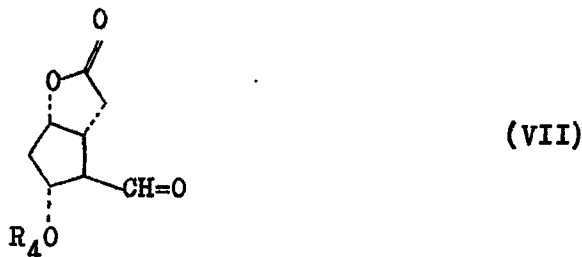
5. en que Me es un metal alcalino y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido anteriormente. Este compuesto se hace reaccionar luego con un fosforano de la fórmula (V) - - - - -



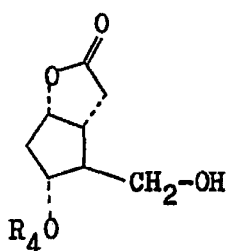
en que Hlg es halógeno. La reacción se realiza de manera conocida. El compuesto preparado de esta forma, de la fórmula (VI) - - - - -



10. en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido anteriormente, se hace reaccionar, de manera conocida en sí, con un aldehído de Corey de la fórmula (VII) - - - - -



en que  $R_4$  es como se ha definido anteriormente. El aldehído de Corey de la fórmula (VII) se prepara preferentemente in situ, debido a su carácter inestable, por oxidación de un alcohol correspondiente de la fórmula (VIIa) - - - - -



(VIIa)

5. El compuesto de la fórmula (VIII) obtenido se separa del óxido de trifenilfosfina de la manera descrita con referencia a la reacción de Wittig (cromatografía en columna). - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula (XII) presentan varias actividades farmacéuticas. Se ha demostrado por medio de estudios bioquímicos, realizados en un útero de rata mantenido en disolución de bicarbonato Krebs-Ringer que los presentes compuestos presentan aproximadamente la misma actividad que la PGF<sub>2</sub>alfa. Provocan una contracción más fuerte en presencia de agentes bloqueadores adrenérgicos. Aumentan la lipólisis de los tejidos grasos epidérmicos de las ratas. En este aspecto tienen un efecto más fuerte que las catecolaminas naturales. - - - - -

20. A la vista de los anteriores resultados, los compuestos tienen un doble efecto. Pueden actuar como catecolamina

- mina o como prostaglandina, según los órganos tratados y el medio utilizado durante el tratamiento. Cuando se empleen inhibidores de catecolamina, será predominante el carácter de prostaglandina. Terapéuticamente, es de especial importancia el efecto ejercido sobre los tejidos grasos y los músculos lisos, preferentemente en el útero. - - - - -
- 5.

Los compuestos preparados según esta invención son útiles para regular la secreción gástrica y para dispersar los trombos de plaquetas que originan la trombosis. - -

10. Los compuestos preparados según la presente invención se administran preferentemente a una dosis del orden de  $0,1 \mu\text{g}$  a  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , en forma de infusión. Pueden utilizarse las mismas dosis también para la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. - - - - -

15. El efecto de los compuestos en la estimulación de los músculos lisos puede utilizarse para potenciar agentes estimulantes conocidos de los músculos lisos, a una dosis de  $0,001$  a  $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Por otra parte, estos compuestos son útiles en mamíferos, incluyendo los humanos, para provocar

20. abortos, iniciar partos y controlar la menstruación o la dilatación cervical, en forma de administración intravaginal, intrauterina o intravenosa. Para los anteriores fines, los compuestos preparados según la invención se administran a dosis unitarias de  $1 \mu\text{g}$  a  $20 \text{ mg}$  o, intravenosamente, con un
25. caudal de infusión de  $5$  a  $50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{hora}$ . La dosis exacta es

función de la edad, del estado y del peso de la persona o del animal a tratar. - - - - -

Los compuestos comprendidos por la fórmula (XII) y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables pueden recibir la forma de composiciones farmacéuticas por me-

5. dio de técnicas convencionales de la industria farmacéutica. Las composiciones administrables farmacéuticamente pueden hallarse en forma sólida (cápsulas, tabletas), semisólida (por ejemplo unguentos) o líquida (por ejemplo disoluciones, suspensiones o emulsiones). La administración de las composiciones puede realizarse, de preferencia, parenteralmente o vaginalmente. Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional, sólido o líquido (por ejemplo agua, disolución acuosa de acetato sódico, disolución salina normal). - - - - -
- 10.
- 15.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención pero no están destinados a limitar su alcance. - - - - -

Ejemplo 1

20. Se introducen 12 g de suspensión de hidruro sódico (0,1 mol; suspensión al 20% en aceite de parafina) en un matraz de fondo redondo, de 1.000 ml y 4 cuellos, provisto de un refrigerador, un agitador, un termómetro y un embudo de goteo, bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se añaden 358 ml de dimetoxietano seco y a la suspensión obtenida se

le vierte la disolución de 10,1 g (0,1 mol) de N-propilacetamida en 50 ml de dimetoxietano seco, a temperatura ambiente, bajo agitación. La mezcla se refluje durante dos horas y se enfría a temperatura ambiente, obteniéndose la sal sódica de la amida preparada en forma de un precipitado gélido. Se añaden a la mezcla de reacción 35,3 g (0,1 mol) de trifenilcloroacetnilfosforano suspendidos en 50 ml de dimetoxietano seco. - - - - -

5. Se agita durante otras dos horas para disolver lentamente el precipitado de sal de amida. Se separa dimetoxietano por destilación y el residuo se toma en acetato de etilo, se lava con agua y subsiguientemente con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. - - - - -

10. Se obtienen de 44 a 46 g de trifenil-(N-propilacetilamino)-acetnilfosforano. Punto de fusión (después de recristalización a partir de una mezcla de tetrahidrofurano/éter): 147 a 148°C. - - - - -

Rendimiento: 34,7 g (83%)

IR: 3080, 1640, 750, 720, 695  $\text{cm}^{-1}$

20. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) delta = 7,4 - 8,0 (m, 15H, aromático), delta = 3,65 - 4,25 (compl. 3H,  $\text{PCH} + \text{COCH}_2\text{N}$ ), delta = 3,52 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), delta = 2,17 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), delta = 1,1-2,0 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) delta = 0,9 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) - - - - -

### Ejemplo 2

25. Se introducen 290 ml de una disolución de 0,049

- g/ml de cloro en tetracloruro de carbono (0,2 mol) en un ma-  
traz de 2.000 ml, 4 cuellos y fondo redondo, provisto de un  
embudo de goteo, un agitador, un termómetro y un tubo de se-  
cado lleno de cloruro cálcico. La disolución se enfría en  
5. un baño de cloroformo/hielo seco a -10°C y se añaden, a la  
misma temperatura, 24,8 g (0,2 mol) de tioanisol en 200 ml  
de diclorometano seco. La mezcla se agita durante 30 minu-  
tos, se enfría a -25°C y se trata gota a gota con 35,2 g  
(0,1 mol) de (-)-3,3a,beta-4,5,6,6a,beta-hexahidro-4beta-hi-  
10. droximetil-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-2-oxociclopenta**[b]**fu-  
rano. Acabada la adición, la mezcla de reacción se agita a  
la misma temperatura durante dos horas. - - - - -

- Entonces se añaden gota a gota 40,4 g (0,4 mol)  
de trietilamina en 200 ml de diclorometano y se deja que la  
15. temperatura se eleve hasta la ambiente. Entonces la mezcla  
de reacción se vierte en 1 litro de disolución acuosa 1N de  
ácido clorhídrico. La fase acuosa se separa y la orgánica  
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se eva-  
pora bajo presión reducida. - - - - -

20. Después de solidificar, el producto bruto se sus-  
pende en éter frío y los cristales blancos formados se sepa-  
ran por filtración. Se obtienen 26,4 g de (-)-3,3a,beta,  
4,5,6,6a,beta-hexahidro-4beta-formil-5alfa-(4-fenilbenzoilo-  
xi)-2-oxo-2H-ciclopenta**[b]**furano. - - - - -

25. El compuesto de la fórmula (VII) formado se añade

- a una disolución de 34,2 g (0,082 mol) de trifenil-(N-propilacetilamino)-acetonilfosforano en 100 ml de diclorometano, en un matraz de 250 ml y de fondo redondo. Si se desea, puede añadirse a la mezcla de reacción 0,01 mol de catalizador a base de ácido butírico. La disolución se deja reposar durante la noche, se diluye con 200 ml de diclorometano y luego se lava con 200 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1N a 0°C y subsiguientemente con 100 ml de agua. La fase orgánica se seca y se evapora. Se obtienen 63 g de
- 5.
10. (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-4beta- $\Delta^3$ -oxo-4-(N-propilacetilamino)-1-transbutenil- $\Delta^5$ -alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-2-oxo-2H-ciclopenta- $\Delta^b$ -furano, en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 28,9 g (59,2%);  $R_f = 0,3$  (5% metanol/acetato de etilo)
15. IR (película líquida): 3080, 2900, 1780, 1720, 1700, 1650, 975, 755 y 695  $\text{cm}^{-1}$ .  
RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,2 - 8,2$  (m, 9H, protones aromáticos),  $\delta = 6,2 - 7,2$  (protones transolefínicos d+dd, 2H,  $J = 36$  Hz),  $\delta = 4,9 - 5,5$  (m, 2H,  $\text{OCH}$ ),  $\delta = 4,3$  (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{N}$ ),  $\delta = 3,0 - 3,4$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $\delta = 2,13$  (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ),  $\delta = 0,9$  (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). - - - - -
- 20.

### Ejemplo 3

- Un matraz seco de 250 ml, de 4 cuellos y de fondo redondo, provisto de un agitador, de una resistencia, de un termómetro y de una conexión de gas, de un burbujeador de
- 25.

- tetrahidrofurano y de un tapón de caucho al silicio se carga con 30 ml (0,03 mol) de Li-selectruro  $\sqrt{\text{borohidruro de litio-tri(sec-butilo) en tetrahidrofurano (1 mol)}$ , 160 ml de éter seco y 20 ml de tetrahidrofurano seco. La disolución
5. se enfría en un pequeño caudal de argón (con metilciclohexano o éter/éter de petróleo y baño de nitrógeno líquido) a  $-130^{\circ}\text{C}$ . A la disolución de Li-selectruro y a través del tapón de caucho al silicio se le inyectan 4,9 g (0,01 mol) de
10. (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-4beta- $\sqrt{\text{3-oxo-4-(N-propilacetilamino)-1-transbutenil}}$ -5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-2-oxo-2H-ciclopenta $\sqrt{\text{b}}$ furano dispuestos en 20 ml de tetrahidrofurano seco, en un tiempo de 30 minutos, bajo vigorosa agitación. La mezcla de reacción se agita a de  $-127^{\circ}\text{C}$  a  $-130^{\circ}\text{C}$  durante una hora. La reacción se vigila por medio de
15. cromatografía en capa (disolución al 5% de metanol/acetato de etilo).  $R_f$  del compuesto de la fórmula (VIII) = 0,3;  $R_f$  para el compuesto de la fórmula (IX) = 0,27. - - - - -

- El exceso de agente reductor se descompone con 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se vierte en 500 ml
20. de una disolución acuosa 1M de bicarbonato sódico, mientras se enfría. La fase orgánica se separa y se agita con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se concentran al vacío hasta 100 ml, se diluyen
25. con 200 ml de éter de petróleo y la disolución se somete a cromatografía en gel de sílice (200 g; tamaño de grano:

0,063 a 0,2 mm). Los boranos de metal alcalino se lavan con una mezcla al 2:1 de éter de petróleo y acetato de etilo y se eluye (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2-oxo-4beta- $\Delta$ [(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilacetilamino)-trans-1-butenil]-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-2H-ciclopenta[ $\Delta$ b]furano con una mezcla de metanol/acetato de etilo al 5%. - - - - -

Se combinan y evaporan las fracciones correspondientes a  $R_f = 0,27$  (5% metanol/acetato de etilo). - - - - -

Rendimiento: 3,1 g (63,3%), aceite amarillo

10. 2ª generación a partir de una fracción transicional: 0,4 g (8,15%)

Rendimiento total: 3,5 g (71,5%)

$R_f = 0,27$  (5% metanol/acetato de etilo)

IR (película líquida): 3450, 3080, 2950, 2980, 1770, 1725, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

15. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,4 - 8,3$  (m, 9H, protones aromáticos),  $\delta = 5,8$  (protones olefínicos m, 2H),  $\delta = 5 - 5,5$  (m, 2H, OCH),  $\delta = 4,45$  (m, 1H, OCH, alilo),  $\delta = 3 - 3,6$  (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ),  $\delta = 2,13$  (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ),  $\delta = 0,9$  (t, 3H,  $J = 6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) - - - - -

#### Ejemplo 4

En un matraz de 250 ml y fondo redondo se disuelven 4,9 g (0,01 mol) de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2-oxo-4beta- $\Delta$ [(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilacetilamino)-

trans-1-butenil-5-alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-2H-ciclopenta  
[b]furano en 50 ml de metanol seco y se añaden 1,5 g  
(0,011 mol) de carbonato potásico calcinado y pulverizado.  
El matraz se provee de un tubo de secado lleno de cloruro  
5. cálcico y la suspensión se agita con un agitador magnético  
a temperatura ambiente. - - - - -

El curso de la reacción se vigila por cromatogra-  
fía en capa (metanol/acetato de etilo al 5%) que indica que  
la reacción está acabada después de una hora.  $R_f$  para un  
10. compuesto de la fórmula (IX) = 0,27;  $R_f$  para un compuesto  
de la fórmula (X) = 0,05;  $R_f$  para metiléster de ácido 4-fe-  
nilbenzoico = 0,95. - - - - -

La mezcla de reacción se neutraliza con ácido  
clorhídrico 1M en metanol a pH 6 y el metanol se separa sub  
15. sigientemente por destilación al vacío. El residuo que con-  
tiene más componentes y fases sólida y líquida se toma en  
100 ml de una mezcla al 2:1 de éter de petróleo y acetato  
de etilo y se vierte en una columna de gel de sílice. El me-  
tiléster de ácido 4-fenilbenzoico se eluye con una mezcla  
20. al 2:1 de éter de petróleo y acetato de etilo, mientras que  
el (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2-oxo-5-alfa-hidro-  
xi-4beta-[3S]-3-hidroxi-4-(N-propilacetilamino)-trans-1-bu-  
tenil-2H-ciclopenta[b]furano se eluye con una mezcla de  
metanol/acetato de etilo al 10%. - - - - -

25. Rendimiento: 2,93 g (93,4%), aceite amarillo

R<sub>F</sub>: 0,33 (10% metanol/acetato de etilo)

IR (película líquida): 3450, 2950, 2980, 1775, 1635 cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5,65 (protones olefínicos m, 2H), delta = 5,0 (m, 1H, OCH lactona), delta = 4,35 (m, 1H, OCH pro-  
5. tón alilo), delta = 4,10 (protones OH intercambiables 2H, m, 1H, OCH), delta 3,1 - 3,5 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), delta = 2,13 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), delta = 0,9 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). - - -

### Ejemplo 5

10. En un matraz seco, de 250 ml, 4 cuellos y fondo redondo, provisto de un agitador, termómetro, conexión de gas, embudo de goteo y un burbujeador de tetrahydrofurano seco, se añade la disolución de 3,1 g (0,01 mol) de (-)-3, 3a, beta, 4, 5, 6, 6a, beta-hexahidro-2-oxo-5alfa-hidroxi-4beta-  
15. [(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilacetilamino)-trans-1-butenil)-2H-ciclopenta**[b]**furano en 70 ml de tetrahydrofurano seco; el matraz se lava con argón seco y se enfría a -78°C en un baño de acetona-hielo seco, en un pequeño caudal de argón.

20. Se añaden a la disolución enfriada 6,4 g (0,046 mol) de hidruro de diisobutilaluminio en 70 ml de tolueno seco en un tiempo de 30 minutos, bajo vigorosa agitación. El desprendimiento de gas cesa antes de acabada la adición. Cuando la adición está acabada, la mezcla de reacción se agita a -78°C durante una hora. La reacción se vigila por medio de cromatografía en capa que indica, al final del pe-  
25. ríodo de agitación de una hora, (después de un microprocesa

do con acetato de etilo/cloruro amónico), que la reacción está acabada. - - - - -

La mezcla de reacción se descompone con 10 ml de disolución de bisulfato sódico 2N. Entonces se saca el baño

5. y se deja que la temperatura de la mezcla ascienda a 0°C. El pH de la mezcla se ajusta a 3-4 con una disolución 2M de bisulfato sódico. La fase orgánica se separa en un embudo de separación. La fase acuosa se agita con seis porciones de 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. Se obtienen 3 g (97%) de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2,5alfa-dihidroxi-4beta-[(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilacetilamino)-trans-1-butenil]-2H-ciclopentafurano bruto, como aceite amarillo. - - - - -
- 10.

15. Se prepara una muestra para el análisis en una columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de metanol/acetato de etilo al 20%; se combinan las fracciones correspondientes a  $R_f = 0,095$  (acetato de etilo/ácido acético 20:4). - - - - -

20. IR (película líquida): 3400, 2950, 2975, 1630, 1010, 1060, 1070, 1110  $\text{cm}^{-1}$
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta = 5,65 (protones olefínicos m, 3H, 2 + OCHO) delta = 4 - 4,7 (m, 3H, OCH alilo, OCH 5beta, OCH 6a,beta) protones intercambiables 3H, delta = 3,1 - 3,65
25. (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), delta = 2,13 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), delta = 0,9 (t,

3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). - - - - -

Ejemplo 6

5. En un matraz de 500 ml, 4 cuellos y fondo redondo, que contiene una barra agitadora magnética y provisto de una conexión para gas, tapón de caucho al silicio, conexión de vacío y grifo inferior, se introducen 10,8 g (0,09 mol) de una suspensión de hidruro sódico al 20% en aceite de parafina y después se lava con argón. Entonces se inyectan en la suspensión 10 ml de éter de petróleo seco. - - -
10. La mezcla se suspende con el agitador magnético y se deja sedimentar y la fase aceitosa de éter de petróleo se extrae con una jeringa. El anterior proceso se repite dos veces y el éter de petróleo restante se elimina al vacío. - - - - -
15. Al hidruro sódico liberado del aceite se le añaden 150 ml de sulfóxido de dimetilo seco y el matraz se equipa de un termómetro y de un burbujeador de sulfóxido de dimetilo, barriéndose con argón. La suspensión se calienta entonces lentamente, hasta 75°C, en un baño de aceite. A
20. partir de 60°C se observa un desprendimiento creciente de hidrógeno que cesa al cabo de unos 30 minutos. La disolución de color amarillo pálido obtenida se agita a 70-75°C durante aproximadamente 60 minutos, se enfría a 15-20°C y se añaden 20 g (0,045 mol) de bromuro de trifenil-(4-carbo

- xibutil)-fosfonio en cuatro porciones, enjuagándose el recipiente de medida con 50 ml de sulfóxido de dimetilo seco. La formación de fosforano es indicada inmediatamente por la aparición del color rojo. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden entonces a la
5. mezcla de reacción 3,12 g (0,01 mol) de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2,5alfa-dihidroxi-4beta- $\left[ \begin{array}{l} (3S) \end{array} \right]$ -3-hidroxi-4-(N-propilacetilamino)-trans-1-butenil]-2H-ciclopenta
10.  $\left[ \begin{array}{l} b \end{array} \right]$ furano, disueltos en 100 ml de sulfóxido de dimetilo seco. La mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción está acabada, como lo indica una cromatografía en capa delgada (después de descomposición de la muestra tomada de la mezcla de reacción con acetato de etilo y bisulfato sódico). Para un compuesto de la fórmula
15. (XII)  $R_f = 0,23$ ; y para un compuesto de la fórmula (XI)  $R_f = 0,09$  (acetato de etilo/ácido acético 20:4). - - - - -

- La mezcla de reacción se vierte sobre la mezcla de 400 ml de bisulfato sódico 2M, 100 ml de hielo-agua y 150 ml de acetato de etilo. Las fases se agitan en un embudo de separación, se separa la fase orgánica y la fase acuosa (pH = 1) se extrae con seis porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se enfrían, se combinan y se lavan con tres porciones de 50 ml de hidróxido sódico a 0°C. Los extractos alcalinos se combinan, se añaden 100 ml de acetato de etilo y la disolución se acidula a pH 3 por medio de la adición cuidadosa de bisulfato sódico 2M a 0°C.
- 20.
- 25.

La fase orgánica se agita sobre sulfato sódico y se evapora para proporcionar 3,7 g del producto bruto en forma de un aceite pardo obscuro. - - - - -

5. El producto bruto se cromatografía en 300 g de gel de sílice utilizando una mezcla 20:4 de acetato de etilo y ácido acético. - - - - -

Se recogen productos correspondientes a una mancha a  $R_f = 0,62$  en una mezcla de metanol/acetato de etilo/ácido acético al 5:20:4. Rendimiento: 2,2 g (62,5%). - - -

10. El ácido (+)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15(S)-trihidroxi-16(N-propilacetilamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostaglandiánico obtenido se contamina con las trazas de ácido (N-acetil-7-aza-PGF<sub>2</sub> $\alpha$ )-acético. Se purifica adicionalmente por medio de una repetida cromatografía en columna realizada en 100 g de gel de sílice, utilizando acetona como agente de elución. - - - - -

20. Como fracción principal se obtienen 1,73 g (78% calculado para un producto bruto cromatografiado) de un aceite viscoso amarillo.  $R_f = 0,62$  (metanol/acetato de etilo/ácido acético 5:20:4). - - - - -

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5,6$  y  $\delta = 5,4$  (m, 2H+2H, trans y cis protones olefínicos),  $\delta = 3,9$ ; 4,15 y 4,3 (protones 1-m, 3H, 9-OCH<sub>3</sub>, 11-OCH<sub>3</sub> y 15-alilo OCH<sub>3</sub>), protones intercambiables,  $\delta = 3,15 - 3,6$  (m, 4H, NCH<sub>2</sub>),  $\delta = 2,13$  (s,

3H, COCH<sub>3</sub>) delta = 0,95 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). - - - - -  
IR (película líquida): 3400, 1730, 1630, 1445, 1260, 1025,  
960 cm<sup>-1</sup>.

Rotabilidad específica:  $[\alpha]_D^{20} = +19 (+2)$  (c = 1,2; tetra  
5. hidrofurano) - - - - -

### Ejemplo 7

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1,  
pero utilizando 19,3 g (0,1 mol) de N-propilbenciluretano  
en vez de N-propilacetamida, se obtienen 39,7 g (78%) de  
10. trifenil-(N-propilbenciloxicarbonilamino)-acetnilfosforano.

Punto de fusión: 111° a 112°C

IR (KBr): 1705, 1520, 1390, 1230, 1100, 740, 705, 695 cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7,1 - 8 (protones aromáticos m, 20H),  
delta = 5,2 (s, OCH<sub>2</sub>, 2H) delta = 3,9 - 4,8 (m, 3H, PCH +  
15. COCH<sub>2</sub>N). - - - - -

### Ejemplo 8

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1  
pero substituyendo la N-propilacetamina por 13,1 g (0,1 mol)  
de N-propiletiluretano se obtienen 35,1 g (78,3%) de trife-  
nil-(N-propiletotoxicarbonilamino)-acetnilfosforano. - - - -

Punto de fusión: 92° a 94°C

IR (KBr): 1695, 1580, 1390, 1240, 1100, 750, 715 y 695 cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7 - 7,9 (protones aromáticos m, 15H),  
delta = 3,9 - 4,6 (m, 5H, PCH + COCH<sub>2</sub>N + OCH<sub>2</sub>, cuarteto,

4,1, J = 8Hz). - - - - -

Ejemplo 9

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 2 pero substituyendo el trifenil-(N-propilacetilamino)-acetoni-  
5. nilfosforano por 41,8 g (0,082 mol) de trifenil-(N-propilbenciloxicarbonilamino)-acetoni-  
fosforano se obtienen 35,9 g (63%) de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2-oxo-4beta-  
10.  $\sqrt{3}$ -oxo-4-(N-propilbenciloxicarbonilamino)-trans-butenil $\sqrt{7}$ -5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-2H-ciclopenta $\sqrt{b}$ furano. R<sub>F</sub> = 0,3  
(éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) y 0,85 (acetato de etilo). - - - - -  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7,4 - 8,3 (protones aromáticos m, 14H),  
delta = 6,15 - 7,2 (protones transolefínicos d+dd, 2H, J =  
36 Hz) delta = 5,0 - 5,5 (protones m, 4H, 5beta y 6a,beta y  
15. el bencilo CH<sub>2</sub>), delta = 4,25 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>N), delta = 3,3  
(t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 7 Hz), delta = 0,9 (protones metílicos alifáticos t, 3H). - - - - -

Ejemplo 10

Se sigue el proceso descrito en el Ejemplo 3, pe-  
20. ro se utilizan 5,7 g (0,01 mol) de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2-oxo-4beta-  
 $\sqrt{3}$ -oxo-4-(N-propilbenciloxicarbonilamino)-1-trans-butenil $\sqrt{7}$ -5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-2H-ci-  
clopenta $\sqrt{b}$ furano en vez de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-he-  
xahidro-4beta- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(N-propilacetilamino)-1-trans-bute-

5. nil]-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-2-oxo-2N-ciclopenta[b]fura-  
no. Se obtienen 4,4 g (76,5%) de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,be-  
ta-hexahidro-2-oxo-4beta-[(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilbencilo  
xicarbonilamino)-1-trans-1-butenil]-5alfa-(4-fenilbenzoilo-  
xi)-2H-ciclopenta[b]furano. - - - - -

$R_f = 0,39$  (acetato de etilo/éter de petróleo 3:2);  
 $R_f$  para el compuesto de la fórmula (IX) que tiene una confi-  
guración (R) = 0,31 (acetato de etilo/éter de petróleo 3:2).

10. RMN ( $CDCl_3$ ): delta = 7,3 - 8,2 (m, 14H, protones aromáti-  
cos), delta = 5,7 (protones olefínicos m, 2H); delta = 4,9 -  
5,45 (protones m, 4H, 5beta y 6a,beta y bencilo  $CH_2$ ); del-  
ta = 4,35 (m, 1H,  $CHOH$ ) delta = 3 - 3,5 (m, 4H,  $CH_2N$ ). - -

#### Ejemplo 11

15. De manera similar a la descrita en el Ejemplo 5,  
pero substituyendo el (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-  
2-oxo-5alfa-hidroxi-4beta-[(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilacetil-  
amino)-trans-1-butenil]-2N-ciclopenta[b]furano por 3,0 g  
(0,01 mol) de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2-oxo-  
5alfa-hidroxi-4beta-[(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilbenzoiloxi-  
20. carbonilamino)-trans-1-butenil]-2H-ciclopenta[b]furano se  
obtienen 2,9 g (97%) de (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahi-  
dro-2,5-alfa-dihidroxi-4beta-[(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilben-  
ciloxicarbonilamino)-trans-1-butenil]-2H-ciclopenta[b]fura-  
no.  $R_f = 0,09$  (acetato de etilo/éter de petróleo 2:1). - -

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5,75 (protones olefínicos m, 3H, + protones OCHO) delta = 5,2 (protones s, 2H, bencilo CH<sub>2</sub>); delta = 4,25 - 4,8 (protones m, 3H, 5beta, 6a,beta y alilo CHO); delta = 3 - 3,5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N). - - - - -

5. Ejemplo 12

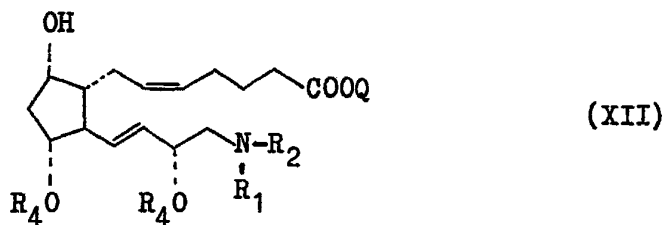
Empleando un proceso substancialmente como el descrito en el Ejemplo 6 pero substituyendo (-)-3,3a,beta,4,5,6,6a,beta-hexahidro-2,5alfa-dihidroxi-4beta-[(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilacetilamino)-trans-1-butenil]-2H-ciclopentafurano por 3,0 g (0,01 mol) de (-)-3,3a,beta-4,5,6,6a,beta-hexahidro-2,5-alfa-dihidroxi-4beta-[(3S)-3-hidroxi-4-(N-propilbenciloxicarbonilamino)-1-trans-butenil]-2H-ciclopentafurano se obtienen 3,17 g (65%) de ácido (+)-9alfa,11alfa,15(S)-trihidroxi-16(N-propilbenciloxicarbonilamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-transprostadiénico. - - - - -

R<sub>f</sub> = 0,28 (benceno/dioxano/ácido acético 20:20:1).  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5,6 y delta = 5,4 (protones olefínicos m, 2H+2H, trans y cis), delta = 5,15 (protones s, 2H, bencilo CH<sub>2</sub>), delta = 3,95; 4,1 y 4,3 (protones 1-1m, 3H, 9-OCH<sub>3</sub>, un 11-OCH<sub>3</sub> y un 15-alilo OCH<sub>3</sub>) delta = 3 - 3,5, (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), delta = 0,85 (protones metílicos terminales t, 3H). - - - - -

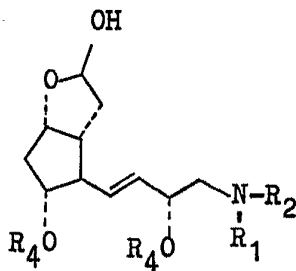
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados de prostaglandinas y, más particularmente, de compuestos ópticamente activos de la fórmula general (XII) - - - - -



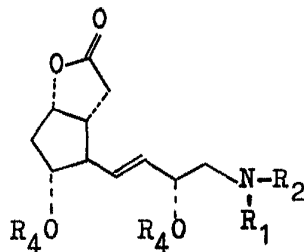
5. o de un racemato de los mismos, en la cual fórmula - - - -
- R<sub>1</sub> es hidrógeno, alcanoilo inferior, trihaloalcanoilo, benzofilo opcionalmente substituido, alcoxicarbonilo inferior, trihaloalcoxicarbonilo inferior o fenoxicarbonilo o benciloxicarbonilo opcionalmente substituidos; - - - -
10. R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; - - -
- R<sub>4</sub> es hidrógeno o un grupo protector; - - - - -
- Q es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un ca tión no tóxico y farmacéuticamente aceptable, - - - -
- caracterizado porque comprende - - - - -
15. (a<sub>1</sub>) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XI) - - - - -



(XI)

en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido anteriormente y R<sub>4</sub> es hidrógeno o un grupo protector convencional en la química de las prostaglandinas, con un fosforano preparado a partir de una sal trifenil-(4-carboxibutil)-fosfónica; o - - -

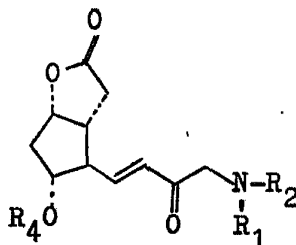
5. (a<sub>2</sub>) reducir un compuesto de la fórmula (X) - - -



(X)

en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son como se ha definido anteriormente, con un hidruro metálico complejo y hacer reaccionar subsiguientemente el compuesto obtenido, de la fórmula (XI), con un fosforano preparado a partir de una sal trifenil-(4-carboxibutil)-fosfónica; o - - - - -

10. (a<sub>3</sub>) reducir un compuesto de la fórmula (VIII) -

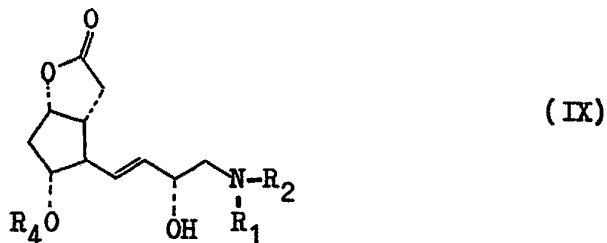


(VIII)

Handwritten signature or scribble.

en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son como se ha definido anteriormente, con un borohidruro complejo, reducir subsiguientemente el compuesto obtenido, de la fórmula (X), con un hidruro de metal complejo y hacer reaccionar finalmente el compuesto obtenido, de la fórmula (XI), con un fosforano preparado a partir de una sal trifenil-(4-carboxibutil)-fosfónica; y realizar opcionalmente una o más de las siguientes etapas:

5. (1) introducción de un grupo protector  $R_4$  en un compuesto de la fórmula (X) o (XI) o separación de un grupo protector  $R_4$  respecto a un compuesto de la fórmula (VIII), (X), (XI) o de la siguiente fórmula (IX) - - - - -



10. (2) si en un compuesto obtenido, de la fórmula (XII),  $R_4$  representa un grupo protector, separación de este grupo; - - - - -
15. (3) transformación de un compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es fenoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, alcoxycarbonilo o trihaloalcoxycarbonilo opcionalmente substituidos, en un correspondiente compuesto de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es hidrógeno, por hidrólisis
20. realizada en un medio ácido; - - - - -

5. (4) transformación de un compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es hidrógeno, en un correspondiente compuesto de la fórmula (XII), en que  $R_1$  es alcanofilo inferior o benzofilo opcionalmente substituido, por reacción del mismo con un agente adecuado para introducir en la molécula un alcanofilo inferior o un benzofilo opcionalmente substituido; - - - - -


10. (5) transformación de un compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que Q es hidrógeno, en un correspondiente compuesto de la fórmula (XII), en que Q es alquilo inferior; - - - - -

15. (6) transformación de un compuesto obtenido, de la fórmula (XII), en que Q es hidrógeno, en una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo; - - - - -

20. (7) separación de un compuesto de las fórmulas (IX), (X), (XI) o (XII) en sus epímeros. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utilizan, como compuestos de partida, compuestos de las fórmulas (VIII), (X) u (XI) en que  $R_1$  es acetilo y  $R_2$  y  $R_4$  son como se ha definido en la reivindicación 1. - - - - -

3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utilizan, como



compuestos de partida, compuestos de las fórmulas (VIII), (X) u (XI), en que  $R_2$  es n-propilo y  $R_1$  y  $R_4$  son como se ha definido en la reivindicación 1. - - - - -

- 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utilizan, como compuestos de partida, compuestos de las fórmulas (VIII), (X) u (XI), en que  $R_4$  es un grupo protector estable contra el tratamiento alcalino y fácilmente separable en un medio ácido, y  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en la reivindicación 1. - - - - -
5. 10.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se utilizan, como compuestos de partida, compuestos de las fórmulas (VIII), (X) u (XI), en que  $R_4$  es tetrahidropiraniilo o trialquilsililo. - - - - -

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el grupo tetrahidropiraniilo o tetrahidrosililo representado por  $R_4$  en el producto obtenido de la fórmula (XII) se separa por tratamiento con ácido, preferentemente con disolución acuosa de ácido acético. - - - - -

20. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza, como compuesto de partida, un compuesto de la fórmula (VIII), en que  $R_4$  es p-fenilbenzoflo. - - - - -



8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque un compuesto obtenido de la fórmula (IX), en que  $R_4$  es p-fenilbenzofilo y  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en la reivindicación 1, se transforma en un compuesto correspondiente de la fórmula (X), en que  $R_4$  es hidrógeno y  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en la reivindicación 1. -

5.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (XI), en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son como se ha definido en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un fosforano preparado a partir de bromuro de trifenil-(4-carboxibutil)-fosfonio y dimsil-sodio en sulfóxido de dimetilo. - - - - -

10.

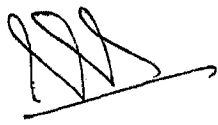
10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en dichos procesos  $a_2$ ) y  $a_3$ ) la reducción de los compuestos de la fórmula (X) se realiza con hidruro de diisobutilaluminio. - - - - -

15.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la reducción se realiza a una temperatura de 0 a  $-100^{\circ}\text{C}$  y preferentemente a una temperatura de entre  $-70^{\circ}$  a  $-80^{\circ}\text{C}$ . - - - - -

20.

12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en dicho proceso  $a_3$ ) la reducción de los compuestos de la fórmula (VIII) se realiza con borohidruro de litio-tri-(sec-butilo). - - - - -



13.- Procedimiento según la reivindicación 12, ca  
racterizado porque la reducción se realiza a una temperatu-  
ra inferior a  $-100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a una temperatura de  
unos  $-130^{\circ}\text{C}$  en una mezcla de tetrahidrofurano y éter. - - -

5. 14.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 12 y 13, caracterizado porque los dos epímeros  
obtenidos se separan por cromatografía en columna. - - - -

10. 15.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque en dicho proceso a<sub>3</sub>) los compuestos de  
la fórmula (VIII) se reducen con borohidruro de zinc, prefe-  
rentemente en una disolución etérica. - - - - -

15. 16.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque el compuesto obtenido de la fórmula (XII),  
en que R<sub>1</sub> es benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo o trihalo-  
alcoxicarbonilo, se transforma en un correspondiente com-  
puesto de la fórmula (XII)', en que R<sub>1</sub> es hidrógeno por tra-  
tamiento con una mezcla de bromuro de hidrógeno y ácido acé-  
tico glacial. - - - - -

20. 17.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque el compuesto obtenido, de la fórmula  
(XII), se acetila con cloruro de acetilo o anhídrido acéti-  
co. - - - - -

18.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-



racterizado porque el compuesto de la fórmula (XII) en que Q es hidrógeno se esterifica con diazometano. - - - - -

19.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PROSTAGLANDINAS". - - - - -

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

MADRID - 6 FEB. 1978

P. A. M. CURELL SUÑOZ



maf.