



(10) ES	(11) NUMERO	(12) A3
(21)	467124	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	20 FEB. 1978	

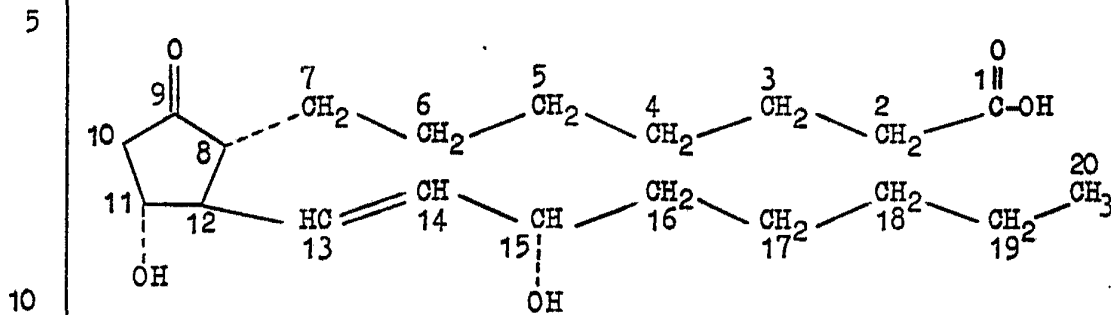
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

5 OCT. 1978

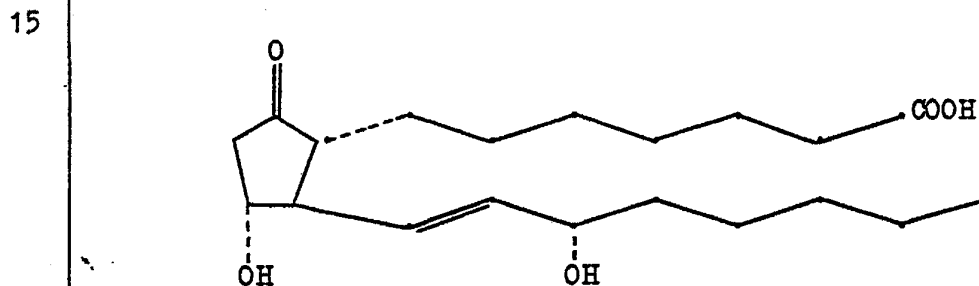
PATENTE DE INTRODUCCION

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K
(54) TITULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROSTAGLANDINAS	
(56) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente francesa nº 2.246.332.	
(71) SOLICITANTE (S) LABAZ	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenue Pierre ler de Serbie 39, F - 75008 Paris, Francia	
(72) INVENTOR (ES)	
(73) TITULAR (ES)	
(74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO	

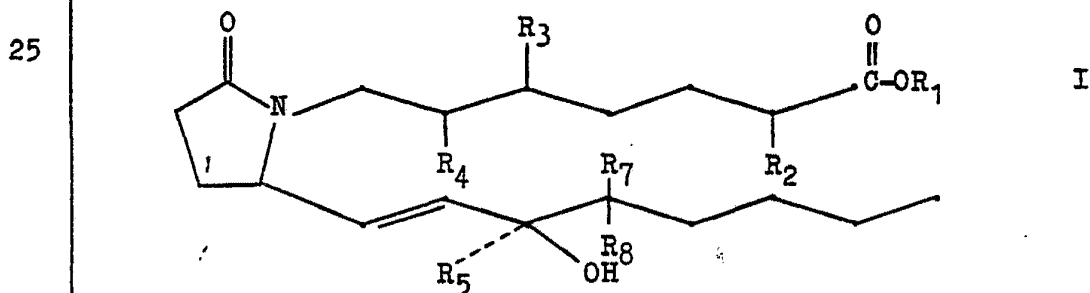
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar prostaglandinas y, en particular, para preparar nuevos compuestos relacionados en estructura con la prostaglandina E₁ que tiene la fórmula estructural:



La prostaglandina E₁ se abrevia normalmente como "PGE₁". De acuerdo con la práctica común, la fórmula de PGE₁ se puede escribir también como:



Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, son aquellos correspondientes a la fórmula general:



5 en la que R₁ y R₅ representan cada uno metilo o etilo, R₂, R₃ y R₄, que son iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o metilo y R₇ y R₈, cuando son diferentes, representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, o R₇ y R₈, cuando son iguales, representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que cuando R₅ representa metilo y R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ representan todos ellos hidrógeno, entonces R₁ es etilo.

10 Una clase de compuestos que cae dentro de la definición de la fórmula I, consiste en los derivados de prostaglandinas representados por dicha fórmula I en donde R₁ y R₅ es cada uno metilo o etilo, R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno o metilo y R₇ y R₈, cuando son diferentes, son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, o R₇ y R₈, cuando son idénticos, son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que al menos uno de los grupos R₂, R₃ y R₄ sea metilo.

20 Una clase de compuestos farmacológicamente preferidos, obtenidos por el procedimiento de la invención, consiste en los derivados de prostaglandina de fórmula I en donde R₁ y R₅ es cada uno metilo o etilo, R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno o metilo y R₇ y R₈, que son idénticos, son cada uno hidrógeno o metilo, con la condición de que cuando R₅ es metilo y R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ representan todos ellos hidrógeno, entonces R₁ es etilo.

Ejemplos de compuestos de esta clase son:

30 DL- ω -carboetoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-3'-metil-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona ó éster etílico de DL-8-aza-11-deoxi-15-

-metil-PGE₁;

DL-(*W*-carboetoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-3'-etil-1'-octen-(*E*)-il)-2-pirrolidinona ó éster etílico de DL-8-aza-11-deoxi-15-etil-PGE₁.

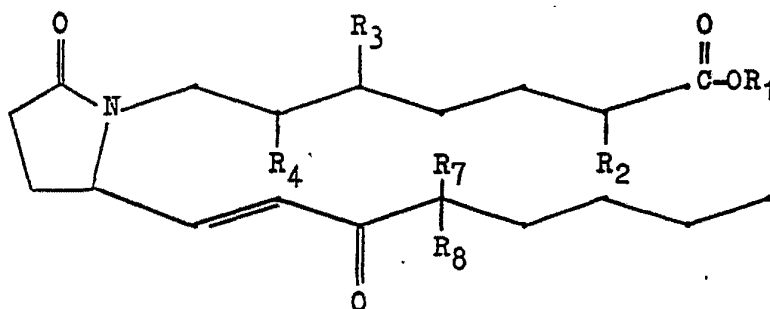
5 Los compuestos de fórmula I poseen centros isoméricos y, de este modo, se pueden producir como isómeros ópticos, isómeros de posición o mezclas de estos isómeros. Las mezclas de estos isómeros se pueden resolver, si se desea, en etapas adecuadas mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, para obtener los respectivos isómeros individuales.

10

Debe entenderse que estos isómeros, así como sus mezclas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los ésteres de fórmula I se pueden obtener a partir de un derivado de pirrolidinona de fórmula general:

15



II

20

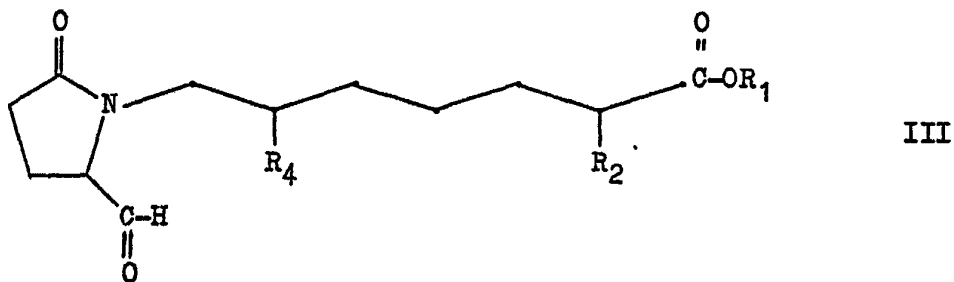
en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ se definen como en la fórmula I, por tratamiento en un éter anhidro, tal como, por ejemplo éter etílico o tetrahidrofurano, con el bromuro o yoduro de metil- ó etil-magnesio, y ulterior hidrólisis del complejo resultante, por ejemplo, con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, para obtener el éster requerido de fórmula I. El tratamiento de la cetona en cuestión de fórmula II se efectuará a una temperatura entre -15 y 0°C, preferiblemente a 0°C, para obtener el éster requerido de fórmula I en donde R₅ es metilo y a

30

una temperatura entre -15 y -5°C, preferiblemente a -5°C, para obtener el éster requerido de fórmula I en donde R₅ es etilo.

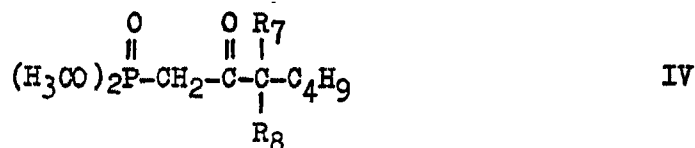
Los compuestos de partida correspondientes a la fórmula II pueden prepararse sometiendo un derivado de 5-carboxal

5 dehidro-2-pirrolidinona de fórmula:



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como en la fórmula I, a una reacción de Wittig con un derivado 2-oxo-n-heptilfosfonato de dimetilo de fórmula:

15



20 en la que R₇ y R₈ se definen como en la fórmula I, para obtener la correspondiente cetona.

Los compuestos de fórmula III, en donde R₂, R₃ y R₄ representan cada uno hidrógeno, son compuestos conocidos que han sido descritos junto con su proceso de preparación en la

25 Patente francesa No. 2.304.340. Los otros compuestos de fórmula III se pueden preparar de acuerdo con el método indicado en dicha Patente francesa.

En relación con los compuestos fosforados de fórmula IV, éstos se pueden obtener haciendo reaccionar primeramente

30 un derivado de hexanoato de etilo adecuado con metilfosfonato

de dimetilo, en presencia de butil-lítio. Los derivados de hexanoato de etilo en cuestión son compuestos conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos.

5 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención han resultado poseer valiosas propiedades farmacológicas. La mayoría de estas propiedades son características de las prostaglandinas naturales en general y de la prostaglandina E₁, también conocida como PGE₁, en particular. Por ejemplo, los derivados de prostaglandina obtenidos por el procedimiento de la invención han demostrado que ejercen una acción de con-
10 tracción sobre los músculos intestinal y uterino lisos, un efecto hipotensivo y vasodilatador, así como una acción inhibidora de la secreción gástrica y de la agregación de plaquetas. Igualmente, se ha encontrado que los derivados de prostaglandina ob-
15 tenidos por el procedimiento de la invención tienen, además de sus otras propiedades, una actividad broncodilatadora capaz de utilizarse particularmente en el tratamiento de asma y estados patológicos que afectan al sistema respiratorio.

20 Durante varios años, las prostaglandinas han despertado un interés particular a niveles farmacológicos y terapéuticos. Las mismas son de hecho compuestos naturales que están muy ampliamente distribuidos en los tejidos de mamíferos y de las cuales se han aislado varias a partir de líquidos seminales humanos.

25 Las prostaglandinas tienen una gama de actividad muy amplia, que parece resultar de su influencia sobre la síntesis de monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (AMP cíclico).

30 De acuerdo con su configuración química, tienen diversas acciones farmacológicas, tales como hipertensiva, hipotensiva o anti-ulcerogénica o, en función de la parte del cuer-

po relacionado, tienen un efecto estimulante o relajante sobre el músculo liso, llegando a ser evidentes todas estas acciones a dosis muy estrechamente relacionadas.

5 Esta falta de especificidad sobre la parte de prostaglandinas naturales es en adición responsable de la mayoría de los efectos secundarios que las mismas pueden producir.

De las prostaglandinas naturales, la prostaglandina referida anteriormente y conocida como PGE₁, parece encontrarse entre las más activas, como ha sido demostrado en *Chimie Therapeutique* 1, 34 (1969). La PGE₁, es por ejemplo, capaz de estimular al músculo liso intestinal y uterino, causar vasodilatación y broncodilatación, reducir la secreción gástrica e inhibir la agregación de plaquetas a dosis infinitesimales, del orden de un manogramo.

15 Sin embargo, la PGE₁ tiene ciertas desventajas que son inherentes en las prostaglandinas naturales, debido a su falta de especificidad.

Por ejemplo, la PGE₁, por su acción espasmogénica sobre el canal alimentario, producirá ciertos efectos secundarios tales como náuseas, vómitos y diarrea.

20 Por consiguiente, es deseable disponer de una prostaglandina sintética que muestra una mayor especificidad con respecto a la acción terapéutica, eliminando con ello ciertas desventajas de la PGE₁, especialmente las indicadas anteriormente.

25 Los compuestos obtenidos por el proceso de la invención consiguen este objetivo. De hecho, los ensayos farmacológicos realizados con estos compuestos y con fines comparativos con PGE₁, han demostrado que los compuestos de fórmula I, del mismo modo que PGE₁, contraen los músculos lisos intesti-

30

nal y uterino, dilatan los vasos sanguíneos así como los bronquios, disminuyen la presión arterial e inhiben la secreción gástrica. Sin embargo, los compuestos de la invención funcionan de un modo mucho más específico que la PGE₁ a nivel bronquial y son generalmente más activos, como agentes broncodilatadores, que la PGE₁.

Los compuestos obtenidos por la invención son capaces también de utilizarse terapéuticamente en el tratamiento de estados patológicos que afectan al sistema respiratorio, especialmente asma, con prácticamente ninguno de los efectos secundarios indicados anteriormente en relación a la PGE₁.

Los derivados de prostaglandina E₁ que tienen un átomo de nitrógeno en la posición 8, son ya conocidos.

En la Patente francesa No. 2.304.340 se describe DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ y sus ésteres, que se presentan como teniendo una acción de contracción sobre los músculos lisos intestinales y uterinos, un efecto vasodilatador así como una acción inhibidora de la secreción gástrica.

En adición, la DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁, y sus ésteres, resultan poseer una acción broncodilatadora que es mucho más específica que la de PGE₁.

Sin embargo, se descubrió sorprendentemente que los compuestos de la invención son en general más activos que DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

En adición, se ha encontrado también que la acción broncodilatadora de los compuestos de la invención es todavía más específica que la de DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

En consecuencia, cuando se utilizan terapéuticamente en el tratamiento de estados patológicos que afectan al sistema respiratorio, los compuestos de la invención presentarán pro

bablemente menos efectos secundarios que DL-8-aza-11-deoxi-
-PGE₁.

Independientemente de su utilidad farmacológica, los
derivados de 2-pirrolidinona de la invención tienen además
5 ciertas ventajas con respecto a la PGE₁, particularmente con
respecto a la PGE₁, particularmente con respecto a su prepara-
ción.

La PGE₁, al ser un producto natural, se puede obte-
ner, por ejemplo, mediante extracción de materiales naturales,
10 especialmente de glándulas vesiculares de abejas, bofes de cer-
dos e incluso de plasma seminal humano. Es evidente que tales
fuentes de suministro permitirán solamente la obtención de es-
te producto en cantidades limitadas y con el empleo de insta-
laciones costosas, que tendrán el efecto de aumentar el costo
15 del producto en un grado sustancial.

Adicionalmente, la producción de PGE₁ por una vía
sintética no puede conseguirse sin considerables dificultades
debido a los varios centros de asimetría presentes en la molé-
20 cula, con el resultado de que se multiplica el número de eta-
pas en la preparación del compuesto, con el consecuente aumen-
to del costo de fabricación.

La síntesis de los compuestos de fórmula I de acuer-
do con la invención, evita prácticamente estas dificultades.

Su estructura química más simple que, de hecho, eli-
25 mina la simetría en las posiciones de átomos de carbono 8 y 11
de PGE₁, tiene el resultado de facilitar la síntesis química.
Por otra parte, los productos de partida requeridos para la
preparación de los compuestos de la invención se pueden obte-
ner fácilmente y, por consiguiente, será posible preparar los
30 compuestos de la invención en cantidades mucho mayores que las

que son posibles a partir de tejidos naturales como en el caso de PGE₁.

5 Estas importantes ventajas inherentes en la preparación de los compuestos según la invención, contribuirán a su demostrada preferencia con respecto a PGE₁.

A continuación se ofrecen los resultados de un número de ensayos farmacológicos realizados con el siguiente compuesto obtenidos por el procedimiento de la invención:

Ester etílico de DL-8-aza-11-deoxi-15-metil-PGE₁.

10 Este compuesto se denomina a continuación El Compuesto.

Estos ensayos farmacológicos, realizados en comparación con PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁, muestran la naturaleza marcadamente específica de la acción de los compuestos de fórmula I sobre los tubos bronquiales.

15 En cada uno de estos experimentos, el compuesto ensayado se utilizó en forma de soluciones etanólicas diluidas con agua destilada.

I. Acción espasmogénica sobre intestinos o úteros aislados

20 Para esta finalidad se utiliza la técnica de MAGNUS [Arch. Ges. Physiol. 102, 123 (1904)].

Se encuentra que, en el íleo de un cobayo, El Compuesto no produce espasmo alguno a una dosis de 10⁻³ g/ml de baño, mientras que al utilizar PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ las dosis de 10⁻⁶ g/ml y 5 x 10⁻³ g/ml respectivamente son suficientes para obtener espasmos de igual intensidad.

25 Esto significa que las propiedades espasmogénicas de los compuestos de la invención son extremadamente débiles y son al menos de 1.000 veces más débiles que las de PGE₁ y al menos 30 5 veces más débiles que las de DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

Utilizado en el útero de una rata, que había sido bloqueado previamente al ciclo estral por medio de estilboestrol, se encontró que PGE₁ contraía este órgano de una manera intensa y regular a una dosis de 0,3 x 10⁻⁵ g/ml, mientras que es necesario introducir en el baño una dosis 200 veces mayor, es decir 0,6 x 10⁻³ g/ml de DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ con el fin de obtener un espasmo equivalente. Por el contrario, El Compuesto es totalmente inactivo a una dosis de 10⁻³ g/ml como agentes espasmogénicos.

10 II. Actividad broncodilatadora sobre el cobayo

Para esta finalidad se utiliza la técnica desarrollada por KONZETT & ROSSLER (Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1940, 195, 71-74), siendo acetilcolina el agente promotor del espasmo.

15 Los resultados obtenidos con El Compuesto en comparación con PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁, se ofrecen en la siguiente Tabla.

Los porcentajes de reducción del broncoespasmo se calculan en tiempos diferentes después de la administración intravenosa de 10 µg/kg del compuesto bajo estudio.

T A B L A

Compuesto	% de reducción del broncoespasmo después de:
	<u>5 minutos</u>
El Compuesto	54
DL-8-aza-11-deoxi-PGE ₁	43
PGE ₁	37

TABLA (Continuación)

Compuesto	% de reducción del broncoespasmo después de:
	<u>10 minutos</u>
El Compuesto	21
DL-8-aza-11-deoxi-PGE ₁	28
PGE ₁	6
	<u>15 minutos</u>
El Compuesto	6
DL-8-aza-11-deoxi-PGE ₁	0
PGE ₁	0

5

10

15

Estos resultados demuestran que los compuestos son más activos que PGE₁ y generalmente más activos que DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

20

En adición, y juzgando los resultados farmacológicos globales, parece ser que la acción broncodilatadora de los compuestos de la invención es más específica que la de PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

25

Igualmente, se observará que los compuestos son todavía activos como agentes broncodilatadores después de que PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ han cesado de ejercer su efecto.

30

Las composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen compuestos según la invención pueden prepararse en cualquier forma que sea adecuada para su administración en terapia humana y veterinaria. Para facilitar la administración, la composición se preparará normalmente en una forma de unidad de dosificación adecuada al modo deseado de administración,

5 por ejemplo, una tableta comprimida para administración per-
lingual, una píldora, un polvo, una cápsula, un jarabe para
administración oral, una suspensión para administración oral
o aerosol, un supositorio para administración rectal, una cre-
ma o unguento para aplicación local o una solución o suspen-
sión estéril para administración parenteral.

10 Las composiciones terapéuticas se prepararán de acuer-
do con las técnicas conocidas asociando al menos un compuesto
de la invención con un diluyente o excipiente adecuado y, si
se requiere, conformando la mezcla resultante en la forma de
unidad de dosificación deseada. Ejemplos de diluyentes y exci-
pientes adecuados son agua destilada, etanol, talco, estearato
de magnesio, almidón y manteca de cacao.

15 La gama de sustancia activa utilizada puede ser, por
ejemplo, de 0,5 a 3.000 μ g diariamente en 1 a 60 inhalaciones
de aerosol para asma u otras afecciones del sistema respirato-
rio.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
los compuestos de la invención.

20 En estos ejemplos, los resultados analíticos obteni-
dos del espectro de resonancia magnética nuclear (N.M.R.) com-
prende las siguientes abreviaturas, que indican:

25 o desplazamiento químico indica la diferencia entre
las fuerzas de campo en las cuales se obtienen señales
para los núcleos del mismo tipo, tal como el protón,
pero situados en un ambiente molecular diferente;

ppm; representa partes por millón;

$CDCl_3$, representa cloroformo conteniendo deuterio, utilizado
como referencia y como disolvente.

30 En adición, los valores Rf indicados en los siguien-

tes ejemplos fueron determinados por cromatografía de capa fina utilizando una mezcla 20/80 de acetona/cloruro de metileno como disolvente.

EJEMPLO 1

5 Preparación de DL-W-carboetoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-3'-metil-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona ó éster etílico de DL-8-aza-11-deoxi-15-metil-PGE

Se prepara en primer lugar una solución de yoduro de metil-magnesio a partir de 0,213 g (0,0015 moles) de yoduro de metilo, 10 ml de éter etílico anhidro y 0,036 g (unos 0,0015 moles) de virutas de magnesio. Esta mezcla se enfría a 0°C y se añaden entonces 0,365 g (0,001 moles) de DL-W-carboetoxi-1-hexil-5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-2-pirrolidinona disuelta en 10 ml de éter etílico anhidro. El medio de reacción se agita a 0°C durante 4 horas y a continuación se añaden 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extracta luego por medio de 50 ml de éter.

La fase orgánica se seca y se concentra bajo vacío.

20 De este modo, se obtienen 0,500 g de éster etílico de DL-8-aza-11-deoxi-15-metil-PGE₁ en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 78 %

Rf = 0,62 y 0,66

25 Espectro I.R. (CHCl₃) : OH a 3440 cm⁻¹

CO (éster a 1730 cm⁻¹

CO (amida) a 1680 cm⁻¹

CH = CH a 1635 cm⁻¹

Espectro N.M.R. (CDCl₃) : δ = 0,9 ppm (CH₃)

30 = 1,25 ppm (CH₃ en la posición 15)

- = 1,3 ppm (CH₃ éster)
- = 2,7 ppm (OH)
- = 4,1 ppm (CH₂ éster)
- = 6 a 7 ppm ($\begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{C}=\text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{H} \end{array}$)

5 EJEMPLO 2

Preparación de DL-*W*-carboetoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-3'-etil-
-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona ó éster etílico de DL-8-aza-
-11-deoxi-15-etil-PGE₁

10 Una solución de 0,163 g (0,0015 moles) de bromuro de etilo y 0,036 g (0,0015 moles) de virutas de magnesio en 10 ml de éter anhidro, se enfría a -100°C y se trata, a esta temperatura, durante 4 horas, por 0,365 g de DL-*W*-carboetoxi-1-hexil-
15 -5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona disuelta en 10 ml de éter seco. A este medio de reacción, se añaden 5 ml de una solución saturada de cloruro amónico. La mezcla se deja reposar durante 30 minutos y se extracta entonces con éter. La fase orgánica se lava con 50 ml de agua y se seca y concentra a continuación.

20 De este modo, se obtiene el éster etílico de DL-8-aza-11-deoxi-15-etil-PGE₁ en un rendimiento del 64 %.

R_f : 0,20 y 0,41

Espectro I.R. (CHCl₃) : OH a 3440 cm⁻¹

CO (éster) a 1720 cm⁻¹

CO (amida) a 1675 cm⁻¹

25 Espectro R.M.N. (CDCl₃) : δ = 0,9 ppm (CH₃ en la posición 15 y
CH₃ en la posición 20)
= 4,15 ppm (CH₂-O-C^H)
= 5,6 ppm (CH=CH)

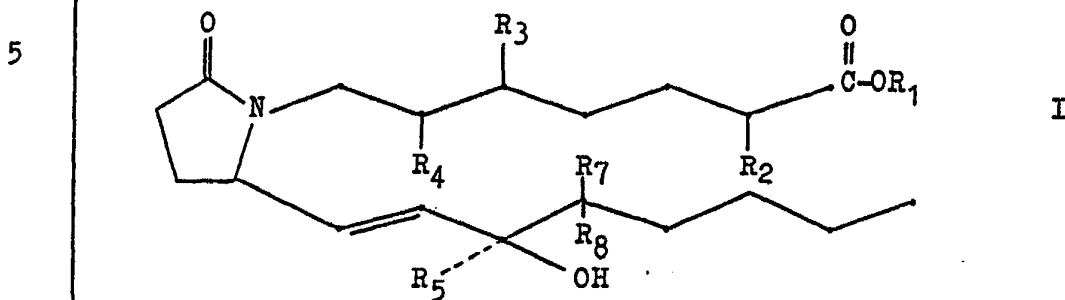
30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-

se constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de prostaglandinas, de fórmula general:

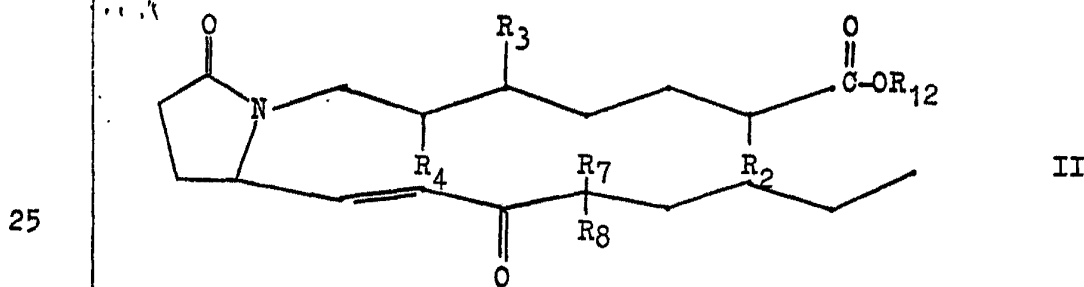


10

en la que R_1 y R_5 representan cada uno metilo o etilo, R_2 , R_3 y R_4 , que son iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o metilo, y R_7 y R_8 , cuando son diferentes, representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, o R_7 y R_8 , cuando son iguales, representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que cuando R_5 representa metilo y R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 representan todos ellos hidrógeno, entonces R_1 es etilo; caracterizado por

15

20 que un derivado de pirrolidinona de fórmula general:



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 se definen como en la fórmula I, se reduce en un éter anhidro a una temperatura entre -15°C y 0°C con el bromuro o yoduro de metil magnesio, para obtener el derivado en el cual R_5 es metilo, ó a una temperatura entre

30

-15°C y -5°C, con el bromuro o yoduro de etil magnesio, para obtener el derivado en el cual R₅ es etilo; hidrolizándose a continuación el complejo resultante para proporcionar el derivado de prostaglandina requerido.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ y R₅ son cada uno metilo o etilo; R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno o metilo; y R₇ y R₈, cuando son diferentes, son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono; o R₇ y R₈, cuando son iguales, son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que al menos uno de los grupos R₂, R₃ y R₄ sea metilo.

10
15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ y R₅ son cada uno metilo o etilo; R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno o metilo y R₇ y R₈, cuando son iguales, son cada uno hidrógeno o metilo, con la condición de que cuando R₅ sea metilo y R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ sean todos hidrógeno, entonces R₁ es etilo.

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éter anhídrico es éter etílico.

25 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con una solución acuosa saturada de cloruro amónico.

30 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento de la pirrolidinona se efectúa con el bromuro o yoduro de metil magnesio a 0°C.

 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento de la pirrolidinona se efectúa con el bromuro o yoduro de etil magnesio a -5°C.

 8ª.- Procedimiento para preparar derivados de prosta

glandinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid ²⁰ 20 FEB. 1978

LABAZ

J. M. GOMEZ AGUDO Y PONSU
por el Firmador J. Suarez Diaz

