



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	482.357	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		10-7-1979	

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

PATENTE DE INVENCION

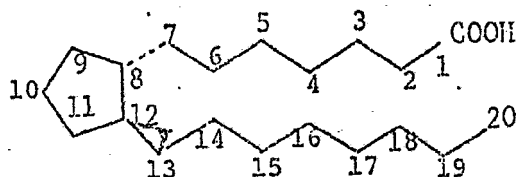
30	31	32	33
PRIORIDADES: NUMERO	FECHA	PAIS	
29403/78	11-7-1978	Gran Bretaña	
47	51	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
FECHA DE PUBLICACION	CLASIFICACION INTERNACIONAL		
	C02B 1/7200 / A61K 31/045		
54 TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS PROSTANOIDES"			
71 SOLICITANTE (S)			
GLAXO GROUP LIMITED		(42.130-816)	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
Clarges House, 6-12 Clarges Street, Londres W1Y 8DH, Inglaterra			
72 INVENTOR (ES)			
Eric William Collington, Harry Finch, Roger Frank Newton y Christopher John Wallis			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
DON ALBERTO DE ELIZABURU MARQUEZ		(P.-72.358)	

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a compuestos prostanoides.

Las prostaglandinas son una clase de derivados de ciclopentano presentes en la naturaleza que son biológicamente activos en muchos sistemas fisiológicos, y ellos y las sustancias que antagonizan sus efectos tienen, por tanto, considerable interés en medicina tanto humana como veterinaria.

Las prostaglandinas se pueden considerar, en general, como derivados formales del ácido prostanoico, que tiene la estructura:



La cadena secundaria en posición 8 se denomina a veces cadena secundaria en α , y la cadena secundaria en posición 12 cadena secundaria en β .

En las prostaglandinas naturales, el anillo de ciclopentano lleva sustituyentes oxo y/o hidroxilo, y también puede tener un doble enlace, por ejemplo en posición 10,11. Según la pauta de sustitución en el anillo, las prostaglandinas se definen como de la serie A, E, F, etc (véase, por ejemplo, "Prostaglandin Synthesis" (Síntesis de prostaglandinas), J.S. Bindra y R. Bindra, Academic Press Inc (Nueva York), 1977). Las dos cadenas secundarias también pueden ser insaturadas, por ejemplo en las posiciones 5,6 o 13,14, y la cadena secundaria en β lleva frecuentemente un grupo hidroxilo en posición 15.

Entre las propiedades características de las prostaglandinas naturales se incluyen, por ejemplo, disminuir o aumentar la presión de la sangre, estimular o relajar - músculos lisos, aumentar el flujo de sangre, inhibir la lipólisis, inhibir la secreción de jugos gástricos, inhibir la agregación de plaquetas de la sangre y la formación de trombos, estimular la proliferación y queratinización de la epidermis, inducir luteolisis en ciertos mamíferos hembra, e inducir la parturición en mamíferos. Se ha sugerido el uso de las prostaglandinas en una variedad de maneras, debido a estas propiedades.

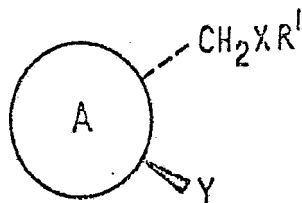
En vista de la actividad hallada en las prostaglandinas naturales, se han dirigido considerables esfuerzos hacia la preparación de análogos sintéticos. Se han descrito muchos de tales compuestos, y en general se ha señalado que esos compuestos poseen actividad dentro del mismo espectro que los compuestos naturales. Sin embargo, los compuestos sintéticos pueden tener selectividad aumentada de acción, mayor duración de la actividad, o diferente potencia, y en algunos casos pueden antagonizar la actividad de las prostaglandinas naturales.

En la mayoría de los prostanoídes sintéticos anteriormente señalados, las cadenas secundarias han estado unidas al anillo de ciclopentano a través de átomos de carbono, como en la estructura de la prostaglandina natural. Los presentes autores han hallado ahora una clase nueva de compuestos prostanoídes en los que la cadena secundaria en α tiene una estructura igual que o similar a la de los compuestos naturales, mientras que la cadena secundaria en β está unida al anillo a través de un átomo de nitrógeno.

La cadena secundaria en β de los presentes compuestos se puede considerar como el residuo de amoniaco o una amina primaria o secundaria. Los compuestos de esta clase han mostrado actividad prostanoide en los ensayos de los presentes autores, y en particular inhiben la agregación de plaquetas de la sangre y tienen acción broncodilatadora.

La presente invención proporciona prostanoides de fórmula general (1):

10



(1)

15

donde

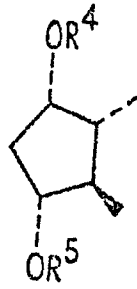
A representa:

20

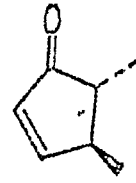
25

30

5

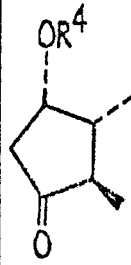


(a)

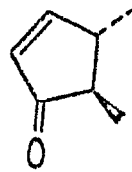


(b)

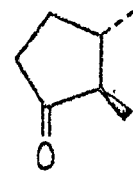
10



(c)

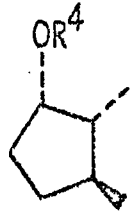


(d)

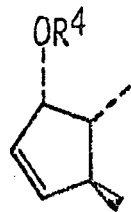


(e)

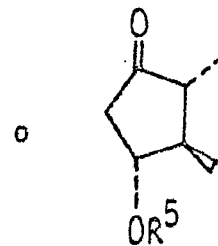
15



(f)



(g)



(h)

20

X es cis o trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-(\text{CH}_2)_2-$;

25 R^1 es alcoholo C_{1-7} rectilíneo o ramificado que lleva como sustituyente terminal $-\text{COOR}^{10}$, donde R^{10} es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-6} o aralcoholo C_{7-10} ;

30 Y representa (i) $-\text{NR}^2\text{R}^3$, donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno, aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-7} o aralcoholo C_{1-10} , estando ambos alcoholos opcionalmente sustituí-

dos con uno o más sustituyentes $-OR^7$ (donde R^7 es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-7} , arilo o aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-4}) o $-NR^8R^9$ (donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alcoholo C_{1-4} , o donde $-NR^8R^9$ es un grupo amina heterocíclico saturado según se define más adelante para Y); estando cualquier grupo arilo de R^2 o R^3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoholo C_{1-4} o trifluorometilo; siempre con la condición de que el número total de átomos de carbono del grupo $-NR^2R^3$ no exceda de 15;

o (ii) un grupo amina heterocíclico saturado que tiene 5-8 miembros de anillo y (a) contiene opcionalmente en el anillo $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{14}-$ (donde R^{14} es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-7} o aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-4}), $>C(OH)R^6$ (donde R^6 es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-7} , fenilo, o aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-4}); y/o (b) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoholo C_{1-4} ;

R^4 es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-6} (opcionalmente interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno), alquenoilo C_{3-6} , alcanóilo C_{2-4} , aralcanóilo que tiene una porción alcanóilo C_{2-4} , arilo o aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-3} (estando la porción arilo opcionalmente sustituida con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoholo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , hidroxialcoholo C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, fenilo, ariloxilo, cicloalcoholo C_{5-7} , aralcoxilo, dimetilaminometilo, carboxamido ($-CONH$), ticcboxamido ($-CSNH_2$), alcanóilo C_{1-4} o $-NR^8R^9$ según se ha definido antes);

30

R^5 es como se ha definido antes para R^4 , exclu-

yendo arilo y con la salvedad de que R^5 no es hidrógeno cuando A es el grupo (h);

5 y sus sales fisiológicamente aceptables; siempre que cuando A es el grupo (a) en el que tanto R^4 como R^5 son átomos de hidrógeno e Y es el grupo $-NR^2R^3$ en el que R^2 es un átomo de hidrógeno o alcoholo C_{1-4} , R^3 no sea un grupo alcoholo que solo esté sustituido con un grupo hidróxilo.

10 En las presentes fórmulas estructurales, una línea de trazos conectada a un sustituyente de anillo significa que, con el anillo sustancialmente en el plano de la página, el sustituyente se encuentra por debajo del plano del anillo; una cuña \blacktriangleleft conectada a un sustituyente de anillo significa que el sustituyente al que está unida se encuentra por encima del plano del anillo. Una línea ondulada \sim conectada a un sustituyente de anillo significa que el sustituyente al que está unida se encuentra encima y/o debajo del plano del anillo. Se ha de entender que tales fórmulas representan cualquiera de o ambos isómeros ópticos de cada uno de los compuestos en cuestión, así como mezclas de los isómeros, incluyendo racematos, aunque la estructura precisa, según se expone, solo se refiera a un isómero óptico.

25 Generalmente, el anillo de ciclopentano tiene de preferencia la pauta de sustitución/insaturación (a), (c) o (g) que se han mostrado antes. Los compuestos que tienen el tipo de anillo (c) son particularmente importantes.

30 En el grupo $-CH_2XR^1$, el grupo alcoholo R^1 contiene preferiblemente 3 átomos de carbono en cadena rectilínea. Son ejemplos de grupos R^{10} adecuados al alcoholo -

C_{1-3} y bencilo. R^{10} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o metilo. R^1 es preferiblemente $-(CH_2)_3COOCH_3$ o $-(CH_2)_3COOH$.

5 Cuando R^1 está sustituido terminalmente con $-COOH$, los compuestos son capaces de formar sal con bases, siendo ejemplos de sales adecuadas las sales de metal alcalino (p.ej. sodio y potasio), amonio, y amonio sustituido (p.ej. trometamina o dimetilaminoetanol).

10 X es preferiblemente un grupo $-CH_2CH_2-$ o un grupo cis $-CH=CH-$.

15 Cuando uno de R^2 y R^3 es alcoholilo o alcoholilo sustituido, el grupo alcoholilo contiene preferiblemente no más de 7 (p.ej. 2-7) átomos de carbono y preferiblemente tiene cadena rectilínea. Son ejemplos de tales grupos n -hexilo y n -heptilo. En tales compuestos, el otro grupo de R^2 o R^3 es preferiblemente hidrógeno o metilo. Cuando R^2 o R^3 es un grupo aralcoholilo, puede ser, por ejemplo, bencilo, fenetilo o fenpentilo.

20 En los sustituyentes opcionales $-OR^7$ de R^2 o R^3 , los ejemplos de R^7 son un átomo de hidrógeno, metilo, n -butilo, fenilo, bencilo y fenetilo. El sustituyente opcional amino $-NR^8R^9$ puede ser, por ejemplo, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NHEt$, $-NMe_2$ o $-NEt_2$. Estos sustituyentes opcionales pueden ser llevados, por ejemplo, en la posición β , como en los grupos β -hidroxialcoholilo. Pueden estar presentes dos grupos $-OR^7$, particularmente en un grupo alcoholilo R^2 o R^3 ; por ejemplo, puede haber un grupo hidroxilo en la posición β y un segundo grupo $-OR^7$ en la posición terminal.

30 Los propios grupos arilo (p.ej. fenilo) de R^2 y R^3 pueden estar sustituidos, p.ej. con alcoholilo C_{1-4} o

trifluorometilo.

5 Sin embargo, se prefieren los compuestos en los que Y es un grupo amino heterocíclico saturado. El grupo puede tener, por ejemplo, un anillo de 5, 6 o 7 miembros, p.ej. pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, - tiamorfolino, 1-dioxotiamorfolino, homomorfolino y hexame- tilénimino.

10 Son ejemplos de los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en un segundo átomo de nitrógeno del anillo el metilo, etilo y bencilo. Los átomos de carbono de los anillos heterocíclicos pueden estar sustituidos, por ejemplo, con metilo o etilo. El grupo - - >C(OH)R^6 puede estar presente, por ejemplo, en un anillo de piperidino, y cuando R^6 es distinto de hidrógeno puede ser, por ejemplo, metilo, etilo o butilo.

15 Los compuestos en los que Y es un grupo morfolino se prefieren, estando el grupo sin sustituir o sustituido, p.ej. con metilo en la posición 2 y/o 6.

20 El grupo amino de la cadena secundaria en β permite que los compuestos formen sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, p.ej. clorhidratos, sulfatos, acetatos, maleatos y succinatos.

25 R^4 puede ser, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-6} (p.ej. metilo, isopropilo o pentilo), alquenilo C_{3-6} (p.ej. alilo), alcoholo que tiene hasta 6 átomos de carbono interrumpidos con uno o dos átomos de oxígeno (p.ej. metoximetilo o metoxietoximetilo), alcanóilo C_{2-4} (p.ej. acetilo), arilo (p.ej. fenilo) o preferiblemente aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-3} . La porción alcoholo puede llevar uno o más grupos arilo, y

30

080879

el grupo arilo puede ser mono- o bicíclico (p.ej. fenilo). Son ejemplos de grupos aralcoholo el bencilo, fenetilo, α -metilbencilo y benzhidrilo. Las porciones arilo de los grupos aralcoholo pueden estar sustituidas, preferiblemente con halo, alcoholo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , trifluorometilo, ciano, fenilo, cicloalcoholo C_{5-7} , amino, dialcoholamino, $-CONH_2$, $-CSNH_2$, dimetilaminometilo o formilo. Son ejemplos específicos de estos sustituyentes opcionales el cloro, bromo, metilo, metoxilo, butiloxilo, ciclohexilo, amino, dialcoholamino y formilo. Se prefieren particularmente los grupos bencilo sustituido, estando el sustituyente, por ejemplo, en la posición para.

Un grupo particularmente importante de compuestos es aquel en el que A es el grupo (c), X es cis $-CH=CH-$ o $-CH_2CH_2-$, R^1 es $-(CH_2)_3COOCH_3$ o $-(CH_2)_3COOH$, Y es un grupo amino heterocíclico (particularmente morfolino) y R^4 es alcoholo, alcoholo interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno, o aralcoholo sustituido o no sustituido.

Los compuestos que son particularmente preferidos, a causa de la actividad selectiva que han mostrado en los ensayos, son aquellos en los que A es el grupo (c), X es cis $-CH=CH-$, R^1 es $-(CH_2)_3COOCH_3$, Y es morfolino y R^4 es 4-fenilbencilo, 4-dimetilaminobencilo, 4-ciclohexilbencilo, 4-amino-bencilo o 4-t-butilbencilo; y aquellos en los que A es el grupo (c), X es cis $-CH=CH-$, R^1 es $-(CH_2)_3COOH$, Y es morfolino y R^4 es 4-fenilbencilo o 4-ciclohexilbencilo; y aquellos en los que A es el grupo (c), X es $-(CH_2)_2-$, Y es morfolino, R^4 es 4-fenilbencilo y R^1 es $-(CH_2)_3COOCH_3$ o $-(CH_2)_3COOH$. Estos son los productos de los siguientes Ejemplos 143, 144, 147, 175, 176, 177, 179, 199 y 208.

Como se ha indicado antes, los ensayos han mostrado que los compuestos de fórmula (1) inhiben la agregación de plaquetas de la sangre y/o tienen actividad broncodilatadora. El ensayo de la broncodilatación potencial es como ha sido descrito por K.M. Lulich y otros en -
5 British Journal of Pharmacology 58, 71-79 (1976), excepto en que se usa pulmón de cobaya en vez de pulmón de gato. El ensayo de la inhibición de la agregación de plaquetas es como ha sido descrito por G.V. Born en Nature 194,
10 927-929 (1962) excepto en que se usa colágeno en vez de ADP como agente pro-agregación.

Así, los compuestos tienen interés en el tratamiento del asma y como agentes antitrombóticos. Se pueden formular para uso de manera usual, con uno o más vehículos farmacéuticos.
15

Para administración oral, la composición farmacéutica puede adoptar la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, jarabes o suspensiones, preparadas por medios usuales con excipientes aceptables.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyecciones de bolos o infusión continua. Las formulaciones para inyecciones se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples, con adición de un conservador. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, para reconstitución antes del
20
25
30

uso con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril exenta de pirógenos.

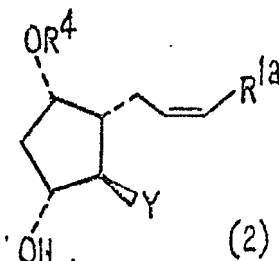
5 Para administración por inhalación, los compuestos se suministran convenientemente en forma de presentación de pulverización en aerosol, en envases a presión o un nebulizador, o como un cartucho del que se puede inhalar la composición en polvo con ayuda de un dispositivo adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una
10 válvula para suministrar una cantidad medida.

Para uso en agentes antitrombóticos, los compuestos se administran de preferencia oralmente, por ejemplo en cantidades de 0,1 a 10 mg/kg de peso del cuerpo, 1 a 4 veces al día. Para uso en el tratamiento del asma, los compuestos también se pueden administrar oralmente en cantidades de 0,1 a 10 mg/kg de peso del cuerpo, 1 a 4 veces al día; sin embargo, de preferencia, se administran por inhalación en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores, en dosis que varían de 0,3 a 30 mg, 1 a 4 veces al
15 día. Los compuestos se pueden usar en combinación con otros agentes antiasmáticos. Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá siempre de lo acuoso y del estado del paciente.

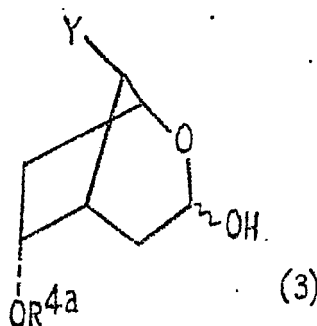
25 Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar por selección y adaptación de métodos conocidos en la química de prostanoïdes (véase, por ejemplo, "Prostaglandin Synthesis" (Síntesis de prostaglandinas), J.S. Bindra y R. Bindra, Academic Press Inc. (Nueva York), 1977), o por métodos análogos. Los siguientes métodos (a) a (d) son particularmente importantes para formar ciertos prostanoïdes
30

de la clase deseada, y estos productos primarios (fórmulas 2, 8, 12 y 17 siguientes) se pueden convertir luego en otros miembros de la clase, por técnicas usuales.

(a) Así, por ejemplo, un método para preparar compuestos de fórmula (2):



(donde R^{1a} es como se ha definido antes para R^1 cuando R^1 lleva un grupo $-COOH$ terminal, e Y y R^4 son como se han definido antes) es haciendo reaccionar lactoles de fórmula (3), o sus aldehidos isómeros:



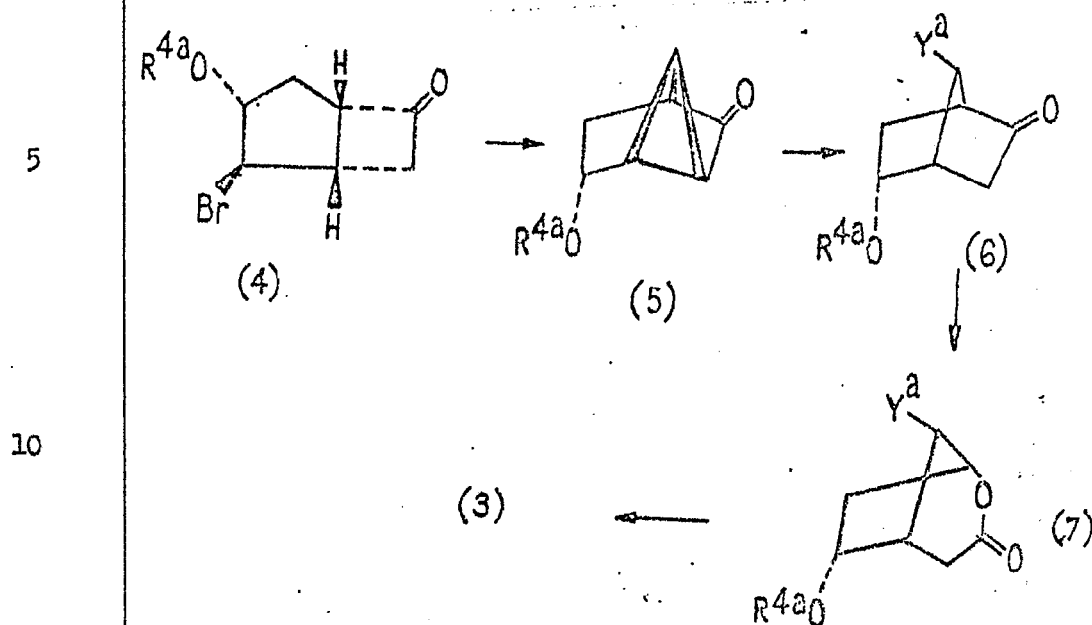
(donde Y es como se ha definido antes y $-OR^{4a}$ es como se ha definido antes para $-OR^4$, o es un grupo hidroxilo protegido) con reactivos de Wittig apropiados, p.ej. un fosforano de fórmula $R_3^{11}P=CHR^{1a}$ o una sal del mismo (donde R^{1a} es como se ha definido antes y R^{11} es alcoholo C_{1-6} o arilo, p.ej. arilo monocíclico, tal como fenilo), seguido, cuando R^4 es hidrógeno, por eliminación del grupo protector $-R^{4a}$. Entre los disolventes de reacción adecuados se

incluyen hidrocarburos (p.ej. benceno y tolueno), éteres (p.ej. tetrahidrofurano), sulfóxidos de dialcoholo (p.ej. sulfóxido de dimetilo), alcoholes e hidrocarburos halogenados. La reacción se puede efectuar a cualquier temperatura adecuada hasta 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

La reacción es particularmente adecuada para la preparación de compuestos en los que R¹ está sustituido terminalmente con -COOH (en forma de sal). Si se requieren compuestos en los que OR⁴ represente un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo debe estar preferiblemente en estado protegido antes de la reacción. Cualquier grupo hidroxilo de Y también debe estar preferiblemente en estado protegido antes de esta reacción. Más adelante se describen grupos adecuados protectores de hidroxilo. Cualquier grupo -NH₂ presente también debe estar protegido, p.ej. con t-butoxicarbonilo.

Esta reacción, como se apreciará, es la última etapa de una secuencia de etapas múltiples relacionada con la descrita en la memoria descriptiva de la patente belga 848992 para la introducción de cadenas secundarias en β unidas a carbono, y los compuestos intermedios requeridos se pueden preparar por los métodos allí descritos, modificados como sea necesario para la introducción de la cadena secundaria en β unida a nitrógeno.

Los compuestos intermedios de fórmula (3) se pueden preparar, así, por la siguiente secuencia (donde Y² es como se ha definido antes para Y, distinto de -NH₂):



Se debe observar que los compuestos intermedios tricíclicos de fórmula (5) no se aíslan usualmente; las norbornanonas de fórmula (6) se pueden obtener directamente tratando los compuestos de fórmula (4) con aminas Y^aH en presencia de una base no nucleófila (p.ej. t-butóxido potásico, hidruro sódico o sodio metal). También se debe observar que la diferencia significativa en el método, en comparación con el de la memoria descriptiva belga 848992, estriba en el uso de las aminas Y^aH para introducir los grupos Y^a ; estas reemplazan a los reactivos organometálicos usados en el método de la memoria descriptiva belga para introducir cadenas secundarias en β unidas a través de un átomo de carbono. En algunas circunstancias (cuando Y^aH es suficientemente básico) no se necesita añadir base

adicional en la primera etapa, pero en otros sentidos la secuencia que conduce a los lactoles de fórmula (3) se puede efectuar como se describe en la memoria descriptiva belga. Así, la oxidación de Baeyer-Villiger de las norbornonas de fórmula (6) a lactonas de fórmula (7) se puede efectuar, por ejemplo, con ácido peracético a baja temperatura, usando ácido acético acuoso o CH_2Cl_2 como disolvente; y las lactonas de fórmula (7) se pueden reducir dando los epímeros mixtos de lactoles de fórmula (3), con hidruro de diisobutilaluminio en un hidrocarburo disolvente, a baja temperatura, p.ej. aproximadamente -70°C .

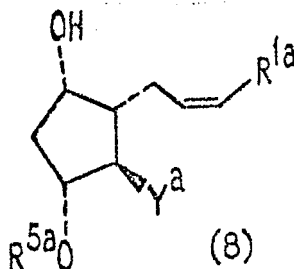
Cuando se desee aislar un compuesto intermedio de fórmula (5), se puede formar (como se describe en la memoria descriptiva belga) tratando una cetona de fórmula (4) con una base no nucleófila. Luego se puede preparar un compuesto de fórmula (6) en una etapa separada, por tratamiento de un compuesto de fórmula (5) con una amina $\text{Y}^{\text{a}}\text{H}$ en presencia o ausencia de la base. En las circunstancias en que Y^{a} contenga un sustituyente hidroxilo opcional, este se debe proteger preferiblemente en la preparación de compuestos de fórmula (6).

Los compuestos de fórmula (4), particularmente cuando R^4 es aralcohilo, también se pueden preparar tratando el compuesto de fórmula (4) en el que R^4 es hidrógeno, con un compuesto R^4OH , en presencia de un catalizador ácido.

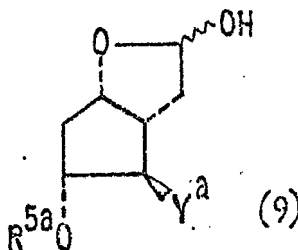
Los compuestos de fórmula (2) en los que Y es $-\text{NH}_2$ se pueden preparar como sigue. Un compuesto de fórmula (4) se trata primero con una ftalimida, dando un compuesto de fórmula (6) en la que Y^{a} es ftalimido. Tras la

oxidación de Baeyer-Villiger, el tratamiento con hidrazina da un compuesto de fórmula (7) en la que Y^a es $-NH_2$. Luego se protege el grupo amino (p.ej. como (t-but)OCONH-) y después se reduce el compuesto, dando un lactol (3) y su aldehído isómero. La protección del grupo hidroxilo libre de este último (p.ej. como éter tetrahidropiránílico) permite efectuar la reacción de Wittig. Luego se eliminan los grupos protectores de hidroxilo y amino, por hidrólisis ácida, p.ej. con ácido trifluoroacético. Esta secuencia de reacción es particularmente adecuada para compuestos en los que R^4 es aralcoholo.

(b) Un método alternativo para formar la estructura general de prostanoide de los compuestos de fórmula (1) tiene como su última etapa la preparación de compuestos de fórmula (8):

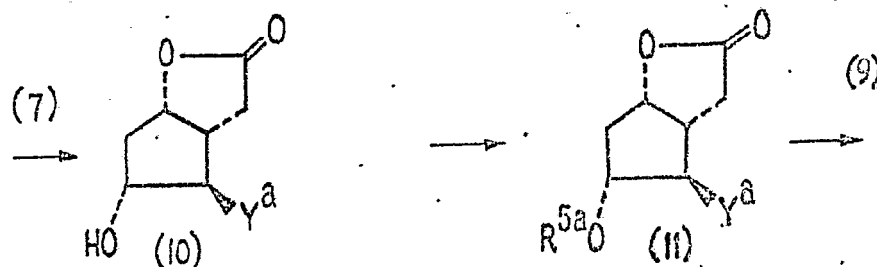


(donde R^{1a} , R^5 e Y^a son como se han definido antes), por reacción de compuestos de fórmula (9):



(donde Y^a es como se ha definido antes, y $-OR^{5a}$ es como se ha definido antes para $-OR^5$, o es un grupo hidroxilo protegido) con reactivos de Wittig apropiados; de la misma manera antes descrita para la preparación de los compuestos de fórmula (2), seguido, cuando R^5 es hidrógeno, por eliminación del grupo protector $-R^{5a}$. Cualquier grupo hidroxilo de R^{1a} o Y^a debe estar preferiblemente en estado protegido, antes de la reacción de Wittig. De nuevo, los grupos protectores adecuados son como se describen más adelante.

Los compuestos intermedios de fórmula (9) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (7), como se muestra en la siguiente secuencia:



En los compuestos de fórmula (7) usados en esta secuencia de reacción, el grupo R^{4a} debe ser capaz de eliminación fácil y selectiva, y, así, generalmente $R^{4a}O$ es un grupo hidroxilo protegido, p.ej. un grupo tetrahidropirraniloxilo o un grupo aciloxilo carboxílico, tri(hidrocarbilo)sililoxilo o arilmetoxilo, tal como se describe más adelante en general con referencia a los grupos hidroxilo protegidos. R^{4a} es preferiblemente un grupo tetrahidropirranilo, acetilo o bencilo. La formación de los compuestos de fórmula (10) puede tener lugar espontáneamente al eliminar el grupo R^{4a} , p.ej. por los métodos descritos más adelante. Sin embargo, no siempre tiene lugar espontánea-

mente la redistribución del compuesto desprotegido de fórmula (7), y en esos casos la etapa de eliminación del grupo R^{4a} puede estar seguida por tratamiento con base (p.ej. hidróxido sódico diluido) y luego ácido (p.ej. ácido clorhídrico diluido).

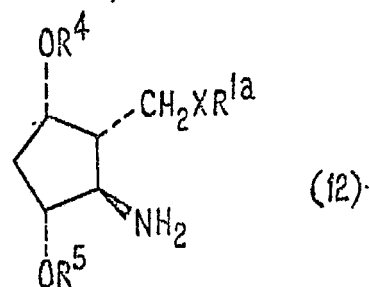
5

El grupo hidroxilo de las lactonas de fórmula (10) se puede proteger luego (p.ej. como el éter tetrahidropirán-2-ílico), dando lactonas de fórmula (11) que luego se reducen para dar lactoles de fórmula (9), p.ej. con hidruro de diisobutilaluminio, de la misma manera antes descrita para la reducción de la fórmula (7).

10

(c) Los compuestos de fórmula (12):

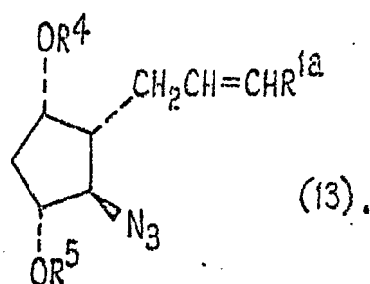
15



(donde R^{1a} , R^4 , R^5 y X son como se han definido antes) se pueden preparar alternativamente reduciendo compuestos de fórmula (13):

20

25

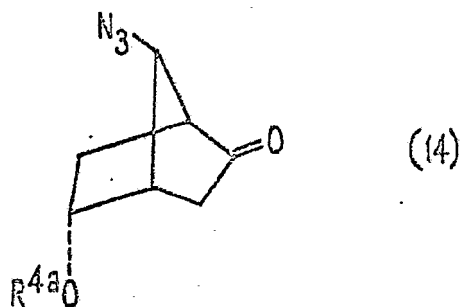


30

080879

Los compuestos de fórmula (12) en los que X es $-(\text{CH}_2)_2-$ se pueden preparar por hidrogenación catalítica de los materiales de partida, de fórmula (13), usando, por ejemplo, platino o paladio sobre carbono como catalizador. Sin embargo, cuando se requieren compuestos de fórmula (12) en los que X es $-\text{CH}=\text{CH}-$, se deben usar con los compuestos de fórmula (13) métodos de reducción selectiva específicos para la función azida. Son ejemplos de reactivos adecuados el cinc y dihidrogenofosfato sódico en un disolvente adecuado (p.ej. tetrahidrofurano); cinc y metanol/ácido sulfúrico; o trifenilfosfina seguida por metanol/ácido sulfúrico.

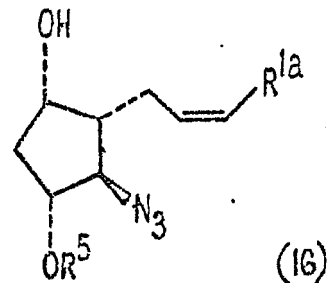
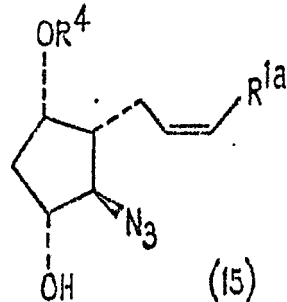
Los materiales de partida de fórmula (13) se pueden preparar de la misma manera descrita en general antes para la preparación de compuestos de fórmulas (2) y (8), salvo en que se usa ión azida en la preparación de compuestos de fórmula (6), en vez de reactivos $\text{Y}^{\text{a}}\text{H}$. Así, los intermedios de norbornanona de esta secuencia tienen la fórmula (14):



y se pueden preparar haciendo reaccionar cetonas de fórmula (5) con azidas (p.ej. una azida de metal alcalino, tal como NaN_3), por ejemplo en un medio de reacción en dos fases (p.ej. agua y un hidrocarburo halogenado, p.ej. CH_2Cl_2), en presencia de una base, p.ej. hidróxido sódico. Se usa

ventajosamente un catalizador de transferencia de fase (p.ej. cloruro de benciltriethylamonio). Los compuestos de fórmula (14) se pueden convertir luego en intermedios de fórmulas (15) o (16):

5



10

por los métodos antes descritos para las reacciones (1) y (2).

15

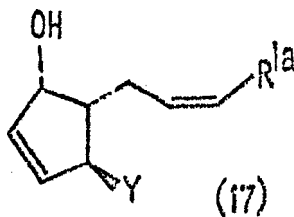
Los compuestos de fórmulas (15) y (16) se pueden reducir directamente a compuestos de fórmula (12). Los grupos hidroxilo, el grupo R^{1a} o la configuración de X se pueden modificar, o se puede introducir un doble enlace en el anillo, tras la formación del grupo amino. El grupo amino puede necesitar ser protegido en tales transformaciones.

20

Los grupos hidroxilo se pueden modificar también antes de la reducción de los compuestos de fórmula (13).

(d) También se pueden preparar compuestos de fórmula (17):

25

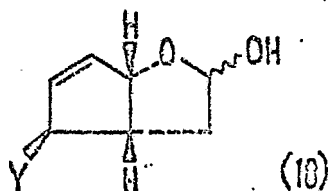


30

080879

(donde R^{1a} e Y son como se han definido antes), por tratamiento de compuestos de fórmula (18):

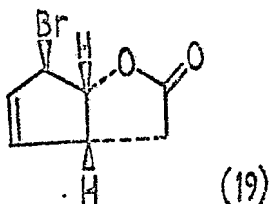
5



(18)

con reactivos de Wittig apropiados, de la misma manera - descrita antes para la preparación de compuestos de fórmulas (2) y (8). En este caso, los materiales de partida de fórmula (18) se pueden preparar tratando primero un compuesto de fórmula (19):

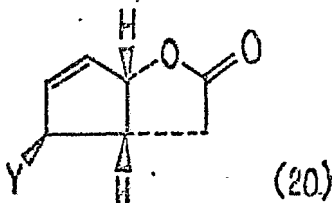
10



(19)

con aminas de fórmula YH (p.ej. a temperatura ambiente, en un disolvente adecuado, p.ej. acetonitrilo), formando compuestos de fórmula (20):

20



(20)

25

y reduciendo luego este último, por ejemplo como se ha descrito antes para la reducción de las lactonas de fórmula (7).

A continuación se describirán brevemente algunos métodos, que en general son usuales en la química de

30

prostanoides (véase, por ejemplo, "Prostaglandin Synthesis" (Síntesis de prostaglandinas), J.S. Bindra y R. Bindra, antes citado), para la modificación de prostanoïdes producidos por los anteriores métodos (a) - (d), o por otros métodos. Se apreciará que las siguientes reacciones requerirán frecuentemente el uso de (o se aplicarán usualmente a) materiales de partida que tienen grupos funcionales (p.ej. hidroxilo) protegidos. La protección y desprotección de los grupos se discute por separado más adelante, pero se ha de entender que, en los métodos siguientes, las referencias al uso de materiales de partida de estructura correspondiente al producto deseado están destinadas a incluir materiales de partida que tienen grupos funcionales protegidos. También se apreciará que algunas de las reacciones descritas más adelante pueden afectar a otros grupos del material de partida que se desean en el producto final; por tanto, se ha de tener cuidado, según la práctica usual, de efectuar las reacciones en etapas múltiples en una secuencia que no modifique grupos que han de ser retenidos en los productos finales.

(e) Los compuestos en los que R^1 está sustituido terminalmente con un grupo carboxilo esterificado se pueden preparar por esterificación del ácido carboxílico correspondiente. Se pueden usar técnicas de esterificación usuales, prefiriéndose la reacción con un diazoalcano. Los ésteres alcohólicos se pueden formar también por reacción con un alcohol apropiado en presencia de un ácido mineral, p.ej. ácido clorhídrico o sulfúrico. La esterificación (p.ej. con metanol) es a menudo útil para aislar compuestos en los que R^1 lleva un grupo $-COOH$ terminal, liberan-

do la subsiguiente desesterificación el ácido, si se desea. Además, un éster se puede convertir en otro, por ejemplo por tratamiento con el alcohol apropiado.

5 (f) Los compuestos en los que R^1 está sustituido terminalmente con un grupo $-COOH$ se pueden preparar saponificando un éster correspondiente, p.ej. usando KOH o $NaOH$ en metanol.

10 (g) Los compuestos en los que X es trans $-CH=CH-$ se pueden preparar isomerizando el correspondiente compuesto cis. La isomerización se puede efectuar, por ejemplo, por tratamiento con azobisisobutironitrilo y tiofenol, usando, por ejemplo, un hidrocarburo disolvente y cualquier temperatura adecuada, hasta la de reflujo. Cuando se desea un grupo oxo en el producto final, se debe introducir después

15 de esta reacción.

(h) Los compuestos en los que X es $-(CH_2)_2-$ se pueden preparar por hidrogenación catalítica de un compuesto correspondiente en el que X es $-CH=CH-$. Se pueden usar catalizadores usuales, preferiblemente paladio o platino sobre carbono, en un disolvente adecuado (p.ej. un alcohol tal

20 como metanol), p.ej. a temperatura ambiente.

(i) Los compuestos en los que R^4 o R^5 es alcohol, alqueno o aralcohol se pueden preparar por eterificación de un compuesto hidroxílico correspondiente, por ejemplo por reacción con un haluro apropiado, por ejemplo por

25 reacción a temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (p.ej. hidruro sódico) en un disolvente adecuado (p.ej. dimetilformamida).

30 (j) Los compuestos en los que R^4 o R^5 es alcanóilo o aralcanóilo se pueden preparar por esterificación de un

compuesto hidroxílico correspondiente, por ejemplo con el ácido o anhídrido apropiado, o haluro del mismo.

(k) Los compuestos en los que R^4 o R^5 es un átomo de hidrógeno se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes en los que el grupo $R^{4a}O-$ o $R^{5a}O-$ es un grupo hidroxilo protegido, por ejemplo por reducción o hidrólisis ácida o alcalina. La formación de compuestos hidroxílicos de esta manera se discute más completamente más adelante, en relación con la protección de grupos hidroxilo.

(l) Los compuestos que tienen un grupo β - u γ -oxo se pueden preparar oxidando el correspondiente compuesto hidroxílico, por ejemplo con un reactivo oxidante de Cr^{III} , p.ej. reactivo de Jones. También se pueden usar otros métodos usuales, por ejemplo usando sulfóxido de dimetilo y un reactivo electrófilo adecuado, tal como bromuro de acetilo, -cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o dicitclohexilcarbodiimida. Con este último reactivo, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de ácido trifluoroacético o su sal de piridinio.

Cualquier grupo hidroxilo libre presente debe estar protegido en esta reacción.

(m) Los compuestos en los que A es el grupo (d) o (b) se pueden preparar por eliminación de $R^{4a}OH$ o $R^{5a}OH$ de un compuesto correspondiente que posea la pauta (c) o (h) de sustitución de ciclopentanoido. La eliminación se puede efectuar en presencia de un ácido (p.ej. un ácido orgánico tal como ácido acético), a temperaturas de 20-60°C, o mediante un anhídrido de ácido en piridina, p.ej. a temperatura ambiente.

(n) Los compuestos en los que A es el grupo (e) o (f)

se pueden preparar por hidrogenación catalítica de un compuesto correspondiente en el que A es el grupo (d) o (g). Se pueden utilizar catalizadores usuales; particularmente platino o paladio sobre carbono.

- 5 (o) Los compuestos en los que Y es un grupo amino mono- o disustituído se pueden preparar modificando un compuesto amino primario o secundario correspondiente, con protección de los grupos hidroxilo cuando sea apropiado.

10 Estas reacciones se pueden efectuar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (1), donde, por ejemplo, Y representa NHR^3 , donde R^3 es como se ha definido antes, con compuestos de fórmula R^2X , donde R^2 es como se ha definido antes, distinto de hidrógeno, y donde X es un grupo fácilmente desplazable, tal como haluro (p.ej. yoduro) o
15 un grupo hidrocarbilsulfoniloxilo, p.ej. un grupo toluen-p-sulfoniloxilo. Las reacciones se pueden efectuar en disolventes (tal como acetonitrilo) en presencia de carbonato potásico.

20 Cuando se usa una amina primaria como material de partida (Y es -NH_2 en la fórmula (1)), la reacción puede producir productos N-mono- o N,N-di-sustituídos, y cuando se usa una amina secundaria de fórmula (1) como material de partida, la reacción puede producir aminas terciarias de la invención en las que R^2 y R^3 son iguales o diferentes.
25 Los compuestos en los que Y es un grupo amino cíclico se pueden preparar análogamente por reacción de un compuesto en el que Y es -NH_2 con un compuesto XR^{15}X , donde R^{15} es el grupo divalente apropiado.

30 Alternativamente, este procedimiento se puede efectuar haciendo reaccionar compuestos amino primarios o

amino secundarios de fórmula (1) con compuestos de mono- o dicarbonilo apropiados, en presencia de un agente reductor, en métodos de aminación reductora. Por ejemplo, con materiales de partida en los que Y es $-NH_2$, el uso de aldehidos o cetonas puede dar el correspondiente compuesto N-mono- o N,N-di-sustituído (dependiendo parcialmente de la proporción de aldehido o cetona usada), mientras que un dialdehido o una dicetona puede dar compuestos en los que Y es un grupo amino cíclico (p.ej. se puede usar glutardialdehido para formar un grupo piperidino). Cuando se usan aminas secundarias como materiales de partida, solo se usarán compuestos de mono-carbonilo. Los agentes reductores que se pueden usar son aquellos conocidos generalmente para la reducción de iminas, p.ej. ácido fórmico, o un borohidruro o cianoborohidruro de metal alcalino (p.ej. borohidruro sódico o cianoborohidruro potásico, usando un alcohol tal como etanol como disolvente, adecuadamente a temperatura ambiente, de preferencia a pH 4-6), o hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, p.ej. paladio.

Los compuestos en los que R^2 o R^3 posee un sustituyente β -hidroxilo se preparan convenientemente haciendo reaccionar compuestos apropiados de fórmula (1) en los que Y es un grupo amino monosustituído (particularmente $-NHCH_3$), o un grupo amino primario, con un 1,2-epóxido apropiado.

Los materiales de partida adecuados de amino primario se pueden preparar por la anterior reacción (c). Los materiales de partida de amino secundario se pueden preparar por las anteriores reacciones (a) y (b), pero en algunos casos se preparan más convenientemente por desalcoholación

ción o desalcoholilación de un compuesto de fórmula (1), donde Y es $-NR^{12}R^{13}$, donde R^{12} y R^{13} son alcoholilo o aralcoholilo, y pueden ser iguales o diferentes. La desalcoholilación o desalcoholilación se puede efectuar tratando la amina disustituída con cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo, para formar un carbamato en el que Y es $-NCOOCH_2CCl_3$, el cual, por tratamiento con polvo de cinc, da el material de partida requerido, en el que Y es $-NHR^{13}$.

(p) Los compuestos en los que R^4 es aralcoholilo sustituido con amino se pueden preparar por reducción de la azida correspondiente, de la misma manera antes descrita en general para el procedimiento (c):

(q) Los compuestos en los que R^4 es aralcoholilo sustituido con $-CH_2N(CH_3)_2$ se pueden preparar por tratamiento del compuesto de formilo correspondiente con dimetilamina, en presencia de un agente reductor, según se ha descrito antes en general para el procedimiento (o).

(r) Los compuestos en los que R^4 es aralcoholilo sustituido con $-CONH_2$ o $-CSNH_2$ se pueden preparar a partir del compuesto ciano correspondiente, por hidrólisis o hidrosulfuración, p.ej. con azufre en presencia de un agente reductor.

Quando se desean sales de compuestos de fórmula (1), tales sales se pueden formar por métodos usuales, por ejemplo tratando ácidos de fórmula (1) con bases apropiadas, tal como hidróxidos de metal alcalino diluidos. Quando el compuesto contiene un grupo amino básico, también se pueden formar sales con ácidos.

Como se ha indicado antes, los grupos hidroxilo

estarán necesaria o convenientemente protegidos en las reacciones antes descritas. La última etapa de la secuencia de preparación, por tanto, es frecuentemente la liberación de un grupo hidroxilo libre de la forma protegida. A continuación se describen métodos adecuados de protección y desprotección.

Un grupo hidroxilo protegido (OR^h) puede ser, por ejemplo, un grupo aciloxilo carboxílico, tetrahidropiranioloxilo, tri(hidrocarbilo)sililoxilo o arilmetoxilo. Cuando OR^h es aciloxilo, puede ser alcanoiloxilo, preferiblemente que contiene no más de 7 átomos de carbono (p.ej. acetoxilo). El grupo protegido también puede ser un grupo alcocarboniloxilo C_{2-7} , que puede estar opcionalmente sustituido (p.ej. con halo), como en un grupo tricloroacetoxiloxilo.

Cuando OR^h es tri(hidrocarbilo)sililoxilo, los sustituyentes hidrocarbilo pueden ser iguales o diferentes, p.ej. grupos alcoholilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , cicloalcoholilo C_{3-7} , aralcoholilo C_{7-20} y arilo C_{6-20} . Entre tales grupos se incluyen el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, alilo, fenilo y bencilo. Son grupos hidrocarbilo preferidos el alcoholilo C_{1-4} , p.ej. metilo y t-butilo. Se prefieren particularmente los éteres de trimetilsililo y t-butildimetilsililo.

Cuando OR^h es un grupo arilmetoxilo, puede contener hasta 20 átomos de carbono, p.ej. benciloxilo, difenilmetoxilo o trifenilmetoxilo.

Entre los grupos OR^h particularmente útiles se incluyen los grupos tri(hidrocarbilo)sililoxilo, especialmente t-butildimetilsililoxilo, y tetrahidropiranioloxilo.

La desprotección del grupo hidroxilo protegido dependerá de la naturaleza de R^h. Cuando sea apropiado, la desprotección se puede efectuar en presencia de un ácido o una base, o por reducción. Así, por ejemplo, un grupo acilo se puede eliminar por hidrólisis alcalina. Un grupo tri(hidrocarbilo)sililo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis ácida, p.ej. con ácido mineral diluido o ácido trifluoroacético, o por tratamiento con iones fluoruro (p.ej. de un fluoruro de amonio cuaternario tal como fluoruro de tetra-n-butilo). Los grupos tetrahidropiraniolo se pueden escindir, por ejemplo, por hidrólisis ácida, p.ej. con un ácido mineral diluido o ácido trifluoroacético. Los grupos arilmetilo se pueden eliminar por reducción, p.ej. con un metal alcalino, tal como sodio, disuelto en amoníaco líquido, o por hidrogenólisis, p.ej. con un catalizador de metal noble, tal como platino o paladio. Los grupos alcóxicarbonilo halogenado, p.ej. tricloroetóxicarbonilo, se pueden eliminar por tratamiento con cinc metálico, p.ej. en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. La síntesis de los compuestos intermedios requeridos se describe en las Preparaciones. Las temperaturas están en °C. "Eter de petróleo" se refiere a la fracción que hierve a 40-60°C.

Se usan las siguientes abreviaturas:

SODM	- sulfóxido de dimetilo
DMF	- dimetilformamida
THF	- tetrahidrofurano
TFAPi	- trifluoroacetato de piridinio
Pi	- piridina

Ac ₂ O	- anhídrido acético
AIP	- isopropanol
Dibal	- hidruro de diisobutilaluminio
Sal fos.	- bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio
5 CCD	- cromatografía en capa delgada

Preparaciones 1-17

Biciclo/2.2.1/heptan-2-onas disustituídas en 5.7

10 La Tabla 1 resume la preparación de los compuestos del título, por los siguientes métodos:

15 A. La amina apropiada se añadió a una solución agitada de la biciclo/3.2.0/heptan-6-ona apropiada, en acetona, a 0-10°C. Se dejó que la solución alcanzase la temperatura ambiente, y la agitación se continuó durante el tiempo especificado. Se añadió éter, y se continuó la agitación durante 30 min, tras lo cual la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en éter y se sometió a extracción con agua seguida por ácido clorhídrico 20 5N. El extracto ácido se enfrió y se hizo básico por adición de solución de hidróxido sódico 5N. La solución básica se sometió a extracción con diclorometano, y los extractos combinados se secaron y evaporaron.

25 B. Una solución de la biciclo/3.2.0/heptan-6-ona apropiada, en diclorometano, se añadió a una mezcla de hidróxido sódico 5N, cloruro de benciltrietilamonio y la amina apropiada, en diclorometano, a temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante el tiempo especificado. La mezcla de reacción se vertió en agua y se sometió a extracción con diclorometano. Los extractos combinados se la 30

varon, secaron y evaporaron. El material obtenido se purificó por cromatografía con gel de sílice, o por cristalización.

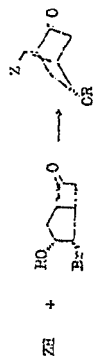
5 C. A una solución agitada de terc-butóxido potásico en tetrahidrofurano seco, bajo nitrógeno, a -70°C , se añadió gota a gota una solución de la biciclo[3.2.0]heptan-6-ona apropiada en tetrahidrofurano seco. Se continuó la -
10 agitación durante 30 min, tras lo cual se añadieron éter seco y carbón orgánico. Se filtró la mezcla, y el filtrado se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 150-200 ml. A la solución resultante de la triciclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-ona sustituida en 3-endo, a 0°C , se añadió la amina apropiada, y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante el tiempo especificado. El disolvente se eliminó bajo vacío, y el residuo se purificó por cromatografía
15 sobre gel de sílice.

20

25

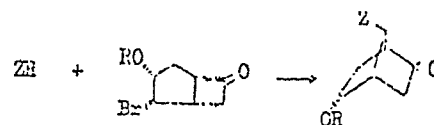
30

TABLA I



Prep. N ^o	Material de partida		Método	Vol. acetona (ml)	Vol. CH ₂ Cl ₂ (ml)	Vol. total THF (ml)	Vol. NaOH 5N (ml)	Peso cloruro de bencltril etilamonio (g)	Peso KO ^t Bu (g)	Tiempo (h)	Disolvente de cromatografía	Rendimiento (g)	IR >C=O -1 cm	p.f.
	R	Z												
1	-COCH ₃		C	-	-	400	-	-	8,2	18	éter	12,1	(puro) 1735, 1740	-
2	-CH ₂ -		A	1000	-	-	-	-	-	18	-	114,5	(CHBr ₃) 1744	139-140,5°C con acetato de etilo-clorohexano
3	-CH ₂ -		A	35	-	-	-	-	-	24	-	5,26	(CHBr ₃) 1740	106-7°C con éter de petróleo
4	-CH ₂ -		A	100	-	-	-	-	-	18	-	9,3	(CHBr ₃) 1740	107-5°C con éter de petróleo
5	-CH ₂ -		B	-	60	-	25	0,65	-	48	CH ₂ Cl ₂ -éter 9:1	7,35	(CHBr ₃) 1740	136-40°C con CH ₂ Cl ₂ -éter 2
6	-CH ₂ -		A	250	-	-	-	-	-	3	-	18,71	(CHBr ₃) 1743	59-60°C con isopropanol
7	-CH ₂ -		A	150	-	-	-	-	-	5	éter-éter de petróleo 1:1	39,8	(CHBr ₃) 1745	58-62°C
8	-CH ₂ -		C	-	-	800	-	-	21,9	21	éter	40	(CHBr ₃) 1740	-
9	-CH ₂ -		B	-	40	-	20	0,59	-	2	éter	6,6	(puro) 1748	-

TABLA I



Prep. No.	Material de partida		Amina		Método	Vol. acetona (ml)	Vol. CH ₂ Cl ₂ (ml)	Vol. total THF (ml)	Vol. NaOH 5N (ml)
	R	Peso (g)	Z	Peso (g)					
1	-COCH ₃	14,9		25	C	-	-	400	-
2		118		139	A	1000	-	-	-
3		5,9		5	A	35	-	-	-
4		8,85		9	A	100	-	-	-
5		8,11		4	B	-	60	-	25
6		29,5		26,6	A	250	-	-	-
7		43,8		100	A	150	-	-	-
8		44,4		41	C	-	-	800	-
9		5,9		5,43	B	-	40	-	20

Vol. NaOH 5N (ml)	Peso cloruro de benciltri etilamonio (g)	Peso KO ^t Bu (g)	Tiempo (h)	Disolvente de cromatografía	Rendimiento (g)	IR >C=O -1 cm	p.f.
-	-	8,2	18	éter	12,1	(puro) 1755, 1740	-
-	-	-	18	-	114,5	(CHBr ₃) 1744	139-140,5°C con acetato de etilo-ciclohexano
-	-	-	24	-	5,26	(CHBr ₃) 1740	106-7°C con éter de petróleo
-	-	-	18	-	9,3	(CHBr ₃) 1740	107-8°C con éter de petróleo
25	0,65	-	48	CH ₂ Cl ₂ -éter 9:1	7,35	(CHBr ₃) 1740	136-40°C con CH ₂ Cl ₂ -éter 2
-	-	-	3	-	18,71	(CHBr ₃) 1743	59-60°C con isopropanol
-	-	-	5	éter-éter de petróleo 1:1	39,8	(CHBr ₃) 1745	58-62°C
-	-	21,9	21	éter	40	(CHBr ₃) 1740	-
20	0,59	-	2	éter	6,6	(puro) 1748	-

TABLA I
(continuación)













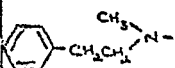
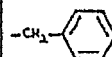
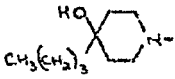
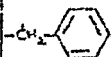
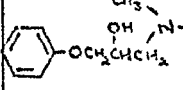

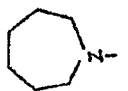
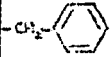
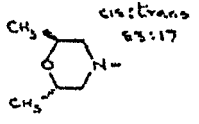

Prep. No.	Material de partida		Amina		Método	Vol. acetona (ml)	Vol. CH ₂ Cl ₂ (ml)	Vol. total THF (ml)	Vol. NaOH 5N (ml)	Peso cloruro de benzoiltri etilamonio (g)	Peso KO ^t Bu (g)	Tiempo (h)	Disolvente de cromatografía	Rendimiento (g)	IR >= 0 cm ⁻¹ (CHBr ₃)	p.f.
	R	Peso (g)	Z	Peso (g)												
10	-CH ₃	65,7		130,5	A	375	-	-	-	-	-	1,5	-	53,8	1745	86-7°C con éter de petróleo
11	-CH(CH ₃) ₂	5,0		8,81	A	30	-	-	-	-	-	4,5	-	3,8	1740	82-3°C con éter de petróleo
12		8,67		8,6	B	-	60	-	30	0,87	-	20	éter	8,9	1740	p.eb. 180°C a 0,1 mm Hg
13	-O-	11,8		9,4	B	-	30	-	30	1,18	-	18	-	12,7	1742	126-7°C con isoopropanol
14	-CH ₂ -	5,9		5,4	B	-	40	-	20	0,59	-	2	éter	6,6	1743	-
15	-CH ₂ -	3		2,02	B	-	30	-	20	0,3	-	20	éter-éter de petróleo 2:3	2,3	1740	35,5-7°C con éter de petróleo
16	-CH ₂ -	10		11,9	A	50	-	-	-	-	-	4,5	-	9,5	1740	108-8,5°C con éter de petróleo
17	-CH(CH ₃) ₂	5		4,3	A	80	-	-	-	-	-	18	éter	5,0	1742	54-5°C con tanol-agua

TABLA I
(continuación)

prep. No.	Material de partida		Amina		Kéto do	Vol. acetona (ml)	Vol. CH ₂ Cl ₂ (ml)	Vol. total THF (ml)	Vol. NaOH 5N (ml)
	R	Peso (g)	Z	Peso (g)					
10	-CH ₃	65,7		130,5	A	375	-	-	-
11	-CH(CH ₃) ₂	5,0		8,81	A	30	-	-	-
12		8,67		8,6	B	-	60	-	30
13	-CH ₂ - 	11,8		9,4	B	-	30	-	30
14	-CH ₂ - 	5,9		5,4	B	-	40	-	20
15	-CH ₂ - 	3		2,02	B	-	30	-	20
16	-CH ₂ - 	10		11,9	A	50	-	-	-
17	-CH(CH ₃) ₂	5		4,3	A	80	-	-	-

Vol. NaOH 5N (ml)	Peso cloruro de benciltri- <u>etilamnio</u> (g)	Peso KO ^t Bu (g)	Tiempo (h)	Disolvente de cromato- <u>grafia</u>	Rendi- <u>miento</u> (g)	IR \geq 0 cm ⁻¹ (CHBr ₃)	p.f.
-	-	-	1,5	-	53,8	1745	86-7°C con éter de petróleo
-	-	-	4,5	-	3,8	1740	82-3°C con éter de petróleo
30	0,87	-	20	éter	8,9	1740	p.eb. 180°C a 0,1 mm Hg
30	1,18	-	18	-	12,7	1742	126-7°C con iso propanol
20	0,59	-	2	éter	6,6	1743	-
20	0,3	-	20	éter-éter de petróleo 2:3	2,3	1740	35,5-7°C con éter de petró- <u>leo</u>
-	-	-	4,5	-	9,5	1740	108-8,5°C con éter de petró- <u>leo</u>
-	-	-	18	éter	5,0	1742	54-5°C con me- <u>tanol-agua</u>

Preparación 18

(±)-7-anti-(4-morfolinil)-5-endo-(2-feniletoksi)-biciclo-
-2.2.1⁷heptan-2-ona, clorhidrato

5

Se añadió N-bromosuccinimida (26,6 g) en porciones, durante 1,5 h, a una solución enfriada (-5°C) de diciclo³.2.0⁷hept-2-en-6-ona (10,8 g) en 2-feniletanol (54,9 g), y se continuó la agitación durante otras 21 h.

10

La mezcla se diluyó con diclorometano (150 ml), y luego se lavó con agua (200 ml). La fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con sulfito sódico

15

(80 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera, luego se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando un aceite viscoso. Este se disolvió en acetona (50 ml), se enfrió (0°C) y se trató con morfolina (26,1 g). Tras 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2N (60 ml)

20

y se sometió a extracción con éter (100 ml). La capa ácida se hizo básica con hidróxido sódico 2N y se sometió a extracción con éter (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando un aceite viscoso. El producto se disolvió en éter seco y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo.

25

El compuesto del título se purificó con isopropanol, como sólido blancuzco (11,3 g), p.f. 156-158°C.

Preparación 19

(±)-2-exo-bromo-3-endo-(1-metiletoksi)-biciclo³.2.0⁷heptan-
-6-ona

30

080879

Se añadió N-bromoacetamida (83 g) en porciones a una solución fría (0°C) de biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona (54 g) en isopropanol (500 ml). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en agua (1 litro) y se sometió a extrac-
5 ción con éter (2 x 500 ml). Los extractos combinados se la-
varon con solución de sulfito sódico, seguida por salmuera, se secaron (sobre MgSO₄) y se filtraron y evaporaron, pro-
porcionando un aceite viscoso (111 g). El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice (3,5 kg) usando éter-
10 -éter de petróleo 1:4 (p.eb. 40-60°C) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como sólido (33,8 g) que se purificó más por cristalización con éter de petróleo (p.eb. 60-80°C), dando un p.f. de 36-37°C.

15 Preparación 20

(±)-5-endo-(2-feniletoksi)-7-anti-(1-piperidinil)-biciclo-
-2.2.1/heptan-2-ona

20 El compuesto del título (19,3 g) se preparó a partir de biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona (20 g) por el método descrito para la Preparación 18. Se purificó una muestra con éter de petróleo, como microcristales incoloros, p.f. 72-74°C.

25 Preparación 21

(±)-1-(metilamino)-3-fenoxi-2-propanol

30 A una solución de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano (15 g) en etanol (50 ml) se añadió metilamina al 25-30% en agua (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h.

El etanol se eliminó bajo vacío, y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 2N. La solución acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo, y luego se hizo alcalina con hidróxido sódico 2N y se sometió a extracción con éter. Los extractos etéreos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron, dando un semisólido (14,8 g). El producto se destiló bajo vacío, dando el compuesto del título como cristales blancos, p.eb. $110^\circ\text{C}/0,07$ mm, p.f. $74-77^\circ\text{C}$ (9 g).

Preparación 22

(±)-7-anti-azido-5-endo-(fenilmetoxi)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se añadió gota a gota 2-exo-bromo-3-endo-(fenilmetoxi)biciclo[3.2.0]heptan-2-ona (25 g) en diclorometano (85 ml) a una mezcla rápidamente agitada de azida sódica (6,9 g), cloruro de benciltriethylamonio (2,5 g), hidróxido sódico 5N (85 ml) y diclorometano (85 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y luego se trató con agua (700 ml). La fase acuosa separada se sometió a extracción con diclorometano (2 x 600 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron, proporcionando un aceite que cristalizó por siembra (21,5 g). La trituración con éter de petróleo dió el compuesto del título como sólido blanco, p.f. $37-39^\circ\text{C}$ (20,0 g).

Preparación 23

(±)-2-anti-(4-morfolinil)-5-endo-(1-feniletoksi)-biciclo-
 -/2.2.1/heptan-2-ona

5

Una mezcla de 2-bromo-3-hidroxibiciclo/3.2.0/hep-
 tan-6-ona (15 g), alcohol α -metilbencílico (36 g) y ácido
 p-toluenosulfónico (1 g) se calentó a 90°C durante 6 h. La
 solución se vertió en bicarbonato sódico al 8% (300 ml) y
 se sometió a extracción con éter (4 x 150 ml). Los extrac-
 tos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se seca-
 ron ($MgSO_4$) y se evaporaron proporcionando 2-bromo-3-(1-
 -feniletoksi)-biciclo/3.2.0/heptan-6-ona cruda, en forme de
 aceite amarillo claro (29,1 g). El producto crudo (28,1 g)
 se disolvió en acetona (50 ml) y se trató con morfolina
 (19 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, se vertió en agua
 (200 ml) y se sometió a extracción con éter (4 x 150 ml).
 Los extractos combinados se lavaron con salmuera (200 ml),
 se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El producto se purifi-
 có por cromatografía sobre sílice, eluyendo con éter-éter
 de petróleo (7:3), dando el compuesto del título como só-
 lido céreo (15,7 g). I.R. ($CHBr_3$) 1745 cm^{-1} .

10

15

20

Preparación 24

(±)-(5-endo,7-anti)-N-/5-(fenilmetoxi)-2-oxobiciclo/2.2.1/
 hept-7-il/ftalimida

25

A una solución agitada de 2-exo-bromo-3-endo-
 -(fenilmetoxi)-biciclo/3.2.0/heptan-6-ona (1 g) en sulfó-
 xido de dimetilo (10 ml) se añadió ftalimida potásica (2 g),

30

y la suspensión se agitó durante 3 días. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se sometió a extracción con acetato de etilo (4 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución de hidróxido sódico 2N (2 x 30 ml) y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El aceite residual cristalizó lentamente por reposo. La recristalización con isopropanol-metanol dió el compuesto del título como agujas incoloras (0,8 g), p.f. 130-31°C.

10 Preparación 25

(±)-5-endo-[[1,1'-bifenil)-4-il]metoxi]-7-anti-(4-morfolinil)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

15 El compuesto del título (0,42 g) se preparó a partir de 2-bromo-3-hidroxi-biciclo[3.2.0]heptan-6-ona (0,5 g), alcohol 4-fenilbencílico (0,75 g) y morfolina (5 ml), según el método de la Preparación 23. El producto aceitoso se purificó usando éter-éter de petróleo 4:1 como eluyente. I.R. (puro) 1750 cm^{-1} .

20

Preparaciones 26-46

2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-onas disustituídas en 6,8

25

La Tabla 2 resume la preparación de los compuestos del título, por los métodos siguientes:

A. A una solución agitada de la biciclo[2.2.1]heptan-2-ona apropiada, en ácido acético glacial, a 5°C, se añadió gota a gota ácido peracético 6,12M.

B. Como se describe en el Método A, con adición de acetato sódico y agua.

30

080879

Las soluciones obtenidas en los métodos A y B se dejaron alcanzar lentamente la temperatura ambiente, momento en que se continuó la agitación durante el tiempo especificado. El exceso de perácido se destruyó por adición de solución saturada de sulfito sódico, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. El ácido acético se eliminó bajo vacío, y el residuo se diluyó con agua, se hizo básico con solución de bicarbonato sódico al 8%, y se sometió a extracción con el disolvente indicado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron, secan y evaporaron. El producto obtenido se purificó por cristalización o por cromatografía con gel de sílice.

5
10
15

20

25

30

TABLE 2



Prep. No.	Material de partida		Producto Z	Método	Vol. ácido acético (ml)	Vol. ácido peracético (ml)	Peso acetato sódico (g)	Vol. agua (ml)	Tiempo (h)	Disolvente de extracción	Disolvente de venta matográfica	Ren-dim. (g)	IR $>C=O$ cm^{-1}	p.f.
	Z	R												
26		-COOCH ₃		A	70	40.5	-	-	18	acetato de etilo	-	10.1	(CH ₂) ₃ 1740	163-49C con acetato de etilo-ciclohexano
27		-CH ₂ -C ₆ H ₅		A	200	50	-	-	18	acetato de etilo	-	16.3	(CH ₂) ₃ 1733	164-59C con acetato de etilo-ciclohexano
28		-CH ₂ -C ₆ H ₅		B	450	204	102.5	167	24	acetato de etilo	éter	26	(CH ₂) ₃ 1728	105,5-1079C
29		-CH ₂ -C ₆ H ₅		B	160	51	24.9	16	30	acetato de etilo	-	5.7	(CH ₂) ₃ 1730	104-59C con isopropanol-éter de petróleo 1:9
30		-CH ₂ -C ₆ H ₅		B	10	4	1.3	1	20	diclorometano	-	0.47	(CH ₂) ₃ 1736	181-49C con acetato de etilo
31		-CH ₂ -C ₆ H ₅		B	40	28	12	16	21	acetato de etilo	éter de petróleo 55:35	3.41	(CH ₂) ₃ 1730	849C
32		-CH ₃		B	20	12.3	8.2	10	18	acetato de etilo	éter	2	(CH ₂) ₃ 1730	48-99C con etanol
33		-CH ₂ -C ₆ H ₅		A	32	3.45	-	-	24	acetato de etilo	-	0.95	(CH ₂) ₃ 1730	82-39C con cloroformo-éter de petróleo
34		-CH ₂ -C ₆ H ₅		B	50	17.5	9.41	20	48	acetato de etilo	éter	3.21	(puro) 3450, 1740	éster de petróleo
35		-CH ₂ -C ₆ H ₅		B	750	140	60	60	48	acetato de etilo	-	22.3	(CH ₂) ₃ 1760, 1736, 1710	111-1129C con etanol

TABLA 2 (continuación)

Ref.	Material de partida		Peso (g)	Método	Vol. ac. acético (ml)	Vol. ac. peracético (ml)	Peso acetato (g)	Vol. agua (ml)	Tiempo (h)	Disolvente de extracción	Disolvente de cromatografía	Reñ. dim. (g)	IR $>C=O$ cm^{-1}	P.f.
	Z	R												
6		-CH ₃	2,25	B	10	6,2	4,1	100	24	acetato de etilo	-	0,77	1730	122-49C con acetato de etilo-éter de petróleo
7		-C ₆ H ₅	14	B	100	59,3	25,5	40	25	acetato de etilo	éter-éter de petróleo 95:5	5,77	1730	82,5-83,59C con éter de petróleo
8		-C ₆ H ₅	3,3	B	26,7	12,4	5,3	10,7	24	acetato de etilo	-	1,28	1730	107-99C con acetato de etilo-éter de petróleo
9			5,0	A	25	11	-	-	19	acetato de etilo	éter	1,45	1730	-
10		-C ₆ H ₅	40	B	200	59,1	31,9	100	67	acetato de etilo	-	11,4	1740	39-439C con isopropanol
11		-C ₆ H ₅	10,5	B	50	26,9	11,6	20	24	acetato de etilo	acetato de etilo	2,4	1730	1129C con isopropanol
12		-C ₆ H ₅	10	B	64	24,2	13,1	26	20	acetato de etilo	éter-éter de petróleo 7:3	1,9	1730	74-59C con acetato de etilo-éter de petróleo
13		-C ₆ H ₅	9,5	B	59	23,6	11,8	24	24	éter	-	4,1	1738	939C con éter de petróleo
14		-C ₆ H ₅	5,4	B	50	13,5	7,1	20	72	éter	éter	2,4	1733	-
15		-C ₆ H ₅	5,64	B	40	9	9,2	17	24	éter	éter-éter de petróleo 1:1	1,0	1730	-
16		-C ₆ H ₅	10	B	80	26,1	13,1	40	24	diclorometano	éter-éter de petróleo	2,2	1740	-

Preparaciones 47-662-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-oles disustituídos en 6,8

La Tabla 3 resume la preparación de los compuestos del título, por el método siguiente:

5 Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (2,02M en hexano) se añadió gota a gota a una solución agitada de la 2-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-3-ona apropiada en el disolvente seco especificado, a -78°C , bajo nitrógeno. Tras el tiempo especificado, se añadió cuidadosamente metanol y luego se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo vacío dieron el producto, usualmente como aceite o espuma. Cuando fué necesario, se efectuó la purificación por cromatografía con gel de sílice.

10

15

20

25

30

5

10

15

20

25

30

080879

TABLA 3



Prep. No.	Material de partida		Vol. de Dibal (ml)	Disolvente		Tiempo (h)	Vol. de metanol (ml)	Disolvente de cromatografía	Rendimiento (g)	IR-1 cm ⁻¹
	Z	R		Peso (g)	Vol. (ml)					
47		-CH ₂ -C ₆ H ₅	4,8	1,2-dimetoxietano	30	1	10	metanol- <u>acetato de etilo</u> 10 5%	0,3	(CH ₂) ₃ 1715
48		-CH ₂ -C ₆ H ₅	31,4	1,2-dimetoxietano	500	3	500	-	10,0	(puro) 1718 (ancha)
49		-CH ₂ -C ₆ H ₅	19,1	diclorometano	120	2	120	-	4,25	(CH ₂) ₃ 3540, 1717
50		-CH ₂ -C ₆ H ₅	1,4	diclorometano	20	0,5	20	-	0,45	(CH ₂) ₃ 1716, 1040, 1330
51		-CH ₂ -C ₆ H ₅	17,1	1,2-dimetoxietano	75	2	75	-	5,98	(CH ₂) ₃ 3420, 1720
52		-CH ₃	22,3	1,2-dimetoxietano	200	1,5	200	-	4,2	(puro) 3400, 1720
53		-CH ₂ -C ₆ H ₅	5,94	1,2-dimetoxietano	100	2	100	-	1,42	(puro) 1720
54		-CH ₂ -C ₆ H ₅	8	Dichlorometano	80	1/2	100	-	2,3	-

080879

5

10

15

20

25

30

Pref. N°	Material de partida		Vol. de Dibal (ml)	Disolvente	Tiempo (h)	Vol. de muestra (ml)	Disolvente de muestra (ml)	Peso dim. (g)	IR cm ⁻¹
	Z	R							
55		-CH ₃	20,5	1,2-dimetoxieta no	3	250	-	5,03 (CHCl ₃) 3590, 1715	
56			9,6	diclorometano	2	130	-	2,57 (CHCl ₃) 3540, 1715	
57		-C(CH ₃) ₂	16,55	diclorometano	0,75	130	-	5,6 (CHCl ₃) 3520, 1716	
58			11,2	1,2-dimetoxieta no	2	75	-	1,3 (CHCl ₃) 3500(br), 1715	
59		-CH ₂ -	13,5	1,2-dimetoxieta no	2,5	150	-	2,7 (puro) 3440, 1720	
60		-CH ₂ -	30	1,2-dimetoxieta no	1,5	300	-	4,0 (CHCl ₃) 3560, 2100, 1720	
61		-CH ₂ -	8,9	diclorometano	2,5	80	-	1,65 (CHCl ₃) 3590, 1710	
62		-CH ₂ -	8,4	diclorometano	1,0	50	-	2,8 (CHCl ₃) 3560, 1710	
63		-CH ₂ -	8,3	diclorometano	2,5	165	-	4,1 (puro) 3430, 1720	
64		-CH ₂ -	6,5	diclorometano	2,5	75	-	2,0 (puro) 3420, 1720	
65		-C(CH ₃) ₂	6	diclorometano	2	60	-	1,3 ^a (CHCl ₃) 3550(br) 1715	
66		-CH ₂ -	7	diclorometano	2	70	-	1,62 (puro) 3400, 1720	

Preparación 67

(±)-3-endo-hidroxi-2-exo-(4-morfolinil)biciclo[3.2.0]heptan-6-ona

5 Una mezcla de (1 α ,2 α ,4 α ,6 α)-3-oxatriciclo
 10 [4.2.0.0^{2,4}]octan-7-ona (5,3 g) y morfolina (20 g) se de-
 j6 reposar a temperatura ambiente durante 3 días. La mor-
 folina se elimin6 bajo vacío y el residuo se cromatogra-
 fi6 sobre gel de sílice, usando éter-metanol (17:3) como
 15 eluyente, dando el compuesto del título como un sólido
 (5,58 g). La cristalización con acetato de etilo di6 mate-
 rial de p.f. 102-104,5°C.

Preparación 68

15 (3a α ,4 β ,5 α ,6a α)-(±)-hexahidro-5-hidroxi-4-(4-morfoli-
 nil)-2H-ciclopenta(b)furan-2-ona

(a) Una solución del producto de la Preparación 26
 (8 g) en metanol (100 ml) que contenía ácido sulfúrico
 20 conc. (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Se enfri6
 la solución y se hizo alcalina por adición de bicarbonato
 s6dico sólido. La suspensión resultante se filtr6, y el
 residuo se lav6 con cloroformo (100 ml). Se evapor6 el
 filtrado, y el residuo se recogió en cloroformo (100 ml).
 25 La filtración y evaporación dieron el compuesto del títu-
 lo, como sólido que se recrystalizó con isopropanol (4,85
 g), p.f. 146-8°C.

(b) Una solución del producto de la Preparación 67
 (0,5 g) en diclorometano (8 ml) que contenía acetato s6-
 dico (0,58 g) se enfri6 a -10°C con agitación, y se aña-

dió ácido peracético (0,44 ml, 6,1M) gota a gota durante aproximadamente 1 min. Se continuó la agitación a 10°C durante otros 10 min, momento en que se añadió un exceso de solución saturada de sulfito sódico. El ajuste del pH a 8 por bicarbonato sódico sólido, seguido por extracción con diclorometano, secado ($MgSO_4$), filtración y concentración, dieron los compuestos del título como sólido (0,2 g).

Preparación 69

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-($\frac{1}{2}$)-hexahidro-5-hidroxi- \sqrt{N} -metil-N-(2-
-hidroxi-3-fenoxipropil)-amino⁷-2H-ciclopenta(b)furan-2-
-ona

Una solución rápidamente agitada del producto de la Preparación 34 (2,04 g) en etanol (30 ml) y ácido clorhídrico 2N (10 ml) se hidrogenó sobre óxido de paladio al 10% sobre carbón orgánico (0,35 g), previamente reducido, a presión atmosférica. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con salmuera, se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato sódico, y se sometió a extracción con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron y concentraron. El material obtenido se cromatografió con gel de sílice, usando metanol al 10% en éter como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de aceite (1,11 g). IR (puro) 3400, 1765 cm^{-1} .

Preparación 70

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-(±)-hexahidro-4-(4-morfolinil)-5-(tetra-
 hidro)-2H-piran-2-il)-oxi-2H-ciclopenta(b)furan-2-ona

5 A una solución del producto de la Preparación 68 (10 g) y 2,3-dihidropirano (25 ml) en dioxano (300 ml) a 0°C se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (8,83 g). Se dejó gradualmente que la solución alcanzase la temperatura ambiente, momento en que se continuó la agitación
 10 durante 3 h. El disolvente se evaporó bajo vacío, y el residuo se trató con solución de bicarbonato sódico al 3% (250 ml). La extracción con diclorometano, secado y evaporación dieron un aceite. El material se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, usando éter-metanol
 15 7:3 como eluyente. El compuesto del título cristalizó por reposo, y se recrystalizó con isopropanol-ciclohexano (8,63 g), p.f. 103-4°C.

Preparación 71

20 (3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-(±)-hexahidro-4-N-metil-N-3-fenoxi-
 -2-/(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi/propil-7-amino-5-(tetra-
 hidro-2H-piran-2-il)-oxi-2H-ciclopenta(b)furan-2-ona

25 El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Preparación 69, según el método de la Preparación 70. IR (puro) 1770 cm^{-1} .

Preparación 72

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-(±)-hexahidro-5-hidroxi-4-(4-morfolinil)-

-2H-ciclopenta(b)furan-2-ol

5

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Preparación 26 (538 mg) en 1,2-dimetoxietano seco (35 ml), por el método de las Preparaciones 47-66. La purificación por cromatografía con gel de sílice, usando acetato de etilo-metanol 4:1 como eluyente, dió un sólido (305 mg). La recristalización con acetato de etilo-metanol dió el compuesto del título, p.f. 136-7°C.

10

Preparación 73

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-(±)-hexahidro-4-(4-morfolinil)-5-(tetra-

15

hidro-2H-piran-2-il)-oxi-2H-ciclopenta(b)furan-2-ol

Una solución del producto de la Preparación 70 (6,3 g) en 1,2-dimetoxietano seco (300 ml) se trató con una solución en hexano de hidruro de diisobutilaluminio y metanol, según el método de las Preparaciones 47-66. Luego se añadió carbón orgánico (2 g), se dejó que la suspensión alcanzase la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h adicional. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. El residuo se trató con diclorometano (250 ml), y la solución se secó, filtró y evaporó bajo vacío, produciendo un aceite (6,25 g) que cristalizó lentamente. La recristalización con acetato de etilo-éter de petróleo dió el compuesto del título, p.f. 125-6°C.

20

25

30

080879

Preparación 74

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-(±)-hexahidro-4- \overline{N} -metil-N- $\overline{3}$ -fenoxi-
 -2- $\overline{[}$ (tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi $\overline{7}$ -propil $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -5-(te-
 5 ttrahidro-2H-piran-2-il)-oxi-2H-ciclopenta(b)furan-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Preparación 71, según el método de la Preparación 73. La purificación fué por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter-metanol 96:4 como eluyente.

10 IR (puro) 3410 cm^{-1} .

Preparación 75

(±)-1-(metilamino)-2-heptanol

15 A una solución agitada de ácido m-cloroperbenzoico (100 g) en diclorometano (900 ml) se añadió una solución de 1-hepteno (44,8 g) en diclorometano (50 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de perácido se destruyó con solución acuosa de sulfito sódico al 10%, y la capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 8%, y se secó. El disolvente se evaporó bajo vacío, y el residuo se disolvió en metilamina etanólica (30% en p/p, 340 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La evaporación del disolvente dió un aceite que se purificó por destilación
 20 (p.eb. 94-6 $^{\circ}$ C/2 mm), dando el compuesto del título en forma de sólido, p.f. 40-3 $^{\circ}$ C.
 25

Preparación 76

(3a α , 4 β , 6a α)-(±)-4-N-(2-hidroxiheptil)-N-metilamino-7-

-3,3a,4,6a-tetrahidro-2H-ciclopenta(b)furan-2-ona

5 Una mezcla de (3a α , 6 β , 6a α)-6-bromo-3,3a,6,6a-tetrahidro-2H-ciclopenta(b)furan-2-ona (2,03 g) y 1-metilamino-2-heptanol (3 g) en acetonitrilo seco (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó bajo vacío, y el residuo se cromatografió con gel de sílice. La elución con éter-metanol (19:1) aumentando a 10 (4:1) dió el compuesto del título como un aceite (1,95 g). IR (puro) 3450, 1775 cm⁻¹.

Preparación 77

15 (3a α , 4 β , 6a α)-(±)-4-N-(2-hidroxiheptil)-N-metilamino-7-

-3,3a,4,6a-tetrahidro-2H-ciclopenta(b)furan-2-ol

20 A una solución agitada del producto de la Preparación 76 (1,95 g) en 1,2-dimetoxietano seco (50 ml), a -78°C, bajo nitrógeno, se añadió gota a gota una solución en hexano de hidruro de diisobutilaluminio (8,9 ml, 2,02M). La solución se agitó durante 1 h, y luego se trató con otra porción de hidruro de diisobutilaluminio (2,0 ml). 25 Tras agitar durante 1 hr adicional se añadió cuidadosamente metanol (150 ml), y luego se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. La filtración y evaporación dieron el compuesto del título en forma de una goma (1,7 g). IR (puro) 3400 cm⁻¹.

Preparación 78

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-(±)-hexahidro-5- $\square\square$ (1,1-dimetiletil)-
 -dimetilsilil7-oxi7-4-(4-morfolinil)-2H-ciclopenta(b)furan-
 -2-ona

5

10

15

Una mezcla de la Preparación 68 (454 mg), cloruro de dimetil-terc-butilsililo (302 mg) e imidazol (340 mg) en dimetilformamida seca (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El exceso de disolvente se eliminó bajo alto vacío. El aceite residual se trató con agua (20 ml) y se sometió a extracción con éter (3 x 50 ml). Luego se secó la fase orgánica (K_2CO_3) y se evaporó, proporcionando un sólido (430 mg). El compuesto del título se purificó con éter de petróleo (p.eb. 60-80°C), como plaquitas incoloras (320 mg), p.f. 88-90°C.

Preparación 79

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-(±)-hexahidro-5- $\square\square$ (1,1-dimetiletil)-
 -dimetilsilil7-oxi7-4-(4-morfolinil)-2H-ciclopenta(b)furan-
 -2-ol

20

25

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Preparación 78 (1,7 g) en diclorometano seco (50 ml), por el método de las Preparaciones 47-66. El producto (1,61 g) se purificó con isopropanol/ciclohexano, como plaquitas finas incoloras, p.f. 88-89°C.

30

080879

Preparación 80

(3a α , 4 α , 6a α)-(±)-tetrahidro-4-(4-morfolinil)-2H-ciclopent-

ta(b)furan-2-ona

5 Una solución de (3a α , 6 α , 6a α)-(±)-6-bromo-tetra-
hidro-2H-ciclopenta(b)furan-2-ona (2,02 g) en acetona seca
(60 ml), que contenía morfolina (8 ml), se agitó a tempera-
tura ambiente durante 24 h. El bromhidrato se separó por
filtración, y el disolvente se eliminó bajo vacío. El resi-
10 duo se disolvió en diclorometano, y la fase orgánica se so-
metió a extracción con agua (3x) para eliminar el exceso de
morfolina. La solución en diclorometano se lavó con salmu-
era, se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando un sólido. El resi-
duo se trituroó con éter, dando un sólido blancuzco que se
15 purificó con acetato de etilo-éter de petróleo, como micro-
cristales canela (1,43 g), p.f. 96-98°C.

Preparación 81

20 (3a α , 4 α , 6a α)-(±)-tetrahidro-4-(4-morfolinil)-2H-ciclopent-

ta(b)furan-2-cl

Una solución del producto de la Preparación 80
(3 g) en diclorometano seco (100 ml) se enfrió a -70°C ba-
jo nitrógeno. Una solución de hidruro de diisobutilaluminio
25 (Dibal) en hexano (1,0 molar, 30 ml) se añadió gota a gota,
con agitación. La mezcla de reacción se agitó a -70°C duran-
te 1 h. Se añadió cuidadosamente metanol frío (100 ml) a
-70°C, y luego se dejó calentar la mezcla hasta temperatu-
ra ambiente, con más agitación durante 1 h. La mezcla se
30 filtró (hyflo), y los disolventes se eliminaron bajo vacío.

El residuo se disolvió en diclorometano seco, y la solución se secó (MgSO_4) y evaporó, dando un sólido (3,0 g). Una porción (470 mg) se purificó con acetato de etilo-gasolina, como sólido blanco (332 mg), p.f. 100-103°C.

5

Preparación 82

(3a α , 4 α , 6a α)-(±)-hexahidro-4-(4-morfolinil)-2H-ciclopent-

ta(b)furan-2-ona

10

Una solución del producto de la Preparación 80 (1 g) en acetato de etilo (30 ml) se hidrogenó sobre rodio al 5% sobre carbón orgánico (250 mg), previamente reducido, en acetato de etilo (20 ml), a presión atmosférica durante 30 min. El catalizador y el disolvente se eliminaron, y el residuo en diclorometano se lavó con solución de bicarbonato sódico al 8%. El disolvente se secó y evaporó, dando un sólido (583 mg, p.f. 59-61°C) que se purificó con éter-petróleo ligero, dando el compuesto del título (380 mg), p.f. 65-67°C.

15

20

Preparación 83

(3a α , 4 α , 6a α)-(±)-hexahidro-4-(4-morfolinil)-2H-ciclopent-

ta(b)furan-2-ol

25

El compuesto del título (2,2 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 82 (2,11 g) en diclorometano (75 ml), por el método de las Preparaciones 47-66. IR (puro) 3400 cm^{-1} .

30

080879

Preparación 84

(3a α , 4a α , 5 β , 6a α)-(±)-hexahidro-5- $\left[\left[(1,1'$ -bifenil)-4-il7-
 -metoxi7-4-(4-morfolinil)-ciclo $\left[\left[\right] \right]$ penta(b)furan-2-ona

5

El producto de la Preparación 68 (1,85 g) se alcohiló con bromuro de bifenilmetilo (4,02 g) como se ha descrito para los Ejemplos 60-66 (Tabla 8) (Método B). El compuesto del título se obtuvo como goma amarilla clara (1,87 g). Una porción de la base se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, dando la sal, que se purificó con acetato de etilo, p.f. 231-2°C.

10

Preparación 85

(3a α , 4a α , 5 β , 6a α)-(±)-hexahidro-5- $\left[\left[(1,1'$ -bifenil)-4-
 -il7-metoxi7-4-(4-morfolinil)-ciclo $\left[\left[\right] \right]$ penta(b)furan-2-ol

15

El compuesto del título (1,21 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 84 (1,47 g) en diclorometano (70 ml), por el método de las Preparaciones 47-66. IR (CHBr₃) 3580 cm⁻¹.

20

Preparación 86

(±)-8-anti- $\left[\left[\right] \right]$ N-metil-N- $\left[\left[\right] \right]$ -fenoxi-2- $\left[\left[\right] \right]$ (tetrahidro-2H-pirano-
 -2-il)-oxi7-propil7-amino7-6-endo(fenilmetoxi)-2-oxabicyclo $\left[\left[\right] \right]$.2.17octan-3-ona

25

Se añadió gota a gota dihidropirano (4,9 g) a una mezcla agitada del producto de la Preparación 34 (Tabla 2) (2,4 g) y ácido p-toluenosulfónico (1,11 g) en dioxano (15 ml). Tras 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió rápi

30

080879

damente con solución de bicarbonato sódico, se sometió a extracción con éter (3 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó, dando un aceite. El producto se cromatografió con gel de sílice, y la elución con éter-éter de petróleo, p.eb. 40-60°C, 4:1, dió el compuesto del título, como aceite viscoso amarillo (2,43 g). IR ($CHBr_3$) 1730 cm^{-1} .

Preparación 87

(3a α , 4 α , 6a α)-(±)-tetrahidro-4-N-metil-N-(fenilmetil)-
-amino-7-2H-ciclopenta(b)furan-2-ona

Una solución de (3a α , 6 α , 6a α)-(±)-6-bromo-tetrahidro-2H-ciclopenta(b)furan-2-ona (2,03 g) y N-metilbencilamina (2,42 g) en acetona (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 días. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml) y se filtró para eliminar el bromhidrato de N-metilbencilamina precipitado. El disolvente se eliminó y el residuo en éter (60 ml) se lavó con agua (2 x 30 ml). La capa etérea se sometió a extracción con ácido clorhídrico 2N (2 x 30 ml), y los extractos combinados se lavaron con éter (2 x 30 ml). La capa ácida acuosa se enfrió a 0°C (baño de agua de hielo) y se hizo básica con hidróxido amónico concentrado. La mezcla acuosa resultante se sometió a extracción con éter (2 x 30 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml). El secado ($MgSO_4$) y eliminación del disolvente dieron un aceite (2,0 g). La cromatografía con gel de sílice, con éter como eluyente, dió el producto como aceite amarillo claro (1,65 g) que se purificó con isopropanol, dando el compuesto del título como cristales blancos, p.f. 52-52,5°C.

Preparación 88

(3a α , 4 α , 6a α)-(±)-tetrahidro-4-N-metil-N-(fenilmetil)-
-amino-2H-ciclopenta(b)furan-2-ol

5 El compuesto del título (10,25 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 87 (10 g) en 1,2-dimetoxietano (100 ml), por el método de las Preparaciones 47-66. IR (CHBr₃) 3580 cm⁻¹.

10 Preparación 89

(3a α , 4 α , 5 β , 6a α)-(±)-hexahidro-5-hidroxi-4-(1-piperidinil)-
2H-ciclopenta(b)furan-2-ona

15 El producto de la Preparación 28 (15,1 g) en agua (60 ml), ácido clorhídrico concentrado (60 ml) y etanol (160 ml) se añadió a óxido de paladio al 10% sobre carbón orgánico (3,75 g), prehidrogenado, en etanol (150 ml), y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno hasta que se hubo captado el volumen teórico de hidrógeno (1214 ml a 21°C).

20 La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se hizo básico con solución de bicarbonato sódico al 8%, y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se secó por adición de carbonato potásico anhidro, y la suspensión resultante se lavó con diclorometano (6 x

25 100 ml). Los lavados combinados se evaporaron, dando el compuesto del título (9,64 g). Una muestra (223 mg) se purificó con acetato de etilo-éter de petróleo (p.eb. 60-80°C), dando prismas incoloros, p.f. 106-106,5°C (176 mg).

30

080879

Preparación 90

(3a α , 4 α , 5 β , 6a α)-(±)-hexahidro-4-(1-piperidinil)-5-

-/(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi/7-2H-ciclopenta(b)furan-
-2-ona

5

10

15

Se añadió dihidropirano (15,1 g) al producto de la Preparación 89 (10,1 g), y ácido tolueno-p-sulfónico monohidratado (10,23 g) en diclorometano (730 ml), a 0°C, y la mezcla se agitó luego a 0°C durante 2,5 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se hizo básica con solución de bicarbonato sódico al 8% (100 ml), y la capa básica se sometió a extracción con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron bajo vacío, dando un aceite (27,7 g). La cromatografía con sílice con metanol-éter 3:17 como eluyente dió el compuesto del título, como aceite naranja. - (10,64 g). IR ($CHBr_3$) 1760 cm^{-1} .

Preparación 91

20

(3a α , 4 α , 5 β , 6a α)-(±)-hexahidro-4-(1-piperidinil)-5-

-/(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi/7-2H-ciclopenta(b)furan-
-2-ol

25

El compuesto del título (11,4 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 90 (10,5 g) en diclorometano (210 ml), por el método de las Preparaciones 47-66, Tabla 3. IR ($CHBr_3$) $3590, 3380\text{ cm}^{-1}$.

Preparación 92

(±)-8-anti-amino-6-endo-(fenilmetoxi)-2-oxabicyclo[3.2.1]

octan-3-ona

5 Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (0,99 ml) a una solución agitada del producto de la Preparación 35 (7 g) en etanol (75 ml), y la mezcla se calentó a reflujó durante 9 h. La mezcla se concentró, y el residuo se cromatografió con gel de sílice, usando éter-metanol 4:1 como eluyente, dando el compuesto del título como aceite viscoso (3,8 g). IR (CHBr₃) 3380 cm⁻¹.

10

Preparación 93

15 ácido (±)-6-endo-8-anti-N-β-oxo-6-(fenilmetoxi)-2-oxabicyclo[3.2.1]oct-8-il-7-carbámico, éster (1,1-dimetiletílico)

clo[3.2.1]oct-8-il-7-carbámico, éster (1,1-dimetiletílico)

20 Se añadió gota a gota 2-(1,1-dimetiletóxi)-carbonyloxiamino-7-2-fenilacetónitrilo (0,142 g) a una mezcla agitada del producto de la Preparación 92 (0,13 g), dioxano (4 ml), agua (2 ml) y trietilamina (0,08 g), y tras la adición se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 22 h. La solución se trató con solución saturada de cloruro amónico (50 ml), y se sometió a extracción con diclorometano (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice, usando éter-éter de petróleo 85:15 como eluyente, dando el compuesto del título con agujas blancas (0,12 g), p.f. 102-3°C.

25

Preparación 94

ácido (1 α ,2 β ,3 β ,5 β)-(±)-N- $\sqrt{2}$ -(2-oxoetil)-3-(fenilmetoxi)-
 -5- $\sqrt{7}$ (tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi $\sqrt{7}$ -ciclopentil $\sqrt{7}$ -carbámico,
 éster (1,1-dimetiletílico)

Se añadió gota a gota dihidropirano (1,37 g) a una solución del producto de la Preparación 54 (1,9 g) y p-toluenosulfonato de piridinio (2,05 g) en diclorometano seco (100 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con solución acuosa de bicarbonato sódico al 8% (100 ml), y se sometió a extracción con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía con gel de sílice, usando éter-éter de petróleo 3:2 como eluyente, dando el compuesto del título como sólido (1,7 g), p.f. 50-54°C.

Preparaciones 95-98

ácido 7-(2,3,5-trisustituído)-ciclopentil-5-heptenoico,
 ésteres metílicos

La Tabla 4 resume la preparación de los compuestos del título a partir de 2H-ciclopenta(b)furan-2-oles, por el método siguiente:

Se añadió bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio seco a una solución agitada de terc-butóxido potásico en tetrahidrofurano seco, a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, y la agitación se continuó durante 15-30 minutos. Se añadió gota a gota una solución del 2H-ciclo

penta(b)furan-2-ol apropiado en tetrahidrofurano seco, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante el tiempo especificado. Se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido por solución de NaHSO_4 2M hasta que se alcanzó pH 6. Luego se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo o diclorometano, y los extractos combinados se lavaron y secaron. La solución se trató con diazometano en éter. Los disolventes se eliminaron bajo vacío, y el producto se purificó por cromatografía con gel de sílice, usando éter como eluyente.

10

15

20

25

30

080879

5

10

15

20

25

30

080879

TABLA 4



Prep. No	Material de partida		Producto		Peso sal fos. (g)	Peso KOtBu (g)	Vol. Tiem total THF (ml)	Disolvente de extracción	Rendimiento porcentual (g)	IR (puro) cm ⁻¹
	Z	R	R	R'						
95				H	8,19	4,14	130	Acetato de etilo	2,2	3400, 1735
96		-SiMe ₂ Et	-SiMe ₂ Et	H	48,9	24,73	400	Diclorometano	9,03	3505, 1740
97		-SiMe ₂ Et	H	-SiMe ₂ Et	48,9	24,73	400	Diclorometano	5,16	3460, 1740
98				H	45,45	23	310	Diclorometano	6	3540, 3480, 1742

Preparación 99

ácido α (2), β , γ , δ , ϵ γ -(\pm)-7- γ -acetoxi-2-(4-morfoli-
 nil)-3- γ -(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi γ -ciclopentil γ -5-
 -haptanoico, éster metílico

5

Se añadió bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfos-
 fonio (175,4 g) a terc-butóxido potásico (88,7 g) en tetra-
 hidrofurano seco (500 ml). Tras 20 minutos se añadió el
 producto de la Preparación 73 (62 g) en tetrahidrofurano
 seco (200 ml), y la agitación se mantuvo durante 4 h. Se
 añadió agua (100 ml) y los disolventes se eliminaron bajo
 vacío. El residuo se trató con hielo/agua (200 ml) y se
 ajustó cuidadosamente a pH 7 añadiendo solución de bisul-
 fato sódico. La mezcla se sometió a extracción con dicloro-
 metano. La fase acuosa se llevó a pH 6 usando bisulfito só-
 dico, y se volvió a someter a extracción con diclorometano.
 Este procedimiento se repitió dos veces más. Los extractos
 combinados se trataron con exceso de diazometano etéreo,
 se secaron y se evaporaron.

10

15

20

El residuo se disolvió en anhídrido acético (200
 ml) y piridina (100 ml), y se dejó a temperatura ambiente
 durante la noche. Los disolventes se eliminaron bajo vacío,
 y el residuo en diclorometano se lavó con solución de bicar-
 bonato sódico al 8%. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y
 evaporó. El residuo se purificó por cromatografía con síli-
 ce, eluyendo con éter-éter de petróleo 9:1, dando el com-
 puesto del título como aceite amarillo claro (49,2 g).

25

C.C.D. Sílice-éter Rf 0,36

IR ($CHBr_3$) 1725 cm^{-1}

30

080879

Preparación 100

ácido $\left[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\right]-(\pm)-7-\left[5\text{-hidroxi-2-(4-morfoli-}\right.$
 $\left.\text{nil)-3-}[(\text{tetrahidro-2H-piran-2-il})\text{-oxi}]\text{-ciclopentil}\right]-5\text{-}$
-heptenoico, éster metílico

5
 A una solución de metóxido sódico (404 mg), en metanol seco (50 ml) se añadió una solución del producto de la Preparación 99 (2,3 g) en metanol seco (50 ml). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 h,
 10 y luego se vertió en cloruro amónico saturado y se sometió a extracción rápidamente con diclorometano (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron bajo presión reducida, proporcionando un aceite. El producto se sometió a cromatografía en
 15 columna con gel de sílice. La elución con éter-metanol 95:5 dió el compuesto del título como un aceite (1,83 g). IR (puro) 3530, 3460, 1740 cm^{-1} .

Preparación 101

20 ácido $\left[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\right]-(\pm)-1\text{-}[\text{2-azido-3-hidroxi-5-}$
 $\text{-(fenilmetoxi)-ciclopentil}]\text{-5-heptenoico, éster metílico}$

25 Se añadió bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio (21,1 g) a una solución de terc-butóxido potásico (10,66 g) en tetrahidrofurano seco (300 ml) bajo nitrógeno seco. La suspensión naranja oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se trató con una solución del producto de la Preparación 60, Tabla 3 (6,0 g), en tetrahidrofurano seco (50 ml), durante 1 min.
 30 En esta etapa se observó una ligera reacción exotérmica.

La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) tras 10 min, y la solución roja resultante se sometió a extracción con éter (2 x 150 ml). Las capas etéreas se sometieron a extracción con hidróxido sódico 2N (150 ml), y las fases acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acuosa resultante se sometió a extracción con éter (4 x 150 ml), y las capas etéreas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La eliminación del disolvente dió el ácido crudo, que se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con diazometano etéreo, produciendo el éster metílico crudo como aceite (10,0 g). La purificación por cromatografía con sílice, usando éter-éter de petróleo (40-60°C) 1:1 como eluyente dió el compuesto del título, como aceite amarillo claro (3,0 g). IR (puro) 3450, 2100, 1736 cm^{-1} .

Preparación 102

ácido Δ (a(2), 2 β , 3 α , 5 α)-7-(\pm)-7- Δ - Δ 1,1-dimetiletoksi)-
-carbonilamino-5-(fenilmetoxi)-3- Δ (tetrahidro-2H-piran-
-2-il)-oxi-7-ciclopentil-5-heptanoico, éster metílico

Se añadió bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio (2,58 g) a una solución de terc-butóxido potásico (1,3 g) en tetrahydrofurano seco (30 ml) bajo nitrógeno, y la agitación se continuó durante 20 min. Luego se añadió gota a gota una solución del producto de la Preparación 94 (0,84 g) en tetrahydrofurano (20 ml). Tras 40 min, la mezcla se trató con solución saturada de cloruro amónico hasta pH 6, y luego se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados

se trataron con diazometano etéreo y luego se concentra-
ron. El producto se purificó por cromatografía en columna
con gel de sílice; usando éter-éter de petróleo 3:2 como
eluyente, dando el compuesto del título como sólido (0,59
g), p.f. 59-61°C.

Preparación 103

1-azido-4-(bromometil)-benceno

Una mezcla de p-azidotolueno (3,9 g), N-bromosuc-
cinimida (5,5 g) y azobisisobutironitrilo (1,0 g) en tetra-
cloruro de carbono (30 ml) se calentó a reflujo en la os-
curidad, bajo nitrógeno, durante 18 h. La mezcla de reac-
ción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el
disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió
en éter (50 ml) y se filtró. La evaporación del disolven-
te dió un aceite (6,5 g) que se cromatografió con gel de
sílice (200 g, Merck 7734). La elución con éter de petró-
leo (p.eb. 40-60°C) dió el compuesto del título como aceite
(2,37 g). IR (puro) 2120 cm^{-1} .

Preparación 104

2-(4-bromometil)-fenil-1,3-dioxolano

Se calentaron a reflujo durante la noche 4-bromo-
metilbenzaldehído (1,0 g), etilén-glicol (0,42 ml) y ácido
p-toluenosulfónico (cantidad catalítica) en benceno (100
ml). La mezcla se vertió en solución de bicarbonato sódico
al 8% (200 ml), y se sometió a extracción con éter -
(2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con so-
lución de sulfito sódico (200 ml), se secaron (MgSO_4), se

filtraron y evaporaron, proporcionando un sólido. La purificación con éter-éter de petróleo dió el compuesto del título en forma de agujas amarillas (0,767 g), p.f. 41-42°C.

5

Preparación 105

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\beta-\Delta(1,1\text{-dimetiletíl})\text{-di-}$
 $\text{metilsilil7-oxi-5-metoximetoxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil7-5-heptenoico, éster metílico}$

10

El producto de la Preparación 96 (1,02 g) en N,N-diisopropiletilamina (2 ml) se trató gota a gota con éter clorometilmetílico (0,29 ml) y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con bicarbonato sódico acuoso (30 ml) y se sometió a extracción con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron, proporcionando un líquido móvil (1,06 g). El producto se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con éter de petróleo al 30% en acetato de etilo, dando el compuesto del título como aceite amarillo claro (0,9 g). IR (CHBr₃) 1730 cm^{-1} .

15

20

Preparación 106

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\beta-\Delta(1,1\text{-dimetiletíl})\text{-}$
 $\text{-dimetilsilil7-oxi)-5-(2-metoxietoxi)-metoxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil7-5-heptenoico, éster metílico}$

25

El compuesto del título (1,33 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 96 (1,32 g) y cloruro de metoxietoximetilo (1,02 ml), por el método descrito

30

080879

para la Preparación 105. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo 4:1, dió el compuesto del título como aceite amarillo. IR (CHBr₃) 1728 cm⁻¹.

5 Preparación 107

ácido 1 α (2), 2 β , 3 α , 5 α]-(-)-7-[2-(N-metil-N-(fenilmetil)-amino)-5-(fenilmetoxi)-3-/(tetrahidro-2H-piren-2-il)-oxi]-ciclopentil]-5-heptanoico, éster metílico

10 Se añadió ácido p-toluenosulfónico seco (0,95 g) a una mezcla fría (-10°C) del producto del Ejemplo 5, Tabla 5 (1,5 g) y dihidropirano (0,84 g) en diclorometano (30 ml), que luego se agitó durante 3,5 h a -10°C. Se añadió otra cantidad de dihidropirano (1 ml), y la mezcla se

15 agitó durante otra 0,5 h. Luego se vertió en bicarbonato sódico al 8% (100 ml), se sometió a extracción con diclorometano (3 x 75 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó, proporcionando un aceite oscuro (3,5 g). La cromatografía con

20 gel de sílice, usando éter y éter de petróleo (p.eb. 40-60°C) 1:1 como eluyente, dió el compuesto del título (1,73 g). IR (CHBr₃) 1725 cm⁻¹.

Preparación 108

25 ácido 1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-(-)-2-(metilamino)-5-(fenilmetoxi)-3-/(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

30 El producto de la Preparación 107 (0,9 g) en acetato de etilo (60 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbón orgánico (150 mg), previamente reducido, duran-

te 20 h. El catalizador y el disolvente se eliminaron, y el residuo se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con éter-metanol 1:2, dando el compuesto del título como aceite viscoso (0,348 g). IR (CHBr₃) 1728 cm⁻¹.

5

Preparación 109

ácido $\Delta^{1\alpha,2\beta,3\alpha,5\alpha}\Delta^7-(\pm)-2-N-(2\text{-hidroxietil})\text{-}N\text{-metil-}$
 $\text{amino}\Delta^7\text{-}5\text{-(fenilmetoxi)}\text{-}3\text{-}\Delta^7\text{tetrahidro-}2\text{H-piran-}2\text{-il}\Delta^7\text{-oxi}\Delta^7\text{-}$
 $\text{-ciclopentanoheptanoico, éster metílico}$

10

Una solución del producto de la Preparación 108 (2,85 g) en tolueno (30 ml) se trató con óxido de etileno (25% en tolueno, 70 ml). La mezcla se calentó (90°C) en un autoclave durante la noche, y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando un aceite (3,5 g). La cromatografía en columna con gel de sílice, con metanol como eluyente, dió el compuesto del título (2,5 g) como aceite incoloro. IR (puro) 3460, 1740, cm⁻¹.

15

20

Preparación 110

ácido $\Delta^{1\alpha,2\beta,3\alpha,5\alpha}\Delta^7-(\pm)-2-N-(2\text{-cloroacetiloxietil})\text{-}N\text{-}$
 $\text{-metilamino}\Delta^7\text{-}5\text{-(fenilmetoxi)}\text{-}3\text{-}\Delta^7\text{tetrahidro-}2\text{H-piran-}2\text{-}$
 $\text{-il}\Delta^7\text{-oxi}\Delta^7\text{-ciclopentanoheptanoico, éster metílico}$

25

Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,55 ml) a una solución agitada fría (-10°C) del producto de la Preparación 109 (2,25 g) y piridina (1,11 ml) en diclorometano (25 ml). Tras 45 min, la mezcla se vertió en solución de bicarbonato sódico al 8% (100 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos com

30

080879

binados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite (3,05 g). La cromatografía en columna con gel de sílice; con éter de petróleo al 20% (40-60°C) en éter como eluyente, dió el compuesto del título (2,03 g). IR (puro) 1763, 1740 cm^{-1} .

Preparación 111

ácido $\Delta^1\alpha, 2\beta(2\pm), 3\alpha, 5\alpha\Delta^7-(\pm)-2-\Delta^N-(2\text{-hidroxiheptil})-\text{N}-$
 $\text{-metilamino}\Delta^7-5\text{-(fenilmetoxi)}-3\text{-}\Delta^7\Delta^7\text{-tetrahidro-2H-piran-2-}$
 $\text{-il}\Delta^7\text{-oxi}\Delta^7\text{-ciclopentanoheptanoico, éster metílico}$

Una mezcla del producto de la Preparación 108 (0,2 g) y 1,2-epoxiheptano (0,153 g) en metanol seco (10 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. El disolvente se evaporó proporcionando un aceite. La cromatografía en columna con sílice, eluyendo con éter de petróleo-éter (2:3), dió el compuesto del título como aceite (0,18 g). IR (puro) 3470, 1745 cm^{-1} .

Preparación 112

ácido $\Delta^1\alpha, 2\beta(2\pm), 3\alpha, 5\alpha\Delta^7-(\pm)-2-\Delta^N-(2\text{-cloroacetiloxiheptil})-\text{N}-$
 $\text{-metilamino}\Delta^7-5\text{-(fenilmetoxi)}-3\text{-}\Delta^7\Delta^7\text{-tetrahidro-2H-}$
 $\text{-piran-2-il}\Delta^7\text{-oxi}\Delta^7\text{-ciclopentanoheptanoico, éster metílico}$

Se añadió gota a gota cloruro de cloroaceto (0,63 ml) a una solución fría (-10°C) del producto de la Preparación 111 (3 g) y piridina (1,26 g) en diclorometano seco (30 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h, y luego se vertió en solución de bicarbonato sódico al 8% y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Los

extractos combinados se lavaron con solución de acetato sódico (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, proporcionando un aceite rojo oscuro. El producto se purificó por cromatografía con sílice. La elución con éter-petróleo 3:7 dió el compuesto del título, como aceite amarillo (2,24 g). IR (puro) 1760 (corta), 1740 cm^{-1} .

Preparación 113

10 ácido $[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha]-7-(\pm)-7-[3-[1,1-dimetiletíl)-dimetilsilil]-2-(4-morfolinil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoico, éster metílico$

15 A una solución agitada del producto de la Preparación 97 (882 mg) y dicitclohexilcarbodiimida (1,648 g) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se añadió trifluoroacetato de piridinio (578 mg). La agitación se mantuvo durante 1 h. la suspensión se vertió en agua (100 ml) y se sometió a extracción con éter (3 x 50 ml). Las capas etéreas combinadas se filtraron (para eliminar dicitclohexilurea), se lavaron con agua (2 x 50 ml), se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El sólido residual se trituró con éter/éter de petróleo 40-60°C (25 ml, 1:1) y se filtró. El filtrado se evaporó, proporcionando el compuesto del título como semisólido incoloro (0,81 g). CCD (sílice) Rf 0,37 (éter).

20

25

Preparación 114

30 ácido $[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-7-(\pm)-7-[2-N-metil-N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino]-5-(fenilmetoxi)-3-(tetrahidro-$

-2H-piran-2-il)-oxi7-ciclopentil7-5-heptenoico, éster metílico

El compuesto del título (2,4 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 107 (4,3 g), usando el método descrito para el Ejemplo 39. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (1:1), dió el producto como aceite. IR (puro) 1735 (corta), 1720 cm^{-1} .

Preparación 115

ácido $\underline{1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha}7-(\pm)-7-\underline{2}$ -metilamino)-5-(fenilmetoxi)-3-/(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi7-ciclopentil7-5-heptenoico, éster metílico

El compuesto del título (3,2 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 114 (10,0 g) usando el método descrito para el Ejemplo 40. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-metanol (4:1), dió el producto como aceite. IR (puro) 1738 cm^{-1} .

Preparación 116

ácido $\underline{1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha}7-(\pm)-7-\underline{2}$ -N-metil-N-2-(fenilmetoxi)-etil7-amino7-5-(fenilmetoxi)-3-/(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi7-ciclopentil7-5-heptenoico, éster metílico

Una mezcla del producto de la Preparación 115 (1 g), bromuro de 2-(fenilmetoxi)-3-etilo (0,54 g), carbonato potásico (0,47 g) y yoduro sódico (0,37 g) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se

sometió a extracción con diclorometano. Los extractos combinados se secaron y evaporaron, dando el compuesto del título como aceite marrón (1,48 g). CCD (sílice) Rf 0,72 y 0,64 (éter-metanol, 9:1).

5

Preparación 117

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ - (\pm) -7- Δ^2 -N-metil-N-(4-fenoxibutil)-amino-5-(fenilmetoxi)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi-7-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico

10

El compuesto del título (1,37 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 115 (1 g) y bromuro de 4-fenoxibutilo (0,57 g), usando el método descrito para la Preparación 116. CCD (sílice) Rf 0,69 (éter-metanol, 9:1).

15

Preparación 118

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ - (\pm) -7- Δ^2 -(N-metil-N-(5-fenilpentil)-amino-5-(fenilmetoxi)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi-7-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico

20

El compuesto del título (1,5 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 115 (1 g) y bromuro de 5-fenilpentilo (0,61 g), usando el método descrito para la Preparación 116. CCD (sílice) Rf 0,47 (éter-metanol, 95:5)

25

Preparación 119

(3 α , 4 α , 6 α)- (\pm) -tetrahidro-4-N-metil-N- Δ^2 -(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi-7-heptil-7-amino-2H-ciclopenta(b)furan-

30

080879

2-ona

El compuesto del título (1,0 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 76 (2,2 g), usando el método de la Preparación 107. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (4:1), dió el producto como un aceite. IR (puro) 1775 cm^{-1} .

Preparación 120

(3a α , 4 α , 6a α)-(±)-tetrahidro-4- \overline{N} -metil-N- $\overline{2}$ - $\overline{[(}$ tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi $\overline{7}$ -heptil $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -2H-ciclopenta(b)
furan-2-ol

El compuesto del título (2,1 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 119 (2,1 g), en dicloro metano seco (50 ml), por el método de las Preparaciones 47-66. IR (puro) 3420 cm^{-1} .

Preparación 121

ácido $\overline{1\alpha}$ (Z), 2,3,5 α $\overline{7}$ -(±)-7- $\overline{5}$ -hidroxi-2- \overline{N} -metil-N- $\overline{2}$ - $\overline{[(}$ tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi $\overline{7}$ -heptilamino $\overline{7}$ -3-ciclopent-1-il $\overline{7}$ -5-heptenoico, éster metílico

El compuesto del título (10,83 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 120 (18 g), usando el método descrito para los Ejemplos 95-98, Tabla 4. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (9:1), y luego con éter, dió el producto como un aceite. IR (puro) 3540, 1740 cm^{-1} .

Ejemplos 1-15

ácido (\pm)-7-(2,3,5-trisustituído)-ciclopentil-5-heptenoico,

ésteres metílicos

5

La Tabla 5 resume la preparación de los compuestos del título a partir de 2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-oles, por el método de las Preparaciones 95-98. Luego se elaboró la mezcla de reacción por uno de los siguientes métodos:

10

A. La mezcla de reacción se trató con metanol seguido por ácido sulfúrico concentrado hasta acidez, y se dejó agitar a temperatura ambiente durante el tiempo especificado. Tras eliminación de disolventes bajo vacío, el residuo se hizo básico por adición de solución acuosa de bicarbonato sódico al 8% y/o bicarbonato sódico sólido. La extracción con acetato de etilo, seguido por lavado de los extractos combinados, secado y evaporación, dió un aceite. La purificación fué por cromatografía con gel de sílice o alúmina.

15

20

B. El aislamiento del éster crudo fué como se describe en el Método A. El aceite resultante se trató con anhídrido acético y piridina, y se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo especificado. El disolvente se eliminó bajo vacío, y el producto se purificó por cromatografía con gel de sílice.

25

C. Se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido por cuidadosa adición de ácido clorhídrico 2N hasta neutralidad. Luego se vertió la mezcla en agua, se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El material crudo se disolvió en diclorometano y se trató con diazometano recientemente des-

30

080879

-tilado en éter. Se concentró la solución, y el producto se purificó por cromatografía con gel de sílice.

5

10

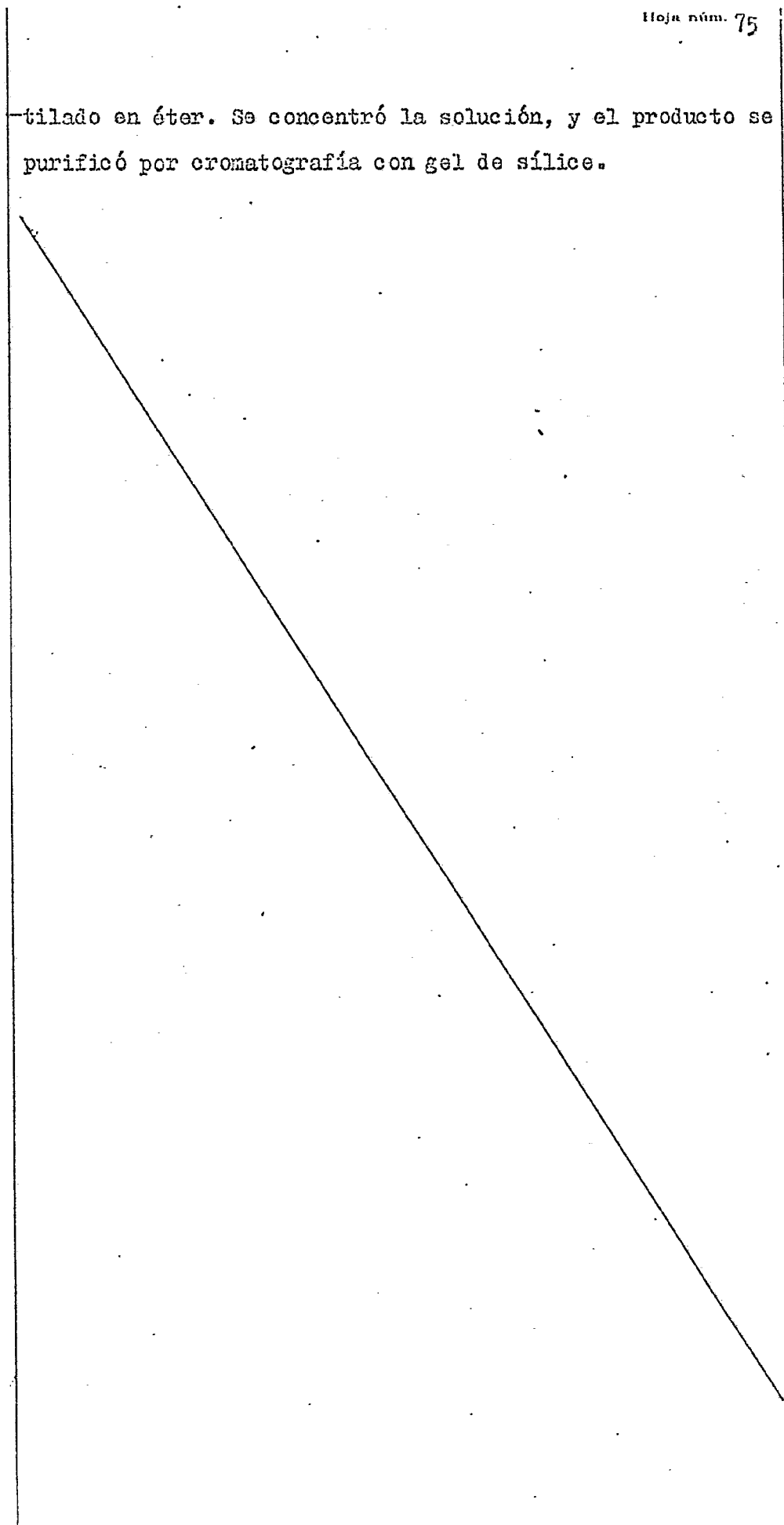
15

20

25

30

080879



5

10

15

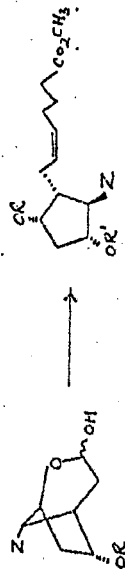
20

25

30

080879

TABLE 5



Ex. No.	Material de partida		Pro-duc-to Ri	Peso sal fos (g)	Peso Koteu (g)	Vol. THF (ml)	Tiem po (h)	Método de elab	Vol. MeOH (ml)	Vol. H ₂ SO ₄ conc (ml)	Tiem po (h)	Vol. Ac ₂ O (ml)	Vol. Pi. (ml)	Tiem po (h)	Sistema de cromatografía silice	Rendi- mien- to (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (silic)
	Z	R																
1		-CH ₂ -C ₆ H ₅	-COOCH ₃	29,53	14,04	170	29	B	300	20	72	120	50	3	éter-éter de petróleo 9:1	3,1	(puro) 0,46 éter	0,3 (éster-éter de petróleo 9:1) (alúmina)
2		-CH ₂ -C ₆ H ₅	-COOCH ₃	21,06	10,65	250	3	B	300	25	18	50	50	16	éter	9,95	(CO ₂) 1750, 1720 ta	0,57 éter
3		-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	6	3	40	1,5	A	150	20	16	-	-	-	éter-metanol 94:6 (alúmina)	1,05	3520, 1728	0,3 (éster-éter de petróleo 9:1) (alúmina)
4		-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	7,3	3,66	175	2	A	150	25	90	-	-	-	acetato de etilo	3,11	3600, 1720	0,35 (acetato de etilo)
5		-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	11,52	5,9	150	3	A	200	6	18	-	-	-	éter	5	(CO ₂) 3580, 1729 ta	0,48 (éster)
6		-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	26,6	13,44	250	3	A	200	25	24	-	-	-	éter	3,7	3580-3500 1725	0,5 (éster)

080379

5
10
15
20
25
30

TABLA 5 (continuación)

Ej. No	Material de parti-		Peso sal fos (g)	Pro-duc-tor:	Peso (g)	Vcl. tcl. (ml)	Tiem. po (h)	Métod. de elab.	Vol. MeOH (ml)	Vol. H ₂ SO ₄ conc. (ml)	Tiem. po (h)	Vol. Ac ₂ O (ml)	Vol. pi. (ml)	Tiem. po (h)	Sistema de cromatogra-fía sílice	Ren-dim. (g)	IR (CHBr ₃ cm ⁻¹)	CCD (síll. de RF (disol-ventes))
	Z	R																
7			11,16	H	5,62	120	2	C	-	-	-	-	-	-	éter	1,42	(puro) 3540, 3450, 1738	CCD (síll. de RF (disol-ventes)) 0,3 (éter)
8		-CH ₃	37,6	-COOCH ₃	19,54	300	3	B	300	20	18	30	30	18	éter	5,95		0,63 (éter)
9			7,98	H	4,04	120	3	A	100	15	18	-	-	18	acetato de etilo-meta-nol 97:3	0,94	3540, 1728	0,35 (éter-metanol 94:6)
10			17	-COOCH ₃	6,6	130	1,2	B	100	20	18	24	40	3	éter	2,23	1725	0,32 (éter)
11			16,8	-COOCH ₃	8,5	210	3	B	200	40	18	50	100	3	acetato de etilo-éter de petróleo 3:2	5,65	1725	0,48 (ac-tato de etilo-éter de petró-leo 3:2) 0,74 (éter)
12			9,5	-COOCH ₃	4,74	80	1,5	B	100	10	20	25	50	3	éter-éter de petróleo 3:2	2,2	1723	0,5 (éter-metanol 95:5)
13			12,6	H	6,4	100	1	A	75	15	16	-	-	-	éter-éter de petróleo 4:1	1,97	3550, 3540, 1735	0,5 (éter-metanol 95:5)
14			6,6	H	3,34	110	0,5	A	35	4	18	-	-	-	éter-meta-nol 5:1	0,94	3550, 1728	0,44 (éter-metanol 5:1)
15			6,4	H	3,24	150	0,5	A	56	4	13	-	-	-	éter-meta-nol 5:1	1,03	3560, 1730	0,55 (éter-metanol 5:1)

Ejemplos 16-19Desacetilación de ácido 7-(3 o 5-acetoxi-2,5. o 2,3-disus-
tituido ciclohexilo)-5-heptenoico, ésteres metílicos

5

La Tabla 6 resume la desacetilación de los com-
puestos del título por el método siguiente.

10

A una solución del acetato apropiado en metanol,
a temperatura ambiente, se añadió metóxido sódico o carbo-
nato potásico. La mezcla se agitó durante el tiempo especi-
ficado, y luego se vertió en solución saturada de cloruro
amónico y se sometió a extracción con diclorometano. Los
extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), filtraron y con-
centraron, y el producto se purificó por cromatografía en
columna de trayectoria corta, con gel de sílice.

15

20

25

30

080879

5

10

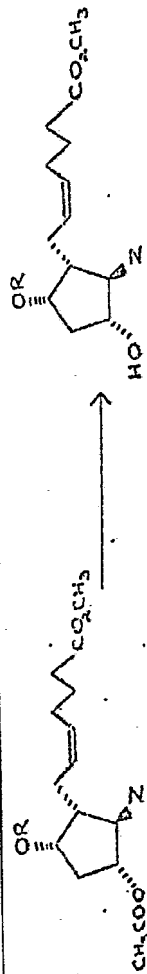
15

20

25

30

080879



Ej. No	Material de partida		Vol. MeOH (ml)	Peso NaOMe (g)	Peso K ₂ CO ₃ (g)	Tiem ^o po (h)	Sistema de cromatografía	Ren. dim. (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sílice) RF (disolvente)
	Z	R								
16			200	3,4	-	3	éter-meta-nol 93:7	15,68	3520, 1725	0,63 (acetato de etilo-metanol 9:1)
17		-CH ₃	10	0,66	-	4,5	acetona	3,95	3520, 1725	0,11 (éter)
18		-CH(CH ₃) ₂	140	-	3,42	4	éter-meta-nol 95:5	5,2	(puro) 3450, 1730	0,45 (éter-metanol 95:5)
19			40	0,72	-	5	éter-meta-nol 95:5	1,2	3600, 3500, 1725	0,43 (éter-metanol 95:5)

Ejemplo 20

ácido $\Delta\Gamma\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\beta, 5$ -dihidroxi-2-(4-morfo-
linil)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

5 El producto de la Preparación 72 (2,3 g) se trató con bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio (17,7 g) según el método de las Preparaciones 95-98. Luego se elaboró la mezcla de reacción como sigue:

10 La mezcla de reacción se trató con metanol (100 ml), seguido por HCl etéreo saturado (75 ml), y la suspensión se dejó reposar a 5°C durante 2 días. Se añadió agua, y la mezcla se hizo cuidadosamente alcalina por adición de NaHCO₃ sólido. La extracción con acetato de etilo, seguida por lavado de los extractos combinados, secado y evapora-
 15 ción, dieron un aceite que se purificó por cromatografía con gel de sílice, usando acetato de etilo-metanol 85:15 como eluyente, produciendo el compuesto del título (1,82 g), IR (puro) 3420, 1735 cm⁻¹.

20 Análisis Hallado: C, 62,1; H, 9,3; N, 4,2;

C₁₇H₂₉NO₅ requiere: C, 62,4; H, 8,9; N, 4,3%

25 Ejemplo 21

ácido $\Delta\Gamma\alpha(E), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\beta$ -hidroxi-2-(4-morfoli-
nil)-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster me-
 tílico

30 Una solución del producto del Ejemplo 16 (2,5 g)

-tiofenol (7,5 ml) y azobisisobutironitrilo (1,5 g) en ben-
 ceno (10 ml) se calentó a 70°C durante 6 h. La mezcla de
 reacción se aplicó directamente a una columna de gel de
 sílice y se eluyó con éter dietílico, para eliminar el tio-
 fenol. La elución con metanol al 30% en éter dietílico dió
 el éster trans crudo (2,46 g). El producto se siguió sometiendo a cromatografía en columna con gel de sílice, con
 lo que la elución con metanol al 3% en éter dió el compues-
 to del título como un aceite (1,48 g). IR (puro) 3450, -
 1730 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 68,4; H, 8,3; N, 3,3;

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ requiere: C, 69,0; H, 8,5; N, 3,4%

Ejemplo 22

ácido $\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 7-(\pm)-7-5$ -acetoxi-3-hidroxi-2-

-(4-norfolinil)-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico

Una solución del producto de la Preparación 99
 (2,51 g) en acetona (100 ml), que contenía ácido clorhídri-
 co 2N (25 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente du-
 rante 5 h. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuo-
 so al 8% (200 ml) y se sometió a extracción con diclorome-
 tano (4 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con
 salmuera, se secaron y se evaporaron bajo presión reducida.
 El residuo se purificó por cromatografía en columna con -
 gel de sílice, eluyendo con metanol al 3% en éter, dando
 el compuesto del título como un aceite (1,95 g). IR (puro)

-3450, 1738 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 62,09; H, 8,93; N, 3,76;

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ requiere: C, 61,76; H, 8,46; N, 3,79%

5

Ejemplo 23

ácido α (Z), 2β , 3α , 5α 7-(±)-7- β -hidroxi-5-(fenilmetoxi)-

10

-2-(1-piperidinil)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

15

Se añadió metóxido sódico (0,889 g) al producto del Ejemplo 2 (7,56 g) en metanol seco (25 ml) a -10°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió metóxido sódico (0,889 g) y se continuó la agitación durante otras 6 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de bicarbonato sódico al 8% (100 ml) y agua (50 ml), y se sometió a extracción con éter (3 x 135 ml). Las capas orgánicas secadas se evaporaron bajo vacío. La cromatografía con gel de sílice del residuo, con acetona como eluyente, dió el compuesto del título como un aceite (5,1 g). IR (puro) 3500, 3440, 1738 cm^{-1} .

20

Análisis Hallado: C, 71,83; H, 8,82; N, 3,41;

25

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ requiere: C, 72,25; H, 8,98; N, 3,37%

30

080879

Ejemplo 24

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\delta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\beta$ -acetoxi-2-(N-bencil-
~~N-metilamino~~-5-metoxiciclopentil-5-heptenoico, éster
 metílico

El producto del Ejemplo 6 (25,25 g) se disolvió en una mezcla de piridina seca (20 ml) y Az_2O (20 ml), y la solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. La eliminación del disolvente bajo vacío y cromatografía del residuo con gel de sílice, usando éter como eluyente, dieron el compuesto del título como un aceite (5,7 g). IR (puro) 1737 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 69,07; H, 8,38; N, 3,30;

$C_{24}H_{35}NO_5$ requiere: C, 69,03; H, 8,45; N, 3,35%

Ejemplo 25

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\delta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\beta$ -hidroxi-2-~~N~~-metil-N-
~~(2-feniletil)-amino~~-5-(fenilretoxi)-ciclopentil-5-hep-
 tenoico, monohidratado

El producto del Ejemplo 7 (1,0 g) se disolvió en una solución de hidróxido potásico (360 mg) y metanol (30 ml), y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. Luego se eliminó el metanol bajo vacío, y el residuo se disolvió en agua (20 ml). La solución resultante se neutralizó cuidadosamente con ácido clorhídrico 2N, y luego se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combina-

das se lavaron con salmuera (20 ml.), se secaron, y el disolvente se eliminó, proporcionando un aceite viscoso. La cromatografía con gel de sílice, usando acetato de etilometanol 4:1 como eluyente, dió el compuesto del título como un aceite (513 mg). IR (puro) 1720 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 71,94; H, 8,57; N, 2,87;
 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ requiere: C, 71,61; H, 8,37; N, 2,98%

Ejemplo 26

ácido α -(Z),2 β ,3 α ,5 α -($\frac{1}{2}$)-7- β ,5-dihidroxi-2-N-metil-N-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-amino-7-ciclopentil-5-heptencico, éster metílico

Se añadió ácido clorhídrico 2N (15 ml), gota a gota, a una solución del producto de la Preparación 95 (2,01 g) en acetona (15 ml) a temperatura ambiente. Tras 20 min, la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso, se diluyó con salmuera, se sometió a extracción con acetato de etilo, se secó y se concentró, dando un líquido viscoso. El material crudo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en éter, produciendo el compuesto del título como aceite viscoso (0,81 g), IR (puro) 3400, 1736 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 65,41; H, 8,87; N, 3,32;
 $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ requiere: C, 65,53; H, 8,37; N, 3,32%

Ejemplo 27

ácido $\alpha(2), 2 \beta, 5 \gamma - (\pm) - 7 - \delta$ -hidroxi-2-N-(2-hidroxiheptil)-N-metilamino-3-ciclopenten-1-il-5-heptenoico, éster metílico

Se añadió bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio seco (8,4 g) a una solución agitada de terc-butóxido potásico (4,23 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml), a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, y se continuó la agitación durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución del producto de la Preparación 77 (1,7 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con metanol (150 ml) seguido por ácido sulfúrico concentrado hasta acidez, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró bajo vacío y el residuo se trató con agua (100 ml) y se sometió a extracción con éter (3 x 50 ml). La capa acuosa ácida se hizo básica con solución acuosa de bicarbonato sódico al 8%, y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y evaporaron.

El producto crudo se trató con anhídrido acético (10 ml), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. La evaporación bajo vacío dió un residuo que se cromatografió con gel de sílice, usando éter como eluyente. El diacetato, aislado como un aceite (1,6 g), se disolvió en metanol seco (25 ml) y se trató con carbonato potásico anhidro (1 g). Tras agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua

(50 ml) y se sometió a extracción con éter (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron, secaron y evaporaron, y el residuo se cromatografió con gel de sílice. La elución con éter-metanol 9:1 dió el compuesto del título como un aceite (1,13 g). IR (puro) 3420, 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 68,37; H, 10,27; N, 3,82;

C₂₁H₃₇N₄ requiere: C, 68,63; H, 10,15; N, 3,81%

Ejemplo 28

ácido $\Delta^1\alpha(z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\sqrt{2}$ -amino-3-hidroxi-5-
-(fenilmetoxi)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

a) El producto de la Preparación 101 (1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató en secuencia con polvo de cinc (2,0 g) y dihidrógenofosfato potásico 1M (2,0 ml), y la suspensión resultante se agitó rápidamente durante 1 h. Luego se añadió una segunda porción de dihidrógenofosfato potásico 1M (2,0 ml), y la reacción se agitó durante otras 2 h y luego se filtró. El filtrado se diluyó con éter (25 ml) y se sometió a extracción con ácido clorhídrico 2N (3 x 15 ml). Las capas ácidas combinadas se lavaron con éter (20 ml) y luego se hicieron básicas con solución concentrada de amoníaco a 0°C. La solución básica resultante se sometió a extracción con diclorometano (3 x 20 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml) y se secaron (MgSO_4). La eliminación del disolvente dió el producto como un aceite incoloro (300 mg). IR (CHBr_3) 3680, 3500, 1728 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 68,4; H, 9,0; N, 4,2

C₃₀H₃₁N₄ requiere: C, 68,7; H, 8,9; N, 4,0%

5

10

15

b) Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) al producto de la Preparación 102 (0,323 g), agitado a -5°C. Tras 10 min, la mezcla se trató con solución de bicarbonato sódico al 8% hasta pH 7, seguido por extracción con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (NaHCO₃ al 8%), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía con gel de sílice, usando éter-éter de petróleo 1:1 como eluyente, dando el compuesto del título como aceite viscoso (0,122 g).

Ejemplo 29

20

ácido 1 α (Z), 2 β , 3 α , 5 α 7-($\frac{1}{2}$)-7- $\frac{1}{2}$ -(hexahidro-1,4-oxazepin-4-il)-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-5-heptanoico, éster metílico

25

El producto del Ejemplo 28 (1,0 g), 1-cloro-3-(2-cloroetoxi)-propano (452 mg) y bicarbonato sódico (484 mg) en metanol seco (5 ml) se calentaron en un autoclave a 125°C durante 18 h. Se filtró la mezcla, y el disolvente se eliminó bajo vacío, dando un aceite (1,44 g) que se cromatografió con sílice. La elución con metanol-éter 1:9 dió el compuesto del título en forma de aceite de color paja (400 mg).

30

Análisis Hallado: C, 69,7; H, 8,4; N, 3,45;

$C_{25}H_{37}NO_5$ requiere: C, 69,6; H, 8,6; N, 3,25%

IR (CHBr₃) 3550, 1730 cm⁻¹

5

Ejemplo 30

ácido 1 α (z), 2 β , 3 μ , 5 α]-7-(\pm)-7- β -hidroxi-2-(4-morfoli-

10

nil)-5-(fenilmotoxi)-ciclopentil]-5-heptenoico

15

A una solución agitada de hidróxido potásico (1,25 g) en metanol (10 ml) se añadió una solución del producto del Ejemplo 16 (766 mg) en metanol (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h, y luego se dejó reposar durante la noche. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (7 ml).

20

Se añadió ácido clorhídrico (5N) hasta que la solución alcanzó pH 7. La solución se sometió a extracción con diclorometano (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron bajo presión reducida, proporcionando una espuma (625 mg). El producto se sometió a cromatografía en columna con trayectoria corta, con gel de sílice (50 g). La elución con metanol al 12% en éter dió el compuesto del título, como un vidrio (383 mg). IR (CHBr₃) 3600, 1720 cm⁻¹.

25

Análisis Hallado: C, 67,8; H, 8,3; N, 3,2;

$C_{23}H_{33}NO_5$ requiere: C, 68,5; H, 8,2; N, 3,5%

30

080879

Ejemplo 31

ácido $\underline{1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha7-(\pm)-7-1-(4\text{-butil-4-hidroxi})-}$
 $\underline{-piperidinil7-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil7-5-}$
 $\underline{-heptenoico, \acute{e}ster met\acute{il}ico, clorhidrato}$

La base del compuesto del título (0,98 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 61 (Tabla 3) (1,65 g), por el método descrito para los Ejemplos 1-15, Tabla 5. Una muestra de la base se disolvió en éter y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo. El aceite resultante se purificó con acetato de etilo, dando el compuesto del título como sólido blanco, p.f. 132-132,5°C.

Análisis Hallado: C, 66,3; H, 9,1; N, 2,7;

$C_{29}H_{45}NO_5$ HCl requiere: C, 66,45; H, 8,85; N, 2,7%

Ejemplo 32

ácido $\underline{1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha7-(\pm)-7-5-hidroxi-2-N-metil-N-}$
 $\underline{-(fenilmetil)-amino7-3-ciclopentenil7-5-heptenoico, \acute{e}ster}$
 $\underline{met\acute{il}ico}$

El compuesto del título (8,0 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 88 (10,2 g), por el método descrito para los Ejemplos 1-15 (Método A). La mezcla de reacción se cromatografió con sílice, eluyendo con éter. Una porción se sometió a destilación molecular, p.eb. 148°C a 0,05 mm Hg.

Análisis Hallado: C, 73,05; H, 8,6; N, 4,1;

$C_{21}H_{29}NO_3$ requiere: C, 73,4; H, 8,5; N, 4,1%

Ejemplo 33

ácido $\Delta^{1\alpha}(2), 2\alpha, 5\beta\gamma-(\pm)-7-\Delta^2$ -hidroxi-5-(4-morfolinil)-
-3-ciclopenten-1-il-5-heptenoico, éster metílico

5 El compuesto del título (4,55 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 81 (4,6 g), por el método descrito para los Ejemplos 1-15, Método A. La mezcla de reacción se cromatografió con sílice, eluyendo inicialmente con acetato de etilo y luego con acetato de etilo-metanol 9:1, p.f. 37-40°C.

Análisis Hallado: C, 66,6; H, 9,0; N, 4,6;

$C_{17}H_{27}NO$ requiere: C, 66,0; H, 8,8; N, 4,5%

15 Ejemplo 34

ácido $\Delta^{1\alpha}(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\Delta^3-\Delta^4(1,1'$ -bifenil)-4-
-il-5-metoxi-5-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil-5-
-heptenoico, éster metílico

20 El compuesto del título (1,04 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 85 (1,16 g), por el método descrito para los Ejemplos 1-15, Método A. La mezcla de reacción se cromatografió con sílice, eluyendo con acetato de etilo. Una porción se purificó con éter en forma de agujas, p.f. 91-91,5°C.

Análisis Hallado: C, 73,25; H, 8,05; N, 2,8;

$C_{30}H_{39}NO$ requiere: C, 73,0; H, 8,0; N, 2,85%

30

080879

Ejemplo 35

ácido $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-7-\sqrt{2}$ -hidroxi-5-(4-morfolinil)-
-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico, clorhidrato

5 La base del compuesto del título se preparó a partir del producto de la Preparación 83 (2,13 g), por el método descrito para los Ejemplos 1-15, Método A. Tras eliminar los disolventes bajo vacío, el residuo en agua (150 ml) se sometió a extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se sometieron de nuevo a extracción con ácido sulfúrico 2N. Las capas acuosas ácidas combinadas se hicieron básicas con bicarbo-
 10 nato sódico sólido, y se sometieron a extracción con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron, dando un aceite que se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo inicialmente con acetato de etilo y luego con acetato de etilo-metanol 19:1 (2,06 g). Una porción (800 mg) se convirtió en la sal clorhidrato (800 mg), que se purificó con metanol-ace-
 15 tato de etilo, dando el compuesto del título (695 mg), p.f. 141-143°C.

Análisis Hallado: C, 58,55; H, 9,1; N, 4,0;

C₁₇H₂₉N₄O HCl requiere: C, 58,7; H, 8,7; N, 4,0%

Ejemplo 36

ácido $[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(\pm)-7-\sqrt{3}, 5$ -dihidroxi-2- \sqrt{N} -metil-
-N-(2-feniletíl)-amino-7-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico

30

080879

El compuesto del título (385 mg) se preparó a partir del producto de la Preparación 58 (Tabla 3) (1,2 g), por el método de las Preparaciones 95-98. La mezcla de reacción se trató con cloruro de hidrógeno metanólico (50 ml), y la suspensión resultante se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. La mezcla metanólica se neutralizó con solución de bicarbonato sódico al 8%, y se trató con acetato de etilo (100 ml) y salmuera (100 ml). Las fases se separaron, y la solución acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se eliminó el disolvente, produciendo un aceite (6,25 g). La cromatografía con sílice, eluyendo con metanol-acetato de etilo 3:17, dió el compuesto del título como aceite amarillo claro.

Análisis Hallado: C, 70,3; H, 8,7; N, 3,7;

$C_{22}H_{33}NO_4$ requiere: C, 70,4; H, 8,6; N, 3,7%

IR (CHBr₃) 3590, 3530, 1725 cm^{-1}

Ejemplo 37

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\Delta^3$ -hidroxi-2- Δ^N -metil-N-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-amino γ -5-(fenilmetoxi)-ciclopentil γ -5-heptenoico, éster metílico

El producto de la Preparación 59 (Tabla 3) (2,6 g) se sometió a una reacción de Wittig como se ha descrito para las Preparaciones 95-98 (Tabla 4).

Se añadió ácido clorhídrico 2N (10 ml) a una solución del producto (2,17 g) en acetona (15 ml), a tempera

tura ambiente. Tras 3 h, la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso, se sometió a extracción con éter, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando una goma (2,1 g). El material crudo se purificó por cromatografía con gel de sílice, eluyendo con metanol al 4% en éter, produciendo el compuesto del título como aceite viscoso amarillo claro (1,07 g). IR (CHBr_3) 3590, 1725 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 70,07; H, 8,27; N, 2,63;

$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ requiere: C, 70,42; H, 8,08; N, 2,74%

Ejemplo 38

ácido α (Z), 2β , 3α , 5α -7-(±)-7-β-acetoxi-2-N-metil-N-
 -(fenilmetil)-amino-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico

El producto del Ejemplo 5 (Tabla 5) (8,04 g) se trató con anhídrido acético (35 ml) y piridina (35 ml). La solución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, produciendo un aceite. Este producto crudo se cromatografió con gel de sílice (500 g), con éter como eluyente, dando el compuesto del título como aceite amarillo (7,01 g). La destilación a 180°C/0,1 mm Hg dió el compuesto del título.

IR (CHBr_3) 1723 cm^{-1} .

Ejemplo 39

ácido α (Z), 2β , 3α , 5α -7-(±)-7-β-acetoxi-2-N-metil-N-
 -(2,2,2-tricloroacetoxycarbonil)-amino-5-(fenilmetoxi)-ci-

clopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

El producto del Ejemplo 38 (6,2 g) se añadió a cloroformato de tricloroetilo (2,2 ml). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 90°C durante 1,25 h, tras el cual tiempo se añadió carbonato potásico (2,5 g), y la agitación se continuó durante 1 h adicional. El exceso de cloroformato de tricloroetilo se eliminó por destilación (80°C/1 mm Hg). El producto se diluyó con éter (50 ml) y se filtró. La eliminación del disolvente dió el producto crudo, que se cromatografió con gel de sílice (850 g) con éter-éter de petróleo 2:1 como eluyente. El producto se recuperó como aceite amarillo (6,47 g). La destilación a 170°C/0,05 mm Hg dió el compuesto del título. IR (puro) 1733, 1718 cm^{-1} .

Ejemplo 40

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\Delta^3$ -acetoxi-2-(metilamino)-5-(fenilmetoxi)-clopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

Se añadió gota a gota solución de dihidrógenofosfato potásico (1M, 30 ml) a una mezcla agitada fría (0°C) del producto del Ejemplo 39 (4,0 g) y polvo de cinc activado (15,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y luego se vertió en solución de bicarbonato sódico al 8% (400 ml), se filtró y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite (2,7 g). La cromatografía con gel de sílice (50 g), con metanol al 20% en éter como eluyente, dió el compuesto del título (2,05 g).

IR (CHBr₃) 1725 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 68,2; H, 8,3; N, 3,5;

C₂₃H₃₃N₅O₅ requiere: C, 68,5; H, 8,2; N, 3,5%

5

Ejemplo 41

ácido 1 α (Z), 2 β , 3 δ , 5 α]-(\pm)-7- β -hidroxi-2-(metilamino)-

-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil]-5-heptenoico, éster metílico

10

Se añadió carbonato potásico (1,74 g) a una solución agitada del producto del Ejemplo 40 (4,24 g) en metanol seco (50 ml). La mezcla se agitó durante 4,5 h, se vertió en solución de cloruro amónico (125 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 60 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron, proporcionando el compuesto del título como aceite viscoso (4,0 g). IR (CHBr₃) 3680, 3510, 1730 cm⁻¹. GCD (sílice) Rf 0,16 (éter-metanol 4:1).

15

20

Ejemplo 42

ácido 1 α (Z), 2 β , 3 δ , 5 α]-(\pm)-7- α -(N-heptil-N-metilamino)-

-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil]-5-heptenoico, éster metílico

25

Una mezcla de bromheptano (0,605 g), carbonato potásico (0,627 g), yoduro sódico (0,55 g) y el producto del Ejemplo 41 (1,1 g) en acetonitrilo (55 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La suspensión se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró y se evaporó, proporcionando un aceite viscoso (1,73 g). La cromatografía con gel

30

080879

de sílice (50 g), con metanol al 10% en éter como eluyente, dió el compuesto del título (0,73 g). IR (CHBr₃) 3540, 1730 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 73,3; H, 10,0; N, 3,1;

5 C₂₈H₄₅NO₄ requiere: C, 73,2; H, 9,9; N, 3,1%

Ejemplo 43

10 ácido 1α(Z), 2β, 3α, 5α7-(±)-7-2-N-(2-butoxietyl)-N-
-metilamino7-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil7-5-
-heptenoico, éster metílico

15 Una mezcla de éter 2-bromoetilbutílico (0,48 g), carbonato potásico (0,5 g), yoduro sódico (0,4 g) y el producto del Ejemplo 41 (0,87 g) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se vertió en una solución saturada de cloruro amónico (75 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite viscoso (1,2 g). La cromatografía con gel de sílice, con metanol-éter 1:9 como eluyente, dió el compuesto del título (0,74 g). IR (CHBr₃) 3540-3360, 1730 cm⁻¹.

25 Análisis Hallado: C, 70,0; H, 9,8; N, 3,2;

C₂₇H₄₃NO₅ requiere: C, 70,2; H, 9,4; N, 3,0%

30

080879

Ejemplo 44

ácido $\Delta^1\alpha(E), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\Delta^3$ -hidroxi-5-(fenilmetoxi)-
-2-(1-piperidinil)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

5

Una solución de tiofenol (2 ml), azobisisobutironitrilo (0,4 g) y el producto del Ejemplo 23 (1,27 g) en benceno (6 ml) se mantuvo a 65°C durante 4 h. Se eliminó el benceno, y el producto se aisló directamente por cromatografía con sílice, eluyendo primeramente con éter y luego con acetona que contenía trietilamina (1%). El producto crudo se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con acetona que contenía trietilamina (1%), dando el compuesto del título como aceite amarillo (0,9 g). IR (CHBr₃) 3520, 1724 cm⁻¹.

10

15

Análisis Hallado: C, 71,9; H, 9,3; N, 3,4;

C₂₅H₃₇NO₄ requiere: C, 72,2; H, 9,0; N, 3,35%

20

Ejemplo 45

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\Delta^3$ -acetoxi-2-(4-morfolinil)-5-(1-feniletoxi)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

25

A una solución agitada de t-butóxido potásico (4,0 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml), bajo nitrógeno, se añadió bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio (7,98 g). La suspensión roja oscura se agitó durante 30 min, - tras lo cual se añadió una solución del producto de la Preparación 56, Tabla 3 (2 g) en tetrahidrofurano seco

30

(20 ml). Tras 2 h se añadió un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo (100 ml), y la mezcla se evaporó bajo presión reducida (finalmente a 2 mm). El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se trató con exceso de diazometano etéreo. Se añadió cuidadosamente ácido acético para decomponer el diazoalcano sin reaccionar. La solución se lavó con bicarbonato sódico al 8% (100 ml), y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. El residuo se recogió en anhídrido acético (25 ml) y piridina (50 ml), se dejó durante la noche, y luego se evaporó bajo vacío (2 mm). El producto crudo se trató con bicarbonato sódico al 8% (100 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (4 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. El aceite residual se purificó por cromatografía con sílice. La elución con éter-éter de petróleo 4:1 dió el compuesto del título en forma de aceite incoloro (2,34 g). IR ($CHBr_3$) 1726 cm^{-1} .
 Análisis Hallado: C, 68,1; H, 8,3; N, 3,0;
 $C_{27}H_{39}NO_3$ requiere: C, 68,5; H, 8,3; N, 3,0%

Ejemplo 46

ácido $\underline{1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha 7-(\pm)-7-\beta}$ -hidroxi-2-(4-morfolinil)-5-(1-feniletoksi)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

A una solución agitada del producto del Ejemplo 45 (2,2 g) en metanol anhidro (25 ml) se añadió carbonato

potásico seco (770 mg). Tras 4 h, la suspensión se vertió en cloruro amónico saturado (100 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (4 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. El aceite residual se purificó por cromatografía con sílice. La elución con metanol al 4% en éter dió el compuesto del título (1,6 g), como aceite de color paja.

Análisis Hallado: C. 69.0; H, 8.5; N, 3.2;

$C_{25}H_{37}NO_5$ requiere: C. 69.6; H, 8.6; N. 3.3%

IR ($CHBr_3$) 3520, 1730 cm^{-1}

Ejemplo 47

ácido 1 α (2), 2 β , 3 α , 5 α 7-(\pm)-7- $\sqrt{2}$ -(2,6-trans-dimetil-4-

-morfolinil)-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-5-

-heptenoico, éster metílico

El compuesto del título se aisló del experimento descrito en el Ejemplo 13, Tabla 5. La cromatografía del producto de reacción crudo, con sílice, como se ha descrito, dió el compuesto del título como aceite marrón (135 mg). IR ($CHBr_3$) 3540, 1730 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,59 (éter-metanol 95:5).

Ejemplos 48-73

ácido 7-(3-hidroxi-2,5-disustituído)-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico

Las Tablas 7-9 resumen la preparación de los compuestos del título a partir de ácido 7-(5-hidroxi-2,3-disustituído)-ciclopentil-5-heptenoico, ésteres metílicos, por los métodos siguientes:

5

10

15

20

25

30

080879

A. Sin caracterización del ácido 7-(2,3,5-trisustituido)-
-cicloentil-5-heptencico, ésteres metílicos

5 1. A una solución agitada fría (0°C) del alcohol y haluro* apropiados en dimetilformamida seca, bajo nitrógeno, se añadió dispersión de hidruro sódico (80%) en aceite. Tras 0,5-2 h la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se sometió a extracción con éter. Los extractos combinados se secaron, filtraron y evaporaron. El aceite residual se disolvió en metanol y se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico conc. Se dejó reposar la solución 10 durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió en solución de bicarbonato sódico al 8%, y se sometió a extracción con éter. Las capas etéreas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre $MgSO_4$) y se concentraron. El producto se 15 purificó por cromatografía en columna de trayectoria corta con gel de sílice.

20 2. El método es esencialmente como se ha descrito en A.1, excepto en que la mezcla de reacción cruda se vierte en metanol y se añade cuidadosamente ácido sulfúrico conc.

3. El método es esencialmente como se ha descrito en A.2, excepto en que se usa HCl 5N en vez de H_2SO_4 conc.

4. El método es esencialmente como se ha descrito en A.1, excepto en que se usa HCl metanólico.

25 * Cuando se requiere un haluro más reactivo que los disponibles comercialmente, se sintetiza, es decir, - -
 $RX + NaY \rightarrow RY$. Esto se indica en la tabla.

B. Con ciclamiento del ácido 7-(2,3,5-trisustituído)-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico

A una solución agitada fría (0°C) del alcohol y haluro^{te} apropiados, en dimetilformamida seca, bajo nitrógeno, se añadieron hidruro sódico (dispersión al 80% en aceite) o tere-butóxido potásico. Tras 1 h a 0°C y 0,5-1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se sometió a extracción con éter. Los extractos combinados se secaron, filtraron y evaporaron. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice.

C. Desprotección del ácido 7-(2,3,5-trisustituído)-ciclopentil-5-heptenoico, ésteres metílicos

Luego se desprotegen los prostanoides por uno de los siguientes métodos:

1. Una solución del prostanoides en metanol a temperatura ambiente se trató con HCl etéreo. Tras 0,5 h, el disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 8%. Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice.

2. Una solución del prostanoides en metanol, a temperatura ambiente, se trató con ácido sulfúrico metanólico. Tras 0,5-1 h, la solución se vertió en solución acuosa de bicarbonato sódico al 8%, siendo la elaboración restante como se describe en el método C.1.

5
10
15
20
25
30

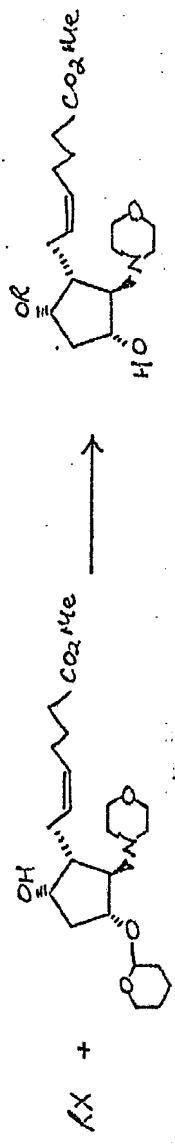
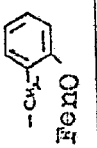
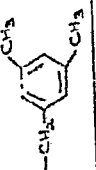
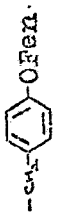

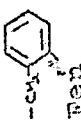


TABLA 7

Ej. No	Peso alcohólico (g)	Haluro		Método	Vol. total DMF (ml)	Peso SO ₂ NaH (g)	Vol. MeOH (ml)	Vol. H ₂ SO ₄ conc. (ml)	Sistema de cromatografía (éter-metanol)	Rendimiento (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sílice) Rf (disolvente)*%
		R	X									
48	2,46		Br*	A3	55	0,9	100	100 (5NHCl)	96:4	1,10	1725	0,27
49	1,64		Br	A2	15	0,72	100	10	96:4	0,87	3540, 1728	0,27
50	2,5		Br	A1	30	0,73	67,5	7,5	95:5	2,0 ^F	3590-3520, 1730, 1700	0,23
51	2,47		Br	A1	20	0,72	22,5	2,5	97:3	1,6	3530, 1728	0,37
52	0,5		Br	A1	7	0,146	13,5	1,5	97:3	0,175	1730	0,37
53	2,47		Br	A1	20	0,72	22,5	2,5	97:3	1,09	3540, 1728	0,35

TABLA 7 (continuación)

EJ. N.º	Peso alcohol (g)	Haluro		Método	Vol. total DMF (ml)	Peso NaOH (g)	Vol. MeOH (ml)	Vol. H ₂ SO ₄ conc. (ml)	Sistema de cromatografía (stermetanol)	Rendimiento (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sílice) Rf (disolvente) %
		R	X									
54	2,47		Br	A1	20	0,72	22,5	2,5	97:3	1,51	3530, 1730	0,42
55	2,47		Br	A1	20	0,72	22,5	2,5	97:3	1,66	3540 (br), 1730	0,36
56	2,47		Br	A1	20	0,72	22,5	2,5	97:3	1,55	3570, 3540, 1728	0,31
57	2,46	$-(CH_2)_4CH_3$	I	A4	20	0,72	20	-	95:5	0,91	3520, 1730	0,36
58	2,46		Br	A1	20	0,72	30	1,5	95:5	1,67	3600, 3540, 1730	0,33
59	2,47		Br	A1	20	0,72	22,5	2,5	97:3	0,97	3590-3500, 1730	0,46

* El yoduro sódico (2,7 g) se añadió primero al bromuro en DMF

‡ El producto aislado es el aldehído $R = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CHO}$

*** Los valores R_f se determinaron en el sistema disolvente usado para la cromatografía en columna

5

10

15

20

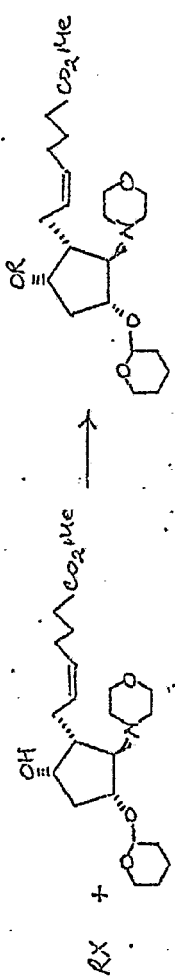
25

30

080879

5
10
15
20
25
30

TABLA 8



Ej Ng	Peso alcohol (g)	Haluro		Peso NaY (g)	Vol. total DMF (ml)	Peso NaH (g)	Sistema de cromatografía	Rendimiento (g)	IR (CHBr3)	CCD (sílice) Rf (éter)
		X	Peso (g)							
60	2,47	Cl	5,61	X=Br 3,72	25	0,9	éter-éter de petróleo 1:1	2,01	1730	0,52
61	2,2	Br	7,84	-	20	0,9	éter-metanol 9:1	1,2	2250, 1730	0,35
62	2,46	Cl	5,6	Y=I 3,5	30	0,72	éter	2,0	1730	0,39
63	2,45	Br	4,82	-	30	0,72	éter	2,2	1730	0,39
64	2,46	Cl	5,87	Y=I 4,5	30	1	éter	3,0	1730	0,36
65	2,46	Br	2,9	-	20	0,72	éter	2,1	1740	0,33
66	2,45	I	5,9	-	20	0,72	éter	1,12	1740	0,38

5
10
15
20
25
30

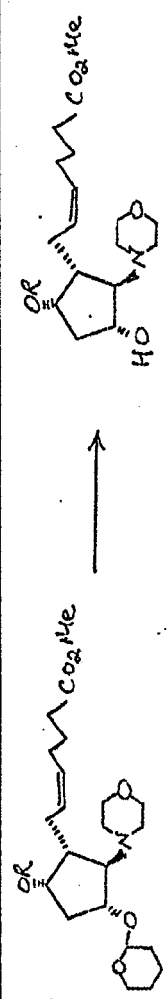


TABLA 9

Ej. No	Material de partida		Método	Vol. MeOH (ml)	Vol. éter/HCl (ml)	Vol. H ₂ SO ₄ conc. (ml)	Sistema de cromatografía (éter-metanol)	Rendimiento (g)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	CCD (sílice) Rf (metanol al 5% en éter)
	R	peso (g)								
67		2,6	C2	50	-	5	95:5	1,27	3450, 1730	0,26
68		2,1	C2	50	-	5	94:6	1,53	3500, 2250, 1730	0,35
69		2,0	C2	95	-	5	96:4	0,84	3520, 1725	0,35
70		2,2	C2	95	-	5	96:4	1,25	3530, 1728	0,32
71		3,0	C2	95	-	5	96:4	1,76	3540, 1728	0,3
72		2,1	C1	-	15	-	95:5	1,27	3540, 1728	0,26
73		1,1	C1	15	15	-	95:5	0,7	3520, 1728	0,31

Ejemplo 74

ácido $\Delta^1 \alpha(2), 2 \beta, 3 \alpha, 5 \alpha \Delta^7-(\pm)-7-\Delta^4$ -(aminotioxometil)-
-fenilmetoxi Δ^7-3 -hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil Δ^7-5 -
 heptenoico, éster metílico

Se añadió gota a gota tetrahidrofurano seco (10 ml) a una mezcla agitada de borohidruro sódico (0,623 g) y azufre (1,56 g). Tras 20 min, se añadió el producto del Ejemplo 68 (1,8 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo con agitación, durante 4,5 h, y luego se vertió en agua (250 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando un aceite (2,8 g). La cromatografía en columna con gel de sílice, con metanol al 10% en éter como eluyente, dió el compuesto del título como aceite amarillo (1,02 g). IR ($CHBr_3$) 3580, 3490, 3375, 1730, 1600 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 62,3; H, 7,9; N, 5,8;

$C_{25}H_{36}N_2SO_5$ requiere: C, 62,9; H, 7,6; N, 5,9%

Ejemplo 75

ácido $\Delta^1 \alpha(2), 2 \beta, 3 \alpha, 5 \alpha \Delta^7-(\pm)-7-\Delta^5-\Delta^4$ -aminocarbonil-(fe-
nilmetoxi) Δ^7-3 -hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil Δ^7-5 -hep-
 tenoico, éster metílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 68 (1,0 g), hidróxido potásico (1,0 g) y terc-butanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 45 min. La mezcla se trató con

exceso de cloruro de hidrógeno metanólico a temperatura ambiente durante 4 h, y luego se evaporó. El residuo se neutralizó con solución de bicarbonato sódico al 8% y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron y evaporaron, proporcionando el compuesto del título (0,9 g). IR ($CHBr_3$) 3530, 3410, 1730, 1675, 1620 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 64,7; H, 8,2; N, 5,6;

$C_{25}H_{36}N_2O_6$ requiere: C, 65,2; H, 7,9; N, 6,1%

Ejemplo 76

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha 7-(\pm)-7-[5-[1,1'-bifenil)-4-il]$
-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil-5-heptenoico. -
éster metílico, clorhidrato

A una solución fría (0°C) del producto de la Preparación 100 (3 g) y bromuro de bifenilmetilo (5,41 g) en dimetilformamida seca (15 ml) se añadió terc-butóxido potásico (2,65 g). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la solución durante 2 h, durante el cual tiempo se desarrolló una suspensión blanca fina. La mezcla se vertió en cloruro amónico saturado (100 ml) y se sometió a extracción con éter (4 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con éter, dando el producto como un aceite (2,91 g). El aceite se disolvió en ácido sulfúrico al 5% en MeOH (100 ml) y se

dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se vertió en bicarbonato sódico al 8% (200 ml), y se sometió a extracción con diclorometano (4 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. El residuo (2,4 g) se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con metanol al 5% en éter, dando la base del compuesto del título, como un aceite (1,72 g).

Una porción del producto (0,6 g) en éter (20 ml) se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El producto aceitoso se purificó con acetato de etilo-metanol, dando el compuesto del título como plaquitas finas (0,47 g), p.f. 127-128°C.

Análisis Hallado: C, 67,7; H, 7,6; N, 2,7.

$C_{30}H_{39}NO_5 \cdot HCl$ requiere: C, 68,0; H, 7,6; N, 2,6%

Ejemplo 77

ácido $[1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(\frac{1}{2})-7-[5-[7-(1,1'-bifenil)-4-il]-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil]-5-heptenoico,$
clorhidrato

A una solución del producto del Ejemplo 76 en metanol (30 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido potásico (340 mg en 10 ml). Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h, y luego se evaporó bajo vacío (0,5 mm). El aceite residual se trató con agua (20 ml), se acidificó cuidadosamente (a pH 7) con bisulfito sódico 2M, y se sometió a extracción con diclorometano (2 x 30 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 6 por

adición gota a gota de bisulfito. Durante esta operación se hicieron varias extracciones con diclorometano (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron, proporcionando una espuma rosa clara (2,2 g).

5 Una pequeña muestra (aprox. 200 mg) se recogió en diclorometano (5 ml) y se trató con exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. Se eliminó el disolvente, y el residuo aceitoso se purificó con isopropanol-éter de petróleo, dando el compuesto del título, p.f. 122-124°C.

10

Análisis Hallado: C, 67,0; H, 7,3; N, 2,6

$C_{29}H_{37}NO_5$.HCl requiere: C, 67,5; H, 7,4; N, 2,7%

15

Ejemplo 78

ácido $[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-7-(\pm)-5-(4\text{-ciclohexilfenilmeto-}$
 $\text{xi})-3\text{-hidroxi}-2-(4\text{-morfolinil})\text{-ciclopentil}-5\text{-heptenoico,}$
éster metílico

20

Se añadió cloruro de p-ciclohexilbencilo (4,99 g) a una solución de yoduro sódico (4,2 g) en acetona analar (50 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con éter (100 ml) y el filtrado se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó, proporcionando un aceite naranja. Este yoduro estaba contaminado con algo (10%) del isómero orto.

25

El anterior yoduro de bencilo en dimetilformamida seca (20 ml) se añadió a una solución fría (-20°C) del producto de la Preparación 100 (2,46 g) en dimetilformami-

30

080879

da seca (\sphericalangle 10 ml). Se introdujo hidruro sódico (900 mg, dispersión al 80%), se retiró el baño de enfriamiento, y la agitación se continuó durante 1,5 h. La mezcla se vertió en cloruro amónico saturado (100 ml) y se sometió a extracción con éter (4 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El aceite residual se purificó inmediatamente por cromatografía con sílice. La elución con éter dió una mezcla (2,56 g) de dos componentes que salen muy juntos.

CCD Rf 0,46 y 0,51, sílice/éter.

La mezcla (2,5 g) se disolvió en ácido sulfúrico al 5% en metanol (100 ml), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se vertió en bicarbonato sódico al 8% (150 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y evaporaron, proporcionando un aceite (2,1 g). El producto se purificó por cromatografía con sílice, y la elución con éter-metanol 95:5 dió el compuesto del título como aceite incoloro (1,17 g). IR (CHBr_3) 3520 (ancha), 1728 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 71,9; H, 9,4; N, 3,0

$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_5$ requiere: C, 72,1; H, 8,1; N, 2,8%

Ejemplo 79

ácido $\sphericalangle 1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha 7-(\frac{1}{2})-7-\sphericalangle 5-(2\text{-ciclohoxilfenilmeto-}$
 $\text{xi})-3\text{-hidroxi-2-(4-morfolinil)-cicloentil} 7-5\text{-heptenoico,}$
éster metílico

El compuesto del título (0,18 g) se aisló también durante el experimento descrito en el Ejemplo 78. IR (CHBr₃) 3520 (ancha), 1728 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 72,0; H, 9,4; N, 2,7;

5 C₃₀H₄₅NO₅ requiere: C, 72,1; H, 9,1; N, 2,8%

Ejemplo 80

10 ácido 1 α (Z), 2 β , 3 α , 5 α 7-(\pm)-7- $\sqrt{5}$ -(4-ciclohexilfenilmeto-
xi)-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil7-5-heptenoico,
clorhidrato

15 El producto del Ejemplo 78 (2 g) en metanol (15 ml) se añadió a solución acuosa de hidróxido potásico (5 ml, 0,008016 moles). La mezcla se agitó durante la noche y luego se evaporó bajo vacío. El residuo se trató con agua (25 ml) y el pH se ajustó a pH 6-6,5 con solución de bisulfato sódico 2M. La suspensión se sometió a extracción con diclorometano (5 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y evaporaron, dando una espuma blancuzca (1,89 g).

20 Una pequeña porción (aprox. 200 mg) se recogió en éter (5 ml) y se trató con exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El producto aceitoso se trituroó con éter fresco, dando el compuesto del título, p.f. 162-163°C.

25 Análisis Hallado: C, 66,5; H, 8,4; N, 2,6;

C₂₉H₄₃NO₅ HCl requiere: C, 66,7; H, 8,4; N, 2,7%

30

080879

Ejemplo 81

ácido $\Delta^1 \alpha(2), 2 \beta, 3 \alpha, 5 \gamma$ - (\pm) -7- Δ^5 - Δ^4 -dimetilamino-(fenil-
 metoxi)-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil-7-5-heptenoi-
 5 co. éster metílico

A una solución agitada fría (10°C) de la Prepara-
 ción 100 (2,46 g) y clorhidrato de cloruro de p-dimetilami-
 nobencilo (8,65 g) en dimetilformamida seca (30 ml) se aña-
 dió en porciones hidruro sódico (1,8 g, dispersión al 80%
 10 en aceite). Tras 30 min la suspensión se vertió en cloruro
 amónico saturado (250 ml) y se sometió a extracción con
 éter (4 x 400 ml). Los extractos combinados se lavaron con
 agua (2 x 100 ml) seguida por salmuera (100 ml), se seca-
 ron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando un aceite ma-
 15 rrón.

La anterior reacción se repitió dos veces más, y
 los productos combinados se cromatografiaron con gel de sí-
 lico. La elución con éter-éter de petróleo (9:1) dió el pro-
 ducto (920 mg) como aceite incoloro.

Una solución del aceite (900 mg) en ácido sulfúri-
 20 co metanólico al 5% (30 ml) se dejó reposar a temperatura
 ambiente durante 30 min. La solución se vertió en bicarbo-
 nato sódico al 8% (100 ml) y se sometió a extracción con
 diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos combinados se se-
 25 caron ($MgSO_4$) y se evaporaron, proporcionando un aceite
 (870 mg). El producto se purificó por cromatografía con
 sílice, y la elución con éter-metanol (96:4) dió el com-
 puesto del título (542 mg) como aceite incoloro. IR (puro)
 3440 (ancha), 1735 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 67,7; H, 8,7; N, 6,3;

$C_{26}H_{40}N_2O_5$ requiere: C, 67,8; H, 8,8; N, 6,1%

Ejemplo 82

ácido α (Z), 2 β , 3 α , 5 α 7-(±)-7-5-4-azido-(fenilmetoxi)7

-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico

Una solución del producto de la Preparación 100 (2,5 g) y bromuro de p-azidobencilo (5,16 g) en dimetilformamida seca (16 ml) se trató con hidruro sódico (0,73 g, dispersión al 80% en aceite) bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Se añadió solución de cloruro amónico (20 ml) con enfriamiento, y la mezcla se sometió a extracción con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y luego se secaron ($MgSO_4$). La eliminación del disolvente bajo vacío proporcionó un aceite que se cromatografió con sílice. La elución con acetato de etilo-éter de petróleo (3:1) dió el producto como un aceite (2,2 g). Una muestra del aceite (0,45 g) se trató con ácido sulfúrico/metanol 1:9 (3 ml) a 0°C, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico (10 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), y se secaron ($MgSO_4$). La eliminación del disolvente bajo vacío produjo un aceite marrón claro (360 mg) que se cromatografió con sílice. La elución con metanol/éter 1:9 dió el compuesto del título como aceite marrón claro (0,22 g). IR ($CHBr_3$)

3540 (ancha), 2110, 2060 (ancha), 1730 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 62,7; H, 7,4; N, 12,0

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$ requiere: C, 62,9; H, 7,4; N, 12,2%

5

Ejemplo 83

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha 7-(\pm)-7-\sqrt{5}-\sqrt{4}-(1,1\text{-dimetiletil})-$

-fenilmetoxi-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-5-heptenoico.

éster metílico

10

Se añadió hidruro sódico (0,15 g, dispersión al 80% en aceite) a una solución agitada fría (0°C) del producto de la Preparación 100 (0,5 g) y bromuro de p-terc-butilbencilo (0,28 g) en dimetilformamida seca (7 ml). Tras 2 h, la suspensión se vertió en solución saturada de cloruro amónico (75 ml) y se sometió a extracción con éter (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite (0,9 g). El producto se trató con ácido sulfúrico conc. al 10% en solución en metanol (15 ml), y se dejó reposar durante 10 min. La solución se neutralizó con bicarbonato sódico al 8%, y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite amarillo (1,0 g). La cromatografía con sílice, con metanol al 7% en éter como eluyente, dió el compuesto del título en forma de aceite incoloro (0,302 g). IR (CHBr_3) 3540, 1730 cm^{-1} .

15

20

25

Análisis Hallado: C, 70,8; H, 9,4; N, 2,9

$\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_5$ requiere: C, 71,0; H, 9,2; N, 3,0%

30

080879

Ejemplo 84

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\Delta^3$ -hidroxi-2-(4-morfolinil)-
-5-fenoxiciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

5 A una solución fría (0°C) del producto de la Pre-
paración 100 (1 g) en dimetilformamida seca (10 ml) se añe-
dió NaH (292 mg, dispersión al 80% en aceite). Tras 5 min
se añadió cloruro de difenilyodonio (1,54 g), se retiró el
baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante
10 otros 30 min. Se añadió tras 45 min otra cantidad de clo-
ruro de difenilyodonio (1,54 g), y la mezcla se vertió en
cloruro amónico saturado (50 ml) y se sometió a extracción
con éter (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados
se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera (100
15 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se pu-
rificó por cromatografía con sílice, y la elución con éter
dió el producto (170 mg).

El anterior experimento se repitió, dando otros
150 mg del producto.

20 El compuesto intermedio (320 mg) en ácido sulfú-
rico metanólico al 10% (5 ml) se dejó reposar a temperatu-
ra ambiente durante 30 min. La solución se vertió en bicar-
bonato saturado (50 ml) y se sometió a extracción con di-
clorometano (5 x 30 ml). Los extractos combinados se seca-
ron ($MgSO_4$) y evaporaron. El residuo (310 mg) se purificó
25 por cromatografía con sílice. La elución con metanol al 3%
en éter dió el compuesto del título (220 mg), como aceite
incolore. IR ($CHBr_3$) 3590, 1730 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,29
(éter-metanol 97:3).

30

080879

Ejemplo 85

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\Delta^7-(\pm)-7-\Delta^5-(\text{difenilmetoxi})-3\text{-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil}^7-5\text{-heptenoico, éster metílico, sal clorhidrato}$

5

10

15

20

Una solución del producto de la Preparación 100 (4,0 g) y difenildiazometano (6,5 g) en acetonitrilo se calentó a 85°C durante 5 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, dando un semisólido. El residuo se disolvió en ácido sulfúrico metanólico al 5% (100 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se vertió en bicarbonato sódico al 8% (200 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (4 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (Merck 7734, 180 g). La elución, primero con éter y luego con éter-metanol 95:5, dió el producto en forma de un aceite (3,81 g). Una muestra (500 mg) se disolvió en éter (25 ml) y se trató con exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El compuesto del título cristalizó con acetato de etilometanol como plaquitas incoloras, p.f. 174-175°C.

Análisis Hallado: C, 67,6; H, 7,7; N, 2,7;

$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ requiere: C, 68,0; H, 7,6; N, 2,6%

25

Ejemplo 86

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\Delta^7-(\pm)-7-\Delta^5-\Delta^4-(\text{dimetilaminometil})\text{-fenilmetoxi}^7-3\text{-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil}^7-5\text{-heptenoico, éster metílico}$

30

A una solución del producto del Ejemplo 50 (0,6 g)

en metanol (5 ml) se añadió dimetilamina etanólica (33% en peso/peso, 1,45 ml) seguida por ácido clorhídrico (5N, 0,81 ml) y cianoborohidruro sódico (0,48 g). La mezcla resultante se agitó durante 3 días, y luego se vertió en solución de bicarbonato sódico al 8% (100 ml) y se sometió a extracción con éter (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite viscoso (0,9 g). La cromatografía en columna de trayectoria corta, con gel de sílice (25 g), con metanol como eluyente, dió el compuesto del título como aceite incoloro (0,396 g).

Análisis Hallado: C, 68,2; H, 9,0; N, 5,8;

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ requiere: C, 68,3; H, 8,9; N, 5,9%

IR (CHBr_3) 3540 (ancha), 1733 cm^{-1}

Ejemplo 87

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\beta$ -hidroxi-5-metoximetoxi-
-2-(4-morfolinil)-cicloentil-7-5-hentenoico, éster metílico

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,86 g) a una solución del producto de la Preparación 105 (0,8 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml), y la reacción se agitó a 45°C durante 3 h. La mezcla se enfrió súbitamente con bicarbonato sódico acuoso (50 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y concentraron, proporcionando un aceite (0,8 g). El producto se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con metanol al 4% en éter, produciendo el compuesto del título

tulo como aceite incoloro (0,41 g). IR (puro) 3440, 1738 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,18 (éter-metanol 95:5).

Ejemplo 88

5

ácido $\Delta^1 \alpha (Z), 2 \beta, 3 \alpha, 5 \alpha \Delta^7 - (\pm) - 7 - \Delta^3$ -hidroxi-5-(2-metoxieto-
 xi)-metoxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil-5-heptenoico,
 éster metílico

10

El compuesto del título (0,85 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 106 (1,53 g), por el método descrito para el Ejemplo 87. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-metanol 93:7, dió el compuesto del título como aceite amarillo. IR (puro) 3450, 1735 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 60,4; H, 9,3; N, 3,3

15

$\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_7$ requiere: C, 60,7; H, 9,0; N, 3,4%

Ejemplo 89

20

ácido $\Delta^1 \alpha (Z), 2 \beta, 5 \alpha \Delta^7 - (\pm) - 7 - \Delta^4$ -morfolinil)-5- $\Delta^{\Delta}(1,1'$ -bifenil)-4-il-7-metoxi-7-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico, clorhidrato

25

El producto del Ejemplo 35 (1,35 g) se alcoholó con bromuro de bifenilmetilo (3,6 g) como se ha descrito para los Ejemplos 48-59. El compuesto del título se purificó con acetato de etilo-éter (520 mg) (p.f. 99-100°C).

Análisis Hallado: C, 70,2; H, 8,2; N, 2,7;

$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ requiere: C, 70,1; H, 7,8; N, 2,7%

Ejemplo 90

ácido $\alpha(2), 2\beta, 5\gamma-(\pm)-7-\alpha(2)-(4\text{-morfolinil})-5\text{-}(\text{fenilme-}$
 $\text{toxi})\text{-cicloentil}\gamma\text{-}5\text{-heptenoico, éster metílico, clorhi-}$
drato

5

El producto del Ejemplo 35 (2,6 g) se alcoholó con bromuro de fenilmetilo (5,7 g) como se ha descrito para los Ejemplos 48-59. El compuesto del título se purificó con acetato de etilo-petróleo ligero (500 g), p.f. 94-96°C.

10

Análisis Hallado: C, 65,9; H, 8,4; N, 3,2;

$C_{24}H_{35}NO_4 \cdot HCl$ requiere: C, 65,8; H, 8,3; N, 3,2%

Ejemplo 91

ácido $\alpha(2), 2\beta, 5\beta\gamma-(\pm)-7-\alpha(2)-(4\text{-morfolinil})-2\text{-}(\text{fenilme-}$
 $\text{toxi})\text{-}3\text{-cicloentil}\gamma\text{-}5\text{-heptenoico, éster metílico}$

15

Una solución del producto del Ejemplo 33 (1,42 g) en dimetilformamida seca (22 ml) que contenía bromuro de bencilo (3,15 g) se agitó a 0°C mientras se añadía -
 20 terc-butóxido potásico (1,03 g). El baño de enfriamiento se retiró tras aprox. 5 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en un exceso de solución de cloruro amónico, y se sometió a extracción con acetato de etilo.
 25 Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron, dando un aceite que se filtró a través de una columna corta de sílice, en éter, para eliminar el exceso de bromuro de bencilo. El aceite residual (1,2 g) se cromatografió con sílice, en acetato de etilo, dando el compuesto del
 30 título como aceite incoloro (0,43 g), IR ($CHBr_3$) 1723 cm^{-1} .

30

080879

Análisis Hallado: C, 72,1; H, 8,4; N, 3,6;

$C_{24}H_{33}NO_4$ requiere: C, 72,15 H, 8,3; N, 3,5%

Ejemplo 92

5 ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(\pm)-7-\Delta^5-\Delta^7(1,1'$ -bifenil)-4-
-117-metoxi7-3-hidroxi-2-(1-piperidinil)-cicloventil7-5-
-heptenoico, éster metílico

10 El compuesto del título (0,79 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 98, Tabla 4 (2 g), por el método descrito para los Ejemplos 48-59, Tabla 7, Método A.1. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-metanol 19:1 aumentando a 17:3 dió el compuesto del título como aceite naranja. IR (CHBr₃) 3540, 1730 cm⁻¹.
 15 CCD (sílice, éter-metanol 95:5) Rf 0,32.

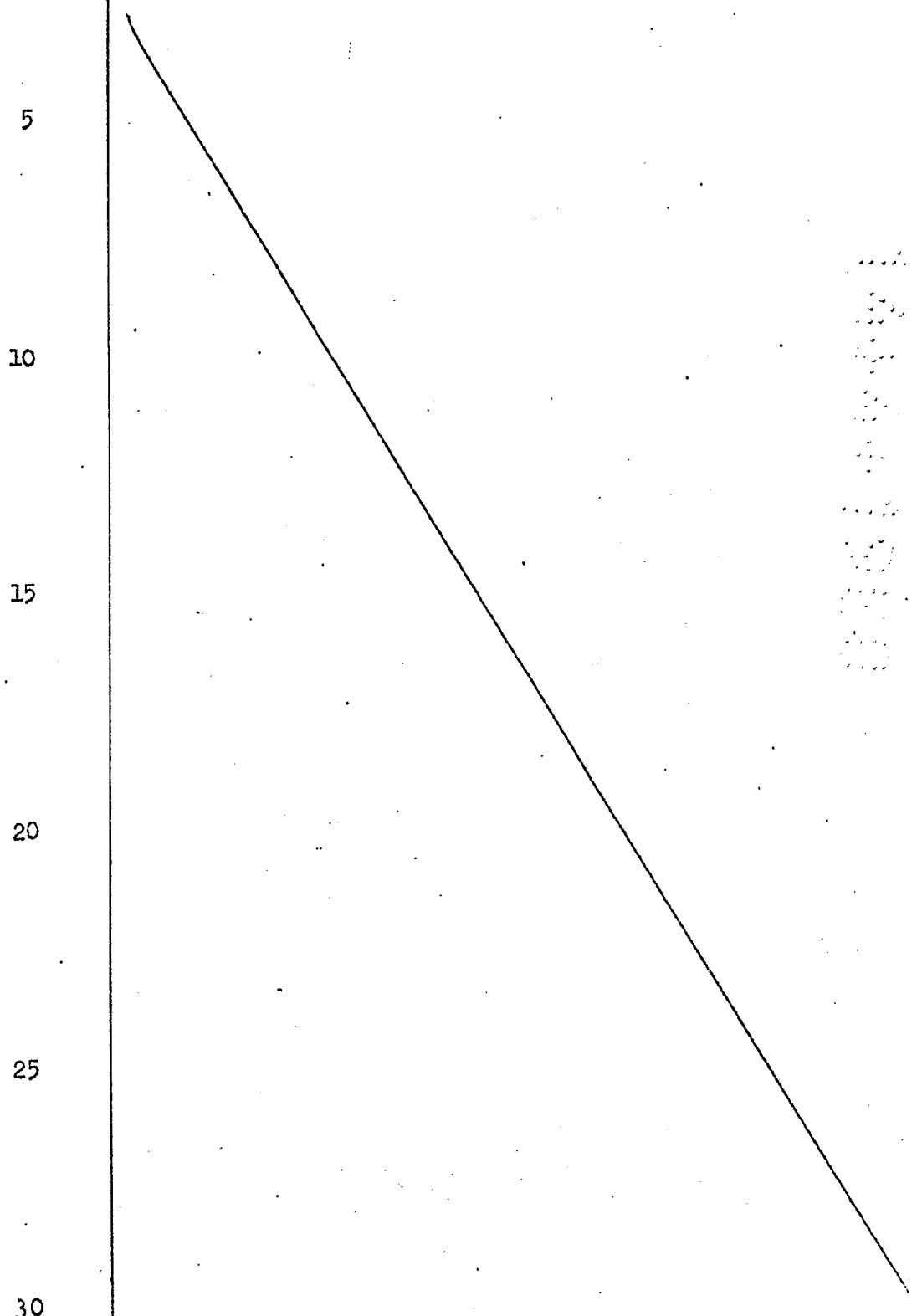
Ejemplos 93-102

20 ácido (1 α , 2 β , 3 α , 5 α)-(\pm)-2,3,5-trisustituído ciclopentanoheptanoico, ésteres metílicos

La Tabla 10 resume la preparación de los compuestos del título, por el método siguiente:

Una solución del alqueno apropiado, en el disolvente especificado, se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbón orgánico, previamente reducido, a presión atmosférica. Cuando fué necesario se usó un catalizador ácido, y ello se especifica en la tabla. Cuando cesó la captación de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de hyflo y se evaporó. El residuo, cuando fué necesario, se cromatografió con gel de sílice, con el disolvente especificado, o

se cristalizó con el disolvente especificado, dando el compuesto del título.



080879

TABLA 10



Ej. N°	Material de partida		Producto cuando Z difere-rente	Vol. ml.	Peso Pd/G (g)	Sistema de cromatografía	p.f.	Rendimiento (g)	IR (CMER ₃) cm ⁻¹	COD MF (disolvente)
	R	Z								
93	-CH ₂ -Fen		-	75	0,35	-	-	1,91	(puro) 3520, 3440, 1740	
94	-CH ₂ -Fen		-NHCH ₃	35	0,5	-	45-60°C con EtOAc-éter de petróleo	0,4	3520, 1730	0,23 (acetato de etilo-metanol 1:2)
95	-CH ₃		-NHCH ₃	20	0,2	-	106-80°C con acetato de etilo	0,63	3500, 1728	0,2 (metanol)
96	-CH ₃		-	20	0,073	éter	-	0,25	3580-3500, 1728	0,3 (éter)
97	-CH ₂ -Fen		-	20	0,05	Metanol-acetato de etilo 3:17	-	0,3	3580, 1728	0,45 (éter-metanol 90:10)
98	-CH ₂ (-CH ₂) ₂		-	50	0,15	-	109-100°C con EtOAc-éter de petróleo	0,61	3580, 1728	0,32 (éter-metanol 95:5)
99	-CH ₃		-	60	0,3	-	-	1,63	3580, 1728	0,11 (éter)
100	-CH ₂ (-CH ₂) ₂		-NH ₂	50	1,4	-	68-90°C con EtOAc-éter de petróleo	5,5	3320, 3300, 3200, 1728	0,31 (éter-metanol 1:1)
101	-CH ₂ -Fen		-	90	0,3	éter-metanol 94:6	-	2,6	3590, 3580, 1728	0,17 (éter-metanol 95:5)
102	-CH ₂ (-CH ₂) ₂		-	25	0,09	éter-éter de petróleo 10:4:1	-	0,26	3540, 1730	0,49 (éter-metanol 95:5)

POOR QUALITY

TABLA 10



Ej. Nº	Material de partida			Producto cuando Z es diferente	Disolvente	Vol. ml.	Peso Pd/C (g)	Sistema tografico
	R	Z	Peso (g)					
93	-CH ₂ Fen		1,85	-	etanol	75	0,35	-
94	-CH ₂ Fen		1,0	-NHCH ₃	acetato de etilo	35	0,5	-
95	-CH ₃		1,0	-NHCH ₃	metanol	20	0,2	-
96	-CH ₃		0,37	-	metanol	20	0,073	éter
97	-CH ₂ Fen		0,42	-	metanol	20	0,05	Metanol de etil
98	-CH(Fen) ₂		0,8	-	metanol	50	0,15	-
99	-CH ₃		1,66	-	etanol	60	0,3	-
100	-CH ₂ Fen	-N ₃	13,5	-NH ₂	metanol	50	1,4	-
101	-CH ₂ Fen		3,5	-	metanol	90	0,3	éter-me 94:6
102	-CH ₂ Fen		0,36	-	etanol	25	0,09	éter-éto petróleo

030879

800
111000

Sistema de cromatografía	p.f.	Rendimiento (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sílice) Rf (disolvente)
-	-	1,91	(puro) 3520, 3440, 1740	
-	45-60°C con EtOAc-éter de petróleo	0,4	3520, 1730	0,23 (acetato de etilo-metanol 1:2)
-	106-80°C con acetato de etilo	0,63	3500, 1728	0,2 (metanol)
73 éter	-	0,25	3580-3500, 1728	0,3 (éter)
5 Metanol-acetato de etilo 3:17	-	0,3	3580, 1728	0,45 (éter-metanol 95:4)
5 -	109-100°C con EtOAc-éter de petróleo	0,61	3580, 1728	0,32 (éter-metanol 95:5)
-	33-34,5	1,63	3580, 1728	0,11 (éter
-	68-90°C con EtOAc-éter de petróleo	5,8	3320, 3280, 3200, 1723	0,31 (éter-metanol 1:1)
9 éter-metanol 94:6	-	2,6	3590, 3520, 1723	0,17 (éter-metanol 95:5)
éter-éter de petróleo 4:1	-	0,26	3540, 1730	0,49 (éter-metanol 95:5)

**POOR
QUALITY**

Ejemplo 103

ácido (1 α , 2 β , 3 α , 5 α)-(±)-3-hidroxi-2- \overline{N} -(2-metoxietil)-

-N-metilamino-7-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

5

Una mezcla del producto del Ejemplo 94 (1,1 g), éter 2-bromoetilmetílico (2,1 g), carbonato potásico anhidro (1,1 g) y acetonitrilo seco (20 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo vacío, produciendo un aceite. La cromatografía en columna con gel de sílice, usando éter-metanol (10:1) como eluyente, dió el compuesto del título en forma de aceite (0,9 g). IR (puro) 3450, 1735 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,4 (acetona).

10

15

Ejemplo 104

ácido (1 α , 2 β , 3 α , 5 α)-(±)-3-hidroxi-2- \overline{N} -(2-hidroxiheptil)-

-N-metilamino-7-5-metoxiciclopentanoheptanoico, éster metílico

20

Una solución del producto del Ejemplo 95 (0,59 g) y 1,2-epoxiheptano (0,68 g) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La evaporación del disolvente dió un aceite que se cromatografió con gel de sílice, usando acetato de etilo-trietilamina 100:1 como eluyente. El epímero A del compuesto del título se aisló como material menos popular (0,34 g), y el epímero B como el más popular (0,27 g).

25

Epímero A IR (puro) 3420, 1740 cm^{-1}

Análisis Hallado: C, 65,23; H, 10,22; N, 3,53;

C₂₂H₄₁NO₅ requiere: C, 65,80; H, 10,79; N, 3,49%

30

080879

Epímero B IR (puro) 3420, 1740 cm^{-1}

Análisis Hallado: C, 65,01; H, 10,67; N, 3,47 %

Ejemplo 105

5 ácido (1 α , 2 β , 3 α , 5 α)-(±)-3-hidroxi-2-(N-(2-hidroxi-2-
-feniletíl)-N-metilamino)-5-metoxiciclopentanoheptanoico,
éster metílico

10 El procedimiento del Ejemplo 104 se repitió usando
do el producto del Ejemplo 95 (574 mg) y óxido de estire-
no (480 mg), calentando bajo reflujo durante 5 h, produ-
ciendo el compuesto del título como un aceite (530 mg).
IR (puro) 3400, 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 67,48; H, 9,21; N, 3,50%

15 $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ requiere: C, 67,78; H, 9,15; N, 3,44%

Ejemplo 106

20 ácido (1 α , 2 β , 3 α , 5 α)-(±)-3-hidroxi-2-(N-metil-N-(2-
hidroxi-3-(3-(trifluorometil)-fenoxi)-propil)-amino)-5-
-metoxiciclopentanoheptanoico, éster metílico

25 El procedimiento del Ejemplo 104 se repitió
usando una solución del producto del Ejemplo 95 (287 mg)
y 1,2-epoxi-3-(3-trifluorometil)-fenoxi-propano (325 mg)
en metanol (3 ml), calentando a reflujo durante 3 h, para
producir el compuesto del título como un aceite (371,3 mg).
IR (puro) 3420, 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 59,01; H, 7,65; N, 2,77;

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{NO}_6$ requiere: C, 59,39; H, 7,58; N, 2,77%

Ejemplo 107

ácido $\Delta 1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ - (\pm) -3,5-dihidroxi-2-(4-morfolinil)-
-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

5 Una solución del producto del Ejemplo 16 (0,75 g) en metanol (110 ml) que contenía ácido perclórico al 60% (2 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente, sobre paladio al 10% sobre carbón orgánico (400 mg).
10 Tras 4 h, el catalizador se eliminó por filtración a través de hyflc. El filtrado se vertió en solución amoniacal de cloruro sódico (150 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron, proporcionando un aceite (987 mg).
15 El producto se purificó por cromatografía en columna con trayectoria corta, con gel de sílice (50 g). La elución con metanol-acetato de etilo al 10% dió el compuesto del título, que se purificó más por destilación molecular (0,37 g).
IR (puro) 3400, 1735 cm^{-1} .

20 Análisis Hallado: C, 61,7; H, 9,5; N, 4,1;
C₁₇H₃₁NO₅ requiere: C, 62,0; H, 9,5; N, 4,3%

Ejemplo 108

25 ácido (1 α , 2 β , 3 α , 5 α)- (\pm) -3,5-dihidroxi-2-(N-metil-N-(2-feniletil)-amino)-7-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

El producto del Ejemplo 5 (Tabla 5) (0,74 g) se convirtió en el compuesto del título (0,208 g) por el método del Ejemplo 107.

30

080879

Análisis Hallado: C, 70,4; H, 9,3; N, 3,7;

$C_{22}H_{35}NO_4$ requiere: C, 70,0; H, 9,35; N, 3,7%

IR (CHBr₃) 3590, 3520 (corta), 1725 cm⁻¹

5

Ejemplo 109

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(1)-3-hidroxi-2-N-metil-N-(2-fenil-
etil)-amino-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoico, éster
metílico

10

El compuesto del título (1,38 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 5 (Tabla 5) (1,5 g) en etanol (20 ml), por el método de los Ejemplos 93-102 (Tabla 10). Una porción (0,86 g) se destiló a 180°C/0,1 mm Hg, dando el compuesto del título (0,62 g) como aceite amarillo claro.

15

Análisis Hallado: C, 74,4; H, 8,9; N, 3,0

$C_{29}H_{41}NO_4$ requiere: C, 74,5; H, 8,8; N, 3,0%

Ejemplo 110

20

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(1)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-(4-morfo-
linil)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

El producto del Ejemplo 22 (0,9 g) se convirtió en el compuesto del título (0,71 g) por el método descrito para los Ejemplos 93-102. La cristalización con éter-éter de petróleo dió agujas blancas, p.f. 50,5-51,5°C.

25

Análisis Hallado: C, 60,5; H, 8,8; N, 3,9;

$C_{19}H_{33}NO_6$ requiere: C, 61,4; H, 9,0; N, 3,8%

30

Ejemplo 111

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(\pm)-3-hidroxi-5-(1-metiletoksi)-2-
(4-morfolinil)-ciclopentanohexanoico, éster metílico,
 5 clorhidrato

La base del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 18 (1 g) en metanol (50 ml), por el método de los Ejemplos 93-102 (Tabla 10). La base en éter se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. La purificación con acetato de etilo dió el compuesto del título (0,54 g), p.f. 131-132°C.

Análisis Hallado: C, 59,2; H, 9,3; N, 3,4;

C₂₀H₃₇NO₅ •HCl requiere: C, 58,9; H, 9,3; N, 3,4%

15

Ejemplo 112

ácido (1 α ,2 α ,5 β)-(\pm)-2-hidroxi-5-(4-morfolinil)-ciclo-
pentanohexanoico, éster metílico, clorhidrato

La base del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 33 (1,9 g) en metanol (100 ml), por el método de los Ejemplos 93-102 (Tabla 10). La base en éter se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. La purificación con metanol-acetato de etilo dió el compuesto del título (1,6 g), p.f. 160-163°C.

25

Análisis Hallado: C, 58,3; H, 9,6; N, 4,0;

C₁₇H₃₁NO₄ •HCl requiere: C, 58,4; H, 9,2; N, 4,0%

30

080879

Ejemplo 113

ácido (1 α , 2 α , 5 β)-(±)-5-(4-morfolinil)-2-(fenilmetoxi)-
 -ciclopentanohexanoico, éster metílico, clorhidrato, -
 hemihidrato

Una solución del producto del Ejemplo 112 (1,55 g) en solución de bicarbonato sódico se sometió a extracción con diclorometano. La base libre en dimetilformamida (20 ml) que contenía bromuro de bencilo (3,03 g) se agitó a 0°C mientras se añadía terc-butóxido potásico (0,993 g). El baño de enfriamiento se retiró tras aprox. 5 min, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en un exceso de solución de cloruro amónico y se sometió a extracción con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron y evaporaron, dando un aceite amarillo que se filtró a través de una columna corta de sílice, en éter, para eliminar el exceso de bromuro de bencilo. El aceite residual se cromatografió con sílice en acetato de etilo, dando un aceite incoloro (400 mg). El aceite se disolvió en éter seco y se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo, dando un sólido canela (400 mg). La purificación con acetato de etilo-metanol dió el compuesto del título, como un sólido blancuzco (260 mg), p.f. 118-120°C.

Análisis Hallado: C, 64,2; H, 8,5; N, 3,2;

$C_{24}H_{37}NO \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ C, 64,2; H, 8,75; N, 3,1%

Ejemplo 114

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(±)-3-hidroxi-2- \overline{N} -metil-N- $\overline{2}$ -
 -hidroxi-3-(3-trifluorometilfenoxi)-propil $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -5-
 -metoxiciclopentanoheptanoico, éster metílico

Una solución del producto del Ejemplo 95 (287 mg) y 1,2-apoxi-3-(3-trifluorometilfenoxi)-propano (325 mg) en metanol (3 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La eliminación del disolvente dió un aceite que se purificó por cromatografía con sílice. La elución con éter dió el compuesto del título, como aceite incoloro (371 mg).

Análisis Hallado: C, 59,0; H, 7,65; N, 2,8;

C₂₅H₃₈F₃N₆O₆ requiere: C, 59,4; H, 7,6 ; N, 2,8%

IR (puro) 3420, 1740. cm⁻¹

Ejemplo 115

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(±)-3-hidroxi-5-metoxi- \overline{N} -(2-metoxietil)-N-metilamino $\overline{7}$ -ciclopentanoheptanoico, éster metílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 95 (Tabla 10) (1,5 g), éster 2-bromoetilmetílico (3,0 g), carbonato potásico anhídrido (1,5 g) y acetonitrilo seco (10 ml) se trató a reflujo durante 5 h. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se trató con éter (50 ml) y se filtró. La eliminación del disolvente del filtrado dió un aceite naranja claro (1,75 g). La destilación molecular (160°C/ /0,01 mm) dió el compuesto del título como aceite incoloro (1,164 g). IR (puro) 3600-3200, 1739 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 61,4; H, 10,1; N, 3,9;

$C_{18}H_{35}NO_5$ requiere: C, 62,6; H, 10,2; N, 4,1%

Ejemplo 116

5

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(±)-3-hidroxi-2-(metilamino)-5-

-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

10

El producto del Ejemplo 5 (Tabla 5) (1,0 g) en acetato de etilo (20 ml) se añadió a una suspensión previamente hidrogenada de óxido de paladio al 10% sobre carbón orgánico (0,5 g) en acetato de etilo (15 ml). La reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó, dando un sólido (0,64 g). La purificación con éter de petróleo-acetato de etilo 10:1 dió el compuesto del título como agujas rosa (0,41 g), p.f. 45-6°C.

15

Análisis Hallado: C, 69,7; H, 9,2; N, 3,8;

$C_{21}H_{33}NO_4$ requiere: C, 69,4; H, 9,15; N, 3,85%

20

Ejemplo 117

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(±)-3-hidroxi-2- \sqrt{N} -hidroxietil)-

-N-(metilamino)7-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoico,

éster metílico

25

Una mezcla del producto del Ejemplo 116 (1 g) y solución de óxido de etileno al 25% en tolueno (20 ml) se calentó (90°C) en un autoclave durante 3 días. El exceso de disolvente se evaporó bajo presión reducida, proporcionando un aceite marrón viscoso (1,2 g). La cromatografía en columna con gel de sílice, con metanol como eluyen

30

te, dió el compuesto del título como aceite amarillo (0,86 g). IR (puro) 3400, 1735 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 67,4; H, 9,1; N, 3,4;

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ requiere: C, 67,8; H, 9,2; N, 3,4%

5

Ejemplo 118

ácido (1 α , 2 β , 3 α , 5 α)-(±)-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-2-

-(4-tiomorfolinil)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico,

10

S-dióxido, maleato

Una solución del producto del Ejemplo 4 (Tabla 5) (1 g) en metanol (40 ml) se hidrogenó sobre óxido de paladio al 10% sobre carbón orgánico (250 mg), previamente reducido, durante 15 min. El catalizador y el disolvente se eliminaron, dando una goma (1,0 g). El producto se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con éter, dando un aceite incoloro. El aceite se disolvió en éter y se trató con un exceso de una solución etérea de ácido maleico. La goma precipitada se trituró con éter, dando el compuesto del título (590 mg), p.f. 95-97°C.

15

Análisis Hallado: C, 57,25; H, 7,1; N, 2,5;

$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{SNO}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ requiere: C, 57,6; H, 7,0; N, 2,4%

20

Ejemplo 119

ácido (1 α , 2 β , 3 α , 5 α)-(±)-2-(hexahidro-1H-azepinil)-3-

-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico, clorhidrato

25

Se añadió carbonato potásico anhidro (2,76 g) a una solución del producto del Ejemplo 100 (3,5 g) y 1,6-

30

080879

-dibromohexano (2,93 g) en acetonitrilo seco (30 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con metanol al 4% en éter, dando el producto (2 g) como aceite naranja claro. Una muestra (600 mg) en éter (15 ml) se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El producto se purificó con acetato de etilo-éter de petróleo, dando el compuesto del título como plaquitas incoloras, p.f. 75-6°C.

Análisis Hallado: C, 66,6; H, 9,1; N, 3,0;

C₂₆H₄₁NO₄ · HCl requiere: C, 66,7; H, 9,0; N, 3,0%

Ejemplo 120

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(±)-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-2-
-(1-pirrolidinil)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico,
clorhidrato

Se añadió carbonato potásico anhidro (2,4 g) a una solución del producto del Ejemplo 100 (4 g) y 1,4-di-bromobutano (2,98 g) en acetonitrilo seco (30 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Se filtró la suspensión y el filtrado se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico al 8% (50 ml). La fase acuosa se sometió de nuevo a extracción con éter (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El aceite residual se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con metanol al 10% en éter, dando el producto (2,51 g) como aceite naranja claro que solidificó lentamente por reposo (p.f.

34-35 °C). Una muestra (800 mg) en éter (20 ml) se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El producto se purificó con acetato de etilo-éter de petróleo, dando el compuesto del título como plaquitas blancuzcas, p.f. 88-89°C.

Análisis Hallado: C, 65,6; H, 8,9; N, 3,2;
 $C_{24}H_{37}NO \cdot HCl$ requiere: C, 65,5; H, 8,6; N, 3,2%

Ejemplo 121

ácido α , 2 β (2 \pm), 3 α , 5 α 7-(\pm)-2-N-(2-cloroacetiloxi-
heptil)-N-metilamino 7-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

El producto de la Preparación 112 (1,8 g) en metanol (5 ml) se trató con ácido sulfúrico concentrado al 5% en metanol (25 ml), a -10°C. Tras agitar durante 2,5 h, la solución se neutralizó con solución de bicarbonato sódico al 8% y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron, proporcionando un aceite viscoso naranja. El producto se purificó por cromatografía con sílice. La elución con éter de petróleo en éter 2:3 dió el compuesto del título como aceite amarillo (1,2 g). IR (puro) 3540, 3460, 1765 (cor-ta); 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 64,55; H, 8,7; N, 2,5;
 $C_{30}H_{48}ClNO_6$ requiere: C, 65,0; H, 8,7; N, 2,5%

Ejemplo 122

ácido $\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -(-)-2-(2-cloroacetiloxietil)-N-
-metilamino-7-3-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanohepta-
noico, éster metílico

5

10

15

Una solución fría (0°C) del producto de la Pre-
 paración 110 (1,87 g) en metanol (10 ml) se acidificó con
 cloruro de hidrógeno etéreo y se dejó agitando durante 45
 min. La solución se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con
 solución de bicarbonato sódico al 8% (100 ml). La fase
 acuosa se volvió a someter a extracción con éter (50 ml).
 Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se
 filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite (1,6 g).
 La cromatografía en columna con gel de sílice, con éter
 como eluyente, dió el compuesto del título (0,60 g) como
 aceite amarillo claro. CCD (sílice) Rf 0,3 (éter).

Análisis Hallado: C, 61,6; H, 7,8; N, 2,8;

$C_{25}H_{38}ClNO_6$ requiere: C, 62,0; H, 7,9; N, 2,9%

20

Ejemplos 123-137

ácido 7-(2,5-disustituído-3-oxociclopentil)-heptanoico,
ésteres metílicos

25

30

La Tabla 11 resume la preparación de los compues-
 tos del título, por los métodos siguientes:

A. Se añadió gota a gota reactivo de Jones (trióxido
 de cromo (26,7 g) y ácido sulfúrico concentrado (23 ml)
 llevados hasta 100 ml con agua) al alcohol apropiado en
 acetona, a -5 a 0°C, y se agitó durante 0,5-5h. La mez-
 cla se vertió en solución acuosa de bicarbonato sódico al

8%, fría (0°C), y se sometió a extracción con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El material obtenido se purificó por cromatografía con gel de sílice.

5

B. El método es como se ha descrito en el Método A, excepto en que se añade isopropanol para destruir el exceso de reactivo de Jones, y los residuos de cromo se eliminan por filtración. El producto se aísla del filtrado como se describe en el Método A.

10

15

20

25

30

080879

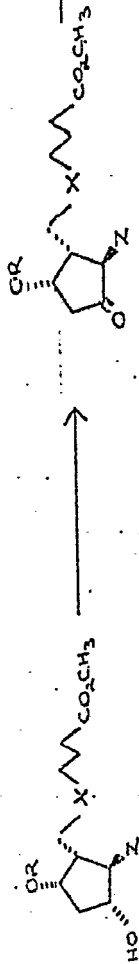


TABLA II

Ej. No.	Material de partida			Método	Vol. acetona (ml)	Vol. reactivo de Jones (ml)	Tiempo (h)	Vol. AIP (ml)	Sistema de cromatografía éter-éster de petróleo	Rendimiento (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sílice) Rf (disolvente)
	Z	R	X									
123		CH ₂ Ph	CH=CH (cis)	A	35	2,7	2,7	-	1:1	0,59	1730	0,54 (éter)
124		CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂	A	35	2,5	2	-	1:1	0,735	1730	0,58 (éter)
125		CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂	B	15	1,0	2	2	1:1	0,242	1730	0,45 (éter)
126		CH ₃	CH=CH (cis)	A	50	2,3	4,5	-	3:1	0,26	1735	0,33 (éter)
127		CH ₂ Ph	CH=CH (cis)	A	50	1,6	1	-	4:5	0,58	1730	0,7 (éter)
128		CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂	A	25	1,4	1,5	-	3:7	0,26	1730	0,7 (éter)
129		CH ₃	CH=CH (cis)	A	25	1,05	2	-	1:2	0,39	1730	0,55 (éter)

TABLE II (continuación)

Ej. No	Material de partida		Método	Vol. acetona (ml)	Vol. reactivo (ml)	Tiempo (h)	Vol. AIP (ml)	Sistema de cromatografía éter de petróleo	Refr. índice (D ₂₀ ²⁰)	IR (CHCl ₃ , cm ⁻¹)	CCD (sólido) Rf (disolvente)
	Z	X									
130		CH ₂ CH ₂	B	10	2,0	3	2	2:1	0,47	1730	0,4 (éter)
131		CH=CH(cis)	B	50	1,16	0,5	10	7:3	0,63	1730	0,47 (éster-éter de petróleo 7:3)
132		CH ₂ CH ₂	A	30	2,73	3	-	3:1	0,85	1730	0,42 (éter)
133		CH ₂ CH ₂	B	100	1,9	2	10	3:2	0,26	1730	0,27 (éster-éter de petróleo 3:2)
134		CH ₂ CH ₂	B	100	2,32	2	10	3:7	0,265	1730	0,23 (éster-éter de petróleo 3:7)
135		CH=CH(cis)	A	10	1,26	1	-	4:1	0,42	3595, 1730	0,54 (éter)
136		CH ₂ CH ₂	B	40	1,87	0,7	10	4:1	0,81	3590, 1730	p.f. 32-34°C 0,46 (éter)
137		CH=CH(cis)	B	15	0,97	2,5	1	éter	0,32	1740	0,5 (éter)

Ejemplo 138

ácido $\alpha(\alpha), 2\beta\gamma-(\pm)-7-\sqrt{2}-(4\text{-morfolinil})-3\text{-oxociclopentano-4-en-1-il-7-5-heptenoico, éster metílico}$

5

A una solución agitada del producto del Ejemplo 22 (3,0 g) en acetona (100 ml) a 0°C se añadió reactivo de Jones (4,0 ml). La mezcla se agitó a 0,5°C durante 3 h, tras lo cual se añadió isopropanol (5 ml). Tras otros 15 min se añadió solución acuosa de bicarbonato sódico al 8% (100 ml). La mezcla se sometió a extracción con diclorometano (3 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se sequearon y evaporaron. El aceite residual se disolvió en piridina (10 ml) y reposó durante 18 h. El exceso de piridina se eliminó bajo vacío, y el residuo se cromatografió con gel de sílice, usando éter como eluyente, dando el compuesto del título como un aceite (1,3 g). IR (puro) 1735, 1710 cm⁻¹.

10

15

Análisis Hallado: C, 66,0; H, 8,4; N, 4,5;

C₁₇H₂₅N₄O requiere: C, 66,4; H, 8,2; N, 4,6%

20

Ejemplo 139

ácido $(1\alpha, 2\beta\gamma)-(\pm)-2-\sqrt{4}-(\text{morfolinil})-3\text{-oxociclopentano-heptanoico, éster metílico}$

25

Una solución del producto del Ejemplo 138 (600 mg) en acetato de etilo (100 ml) se hidrogenó a presión atmosférica sobre óxido de paladio al 10% sobre carbón orgánico (50 mg), previamente reducido. El catalizador se separó por filtración y la solución se evaporó bajo presión reducida, proporcionando un aceite que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, usando éter como eluyente,

30

produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (502 mg) que solidificó lentamente, p.f. 31-2°C. IR (CHBr₃) 1730 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 66,1; H, 9,6; N, 4,6;

5 C₁₇H₂₉NO₄ requiere: C, 65,6; H, 9,3; N, 4,5%

Ejemplo 140

10 ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta 7-7-\overline{2}-\overline{N}$ -(2-hidroxiheptil)-N-metilamino-7-5-oxo-3-ciclopenten-1-il-7-5-heptenoico, éster metílico

15 Se añadió gota a gota reactivo de Jones (3M, 0,43 ml) a una solución agitada del producto del Ejemplo 27 (0,69 g) en acetona (25 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, se diluyó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 8% (30 ml) y se sometió a extracción con éter (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron, se caron y evaporaron, dando un aceite que se purificó por cromatografía con gel de sílice. La elución con éter dió el compuesto del título como un aceite (0,245 g). IR (puro) 3460, 1740, 1710 cm⁻¹.

20 Análisis Hallado: C, 68,71; H, 9,67; N, 3,81;

C₂₁H₃₅NO₄ requiere: C, 69,00; H, 9,65; N, 3,83%

Ejemplo 141

25 ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta 7-(\pm)-7-\overline{2}$ -N-metil-N-(fenilmetil)-amino-7-5-oxo-3-ciclopentenil-7-5-heptenoico, éster metílico

30 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 32 (1,0 g) por el método descrito para los Ejemplos 123-127 (Tabla II) (Método A). La cromato

grafía con sílice, usando éter como eluyente, dió el compuesto del título como aceite incoloro. IR (CHBr₃) 1723, 1700 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 74,0; H, 7,75; N, 4,1;

5 C₂₁H₂₇NO₃ requiere: C, 73,9; H, 8,0; N, 4,1%

Ejemplo 142

10 ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 5\gamma-(\pm)-7-\Delta^4$ -morfolinil)-3-oxo-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-5-heptenoico

15 A una solución fría (0°C) del producto del Ejemplo 30 (3,3 g) en acetona (150 ml) se añadió reactivo de Jones (4,0 ml, 3,0 molar), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió isopropanol (15 ml), y se mantuvo la agitación durante 30 min. Se filtró la suspensión, se neutralizó el filtrado con solución de bicarbonato sódico al 8%, y se evaporó. El residuo se diluyó con agua (20 ml), y el pH se ajustó a 7,0 por adición de ácido clorhídrico 2N. La suspensión se sometió a extracción con diclorometano (4 x 20 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron, produciendo un aceite (2,8 g) que se sometió a cromatografía en columna con trayectoria corta, con gel de sílice (Merck 7731, 90 g). La elución con éter dió el compuesto del título (2,14 g). IR 25 (CHBr₃) 3500, 1740, 1703 cm⁻¹. CCD (sílice) Rf 0,39 (éter).

Ejemplo 143

30 ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 5\gamma-(\pm)-7-\Delta^5-\Delta^1(1,1'$ -bifenil)-4-il)-metoxi-7-2-(4-morfolinil)-3-oxociclopentil-5-heptenoico

A una solución fría (0°C) agitada del producto del Ejemplo 77 (2,0 g) en acetona analar (50 ml) se añadió reactivo de Jones (2,34 ml) (solución 3M). Tras 4 h se añadió isopropanol (25 ml), y la agitación se mantuvo durante otros 30 min. La suspensión se neutralizó (pH 7) con solución de bicarbonato sódico al 8%, se vertió en solución saturada de cloruro amónico (200 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (6 x 70 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía con sílice. La elución con éter-petróleo 9:1 dió el compuesto del título como aceite incoloro (0,71 g) que solidificó por enfriamiento, p.f. 68-70°C.

Análisis Hallado: C, 72,6; H, 7,5; N, 2,9;
 C₂₉H₃₅N₅ requiere: C, 72,9; H, 7,4; N, 2,9%

Ejemplo 144

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\Delta^5-(4\text{-ciclohexilfenilmetoxi})-$
 $-2-(4\text{-morfolinil})-3\text{-oxociclo-pentil}-5\text{-heptenoico}$

A una solución agitada fría (0°C) del producto del Ejemplo 80 (1,6 g) en acetona analar (50 ml) se añadió gota a gota reactivo de Jones (1,8 ml). Tras 3 h se añadió isopropanol (10 ml), y la agitación se mantuvo durante otros 30 min. La suspensión verde se neutralizó (pH 7) con solución de bicarbonato sódico al 8%, y luego se vertió en solución saturada de cloruro amónico (200 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (5 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y evaporaron, proporcionando un aceite marrón oscuro (1,51 g). El producto se purificó por cromatografía con sílice. La elución con éter dió el

compuesto del título (0,735 g) como aceite viscoso color paja. IR (CHBr₃) 3480, 1740, 1805 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 72,4; H, 8,2; N, 2,9;

C₂₉H₄₁NO₅ requiere: C, 72,0; H, 8,6; N, 2,9%

5

Ejemplo 145

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(±)-5- $\left[\left[(1,1'$ -bifenil)-4-il7-meto-

xi-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentanoheptanoico, éster

metílico

10

Una solución del producto del Ejemplo 76 (2 g) en acetato de etilo (50 ml) se hidrogenó con óxido de paladio sobre carbón orgánico (0,5 g), previamente reducido, en acetato de etilo (25 ml). La captación de hidrógeno cesó tras 2 h (captación de hidrógeno 95 ml, teórica 91 ml). La mezcla se filtró (hyflo) y evaporó, proporcionando el compuesto del título como aceite viscoso (2,16 g). CCD, SiO₂, metanol al 3% en éter, Rf 0,30. IR (puro) 3450, 1738 cm⁻¹.

15

20

Ejemplo 146

ácido (1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(±)-5- $\left[\left[(1,1'$ -bifenil)-4-il7-meto-

xi7-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentanoheptanoico

Una mezcla del producto del Ejemplo 145 (2,0 g) e hidróxido potásico (0,45 g) en metanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó durante 4,5 h. La suspensión se evaporó luego bajo presión reducida, el residuo se disolvió en agua (30 ml), se acidificó (pH 6,5) con hidrógenosulfonato sódico 2M, y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄),

25

30

filtraron y evaporaron, proporcionando el compuesto del título como una espuma (1,7 g). IR (CHBr₃) 3500, 1740, 1710 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C. 72.2; H. 8.05; N. 2.8;

5 C₂₉H₃₉NO₅ requiere: C. 72.3; H. 8.2; N. 2.9%

Ejemplo 147

ácido (1 α ,2 β ,5 α)-(±)-5-[1,1'-bifenil]-4-il-metoxi-

10 -2-(4-morfolinil)-3-oxocicloheptanoico

Una solución fría (0°C) del producto del Ejemplo 146 (1,6 g) en acetona (50 ml) se trató con reactivo de Jones (1,5 ml) y se dejó reposar durante 30 min. Se añadió isopropanol (10 ml) y se mantuvo la agitación durante otros 15 min. La mezcla se llevó a pH 6,5 con solución de bicarbonato sódico al 8%, se vertió en solución de cloruro amónico (150 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron, proporcionando un sólido verde (1,46 g). La cromatografía con sílice, con éter como eluyente, dió el compuesto del título como sólido cristalino blanco (0,904 g), p.f. 111,5-112,5°C.

Análisis Hallado: C, 72,7; H, 7,9; N, 2,9;

25 C₂₉H₃₇NO₅ requiere: C, 72,6; H, 7,8; N, 2,9%

Ejemplos 148-170

ácido 7-(2,5-disustituído-3-oxocicloheptil)-heptanoico,
ésteres metílicos

30

La Tabla 12 resume la preparación de los compues-

tos del título por el método siguiente:

A una solución agitada del alcohol apropiado y dicitclohexilcarbodiimida; en sulfóxido de dimetilo seco, a temperatura ambiente, se añadió trifluoroacetato de piridinio. Tras el tiempo especificado, la mezcla se vertió en agua y se sometió a extracción con diclorometano o éter. La elaboración restante es como se describe en el Método A, Tabla 11.

10

15

20

25

30

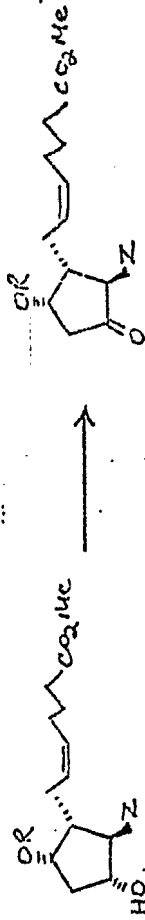










TABLA 12

Ej. N.º	Material de partida		Vol. SODM (ml)	Peso DCC (g)	Peso TFAPi (g)	Tiempo (h)	Sistema de cromatografía de petróleo	Rendimiento (g)	IR (CHBr ₃) (cm ⁻¹)	CCD. (sflice) Rf (disolvente)
	Z	R								
148		-CH ₂ Fen	50	4,74	1,68	1	7:3	1,81	1738	0,28 (éter-éter de petróleo 7:3)
149		-CH ₂ -	15	1,6	0,48	1	7:3	0,61	1738	0,59 (éter)
150		-CH ₂ Fen	10	1,25	0,35	20	éter	0,31	1740	0,25 (éter)
151		-CH ₂ -	15	1,28	0,45	0,75	7:3	0,5	1735	0,44 (éter)
152		-CH ₂ -	15	1,38	0,48	1	7:3	0,54	1738	0,54 (éter)
153		-CH ₂ OCH ₃	14	0,89	0,42	3	9:1	0,19	1735	0,36 (éter)
154		-CH ₂ (CH ₂) ₂ OMe	10	1,41	0,5	1	éter	0,34	1736	0,37 (éter)


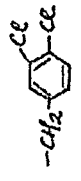



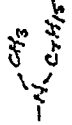

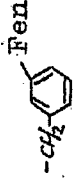


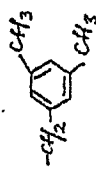
080879

TABLA 12 (continuación)

Ej. No	Material de partida		Vol. SODM (ml)	Peso DCC (g)	Peso TFAPi (g)	Tiempo (h)	Sistema de cromatografía éter-tiolo	Rendimiento (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sólida) Rf (disolvente)
	Z	R								
155		<chem>-CH2-C6H4-CN</chem>	15	1,65	0,58	1	éter	0,55	2270, 1738	0,37 (éter)
156		<chem>-Si Me2^tBu</chem>	20	2,47	0,87	1	55:45	0,83	1735-35	0,66 (éter)
157		<chem>-CH(Fen)2</chem>	20	3,34	1,2	2	3:1	1,4	1735	0,5 (éter)
158		<chem>-CH2CH2Fen</chem>	20	2,87	1,34	1	6:4	1,1	1735	P.f. 32,5-33,6 ^{pc} con éter-éter de petróleo
159		<chem>-CHMe2</chem>	30	4,5	2,1	1	4:1	1,67	1733	0,35 (éter-éter de petróleo 4:1)
160		<chem>-CH2-C6H4-COCH2^{Fen}</chem>	7	0,94	0,34	1	4:1	0,4	1735	0,31 (éter-éter de petróleo 4:1)
161		<chem>-CH2-C6H4-OMe</chem>	10	1,66	0,6	1	4:1	0,7	1738	0,44 (éter-éter de petróleo 4:1)
162		<chem>-CH2-C6H4-C6H10</chem>	7	0,57	0,24	2	3:2	0,2	1738	0,38 (éter-éter de petróleo 7:3)

080879

TABLA 12 (continuación)

Ej. No	Material de partida		Vol. SODM (ml)	Peso DCC (g)	Peso TFAP (g)	Tiempo (h)	Sistema de cromatografía éter de petróleo	Rendimiento (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sílica) Rf (disolvente)
	Z	R								
163			10	2,03	0,73	1	4:1	0,86	1735	0,35 (éster-éter de petróleo 4:1)
164		-CH ₂ Fen	5	0,96	0,34	0,5	éter	0,25	1738	0,59 (éster-metanol 95:5)
165		-CH ₂ CH=CH ₂	10	2,56	0,93	1	7:3	0,85	1740	0,29 (éster-éter de petróleo 3:2)
166		-C ₅ H ₁₁	10	1,93	0,69	1	7:3	0,62	1735	0,31 (éster-éter de petróleo 2:3)
167		CH ₂ Fen	35	2,52	1,18	1	2:3	0,48	1730	0,48 (éster-éter de petróleo 2:3)
168			15	1,67	0,59	0,75	4:1	0,47	1735	80-81°C con éster-éter de petróleo.
169		-CH(Me)Fen	10	2,49	0,69	2	3:2	1,12	1738	0,39 (éster-éter de petróleo 7:3)
170			10	1,3	0,46	0,5	4:1	0,62	1735	0,38 (éster-éter de petróleo 4:1)

Ejemplo 171

ácido $\Delta^1\alpha(E), 2\beta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\Delta^2-4$ -morfolinil)-3-oxo-5-
-(fenilmetoxi)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

5 A una solución agitada fría (5°C) del producto del Ejemplo 21 (1,05 g) y díciclohexilcarbodiimida (2,59 g) en sulfóxido de dimetilo (7 ml) y dimetoxietano seco (3 ml) se añadió trifluoroacetato de piridinio (0,73 g). Tras 15 min se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la
 10 agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se elaboró según el método del Ejemplo 148, proporcionando un aceite (0,81 g) que cristalizó por enfriamiento. Tras recristalización con éter-éter de petróleo, el compuesto del título tenía p.f. 51-2°C. IR (CHBr₃)
 15 1735, 970 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 69,6; H, 8,1; N, 3,7;

C₂₄H₃₃N₅O₅ requiere: C, 69,4; H, 8,0; N, 3,4%

Ejemplo 172

20 ácido $\Delta^1\alpha(E), 2\beta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\Delta^3$ -oxo-5-(fenilmetoxi)-2-(1-
-piperidinil)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

25 El compuesto del título (0,365 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 44 (0,57 g) por el método de los Ejemplos 148-170, Tabla 12. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo 2:3, dió el compuesto del título como aceite naranja. IR (CHBr₃) -
 1730 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 72,2; H, 8,7; N, 3,4;

C₂₅H₃₅N₅O₄ requiere: C, 72,6; H, 8,5; N, 3,4%

Ejemplo 173

ácido (1 α ,2 β)-(±)-7- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)-3-oxociclopent-4-
-on-1-il-7-heptanoico, éster metílico

5 Se añadió trifluoroacetato de piridinio (803 mg) al producto del Ejemplo 110 (1,023 g) y dicitclohexilcarbodiimida (0,71 g) en sulfóxido de dimetilo (15 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h. La suspensión se vertió en agua (100 ml) y se sometió a extracción con éter (4 x 50
 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron para eliminar dicitclohexilurea. El filtrado se lavó con agua (100 ml) seguida por salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando un aceite (1,25 g). El residuo se disolvió en piridina (20 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 48 h. El exceso de piridina se
 15 eliminó bajo alto vacío (1 mm), proporcionando un semisólido. El residuo se sometió a cromatografía en columna con trayectoria corta, con gel de sílice (100 g). La elución con éter dietílico dió el compuesto del título como un
 20 aceite (0,552 g). IR (CHBr₃) 1725, 1705 cm⁻¹.
 Análisis Hallado: C, 65,6; H, 9,1; N, 4,4;
 C₁₇H₂₇NO₄ requiere: C, 66,0; H, 8,8; N, 4,5%

Ejemplo 174

25 ácido $\sqrt{1\alpha}$ (z), 2 β 7-(±)-7- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)-5-oxo-3-ciclo-
penten-1-il-7-5-heptenoico, éster metílico

A una solución del producto de la Preparación 113 (0,8 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se añadió
 30 fluoruro de tetrabutilamonio (1,56 g). La solución se dejó

reposar a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se vertió en salmuera (50 ml) y se sometió a extracción con éter (3 x 50 ml). Las capas etéreas combinadas se secaron (MgSO_4) y evaporaron. El aceite residual se purificó dos veces por cromatografía en columna con trayectoria corta, usando inicialmente acetato de etilo y luego éter-metanol 95:5 como eluyentes. El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,21 g). IR (CHBr_3) 1728, 1704 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 66,3; H, 8,7; N, 4,6;

10 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ requiere: C, 66,4; H, 8,2; N, 4,6%

Ejemplo 175

ácido α -(2,2,5,5-tetrametil-7-(±)-7-(1,1'-bifenil)-4-il-7-metoxi-7-
15 -2-(4-morfolinil)-3-oxociclopentil-5-heptenoico, éster me-
tílico

Se añadió trifluoroacetato de piridinio (0,6 g) al producto del Ejemplo 76 (1 g) y dicitclohexilcarbodiimida (1,67 g) en sulfóxido de dimetilo seco (15 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, se vertió en agua (100 ml) y se sometió a extracción con éter (4 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron (para eliminar dicitclohexilurea), se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (sobre MgSO_4) y se evaporaron, proporcionando un semisólido (2,65 g). El residuo se trituró con éter-éter de petróleo (1:1) (50 ml), se filtró, y el filtrado se evaporó. El aceite resultante se purificó por cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (7:3), dando el compuesto del título como aceite incoloro (0,7 g). IR (CHBr_3) 1735 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 73,8; H, 7,9; N, 3,3

$C_{30}H_{37}NO_5$ requiere: C, 73,3; H, 7,6; N, 2,9%

Ejemplo 176

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\Delta^5-(4\text{-ciclohexilfenilmetoxi})-$
 $-2-(4\text{-morfolinil})-3\text{-oxociclopentil}7-5\text{-heptenoico, éster}$
metílico

Se añadió trifluoroacetato de piridinio (474 mg) al producto del Ejemplo 78 (0,8 g) y dicitclohexilcarbodiimida (1,32 g) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se vertió en agua (50 ml) y se sometió a extracción con éter (4 x 50 ml). Los extractos combinados se filtraron (para eliminar dicitclohexilurea), se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. El semisólido residual se trituró con éter-éter de petróleo (1:1) (20 ml), se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía con sílice, y la elución con éter-éter de petróleo (4:1) dió un compuesto del título (0,62 g) como aceite de color paja. IR ($CHBr_3$) 1735 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 72,3; H, 9,0; N, 3,0

$C_{30}H_{43}NO_5$ requiere: C, 72,4; H, 8,7; N, 2,8%

Ejemplo 177

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\Delta^5-\Delta^4\text{-dimetilamino-(fenilme-}$
 $\text{toxi})7-2-(4\text{-morfolinil})-3\text{-oxociclopentil}7-5\text{-heptenoico,}$
éster metílico

30

080879

Se añadió trifluoroacetato de piridinio (546 mg) al producto del Ejemplo 81 (0,51 g) y dicitclohexilcarbodiimida (915 mg) en sulfóxido de dimetilo seco (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y luego se vertió en agua (100 ml) y se sometió a extracción con éter (4 x 50 ml). Los extractos combinados se filtraron (para eliminar dicitclohexilurea), se lavaron con agua (2 x 50 ml) seguida por salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El semisólido residual se trituró con éter-éter de petróleo (1:1) (10 ml), se filtró, y el filtrado se evaporó. El producto se purificó por cromatografía con sílice, y la elución con éter-éter de petróleo (4:1) dió el compuesto del título (282 mg) como aceite incoloro. IR (CHBr)₃ 1733 cm^{-1} .

15

Análisis Hallado: C, 67,8; H, 8,5; N, 6,1;

$C_{26}H_{40}N_2O_5$ requiere: C, 68,1; H, 8,4; N, 6,1%

Ejemplo 178

20

ácido 1 α (Z), 2 β , 5 α 7-(\pm)-7- $\sqrt{5}$ - $\sqrt{4}$ -azido-(fenilmetoxi)7-
-2-(4-morfolinil)-3-oxociclopentil7-5-heptenoico, éster
metílico

25

A una solución fría (aprox. 10°C) del producto del Ejemplo 82 (2,68 g) y dicitclohexilcarbodiimida (4,70 g) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se añadió trifluoroacetato de piridinio (1,65 g). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se vertió en agua (100 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron, lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron

30

(MgSO₄) y se evaporó el disolvente. El aceite residual se trató con éter para eliminar la dicitclohexilurea suspendida dando un aceite amarillo (4,1 g) que se cromatografió con sílice. La elución con éter dió el compuesto del título como aceite amarillo (1,94 g). IR (puro) 2110, 1740 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 63,15; H, 7,1; N, 12,9

C₂₄H₃₂N₄O₅ requiere: C, 63,1 ; H, 7,0; N, 12,3%

Ejemplo 179

ácido $\underline{1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\underline{5}-\underline{4}-\text{amino}-(\text{fenilmetoxi})\underline{7}-2-(4\text{-morfolinil})-3\text{-oxociclo}p\text{entil}\underline{7}-5\text{-heptenoico, éster metílico}}$

Se añadió polvo de cinc recientemente activado (1,4 g) a una mezcla del producto del Ejemplo 178 (1,0 g), tetrahidrofurano (10 ml) y solución de dihidrógenofosfato potásico (1M, 10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en solución de bicarbonato sódico (30 ml) y se filtró. La extracción del filtrado con éter (3 x 30 ml) produjo un aceite (936 mg) que se cromatografió con sílice (Merck 7729, 30 g). La elución con éter dió el compuesto del título como aceite amarillo (450 mg). IR (CHBr₃) 3450, 3370, 1735 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 66,7; H, 8,1; N, 6,6;

C₂₇H₃₄N₂O₅ requiere: C, 67,0; H, 7,9; N, 6,5%

Ejemplo 180

ácido $\underline{1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\underline{2}-(4\text{-morfolinil})-3\text{-oxo-5-fenoxi}c\text{iclopentil}\underline{7}-5\text{-heptenoico, éster metílico}}$

Se añadió trifluoroacetato de piridinio (147 mg) al producto del Ejemplo 84 (0,2 g) y dicitclohexilcarbodiimida (409 mg) en sulfóxido de dimetilo seco (3 ml). Tras 1 h la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (5 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron (sobre MgSO_4) y se evaporaron, dando un semisólido (650 mg). El residuo se trituró con éter-éter de petróleo (7:3) (10 ml), se filtró, y el filtrado se evaporó. El producto crudo se sometió a cromatografía con sílice, y la elución con éter-éter de petróleo (7:3) dió el compuesto del título (136 mg) como sólido incoloro que se purificó con éter-éter de petróleo, p.f. 78-79°C. IR (CHBr_3) 1740 cm^{-1} .

15 Ejemplo 181

ácido α -(2), 2 β , 5 α -(\pm)-7- β -oxo-2-(4-metil-1-piperazil)-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-5-heptenoico, éster metílico, maleato (1:1)

20 Una solución del producto del Ejemplo 3, Tabla 5 (364 mg) y dicitclohexilcarbodiimida (0,70 g) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,163 ml), con enfriamiento por baño de agua. Tras 2 h se añadió trietilamina (0,53 ml) con agitación vigorosa, seguida por adición de agua (10 ml) y extracción con éter (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó. El aceite residual se trató con éter-éter de petróleo y se filtró, eliminando la dicitclohexilurea suspendida. El filtrado se evaporó, dando un aceite (414 mg) que

30

se cromatografió con sílice, eluyendo con ácido acético
glacial-metanol-éter 1:50:50. Tras elución de la dicitclo-
hexilurea restante, la polaridad del eluyente se aumentó a
ácido acético glacial-metanol-éter 1:75:25. Las fracciones
5 que contenían la sal acetato de la cetona se combinaron,
y el disolvente se evaporó. Se añadió solución de bicarbo-
nato sódico (15 ml) y la cetona se sometió a extracción con
éter (3 x 15 ml). Las porciones orgánicas combinadas se la-
varon con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evapora-
10 ron, dando un aceite (162 mg). Se añadió una solución satu-
rada de ácido maleico en éter a una solución del aceite en
éter (3 ml), hasta que cesó la precipitación de la sal ma-
leato. Se filtró la mezcla, y el sólido (186 mg) se purifi-
có con acetato de etilo-éter, dando el compuesto del títu-
15 lo como sólido blanco (136 mg), p.f. 102-3°C.

Análisis Hallado: C, 63,6; H, 7,1; N, 5,2;

$C_{25}H_{36}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4$ requiere: C, 64,0; H, 7,35; N, 5,2%

Ejemplo 182

20 ácido (1 α ,2 β ,5 α)-(±)-3-oxo-5-(fenilmetoxi)-2-(4-tiomor-
folinil)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico, S-dióxido

Una solución del producto del Ejemplo 118 (1,8 g)
y dicitclohexilcarbodiimida (4 g) en sulfóxido de dimetilo
25 seco (30 ml) se agitó a temperatura ambiente mientras se
añadía en una porción trifluoroacetato de piridinio (1,12
g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5
días. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y
éter (100 ml) y se agitó durante 10 min. La urea precipita-
30 da se separó por filtración, y las capas se separaron. La

capa acuosa se sometió a extracción con éter (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron, dando un aceite que se purificó por cromatografía con sílice. La elución con éter dió un sólido (1,4 g) que se purificó con acetato de etilo-petróleo (40-60°C, 1:1), dando el compuesto del título como prismas blancos (0,96 g), p.f. 81-3°C.

Análisis Hallado: C, 62,0; H, 8,0; N, 3,05;

$C_{24}H_{35}NO_6$ requiere: C, 61,9; H, 7,6; N, 3,0%

Ejemplo 183

ácido $\alpha,2\beta,5\gamma-(\pm)-2-N-(2\text{-cloroacetiloxietil})-N\text{-metiloxi}-7-3\text{-oxo-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanheptanoico, éster metílico}$

Se añadió trifluoroacetato de piridinio (1,07 g) a una mezcla del producto del Ejemplo 122 (1,78 g) y dicitclohexilcarbodiimida (3,03 g) en sulfóxido de dimetilo seco (25 ml). Tras agitar durante 30 min, la mezcla se vertió en agua (150 ml) y se sometió a extracción con éter (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite viscoso (2,6 g). La cromatografía en columna con gel de sílice, con éter de petróleo-éter 1:3 como eluyente, dió el compuesto del título (1,12 g) como aceite amarillo. IR ($CHBr_3$) 1730 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 61,8; H, 7,7; N, 3,1

$C_{25}H_{36}ClNO_6$ requiere: C, 62,3; H, 7,5; N, 2,9%

Ejemplo 184

ácido $\Delta^{1\alpha,2\beta,5\alpha}$ -7-(\pm)-2-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilamino-
-3-oxo-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoico, éster metí-
lico

5 Se añadió bicarbonato potásico (0,265 g) a una
 solución del producto del Ejemplo 183 (0,85 g) en metanol
 acuoso (10 ml). Tras agitar durante 6 h se vertió la mez-
 10 cla en una solución saturada de cloruro amónico (75 ml)
 y se sometió a extracción con éter (3 x 50 ml). Los extrac-
 tos combinados se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron,
 proporcionando un aceite (0,73 g). La cromatografía en co-
 lumna con gel de sílice, con metanol al 10% en éter como
 eluyente, dió el compuesto del título (0,64 g) como aceite
 15 amarillo. IR ($CHBr_3$) 3560, 3440 (ancha), 1738 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 68,4; H, 8,9; N, 3,4;

$C_{23}H_{35}NO_5$ requiere: C, 68,1; H, 8,7; N, 3,4%

Ejemplos 185-198

20 ácido 7-(2,5-disustituído-3-oxociclopentil)-heptanoico,
ésteres metílicos

La Tabla 13 resume la preparación de los compues-
 tos del título por el método siguiente:

25 A una solución fría ($-60^{\circ}C$) de bromuro de aceti-
 lo en diclorometano seco, bajo nitrógeno, se añadió sulfó-
 xido de dimetilo en diclorometano. Tras 10 min se añadió
 al complejo activado una solución del alcohol apropiado en
 diclorometano. La mezcla se agitó durante aproximadamente
 30 la mitad del tiempo especificado, tras lo cual se añadió

trietilamina. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente, momento en que se continuó la agitación durante el tiempo restante especificado. La solución se vertió en agua, se separaron las fases, y la fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano. La elaboración restante es como se describe en el Método A, Tabla II.

5

10

15

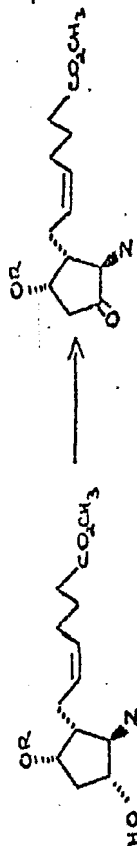
20

25

30


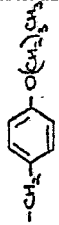

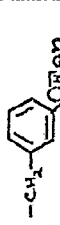
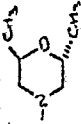
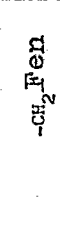



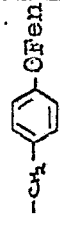
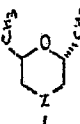
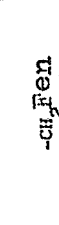



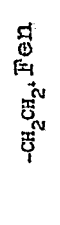
080879

TABLA 13



Ej. No	Material de partida		Vol. SODM (ml)	Vol. CH3COEt (ml)	Vol. to tal CH2Cl2 (ml)	Vol. Et3N (ml)	Tiempo (h)	Sistema de cromatografía -éter de petróleo	Rendimiento (g)	IR (CHBr3) cm-1	CCO (sílica Rf (disolvente))
	Z	R									
185			0,4	0,213	10	1,2	2,5	éter-meta nol 9:1	0,19	3530, 3410, 1740, 1678	0,53
186			0,51	0,39	25	1,5	1,25	éter-meta nol 1:1	0,23	1740	0,35
187			0,9	0,41	28	3,9	1	3:2	0,64	1738	0,16 (p.f. 47,5-48,5°C con éter-éter de petróleo)
188			0,5	0,36	25	1,45	1,5	4:1	0,39	1740	0,39
189			1,5	0,6	25	4,6	2,25	7:3	0,7	1730	0,32
190			0,68	0,34	25	3,2	1,25	7:3	0,4	1737	0,24

TABLA 13 (continuación)

Ej. No	Material de partida		Vol. SDDM (ml)	Vol. CH ₂ COBr (ml)	Vol. tal CH ₂ Cl ₂ (ml)	Vol. Et ₃ N (ml)	Tiem po (h)	Sistema de cromat. éster-éter de petróleo	Ren-dim. (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sílica) Rf (disolvente)
	Z	R									
191			1,0	0,72	35	2,9	1,5	4:1	0,74	1738	0,32
192			0,9	0,63	35	2,5	1,5	4:1	0,59	1738	0,35
193			1,2	0,67	41	5,6	1,5	1:3	0,53	1735	0,46 (éter)
194			0,9	0,63	35	2,5	1,5	4:1	0,46	1735	0,38
195			0,75	0,53	35	2,1	1,5	4:1	0,63	1735	0,39
196			0,17	0,093	6	0,78	1,5	1:3	0,13	1735	(éter-me- tol 95:5)
197			0,65	0,31	68	2,5	1,5	1:4	0,37	1730	0,14
198			0,65	0,26	60	2,1	1,5	3:7	0,24	1735	0,27

* El disolvente es como se describe para la cromatografía en columna.

Ejemplo 199

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta(2\pm), 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\Delta^5-\Delta^4-(1,1\text{-dimetiletil})\text{-fenil-}$
 $\text{metoxi}\gamma-2-(4\text{-morfolinil})-3\text{-oxociclopentil}\gamma-5\text{-heptenoico,}$
 5 éster metílico

Se añadió sulfóxido de dimetilo seco (0,92 ml) en diclorometano seco (10 ml), bajo nitrógeno, a una solución fría (-60°C) de bromuro de acetilo (0,96 ml) en diclorometano seco (5 ml). El resultante complejo amarillo activado se agitó durante 10 min, tras lo cual el producto del Ejem-
 10 plo 83 (1,3 g) en diclorometano seco (10 ml) se introdujo lentamente. Tras 40 min se añadió trietilamina (3,8 ml) en diclorometano seco (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante otros 45 min, y luego se vertió en
 15 agua (200 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron, proporcionando un aceite (1,6 g). La cromatografía con sílice, con éter de petróleo al 20% en éter como eluyente, dió el compuesto del título como
 20 aceite naranja (0,575 g). IR (CHBr₃) 1737 cm⁻¹.
 Análisis Hallado: C, 71,1; H, 9,0; N, 3,0;
 C₂₈H₄₁N₅ requiere: C, 71,3; H, 8,8; N, 3,0%

Ejemplo 200

25 ácido $\Delta^1\alpha, 2\beta(2\pm), 5\alpha\gamma-(\pm)-2-\Delta^N-(2\text{-cloroacetiloxiheptil})\text{-}$
 $\text{-N-metilamino}\gamma-3\text{-oxo-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoi-}$
co, éster metílico

30 Se añadió sulfóxido de dimetilo (0,75 ml) en diclorometano seco (5 ml), gota a gota, a una solución fría

(-70°C) de bromuro de acetilo (0,69 ml) en diclorometano seco (5 ml), bajo nitrógeno. Tras 15 min se añadió gota a gota a la suspensión amarilla el producto del Ejemplo 121 (2,33 g) en diclorometano seco (5 ml). Tras 40 min se añadió trietilamina (5,8 ml) en diclorometano (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se vertió en solución de bicarbonato sódico al 8% (100 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron, proporcionando un aceite rojo oscuro. El producto se purificó por cromatografía con sílice. La elución con éter de petróleo en éter 1:1 dió el compuesto del título como aceite amarillo (1,47 g). IR (CHBr_3), 3600, 3500 (ancha), 1730 cm^{-1}

Análisis Hallado: C, 65,7; H, 8,6; N, 2,6

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{ClNO}_6$ requiere: C, 65,3; H, 8,4; N, 2,5%

Ejemplo 201

ácido $\Delta^1\alpha, 2\beta(2\pm)\gamma-(\pm)-2-\Delta^{\text{N}}-(2\text{-hidroxiheptil})\text{-N-metil-amino}\gamma\text{-3-oxociclo-pent-4-enheptanoico, éster metílico}$

Se añadió bicarbonato potásico (0,34 g) a una solución fría (0°C) del producto del Ejemplo 200 (0,61 g) en metanol (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 38 h, se vertió en solución saturada de cloruro amónico (50 ml) y se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto se combinó con material de tres reacciones adicionales (780 mg) y se

sometió a cromatografía en columna con trayectoria corta, con gel de sílice. La elución con metanol al 3% en diclorometano dió el compuesto del título (340 mg). El compuesto del título se purificó más por cromatografía en columna, con sílice, usando éter de petróleo (40-60°C) al 15% en éter como eluyente, y se obtuvo como aceite amarillo (182 mg). IR (puro) 3440 (ancha), 1740, 1710 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 68,2; H, 10,4; N, 3,8;

$\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}$ requiere: C, 68,6; H, 10,2; N, 3,8%

Ejemplo 202

ácido $\Delta^1\alpha, 2\beta(2\pm), 5\alpha\gamma-(\pm)-2-\Delta^N-(2\text{-hidroxiheptil})\text{-N-metil-}$
amino-3-oxo-5-(fenilmetoxi)-ciclopentanoheptanoico, éster
metílico

El compuesto del título (110 mg) se obtuvo a partir del experimento descrito en el Ejemplo 201, por elución adicional de la columna de sílice con trayectoria corta, con metanol al 3% en diclorometano. IR (puro) 3450, 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 70,2; H, 9,8; N, 3,1;

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_5$ requiere: C, 70,7; H, 9,5; N, 3,0%

Ejemplos 203-207

ácido $(1\alpha, 2\beta, 5\alpha)-(\pm)-2,5\text{-disustituído-3-oxociclopentano-}$
heptanoico, ésteres metílicos

La Tabla 14 resume la preparación de los compuestos del título por el siguiente método:

Una solución del alqueno apropiado en acetato de

etilo o metanol se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre
carbón orgánico, previamente reducido, a presión atmosfé-
rica. Cuando cesó la captación de hidrógeno tras el tiempo
especificado, la mezcla se filtró a través de hyflo y se
5 evaporó. El residuo, cuando fué necesario, se cromatogra-
fió con gel de sílice, con el disolvente especificado,
dando el compuesto del título.

10

15

20

25

30

080879

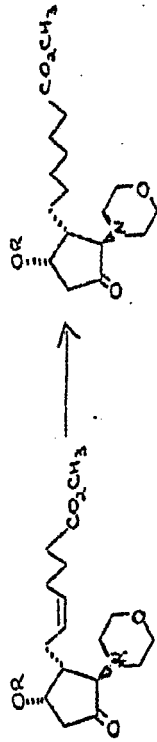




TABLA 14

Ej. No	Material de partida		Producto	peso PdO (g)	Vol. EtOAc (ml)	Vol. MeOH (ml)	Tiempo (h)	Sistema de cromatografía	Rendimiento (g)	IR (CHBr ₃) cm ⁻¹	CCD (sílice) Rf (éter)
	R	Peso (g)									
203	-CH ₂ Fen	0,5	R	0,1	-	25	3	-	0,43	1735	0,6
204	-CH(Fen) ₂	0,565	-CH(Fen) ₂	0,1	-	50	0,5	éter-éter de patrónleo 4:1	0,37	1732	0,51
205	-CH ₂ CH ₂ Fen	0,82	-CH ₂ CH ₂ Fen	0,1	-	70	0,5	éter-éter de patrónleo 3:2	0,59	1735	0,5 (p. f., 39-40° C)
206	-CH(Me) ₂	0,2	-CH(Me) ₂	0,05	15	-	0,5	éter	0,195	1730	0,48
207	-CH ₂ - 	0,86	 -NH ₂	0,43	15	0	0,25	éter	0,5	3450, 3380, 1738	0,2

080879

Ejemplo 208

ácido α, β, γ -[\pm]-5-[1,1'-bifenil]-4-[7-metoxi]-
 -2-(4-morfolinil)-3-oxociclopentanoheptanoico, éster metí-
 lico

5

Una solución del producto del Ejemplo 175 (0,5 g) en acetato de etilo (15 ml) se hidrogenó sobre óxido de paladio al 10% sobre carbón orgánico (200 mg), previamente reducido, en acetato de etilo (5 ml). La captación de hidrógeno fué completa tras 1 h (21,5 ml, compárese con el teórico de 26,9 ml). La mezcla se filtró y el acetato de etilo se evaporó bajo vacío. El sólido resultante (500 mg) se cromatografió con sílice, eluyendo con éter, para dar el compuesto del título como sólido blanco (0,4 g), p.f. 56-7°C.

10

15

Análisis Hallado: C, 73,4; H, 8,15; N, 3,0;

$C_{30}H_{39}NO_5$ requiere: C, 73,0; H, 7,9; N, 2,8%

Ejemplo 209

ácido α, β, γ -[\pm]-2-(2,6-cis-dimetil-4-morfolinil)-
 -3-oxo-5-(fenil-metoxi)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

20

25

Una solución del producto del Ejemplo 193, Tabla 13 (0,55 g) en etanol (39 ml) se trató según el método de los Ejemplos 203-207, Tabla 14. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo 1:4, dió el compuesto del título como un aceite (0,17 g). IR ($CHBr_3$) 1735 cm^{-1} .

30

080879

Análisis Hallado: C, 69,7; H, 9,15; N, 3,15;
 $C_{26}H_{39}NO_5$ requiere: C, 70,1; H, 8,8 ; N, 3,15%

Ejemplo 210

5

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\beta-4$ -formil-(fenilmetoxi)-2-
 -(4-morfolinil)-3-oxociclopentil-5-heptenoico, éster me-
 tílico

10

El compuesto del título (0,49 g) se preparó a
 partir del producto del Ejemplo 50 (0,7 g), usando el mé-
 todo descrito para los Ejemplos 148-170, Tabla 12. La cro-
 matografía con sílice, eluyendo con éter, dió un aceite.
 IR (puro) 1740, 1700 cm^{-1} .

15

Análisis Hallado: C, 67,5; H, 7,6; N, 3,6.
 $C_{25}H_{33}NO_6$ requiere: C, 67,7; H, 7,5; N, 3,2%

Ejemplo 211

20

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\beta-2$ -azido-(fenilmetoxi)-
 -3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-ciclopentil-5-heptenoico,
 éster metílico

25

El compuesto del título (4,9 g) se preparó a
 partir del producto de la Preparación 100 (5 g) y bromuro
 de 2-oxidobencilo (14 g), según el Método A.1 descrito
 para las Tablas 7-9. La cromatografía con sílice, eluyen-
 do con éter-éter de petróleo (3:1), y luego (1:1), dió el
 producto como un aceite. IR (puro) 3460, 2140, 1740 cm^{-1} .
 CCD (sílice) Rf 0,47 (éter-acetona 4:1).

30

080879

Ejemplo 212

ácido $\left[1\alpha(Z), 2\beta, 5\gamma\right]-(\pm)-7-\left[5-\left[2\right]-\text{azido}-(\text{fenilmetoxi})-2-\right.$
 $\left.-\left(4\text{-morfolinil}\right)-3\text{-oxociclopentil}\right]-5\text{-heptenoico, éster metí-}$
 $\left.-\text{co}\right.$

5

10

El compuesto del título (1,19 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 211 (2,4 g) usando el método descrito para los Ejemplos 185-198, Tabla 13. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (1:1) dió el producto como aceite naranja. IR (puro) 2115, 1740 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,59 (éter acetona 2:1).

Ejemplo 213

ácido $\left[1\alpha(Z), 2\beta, 5\gamma\right]-(\pm)-7-\left[5-\left[2\right]-\text{amino}-(\text{fenilmetoxi})\right]-$
 $\left.-2-\left(4\text{-morfolinil}\right)-3\text{-oxociclopentil}\right]-5\text{-heptenoico, éster}$
 $\left.-\text{metílico}\right.$

15

20

El compuesto del título (0,66 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 212 (1,1 g) usando el método descrito para el Ejemplo 179. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (1:1), dió el producto como aceite amarillo. IR (puro) 3455, 3370, - 1738 cm^{-1} .

25

Análisis Hallado: C, 66,5; H, 8,2; N, 6,7
 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ requiere: C, 67,0; H, 7,9; N, 6,5%

30

080879

Ejemplo 214

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-(\pm)-7- Δ^5 - Δ^4 -amino-(fenilmetoxi)
 -3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-cicloentil-5-heptenoico, éster metílico

El compuesto del título (3,95 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 82 (4,4 g), usando el método descrito para el Ejemplo 179. IR (puro) 3450, 3360, 1738 cm^{-1} . CGD (sílice) Rf 0,45 (éter-metanol 9:1).

Ejemplo 215

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-(\pm)-7- Δ^3 -hidroxi-2-(4-morfolinil)-5- Δ^4 -pirrolidinil-(fenilmetoxi)-7-cicloentil-5-hente-
 noico, éster metílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 214 (15 g), 1,4-dibromobutano (0,99 g) y carbonato potásico (0,72 g) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a 85°C mientras se agitaba durante 24 h. Se añadió solución de bicarbonato sódico al 8% (100 ml) y la mezcla se sometió a extracción con éter. Los extractos combinados se trabajaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y evaporaron, dando un aceite (1,86 g). La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-metanol (95:5), dió el compuesto del título como aceite de color paja (1,2 g). IR (puro) 3450, 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 69,1; H, 9,15; N, 5,6.

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ requiere: C, 69,1; H, 8,7 ; N, 5,8%

Ejemplo 216

ácido α (Z), 2β , 5α γ -(\pm)-7- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)-3-oxo-5- $\sqrt{4}$ -

-pirrolidinil-(fenilmetoxi)-ciclopentil γ -5-heptenoico,

éster metílico

El compuesto del título (0,3 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 215 (0,55 g), usando el método descrito para los Ejemplos 148-170, Tabla 12. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (2:1), proporcionó el producto como un aceite. IR (puro) 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 69,05; H, 8,5; N, 5,7

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ requiere: C, 69,4; H, 8,3; N, 5,8%

Ejemplo 217

ácido α (Z), 2β , 3α , 5α γ -(\pm)-7- $\sqrt{3}$ -hidroxi-2-(4-morfoli-

nil)-5- $\sqrt{4}$ -dipropilamino-(fenilmetoxi)-ciclopentil γ -5-

-heptenoico, éster metílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 214 (0,5 g), propanol (0,67 g) y cianoborohidruro sódico (0,22 g) en acetonitrilo (4 ml) y agua (1,8 ml) se enfrió a 0°C con agitación, mientras se añadía ácido acético glacial (0,15 ml) durante aprox. 2 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con solución de hidróxido sódico 1N y salmuera. La capa orgánica se secó y evaporó, dando un aceite que se cromatografió con sílice. La elución con éter-meta-

nol (98:2) dió el compuesto del título como aceite de color paja (0,29 g). IR (puro) 3450, 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 69,8; H, 9,8; N, 5,45.

$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5$ requiere: C, 69,7; H, 9,4; N, 5,4%

5

Ejemplo 218

ácido α -(Z), 2 β , 5 γ -(\pm)-7- γ -(4-morfolinil)-3-oxo-5-

- γ -dipropilamino-(fenilmetoxi)- γ -ciclopentil-5-heptenoico,

10

éster metílico

El compuesto del título (0,34 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 217 (0,52 g) usando el método descrito para los Ejemplos 148-170 (Tabla 12). La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (2:1), dió un aceite incoloro. IR (puro) 1740 cm^{-1} .

15

Análisis Hallado: C, 69,6; H, 9,0; N, 5,5.

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$ requiere: C, 70,0; H, 9,0; N, 5,4%

Ejemplo 219

20

ácido (1 α , 2 β , 5 γ)-(\pm)-5- γ -(1,1'-bifenil)-4-il- γ -metoxi- γ -

-3-oxo-2-(1-piperidinil)-ciclopentanoheptanoico, éster metílico

25

El compuesto del título (0,04 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 137 (0,18 g) usando el método descrito para los Ejemplos 203-207 (Tabla 14). La cromatografía con sílice, eluyendo con éter, dió el producto como aceite incoloro. IR (puro) 1740 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 75,5; H, 8,8; N, 2,8.

$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ requiere: C, 75,5; H, 8,4; N, 2,85%

30

080879

Ejemplo 220

ácido $\Delta 1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-(\pm)-7- $\Delta 5$ - $\Delta 4$ -azido-(fenilmetoxi)-
 -2-(1-piperidinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi-7-ci-
 clopentil-5-heptenoico, éster metílico

El compuesto del título (2,55 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 98 (3,3 g) y bromuro de 4-azidobencilo (10,4 g), según el Método B descrito para las Tablas 7-9. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter, dió un aceite naranja oscuro. IR (puro) 2100, 1740 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,5 (éter).

Ejemplo 221

ácido $\Delta 1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-(\pm)-7- $\Delta 5$ - $\Delta 4$ -azido-(fenilmetoxi)-
 -3-hidroxi-2-(1-piperidinil)-ciclopentil-5-heptenoico,
 éster metílico

El compuesto del título (1,2 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 220 (2,0 g), según el Método C.2 descrito para las Tablas 7-9. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-metanol (95:5) dió un aceite amarillo. IR (puro) 3440, 2110, 1738 cm^{-1} .

Análisis Hallado: C, 65,5; H, 7,6; N, 12,0

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ requiere: C, 65,8; H, 8,0; N, 12,3%

Ejemplo 222

ácido $\Delta 1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha$ -7-(\pm)-7- $\Delta 5$ - $\Delta 4$ -azido-(fenilmetoxi)-
 -3-oxo-2-(1-piperidinil)-ciclopentil-5-heptenoico, éster
 metílico

El compuesto del título (0,79 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 221 (1,21 g) usando el método descrito para los Ejemplos 148-170 (Tabla 12). La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (1:2), dió un aceite. IR (puro) 2120, 1740 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,8 (éter-metanol 95:5).

Ejemplo 223

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\Delta^5-\Delta^4$ -amino-(fenilmetoxi)-
~~-3-oxo-2-(1-piperidinil)-ciclonentil-5-heptenoico, éster~~
metílico

El compuesto del título (0,25 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 222 (0,39 g) usando el método descrito para el Ejemplo 179. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter, dió el producto como un aceite. IR (puro) 2460, 2375, 1740 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,4 (éter).

Ejemplo 224

ácido $\Delta^1\alpha(2), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 7-(\pm)-7-\Delta^3$ -hidroxi-2-(4-morfolinil)-
~~5-(1-(naftalenilmetoxi)-ciclopentil-5-heptenoico,~~
éster metílico

El compuesto del título (1,6 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 100 (2,06 g), 1-clorometilnaftaleno (5,3 g) y bromuro sódico (3,1 g), según el Método A.1 descrito para las Tablas 7-9. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-metanol (97:3), dió el producto como un aceite. IR (puro) 3450 (ancha), 1740 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,26 (éter-metanol 97:3).

Ejemplo 225

ácido $\underline{1\alpha}(Z), 2\beta, 5\alpha$ -7-(\pm)-7- $\underline{2}$ -(4-morfolinil)-5 α -(1-nafta
 lenilmetoxi)-3-oxocicloentil-5-heptenoico, éster metíli-
 co

5

El compuesto del título (0,5 g) se preparó a par-
 tir del producto del Ejemplo 224 (0,7 g) usando el método
 descrito para los Ejemplos 148-170, Tabla 12. La cromato-
 grafía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (4:1),
 dió un aceite. IR (puro) 1740 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,4
 (éter-éter de petróleo 4:1).

10

Ejemplo 226

ácido $\underline{1\alpha}(Z), 2\beta, 5\alpha$ -7-(\pm)-7- $\underline{2}$ - \underline{N} -metil-N-(fenilmetil)-
 -amino-5-(fenilmetoxi)-3-cicloentil-1-il-5-heptenoico,
 éster metílico

15

El compuesto del título (0,52 g) se preparó a
 partir del producto del Ejemplo 32 (0,8 g) según el Método
 B descrito para las Tablas 7-9. La cromatografía con síli-
 ce, eluyendo con éter-éter de petróleo (1:3) éter (2:3)
 dió un aceite. IR (puro) 1740 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,55
 (éter-éter de petróleo 3:2).

20

Ejemplo 227

ácido $\underline{1\alpha}(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-(\pm)-7- $\underline{3}$ -hidroxi-2- \underline{N} -metil-N-
 - $\underline{2}$ -(fenilmetoxi)-etil-7-amino-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-
 7-5-heptenoico, éster metílico

25

30

El compuesto del título (0,55 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 116 (1,44 g) según el Método C.2 descrito para las Tablas 7-9. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (1:1) y luego con éter, dió el producto como un aceite. IR (CHBr₃) 3540, 1730 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 72,6; H, 8,55; N, 2,85

C₃₀H₄₁NO₅ requiere: C, 72,75; H, 8,3; N, 2,85%

10 Ejemplo 228

ácido 1 α (2), 2 β , 3 α , 5 α 7-(\pm)-7- β -hidroxi-2-N-metil-N-
-(4-fenoxibutil)-amino7-5-(fenilmetoxi)-cicloentil7-5-
heptenoico, éster metílico

15 El compuesto del título (0,48 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 117 (1,37 g) según el Método C.2 descrito para las Tablas 7-9. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (1:1) y luego (2:1), dió el producto como aceite ámbar. IR (CHBr₃) 3540, 1730 cm⁻¹. CCD (sílice) Rf 0,57 (éter-metanol 9:1).

20

Ejemplo 229

ácido 1 α (2), 2 β , 3 α , 5 α 7-(\pm)-7- β -hidroxi-2-N-metil-N-
-(5-fenilpentil)-amino7-5-(fenilmetoxi)-cicloentil7-5-
-heptenoico, éster metílico

25

El compuesto del título (0,7 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 118 (15 g) según el método C.2 descrito para las Tablas 7-9. La cromatografía con sílice, eluyendo con benceno-acetato de etilo (3:1) y

30

080879

luego (1:1), dió el producto en forma de aceite amarillo claro. IR (CHBr₃) 3540, 1730 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 75,5; H, 9,0; N, 2,8

5 C₃₂H₄₅NO₄ requiere: C, 75,7; H, 8,9; N, 2,8%

Ejemplo 230

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\Delta^2-\Delta^N$ -metil-N- Δ^2 -(fenilmetoxi)-

10 -etil-7-amino-7-3-oxo-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

El compuesto del título (0,06 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 227 (0,43 g) usando el método descrito para los Ejemplos 185-198 (Tabla 13). La cromatografía repetida con sílice, eluyendo con benceno-acetato de etilo (20:1), dió el producto como aceite amarillo claro.

15 Análisis Hallado: C, 72,8; H, 8,2; N, 2,9.

C₃₀H₃₄NO₅ requiere: C, 73,0; H, 7,9; N, 2,8%

20 Ejemplo 231

ácido $\Delta^1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\gamma-(\pm)-7-\Delta^2-\Delta^N$ -metil-N-(4-fenoxibutil)-

25 -amino-7-3-oxo-5-(fenilmetoxi)-ciclopentil-7-5-heptenoico, éster metílico

El compuesto del título (0,046 g) se preparó a partir del producto del Ejemplo 228 (0,31 g) usando el método descrito para los Ejemplos 185-198 (Tabla 13). La cromatografía repetida con sílice, eluyendo con benceno-acetato de etilo (20:1), dió el producto como aceite incoloro.

30 IR (puro) 1740 cm⁻¹.

Análisis Hallado: C, 72,4; H, 8,1; N, 2,7

$C_{34}H_{41}NO_5$ requiere: C, 73,35; H, 8,1; N, 2,75%

Ejemplo 232

5

ácido $[1\alpha(2), 2\beta, 5\alpha]-7-(\pm)-7-\sqrt{2}-\sqrt{N}$ -metil-N-(5-fenilpentil)-

amino-3-oxo-5-(fenilmetoxi)-ciclo-pentil-5-heptenoico,
éster metílico

10

El compuesto del título (0,15 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 229 (0,59 g) usando el método descrito para los Ejemplos 148-170 (Tabla 12). La cromatografía con sílice, eluyendo con benceno-acetato de etilo (25:1), dió un aceite. IR (puro) 1740 cm^{-1} . CCD (sílice) Rf 0,3 (benceno-acetato de etilo 5:1).

15

Ejemplo 233

ácido $[1\alpha(2), 2\beta, 5\alpha]-7-(\pm)-7-\sqrt{2}-\sqrt{N}$ -(2-hidroxiheptil)-N-

-metilamino-5-(fenilmetoxi)-3-ciclo-penten-1-il-5-heptenoico,
éster metílico

20

El compuesto del título (0,1 g) se preparó a partir del producto de la Preparación 121 (1,4 g) según el Método A.1 descrito para las Tablas 7-9. La cromatografía con sílice, eluyendo con éter-éter de petróleo (3:2), dió el producto como un aceite. IR (puro) $3450, 1740\text{ cm}^{-1}$. CCD (sílice) Rf 0,19 (éter-éter de petróleo 3:2).

25

Ejemplos farmacéuticos

Tabletas

30

Se pueden preparar por compresión directa o gra-

mulación en húmedo. Se profiere el método de compresión directa, pero puede no ser adecuado en todos los casos, ya que depende del nivel de dosis y de las características físicas del ingrediente activo.

5

A. Compresión directa

	<u>mg/tableta</u>
Ingrediente activo	100,00
Celulosa microcristalina B.P.C.	298,00
10 Estearato de magnesio	<u>2,00</u>
Peso de compresión	400,00

El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz de 250 μ m, se mezcla con el excipiente y se comprime usando punzones de 10,0 mm. Se pueden preparar tabletas de otras concentraciones alterando el peso de compresión y usando punzones adecuados.

15

B. Granulación en húmedo

	<u>mg/tableta</u>
20 Ingrediente activo	100,00
Lactosa B.P.	238,00
Almidón B.P.	40,00
Almidón de maíz pregelatinizado B.P.	20,00
25 Estearato de magnesio B.P.	<u>2,00</u>
Peso de compresión	400,00

El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz de 250 μ m y se mezcla con la lactosa, almidón y almidón pregelatinizado. Los polvos mixtos se humedecen con agua purificada, se hacen gránulos, se secan, se ta-

30

mizan y se mezclan con el estearato de magnesio. Los gránulos lubricados se comprimen a tabletas, como se ha descrito para las fórmulas de compresión directa.

Las tabletas se pueden revestir en película, con materiales adecuados formadores de película, p.ej. metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, usando técnicas normales. Alternativamente, las tabletas se pueden revestir de azúcar.

10

Cápsulas

15

	mg/cápsula
Ingrediente activo	100,00
STA-RX 1500 *	99,00
Estearato de magnesio B.P.	<u>1,00</u>
Peso de llenado	200,00 mg

* Una forma de almidón directamente compresible, suministrado por Colorcon Ltd., Orpington, Kent.

20

El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz de 250 μ m y se mezcla con los otros materiales. Con la mezcla se llenan cápsulas de gelatina dura nº 2, usando una máquina de llenar adecuada. Se pueden preparar otras dosis alterando el peso de llenado, y si es necesario cambiando el tamaño de cápsula para que sea adecuado a ello.

25

30

080879

Jarabe

	<u>mg/dosis de 5 ml</u>
In ingrediente activo	100,00
Sacarosa B.P.	2750,00
5 Glicerina B.P.	500,00
Tampón	
Sabor	
Color	
Conservador	
10 Aguadestilada	5,00 ml

El ingrediente activo, tampón, sabor, color y conservador se disuelven en algo del agua, y se añade la glicerina. El resto del agua se calienta a 80°C y la sacarosa se disuelve en ella y se enfría. Las dos soluciones se combinan, se ajustan a volumen y se mezclan. El jarabe producido se aclara por filtración.

Inyección para administración intravenosa

	<u>% en peso/vol</u>
20 Ingrediente activo	0,50
Agua para inyecciones B.P., hasta	100,00

Se puede añadir cloruro sódico para ajustar la toxicidad de la solución, y el pH se puede ajustar al de máxima estabilidad y/o para facilitar la disolución del ingrediente activo, usando ácido o álcali diluido.

La solución se prepara y clarifica, y con ella se llenan ampollas de tamaño apropiado, herméticamente cerradas por fusión del vidrio. La inyección se esteriliza por calentamiento en un autoclave usando uno de los ciclos aceptables. Alternativamente, la solución se puede esterilizar

lizar por filtración, y llenar con ella ampollas estériles bajo condiciones asépticas. La solución se puede envasar bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

5 Cartuchos de inhalación

por cartucho

Ingrediente activo (micronizado)	3 mg
Lactosa B.P. hasta	25 mg

10 El ingrediente activo se microniza de manera que la mayoría de las partículas tenga entre 1 μm y 5 μm en la dimensión más larga, y ninguna sea mayor de 10 μm . El ingrediente activo se mezcla luego con la lactosa y con la mezcla se llenan cápsulas de gelatina dura nº 3, usando una máquina de llenar adecuada.

15

20

25

30

080879

1

- REIVINDICACIONES -

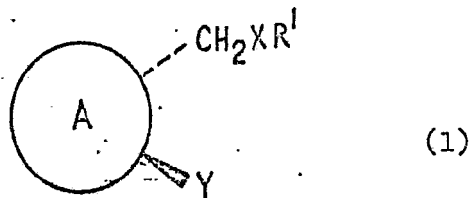
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

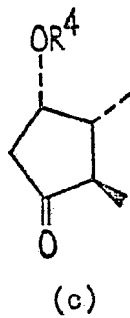
1ª.- Procedimiento para preparar compuestos prostanoideos de fórmula general (1):

15

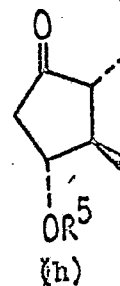


donde A representa:

20



ó



25

30

X es cis o trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-(\text{CH}_2)_2-$; R^1 es alcoholo C_{1-7} rectilíneo o ramificado que lleva como sustituyente terminal $-\text{COCR}^{10}$, donde R^{10} es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-6} o aralcoholo C_{7-10} ; Y representa: (i) $-\text{NR}^2\text{R}^3$, donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes, y son cada uno un átomo de hidrógeno, aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-7} o alcoholo C_{1-10} , estando ambos alcoholos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes $-\text{OR}^7$ (donde R^7 es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-7} , arilo o aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-4}) o $-\text{NR}^8\text{R}^9$ (donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes, y cada uno son un átomo de hidrógeno o alcoholo C_{1-4} , o donde $-\text{NR}^8\text{R}^9$ es un grupo amino heterocíclico saturado según se define más adelante para Y); estando cualquier grupo arilo de R^2 o R^3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoholo C_{1-4} o trifluorometilo; siempre con la salvedad de que los números totales de átomos de carbono en el grupo $-\text{NR}^2\text{R}^3$ no excedan de 15, o (ii) un grupo amino heterocíclico saturado que tiene 5-8 miembros de anillo y (a) contiene opcionalmente en el anillo $-\text{C}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{14}-$ (donde R^{14} es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-7} o aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-4}), $\text{C}(\text{OH})\text{R}^6$ (donde R^6 es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-7} , fenilo, o aralcoholo que tiene una porción alcoholo C_{1-4}); y/o (b) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoholo C_{1-4} ; R^4 es un átomo de hidrógeno, alcoholo C_{1-6} (opcionalmente interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno), alquenilo C_{3-6} , alcanoiló C_{2-4} , aralcanoiló que tiene una porción alcanoiló C_{2-4} , arilo o aralcoholo que tienen una porción alcoholo C_{1-3} (estando la porción arilo opcionalmente sustituida con uno o más grupos halóge-

1 no, hidroxilo, alcoholo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , hidroxialcoholo C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, fenilo, ariloxilo, cicloalcoholo C_{5-7} , aralcoxilo, dimetilaminometilo, carboxamido ($-\text{CONH}_2$), tiocarboxamido ($-\text{CSNH}_2$), alcanóilo C_{1-4} o $-\text{NR}^8\text{R}^9$,
5 según se ha definido antes); R^5 es como se ha definido antes para R^4 , excluyendo arilo, y con la salvedad de que R^5 no es hidrógeno cuando A es el grupo (h); y sus sales fisiológicamente aceptables; procedimiento que comprende oxidar un compuesto correspondiente en el que el anillo A está substituído por un grupo hidroxilo, yendo seguida
10 opcionalmente dicha reacción por una o más de las etapas siguientes: (e) esterificar un producto en el que R^{10} es hidrógeno, para producir un compuesto en el que R^{10} es alcoholo o aralcoholo; (f) saponificar un producto en el que R^{10} es alcoholo o aralcoholo, para producir un compues
15 to en el que R^{10} es hidrógeno; (h) hidrogenar catalíticamente un producto en el que X es $-\text{CH}=\text{CH}-$, para producir un compuesto en el que X es $-(\text{CH}_2)_2-$; (k) cuando el producto inicial posea un grupo hidroxilo protegido, eliminar el
20 grupo protector; y (s) tratar el producto con un ácido o una base para formar una sal.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que R es $-(\text{CH}_2)_3-\text{COOR}^{10}$, donde R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo C_{1-3} .

25 3ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y es un grupo amino heterocíclico saturado que tiene 5-7 miembros de anillo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que Y es pirrolideno, piperidino, piperidino sustituido con hidroxilo, morfolino, tiamorfolino, 1-dioxotia-

1 morfolino, piperazino, homomorfolino o hexametilénimino,
estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o
más grupos alcohilo C_{1-4} .

5 5a.- Procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações precedentes, en el que Y es un grupo morfoli-
no que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos
metilo.

6a.- Procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações precedentes, en el que A es el grupo (c).

10 7a.- Procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações precedentes, en el que R^4 es alcohilo C_{1-6} ,
alcohilo C_{1-6} interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno,
bencilo o fenetilo, estando dichos grupos bencilo y feneti-
lo opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de haló-
15 geno o alcohilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , trifluorometilo, ciano,
fenilo, cicloalcohilo C_{5-7} , amino, dialcoholamino, carbo-
xamido, tiocarboxamido, dimetilaminometilo o fórmilo.

20 8a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,
en el que Y es distinto de un grupo amino saturado que tie-
ne 8 miembros de anillo, y R^4 es distinto de aralcohilo sus-
tituido con dimetilaminometilo, carboxamido, tiocarboxamido
o alcanóilo C_{1-4} .

25 9a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,
en el que A es el grupo (c), X es cis -CH=CH-, R^1 es
-(CH₂)₃-COOCH₃, Y es morfolino, y R^4 es 4-fenilbencilo,
4-dimetilaminobencilo, 4-ciclohexilbencilo, 4-aminobencilo
o 4-t-butilbencilo; o en el que A es el grupo (c), X es
cis -CH=CH-, R^1 es -(CH₂)₃COOH, Y es morfolino y R^4 es
4-fenilbencilo o 4-ciclohexilbencilo; o en el que A es el
30 grupo (c), C es -(CH₂)₂-, Y es morfolino, R^4 es 4-fenil-

1 bencilo y R^1 es $-(CH_2)_3COOCH_3$ o $-(CH_2)_3COOH$.

10ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS
PROSTANOIDES".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

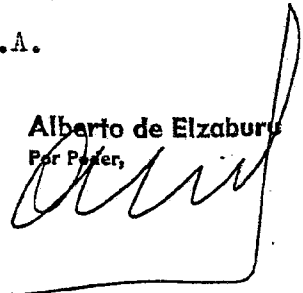
Esta Memoria consta de ciento ochenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. ABR. 1980

10

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



15

20

25

10040

JL/.