



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	517746	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 31 47 714.3	27 noviembre 1981	Alemania
Int. Cl. C07D 307/935, 407/08, A61K 31/557		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

84 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de prostaciclinas"

71 SOLICITANTE (S)
Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14, Alemania.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Robert Nickolson, Prof. Helmut Vorbrüggen y Dr. Jorge Casals-Stenzel y Dr. Martin Haberey

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Carlos Fernández Candelas

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaciclina, para su utilización en calidad de medicamentos.

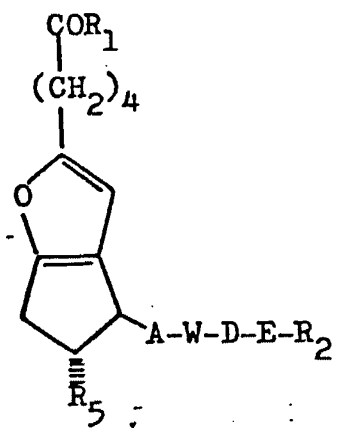
La prostaciclina (PGI_2), uno de los factores principales en la aglomeración o agregación de plaquetas sanguíneas, actúa dilatando sobre diferentes vasos sanguíneos (Science -- 196, 1072) y por lo tanto podría entrar en consideración como agente para disminuir la presión sanguínea (realizar hipotensión). Sin embargo, la PGI_2 no posee la estabilidad necesaria para un medicamento. Así, su tiempo de semidescomposición a valores fisiológicos de pH y a temperatura ambiente es sólo de unos pocos minutos.

Se ha encontrado que la aromatización del anillo de tetrahidrofurano en la prostaciclina conduce a una estabilización de la molécula de prostaciclina, conservándose el espectro farmacológico de efectos, y prolongándose claramente la duración del efecto de las nuevas prostaciclinas.

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen un efecto hipotensor y broncodilatador. Además de ello, son apropiados para la inhibición de la agregación de trombocitos, la vasodilatación y la secreción de ácidos gástricos.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de prostaciclinas de la fórmula general I

5



(I),

10

en donde

R_1 representa el radical OR_3 , pudiendo significar R_3 hidrógeno o alcoholo con 1-10 átomos de carbono, eventualmente substituido con halógeno, arilo, alcoxi C_1-C_4 o con dialcoholamino C_1-C_4 , cicloalcoholo, arilo o un radical heterocíclico, o

15 R_2 representa el radical NHR_4 en que R_4 tiene el significado de hidrógeno, o un radical alcanóilo o alcansulfonilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono;

A significa un grupo $-CH_2-CH_2-$ o $trans-CH=CH_2$;

20

W significa un grupo $-C-\begin{matrix} H \\ | \\ OH \end{matrix}$ o un grupo $-C-\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ OH \end{matrix}$, en los cuales el -

grupo OH puede estar esterificado en cada caso con un radical benzoílo o alcanóilo con 1-4 átomos de carbono, o puede estar esterificado con un radical tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo,

25

alcoxialcoholo C_1-C_4 o tri-(alcohol C_1-C_4)-sililo, pudiendo estar el grupo OH libre o esterificado en posición α ó β ;

D y E significan en común un enlace directo, o

D significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificado con 1-5 átomos de carbono,

E significa un átomo de oxígeno o un enlace directo,

R_2 significa un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1-6 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena recta o ramificada con 2-6 átomos de carbono, que puede estar substituido con fenilo, halógeno o alcoholo C_1-C_4 y, cuando D y E significan en común un enlace directo, significa un radical alqueno con 2-6 átomos de carbono eventualmente substituido en posición 1 con halógeno o con alcoholo C_1-C_4 ;

R_5 significa un grupo hidroxilo, que puede estar esterificado con un radical alcanoilo con 1-4 átomos de carbono o puede estar esterificado con un radical tetrahidropirano, tetrahidrofurano, alcohalcoholo o trialcoholosililo y, caso de que R_3 represente hidrógeno, sus sales con bases fisiológicamente compatibles.

Como grupo alcoholo R_3 han de considerarse grupos alcoholo rectos o ramificados con 1-10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, heptilo, hexilo o decilo. Los grupos alcoholo R_3 pueden estar substituidos eventualmente 1 hasta múltiples veces con átomos de halógeno, grupos alcoxi con 1-4 átomos de carbono, grupos arilo eventualmente substituidos, dialcoholaminas y trialcoholamonio con 1-4 átomos de carbono. Se prefieren aquellos grupos alcoholo que están substituidos una vez. Como substituyentes se mencionarán, a modo de ejemplo, átomos de flúor, cloro o bromo

mo, fenilo, dimetilamino, metoxi o etoxi. Como grupos alcoholo preferidos R_3 se han de mencionar aquellos que tienen 1-4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, dimetilaminopropilo, isobutilo y butilo.

5 Como grupos arilo R_3 entran en consideración grupos arilo tanto sustituidos como también no sustituidos, tales como, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno, un grupo fenilo, 1-3 grupos alcoholo en cada caso con 1-4 átomos
10 de carbono, un grupo clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, carboxilo, hidroxilo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono. Se prefieren las sustituciones en posiciones 3 y 4 del anillo - fenilo, por ejemplo con flúor, cloro, alcoxi o trifluorometilo, o en posición 4 con hidroxilo.

15 El grupo cicloalcoholo R_3 puede contener en el anillo 4-10, preferiblemente 4 a 6, átomos de carbono. Los anillos pueden estar sustituidos con grupos alcoholo con 1-4 -- átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán ciclobuti
lo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo y adamantilo.

20 Como grupos heterocíclicos R_3 entran en consideración heterociclos de 5 y 6 miembros, de los cuales son preferidos especialmente los que tienen un heteroátomo, tal como - por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. A modo de ejemplo se
mencionarán: 2-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-pi
25 ridilo, 4-piridilo, etc.

 Como radical ácido R_4 entran en consideración radicales ácidos fisiológicamente tolerables y compatibles. Acidos

preferidos son ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos orgánicos con 1-15 átomos de carbono, que pertenecen a las series - alifática, ciclo-alifática, aromática, aromática-alifática y heterocíclica. Estos ácidos pueden ser saturados, insaturados y/o polibásicos y/o pueden estar substituidos de modo usual. Como ejemplos de los substituyentes se mencionarán grupos alcohol, hidroxilo, alcoxilo, oxo o amino o bien átomos de halógeno.

A modo de ejemplo se mencionarán los siguientes ácidos carboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido *tert*-butilacético, ácido ciclopropilacético, ácido ciclopentilacético, ácido ciclohexilacético, ácido ciclopropanocarboxílico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido fenilacético, ácido fenoxiacético, ácido metoxiacético, ácido etoxiacético, ácido mono-, di- y tri-cloroacético, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacético, ácido piperidinoacético, ácido morfolinoacético, ácido láctico, ácido succínico, ácido adípico, ácido benzoico, - ácidos benzoicos substituidos con grupos halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo o carboxilo, ácido nicotínico, ácido *iso*-nicotínico, ácido furan-2-carboxílico, ácido ciclopentilpropiónico. Como radicales acilo especialmente preferidos se consideran los que tienen hasta 10 átomos de carbono. Como --

ácidos sulfónicos entran en consideración por ejemplo ácidos alcansulfónicos con 1-10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido -- isopropansulfónico, ácido β -cloroetansulfónico, ácido butensulfónico, ácido ciclopentansulfónico, ácido ciclohexansulfónico o también ácido benzosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido para-clorobenzosulfónico, ácido N,N-dimetilaminosulfónico, ácido N,N-diethylaminosulfónico, ácido N,N-bis-(β -cloroetil)-aminosulfónico, ácido N,N-diisobutilaminosulfónico, ácido N,N-dibutilaminosulfónico, ácido pirrolidino-, piperidino-, piperazino-, N-metilpiperazino- y morfolino-sulfónico.

Los grupos hidroxilo R_5 y en W pueden estar modificados funcionalmente, por ejemplo por esterificación o esterificación, pudiendo estar en posición α ó β los grupos hidroxilo, libres o modificados, en W, y prefiriéndose grupos hidroxilo libres. Como radicales éter y acilo entran en consideración los radicales conocidos para un experto en la materia. Son preferidos radicales éter fácilmente separables tales como, por ejemplo, los radicales tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, α -etoxietilo, trimetilsililo, dimetil-ter.-butilsililo y tribencil-sililo. Como radicales acilo entran en consideración radicales alcanóilo C_1-C_4 , tales como por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo o benzoílo.

Como grupos alcohilo y alqueno R_2 entran en consideración radicales alcohilo con 1-10 átomos de carbono y alqueno con 2-10 átomos de carbono, especialmente con 1-6

y respectivamente 2-6 átomos de carbono, de cadena recta y ra
 mificada los cuales eventualmente pueden estar substituidos -
 con fenilo a su vez eventualmente substituido, con alcoholo
 con 1-4 átomos de carbono o con halógeno. A modo de ejemplo -
 5 se mencionarán metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, bu-
 tilo terciario, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, butenilo, -
 isobutenilo, propenilo, pentenilo, hexenilo así como bencilo,
 y, en el caso de que D y E signifiquen en común un enlace di-
 recto, alquinilo con 2-6 átomos de carbono eventualmente subst
 tituido en posición 1 con fluoro o con alcoholo C_1-C_4 . Como -
 10 radicales alquinilo entran en consideración: etinilo, propin-
 -1-ilo, propin-2-ilo, 1-metilpropin-2-ilo, 1-fluoropropin-2-
 -ilo, 1-etilpropin-2-ilo, 1-fluoro-butin-2-ilo, butin-2-ilo,
 butin-3-ilo, 1-metil-butin-3-ilo, 1-metil-pentin-3-ilo, 1-fluor
 15 ro-pentin-3-ilo, 1-metil-pentin-2-ilo, 1-fluoro-pentin-2-ilo,
 1-metil-pentin-4-ilo, 1-fluoro-pentin-4-ilo, hexin-1-ilo, 1-
 -metil-hexin-2-ilo, 1-fluoro-hexin-2-ilo, 1-metil-hexin-3-ilo,
 1-metil-hexin-4-ilo, hexin-3-ilo, 1,1-dimetil-propin-2-ilo, -
 1,1-dimetil-butin-3-ilo, 1,1-dimetil-pentin-3-ilo, 1,1-dimetil
 20 -pentin-4-ilo, 1,1-dimetilhexin-3-ilo, 1,1-dimetilhexin-4-ilo,
 etc. Para halógeno como substituyente de los grupos alcoholo
 y alquenilo R_2 entran en consideración bromo, cloro y flúor.
 Se prefieren cloro y flúor.

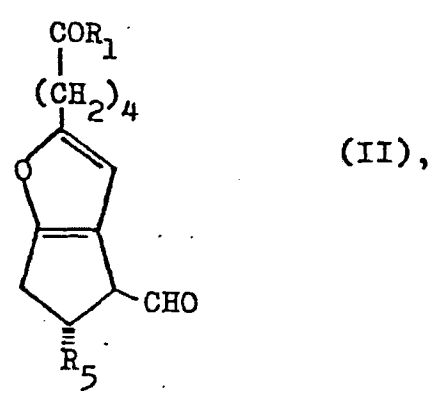
Como grupo alcoholeno D entran en consideración ra-
 25 dicales alcoholeno de cadena recta o ramificados, que pueden
 contener un doble enlace, pero preferiblemente saturados, con
 1-10, especialmente 1-5 átomos de carbono, que eventualmente

pueden estar substituidos con átomos de flúor o con grupos alcohilo C_1-C_4 , especialmente en posición 1 ó 2. A modo de ejemplo se mencionarán: metileno, fluorometileno, etileno, 1,2-propileno, etiletileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, 1-metil-tetrametileno, 1-metil-trimetileno, 2-metil-trimetileno, 2-metil-tetrametileno, 1,1-trimetilen-etileno, 1,2-metilen-etileno. Cuando se presenta un doble enlace, éste se encuentra en los radicales alcohileno con 4-10 átomos de carbono en posición 2, 3 ó 4. Para la formación de sales con los ácidos libres ($R_3 = H$) son apropiadas bases inorgánicas y orgánicas, tal como son conocidas para un experto en la materia para la formación de sales fisiológicamente compatibles.

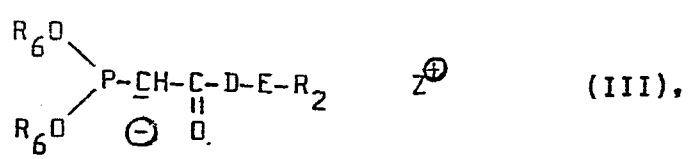
A modo de ejemplo se mencionarán: hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico y potásico, hidróxidos de metales alcalino-térreos tales como hidróxido cálcico, amoníaco, aminas, tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, tris-(hidroximetil)-metilamina, etc.

El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de las prostaciclina de la fórmula general I de acuerdo con el invento, que está caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

5



en donde R_1 y R_5 tienen los significados antes mencionados, -
 10 con una sal de un metal alcalino del fosfonato de la fórmula
 general III



15

en donde D, E y R_2 tienen los significados antes indicados y
 R_6 significa un grupo alcoholo C_1-C_4 y Z significa los meta--
 les alcalinos Li, Na ó K, y, dependiendo del significado de--
 seado, se reduce o se hace reaccionar con bromuro de metilmag
 20 nesio o con metil-litio o eventualmente se separa o se saponifi
 can los l-ésteres o se esterifican los l-ácidos, o se hacen reac
 cionar con un isocianato de la fórmula general R_4-NCO , en donde
 R_4 tiene los significados indicados o se separan los grupos pro
 tectores de OH.

25

La reacción del compuesto de la fórmula general II
 con compuestos de la fórmula III se lleva a cabo a temperatu
 ras de -50 hasta $50^\circ C$, preferiblemente de -30 hasta $20^\circ C$, en
 un disolvente orgánico, preferiblemente dimetoxietano en 0,5-

-10 horas bajo gas inerte (tal como por ejemplo N_2 ó Ar) y con agitación.

La saponificación de los ésteres de prostaciclina se lleva a cabo conforme a métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo con catalizadores básicos. La introducción del grupo éster, en el cual R_3 representa un grupo alcohol con 1-10 átomos de carbono, se efectúa conforme a métodos conocidos para un experto en la materia. Los compuestos carboxílicos son hechos reaccionar, de manera en sí conocida, por ejemplo con diazohidrocarburos. La esterificación con diazohidrocarburo se efectúa, por ejemplo, mezclando una solución del diazohidrocarburo en un disolvente inerte, preferiblemente en dietiléter, con el compuesto carboxílico en el mismo disolvente inerte o en otro disolvente inerte, tal como por ejemplo cloruro de metileno. Después de haberse terminado la reacción en 1 a 30 minutos el disolvente es eliminado y el éster es purificado de modo usual. Los diazoalcanos o bien son conocidos o bien pueden ser preparados según métodos conocidos -- [Org. Reactions tomo 8, páginas 389-394 (1954)].

La introducción del grupo éster OR_3 para R_1 , en donde R_3 representa un grupo arilo sustituido o no sustituido, se efectúa conforme a los métodos conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos carboxílicos son hechos reaccionar con los correspondientes compuestos arilhidroxílicos con dicitclohexilcarbodiimida en presencia de una base apropiada, por ejemplo piridina, o trietilamina, en un disolvente inerte. Como disolvente entran en consideración --

cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, y preferiblemente cloroformo. La reacción se lleva a cabo entre -30°C y $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a $+10^{\circ}\text{C}$.

5 Los derivados de prostaciclina de la fórmula general I, en que R_3 tiene el significado de un átomo de hidrógeno, pueden ser transformados con cantidades apropiadas de -- las correspondientes bases inorgánicas, y con neutralización, en sales. A modo de ejemplo, en el caso de disolver los co--
10 rrespondientes ácidos de prostaglandina (PG) en agua, que -- contiene la cantidad estequiométrica de la base, tras separar el agua por evaporación o tras añadir un disolvente miscible con agua, por ejemplo un alcohol o acetona, se obtiene la sal inorgánica sólida.

15 Para la preparación de una sal amínica, que se efectúa de modo usual, la prostaciclina de la fórmula I es disuelta por ejemplo en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol, acetona, acetonitrilo, dietiléter o benceno y se añade a esta solución por lo menos la cantidad estequiométrica de
20 la amina. En tal caso la sal resulta habitualmente en forma sólida o es aislada de modo usual tras evaporar el disolvente.

 La modificación funcional de los grupos OH libres se efectúa conforme a los métodos conocidos para un experto
25 en la materia. Para la introducción de los grupos protectores éter se hace reaccionar, por ejemplo, con dihidropirano en cloruro de metileno, benceno o cloroformo utilizando un -

catalizador ácido, tal como, por ejemplo, POCl_3 , ácido para-
-toluenosulfónico o ácidos minerales anhidros. El dihidropira
no es utilizado en exceso, preferiblemente en una cantidad de
2 a 10 veces la del consumo teórico. La reacción está termina
5 da normalmente a 0°C hasta 30°C después de 15-30 minutos.

La introducción de los grupos protectores acilo se
efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula gene--
ral I, de manera en sí conocida, con un derivado de ácido car
boxílico, tal como por ejemplo un cloruro de ácido, un anhi--
10 drido de ácido etc., en presencia de una base amínica terciaria,
tal como, por ejemplo, piridina, dimetilaminopiridina, -
etc.

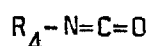
La liberación de un grupo OH modificado funcional--
mente para dar los compuestos de la fórmula general I se efec
15 túa conforme a métodos conocidos. Por ejemplo, la separación
de los grupos protectores éter se lleva a cabo en una solución
acuosa de un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acé
tico, ácido propiónico, etc., o en una solución acuosa de un
ácido inorgánico, tal como por ejemplo ácido clorhídrico. Con
20 el fin de mejorar la solubilidad se añade convenientemente un
disolvente orgánico inerte, miscible con agua. Disolventes or
gánicos apropiados son, por ejemplo, alcoholes, tales como me
tanol y etanol, y éteres, tales como dimetoxietano, dioxano y
tetrahydrofurano. Se utiliza preferentemente tetrahydrofurano.
25 La separación se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas
entre 20°C y 80°C .

La separación de los grupos protectores sililéter -

se efectúa, por ejemplo, con fluoruro de tetrabutilemonio o con fluoruro potásico (KF) en presencia de un éter corona. Como disolventes son apropiados, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano, cloruro de metileno, etc. La separación se lleva a cabo preferentemente a temperaturas entre 0°C y --
 5 80°C.

La saponificación de los grupos acilo se efectúa, por ejemplo, con carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos en un alcohol o en la solución acuosa de un alcohol. Como alcoholes entran en consideración alcoholes alifáticos, tales como por ejemplo metanol, etanol, butanol, etc., preferiblemente metanol. Como carbonatos e hidróxidos de metales alcalinos se mencionarán sales potásicas y sódicas, pero se prefieren las sales potásicas. Como carbonatos e hidróxidos de metales alcalino-térreos son apropiados, por ejemplo, carbonato cálcico, hidróxido cálcico y carbonato bórico. La reacción se efectúa a -10°C hasta 70°C, preferiblemente a
 10 25°C.

La reacción del compuesto de la fórmula general I con R₃ en el significado de un átomo de hidrógeno, con un isocianato de la fórmula general
 20

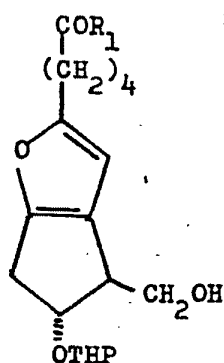


en donde R₄ tiene los significados antes mencionados, se efectúa eventualmente con adición de una amina terciaria, tal como por ejemplo trietilamina o piridina. La reacción puede efectuarse sin ningún disolvente o en un disolvente inerte, prefe
 25

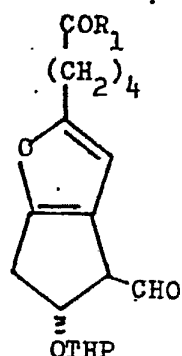
riblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, dimetilacetamida, cloruro de metileno, dietiléter, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, a temperaturas por encima o por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo entre -80°C y 100°C , preferiblemente a 0°C hasta 30°C .

Los compuestos de la fórmula general II, que sirven como material de partida, pueden ser preparados de manera análoga a como se describe en los Ejemplos 1-14. Análogamente a los Ejemplos 4 y 6, se pueden preparar los correspondientes compuestos de azufre, y éstos se pueden hacer reaccionar por una reacción análoga para dar el compuesto que aparece en el Ejemplo 5 o para dar el correspondiente compuesto de azufre del Ejemplo 7.

La oxidación del grupo 4-hidroximetilo en los compuestos de la fórmula IV



en donde R_1 tiene los significados indicados y THP representa un radical tetrahidropiraniilo, para formar los aldehidos de la fórmula general V



5

en donde R_1 y THP tienen los significados antes indicados, se
 10 lleva a cabo conforme a los métodos conocidos para un experto
 en la materia. Como agentes o métodos de oxidación pueden ser
 vir, por ejemplo: el reactivo de Collins (Tetrahedron Letters
1968, 3368), el reactivo de Jones (J. Chem. Soc. 1953, 2555),
 clorocromato de piridinio (Tetrahedron Letters, 1975, 2647),
 15 dicromato de piridinio (Tetrahedron Letters, 1979, 399) o el
 método de Moffat-Pfitzner. La oxidación se lleva a cabo con -
 reactivo de Collins a -20°C hasta $+30^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a --
 $0-5^{\circ}\text{C}$, o con reactivo de Jones a -40°C hasta $+30^{\circ}\text{C}$, preferi--
 blemente a -30°C hasta 0°C , o con clorocromato de piridinio o
 20 dicromato de piridinio a -20°C hasta $+40^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a
 $20^{\circ}\text{C}-30^{\circ}\text{C}$ en un disolvente inerte frente a los agentes oxidante
 tes. Como disolvente: pueden utilizarse, dependiendo del reacti
 vo utilizado, cloruro de metileno, cloroformo, cloruro de -
 etileno, dimetilformamida, piridina, etc.

25

Si, a fin de cuentas, se desean productos finales,
 que contienen grupos hidroxilo libres, se parte conveniente--
 mente de productos de partida, en los cuales aquéllos están -

protegidos de modo intermedio por radicales éter o acilo, preferiblemente separables con facilidad.

Los compuestos de este invento tienen un efecto hipotensor y broncodilatatorio. Además, son apropiados para la inhibición de la agregación de trombocitos. Como consecuencia de ello los nuevos derivados de prostaciclina de la fórmula I constituyen valiosas sustancias activas farmacéuticas. Además de ello, tienen, a igualdad de espectro de efectos, en comparación con correspondientes prostaglandinas, una mayor especificidad, y sobre todo una actividad esencialmente más prolongada. En comparación con PGI_2 se distinguen por una mayor estabilidad. La elevada especificidad para los tejidos (tisular) de las nuevas prostaglandinas se manifiesta en el caso de la investigación en órganos musculares lisos, tal como por ejemplo en un íleon de cobaya o en una tráquea aislada de conejo, en donde se puede observar una estimulación esencialmente menor que en el caso de la aplicación de prostaglandinas naturales de los tipos E, A ó F.

Los compuestos análogos a prostaglandinas poseen las propiedades típicas de prostaciclina, tales como, por ejemplo, disminución de la resistencia arterial periférica y vascular coronaria, inhibición de la agregación de trombocitos y disolución de trombos plaquetarios, citoprotección miocárdica y, por lo tanto, disminución de la presión sanguínea sistémica sin disminuir al mismo tiempo el volumen de latidos y la circulación sanguínea coronaria; tratamiento de apoplejía, profilaxis y terapia de enfermedades cardíacas coronarias, de

trombosis coronarias, del infarto cardíaco, de enfermedades -
arteriales periféricas, arterioesclerosis y trombosis, profi-
laxis y terapia de ataques isquémicos del sistema nervioso --
central (SNC), terapia del choque (schock), inhibición de la
5 broncoconstricción, inhibición de la secreción de ácidos gá-
stricos y citoprotección de la mucosa estomacal e intestinal,
así como citoprotección en el hígado y en el páncreas; propie-
dades antialérgicas, disminución de la resistencia vascular -
pulmonar y de la presión sanguínea pulmonar, activación y fa-
10 vorecimiento de la circulación sanguínea a través de los riñó-
nes, aplicación en lugar de heparina o como coadyuvante en la
diálisis de la hemofiltración, conservación de conservas de -
plasma sanguíneo, especialmente de conservas de plaquetas san-
guíneas, inhibición de dolores del parto, tratamiento de toxi-
15 cosis del embarazo, aumento de la circulación sanguínea cere-
bral, etc. Además de ello, los nuevos compuestos análogos a -
prostaglandinas poseen propiedades antiproliferativas. Las --
nuevas prostaciclina pueden ser utilizadas también en combi-
nación, por ejemplo, con β -bloqueadores o diuréticos. La do-
20 sis de los compuestos es de 1-1500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, cuando éstos --
son administrados a un paciente humano. La dosis unitaria pa-
ra el excipiente farmacéuticamente aceptable es de 0,01-100 mg.

En el caso de inyección intravenosa a ratas hipertó-
nicas, despiertas, en dosis de 5, 20 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso cor-
25 poral los compuestos de acuerdo con el invento manifiestan un
más intenso efecto hipotensor y más largamente persistente --
que PGE_2 y PGA_2 , sin provocar diarreas como PGE_2 ni arritmias

cardíacas como PGA_2 .

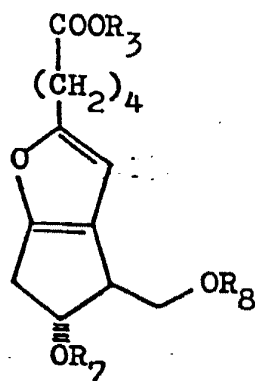
En el caso de inyección intravenosa a conejos narcotizados, los compuestos de acuerdo con el invento, en comparación con PGE_2 y PGA_2 , manifiestan una hipotensión más intensa y persistente durante un período considerablemente más prolongado, sin que se influya sobre otros órganos musculares lisos ni otras funciones de órganos.

Para la administración por vía parenteral se utilizan soluciones estériles, inyectables, acuosas u oleosas. Para la administración por vía oral son apropiadas, por ejemplo, tabletas, grageas o cápsulas.

El invento concierne, por consiguiente, también a medicamentos a base de los compuestos de la fórmula general I y a sustancias auxiliares y excipientes usuales.

Las sustancias activas de acuerdo con el invento - deben servir, en unión con las sustancias auxiliares conocidas y usuales en la galénica, por ejemplo para la preparación de agentes hipotensores sanguíneos.

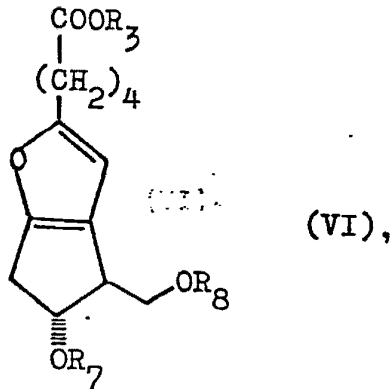
El presente compuesto concierne también a productos intermedios para prostaciclinas de la fórmula general VI



(VI),

en donde R_3 tiene los significados antes indicados y R_7 así como R_8 significan los grupos protectores indicados para R_5 , un grupo tri-alcohol(C_1-C_4)-sililo o bencilo, y un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula VI

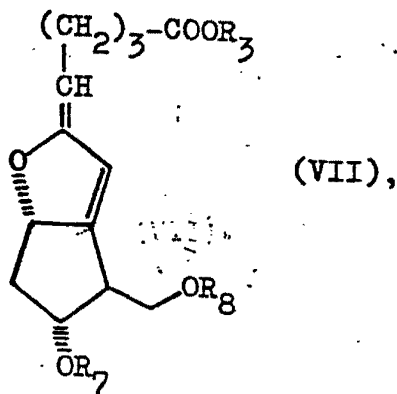
5



10

en donde R_3 , R_7 y R_8 tienen los significados antes indicados, caracterizado porque se tratan compuestos de la fórmula general VII

15



20

con R_3 , R_7 y R_8 en los significados indicados, a temperatura elevada, con ácidos de Lewis débiles.

25

De la prostaciclina se sabe que en el espacio de unos minutos pierde su actividad farmacológica por conversión en la correspondiente 6-cetoprostaglandina. (S. Moncada y J. R. Vane en Biochemical Aspects of Prostaglandins and Thromboxa-

nes, N. Kharasch y J. Fried (editores), Academic Press, Nueva York, 1977, páginas 155 y siguientes). Los dienoles de la fórmula VII constituyen también compuestos relativamente inestables y se descomponen ya bajo la acción de aire y vestigios de agua. Por calentamiento en presencia de ácidos de Lewis débiles tales como, por ejemplo, sulfato de magnesio, ácido bórico, sulfato amónico $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, cloruro amónico (NH_4Cl) , gel de sílice, trióxido de aluminio (Al_2O_3) , tris-(isopropilato) de aluminio o ácidos orgánicos débiles, los dienoles de fórmula VII pueden ser convertidos, sorprendentemente, en las furanprostaciclinas estables de la fórmula VI.

La aromatización se lleva a cabo en disolventes apróticos orgánicos inertes secos, tales como benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, diglima, éter, hexametilidisilazano o trimetilsilildietilamina a 30-200°C, preferiblemente a 50-130°C.

Ejemplo 1:

(1S,5R,6S,7R)-6-ter.-butil-dimetilsililoximetil-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona

Una solución de 11,052 g de (1S,5R,6S,7R)-6-hidroxi metil-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (DE-05 26 - 10 718) en 54,0 ml de dimetilformamida absoluta se mezcla con 3,03 g de imidazol y 6,63 g de cloruro de ter.-butildimetilsililo y la mezcla es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación la solución es precipitada en 500 ml de hielo/agua, el precipitado es filtrado con succión y el residuo es disuelto en cloruro de metileno. La solución orgáni-

ca es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El producto bruto es recristalizado en hexano. Se obtienen 15,30 g del compuesto del título, punto de fusión 75,8°C.

Ejemplo 2:

5 (1S,5R,6S,7R)-6-ter.-butildimetilsililoximetil-7-hidroxi-2-oxa
biciclo[3.3.0]octan-3-ona

En una solución de 11,716 g del sililéter, preparado en el Ejemplo 1, en 122 ml de MeOH (metanol) absoluto se incorporan 1,845 g de carbonato potásico anhidro y la mezcla
10 es agitada bajo argón durante 3 horas. A continuación, la solución de reacción es enfriada en un baño de hielo y mezclada cuidadosamente gota a gota con 1,86 ml de ácido clorhídrico -
concentrado. El metanol en exceso es ampliamente concentrado a temperatura ambiente en vacío, el residuo es mezclado con -
15 300 ml de cloruro de metileno y la solución es secada sobre sulfato de magnesio, separada por filtración y concentrada. - El residuo oleoso es llevado a cristalización por trituración con hexano. Se obtienen 6,562 g del compuesto del título, punto de fusión 60,7°C.

20 Después de cromatografía de las aguas madres sobre 100 g de gel de sílice en un gradiente de cloruro de metileno/ /25% de acetona-cloruro de metileno y cristalización en hexano, se obtienen 1,089 g adicionales del compuesto del título, punto de fusión 62,3°C.

25 Ejemplo 3:

(1S,5R,6S,7R)-6-ter.-butildimetilsililoximetil-7-(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona

Una solución de 9,608 g del diol, descrito en el --
 Ejemplo 2, en 134 ml de cloruro de metileno absoluto es mez--
 clada con 4,08 ml de 2,3-dihidro-4H-pirano y 56,3 mg de ácido
 para-toluenosulfónico. Después de 20 minutos la reacción está
 5 terminada por adición de 0,06 ml de trietilamina, se elimina
 cloruro de metileno en exceso por destilación en vacío a tem-
 peratura ambiente, y el residuo se cromatografía sobre 200 g
 de gel de sílice en un gradiente de hexano/25% de acetato de
 etilo-hexano. Se obtienen 13,391 g del compuesto del título -
 10 como aceite.

IR: 2940, 1760, 1450, 1340, 1245, 1160, 1110, 1060, 1030, 970,
 835, 775 cm^{-1} .

Ejemplo 4:

(1S,4S,5R,6S,7R)-4-fenilselenil-6-ter.-butildimetilsililoxime
 15 til-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona

Una solución de hexametildisilazida de litio es pre-
 parada añadiendo gota a gota 50 ml de solución de n-butyl-li-
 tio (1,21 M en hexano) a una solución, enfriada a -10°C , de -
 12,5 ml de hexametildisilazano en 100 ml de tetrahidrofurano
 20 absoluto bajo argón. Una solución, enfriada a -70°C , de 18,55
 g del tetrahidropiraniléter, preparado según el Ejemplo 3, en
 400 ml de tetrahidrofurano absoluto es mezclada bajo argón en
 el espacio de 10 minutos con la solución, recientemente prepa-
 rada, de hexametildisilazida de litio, y la mezcla es conti-
 25 nuada agitando durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade
 gota a gota en el espacio de 5 minutos una solución de 11,45
 g de cloruro de fenilselenilo en 105 ml de tetrahidrofurano -

absoluto y, después de terminada la adición, se deja calentar la solución a temperatura ambiente. La solución es mezclada con aproximadamente 50 g de gel de sílice, el disolvente en exceso se elimina por destilación en vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice en un gradiente de hexano/15% de acetato de etilo-hexano. Se obtienen 15,41 g del compuesto del título.

IR: 2950, 1760, 1570, 1450, 1340, 1240, 1170, 1110, 1070, -- 1030, 835, 775, 740, 690 cm^{-1} .

10 Ejemplo 5:

(1S,6R,7R)-6-ter.-butildimetilsililoximetil-7-(tetrahidropi--
ran-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-4-en-3-ona

A una solución de 13,14 g del fenilseleniuro, preparado en el Ejemplo 4, en 375 ml de cloruro de metileno se le añade una mezcla consistente en 81 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y 165 ml de agua y la mezcla es agitada bajo argón a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora la solución de reacción es diluida con éter, la fase acuosa es separada y la fase orgánica es lavada con agua. La solución en éter es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacío. El producto bruto es cromatografiado a través de 200 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/15% de acetato de etilo-hexano. Se obtienen 8,66 g del compuesto del título en forma de aceite.

25 IR: 2940, 1760, 1650, 1450, 1370, 1330, 1310, 1250, 1100, -- 1030, 950, 835, 775 cm^{-1} .

Ejemplo 6:

(1S,5S,6S,7R)-5-fenilselenil-6-ter.-butildimetilsililoximetil-
7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona

En una suspensión, enfriada a 0°C, de 1,698 g de bo
 5 rohidruro sódico en 41,6 ml de etanol absoluto se incorporan
 en porciones 6,45 g de difenildiseleniuro en el espacio de 30
 minutos. Después de terminación del desprendimiento de gases
 se añade una solución de 7,20 g de la lactona insaturada, pre
 parada en el Ejemplo 5, en 68 ml de etanol absoluto, a la so-
 10 lución ya preparada de selenofenolato sódico, y la mezcla se
 agita bajo argón a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A
 continuación la solución es vertida en 1,0 litro de mezcla sa
 turada de cloruro sódico-hielo y la fase acuosa se extrae 4 -
 veces con porciones de 150 ml de éter. La solución en éter es
 15 lavada a neutralidad con solución semisaturada de cloruro só-
 dico, es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada hasta
 sequedad en vacío. El producto bruto es cromatografiado a tra
 vés de 500 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/12% -
 de acetato de etilo-hexano. Se obtienen 6,265 g del compuesto
 20 del título.

IR: 2950, 1760, 1560 (débil), 1450, 1430, 1340, 1250, 1120, -
 1090, 1070, 970, 835, 775, 740, 690 cm^{-1} .

Ejemplo 7:

(1S,3R,5S,6S,7R)-5-fenilselenil-6-ter.-butildimetil-sililoxi
 25 metil-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3.3.0]-3-ol

A una solución, enfriada a -70°C, de 5,64 g de la -
 lactona, descrita en el Ejemplo 6, en 137 ml de tolueno se le

añaden 19,3 ml de solución de Dibah-T (al 20% en tolueno) y -
 la mezcla es agitada bajo argón durante 0,5 horas. A continua
 ción se destruye el Dibah en exceso mediante cuidadosa adición
 gota a gota de 1,0 ml de isopropanol y 9,63 ml de agua y la -
 5 mezcla se sigue agitando a temperatura ambiente durante 3 ho-
 ras. El precipitado de color blanco es filtrado con succión,
 el residuo es lavado con cloruro de metileno, las fases orgá-
 nicas reunidas son secadas sobre sulfato de magnesio y a con-
 tinuación concentradas. El producto bruto es cromatografiado
 10 a través de 100 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/
 /10% de acetona-hexano. Se obtienen 5,15 g del compuesto del
 título.

IR: 3700, 2940, 1560, 1460, 1430, 1340, 1250, 1080 (ancha) --
 1020, 835, 775, 735, 695 cm^{-1} .

15 Ejemplo 8:

(1S,2S,3S,4R)-2-[(EZ)-6-metoxicarbonil-2-hexenil]-2-fenilsele
 nil-3-ter.-butildimetilsililoximetil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
 ciclohexan-1-ol

Una solución, enfriada a -10°C , de 33,30 ml de hexa
 20 metildisilazano en 110 ml de tetrahidrofurano absoluto es mez
 clada bajo argón con 144,35 ml de solución de butil-litio --
 (1,11 M en hexano). La solución, recientemente preparada, de
 hexametildisilazida de litio es añadida en el espacio de 5 mi
 nutos a una suspensión de 35,24 g de bromuro de carboxibutil-
 25 trifenilfosfonio en 343 ml de tetrahidrofurano y la mezcla es
 continuada agitando durante 40 minutos. A esta solución de --
 lívida, de color rojo oscuro, se le añade gota a gota una solu

ción de 5,03 g del lactol preparado en el Ejemplo 7 en 305 ml de tetrahidrofurano absoluto y, después de terminarse la adición, la mezcla es agitada durante 2 horas bajo argón a 45°C. A continuación la solución es vertida en 3 litros de solución al 2% de cloruro sódico y, por adición de solución al 10% de ácido cítrico, la mezcla es acidificada a pH 5-4,5. La fase acuosa es extraída 5 veces con 300 ml de éter cada vez y las fases etéreas reunidas son extraídas 5 veces cada vez con 40 ml de solución al 2% de hidróxido sódico. Los extractos de la jía son reunidos, acidificados a pH 4,5 con solución al 10% de ácido cítrico y extraídos con éter varias veces. Las fases etéreas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. Con el fin de obtener el éster metílico, el producto bruto es disuelto en 200 ml de éter y tratado con una solución etérea de diazometano. El diazometano en exceso es destruido por adición gota a gota de ácido acético glacial y la solución es concentrada en vacío. El producto bruto es cromatografiado sobre 300 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/15% de acetato de etilo-hexano. Se obtienen 5,01 g del compuesto del título como aceite.

IR: 3450, 2930, 1730, 1580, 1460, 1430, 1340, 1070 (ancha), - 1020, 835, 775, 740, 695 cm^{-1} .

Ejemplo 9:

Ester metílico de ácido (5RS)-5-yodo-5-[(2RS,3aS,4S,5R,6aS)-3a-fenilselenil-4-ter.-butildimetilsililoximetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-perhidrociclopenta[b]furan-2-il]-pentanoico

Una solución de 4,98 g de la olefina, preparada en

el Ejemplo 8, en 94,6 ml de éter es mezclada con una solución de 10 g de bicarbonato sódico en 169 ml de agua y la mezcla es enfriada a 3°C. En el espacio de 20 minutos se añade gota a gota a esta mezcla bifásica una solución de 4,25 g de yodo en 145 ml de éter y la solución es agitada a 2-3°C durante 2,5 horas. A continuación las fases son separadas y la solución acuosa es extraída con éter. Las fases orgánicas son reunidas, lavadas con solución al 5% de tiosulfato sódico y con solución semisaturada de cloruro sódico. La solución etérea es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacío. El producto bruto es cromatografiado a través de 300 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/10% de acetato de etilo-hexano. Se obtienen 5,65 g de compuesto del título en forma de aceite. IR: 2930, 1730, 1580, 1430, 1350, 1240, 1120, 1020, 975, 835, 775, 740, 695 cm^{-1} .

Ejemplo 10:

Ester metílico de ácido (5RS)-5-yodo-5-[(2RS,4S,5R,6aS)-4-ter.-butildimetilsililoximetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4,5,6,6a-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-il]-pentanoico

Una solución de 4,52 g del yodo-éter, descrito en el Ejemplo 9, en 150 ml de tetrahidrofurano es mezclada con 60 ml de solución al 15% de peróxido de hidrógeno y la mezcla es agitada bajo argón a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación la solución es agitada en hielo/agua, la solución acuosa es extraída sucesivamente con éter (3 veces) y acetato de etilo (1 vez). Las fases orgánicas son reunidas y lavadas con solución semisaturada de cloruro sódico. La solu-

ción orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentra
da en vacío. El residuo es cromatografiado sobre 250 g de gel
de sílice en un gradiente de hexano/12% de acetato de etilo-
hexano. Se obtienen 3,33 g del compuesto del título en forma
5 de aceite.

IR: 2900, 1730, 1440, 1370, 1240, 1160, 1100, 1030, 965, 835,
775 cm^{-1} .

Ejemplo 11:

Ester metílico de ácido 5-[(2EZ)-(4S,5R,6aS)-4-ter.-butildime
10 tilsililoximetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4,5,6,6a-tetrahi
dro-2H-ciclopenta[b]furan-2-iliden]-pentanoico

Una solución de 2,33 g del yodo-éter, descrito en -
el Ejemplo 10, en 47 ml de benceno es mezclada con 2,23 ml de
diazabicycloundeceno y la mezcla es agitada a 50°C bajo argón
15 durante 2 horas. La solución de reacción es diluida con aceta
to de etilo y lavada 3 veces con agua. La fase orgánica es se
cada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El producto bru
to (1,86 g) es empleado para la siguiente etapa, sin purifica
ción adicional.

20 IR: 2940, 1730, 1680, 1440, 1370, 1240, 1160, 1100, 1030, 965,
835, 775 cm^{-1} .

Ejemplo 12:

Ester metílico de ácido 5-[(4S,5R)-4-ter.-butildimetilsililoxi
metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-
25 -[b]furan-2-il]-pentanoico

Una solución de 1,86 g del dienoléter, preparado en
el Ejemplo 11, en 180 ml de benceno es mezclada bajo argón --

con 5,52 g de sulfato de magnesio (secado) y la mezcla es mantenida a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar la solución, el sulfato de magnesio se filtra con succión y se lava con acetato de etilo. El filtrado es concentrado en vacío y cromatografiado sobre 150 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/10% de acetato de etilo-hexano.

Se obtienen 1,20 g del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 2930, 1730, 1620 (débil), 1550, 1460, 1430, 1340, 1240, 1190, 1110, 1070, 1030, 980, 935, 775 cm^{-1} .

Ejemplo 13:

Ester metílico de ácido 5-[(4S,5R)-4-hidroximetil-5-(tetrahidropirran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il]-pentanoico

Una solución de 900 mg del derivado de furano, preparado en el Ejemplo 12, en 120 ml de tetrahidrofurano absoluto es disuelto con 960 mg de fluoruro de tetrabutilamonio en 10 ml de tetrahidrofurano y la mezcla es agitada bajo argón a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación la solución de reacción es precipitada en hielo/agua y la fase acuosa es extraída varias veces con éter. Las fases orgánicas son reunidas, lavadas con agua y a continuación con solución semi saturada de cloruro sódico, son secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada. El producto bruto es cromatografiado sobre 60 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/20% de acetona-hexano. Se obtienen 648 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3900, 2920, 1720, 1620, 1540, 1430, 1340, 1190, 1130, 1060, 1030, 870, 805 cm^{-1} .

Ejemplo 14:

5 Ester metílico de ácido 5-[(4R,5R)-4-formil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il]-pentanoicc

A una solución de 590 mg del alcohol, preparado en el Ejemplo 13, en 75 ml de cloruro de metileno se le añaden - 271 mg de acetato sódico y 534 mg de clorocromato de piridin-- nio y la mezcla es agitada bajo argón durante 50 minutos. La 10 mezcla es reunida con una solución de 0,25 ml de isopropanol y 0,5 ml de piridina en 50 ml de éter y es continuada agiten-- do durante 10 minutos. A continuación se incorporan 7,5 g de sulfato de magnesio, la solución de reacción es filtrada y el residuo es lavado con éter. La solución orgánica es aplicada 15 directamente sobre una columna de 30 g de gel de sílice y elui-- da con un gradiente de hexano/8% de acetona-hexano. Se obtie-- nen 325 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 2930, 2700 (débil), 1730, 1650 (débil), 1550, 1430, 1340, 1250, 1190, 1130, 1070, 1030, 960 (débil), 865, 815 cm^{-1} .

20 Ejemplo 15:

Ester metílico de ácido 5-{(4R,5R)-4-[(E)-3-oxo-1-octenil]-5-
-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-
-2-il}-pentanoico

Una suspensión de 53 mg de hidruro sódico (al 50% - 25 en aceite) en 10 ml de dimetoxietano absoluto es mezclada go-- ta a gota con una solución de 244 mg de dimetil-(2-oxoheptil)-
-fosfonato en 3,0 ml de dimetoxietano absoluto y la mezcla es

agitada bajo argón a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La solución es enfriada a -30°C , separándose por cristalización la sal sódica del fosfonato. A esta suspensión se le aña de gota a gota una solución de 310 mg del aldehido descrito -
 5 en el Ejemplo 14 en 3,0 ml de dimetoxietano absoluto y la mezcla es agitada a -30°C durante 90 minutos. A continuación la mezcla es reunida con una solución de 0,5 ml de ácido acético glacial en 3,0 ml de dimetoxietano y es diluida con éter. Esta solución es lavada sucesivamente con solución diluida de -
 10 bicarbonato sódico, con agua y con salmuera, es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El producto bruto (450 mg) es purificado mediante cromatografía preparativa en capas sobre 5 placas (20 x 40 cm, espesor de capas 0,5 mm) en un sistema de cloroformo-éter (8:2). Se obtienen 229 mg del compuesto del título.
 15 IR: 2940, 1740, 1670, 1630, 1550, 1430, 1340, 1200, 1130, 1070, 1030, 980 cm^{-1} .

Ejemplo 16:

20 Ester metílico de ácido 5- { (4R,5R)-4-[(3S)-(E)-3-hidroxi-1-octenil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il }-pentanoico y éster metílico de ácido 5- { (4R,5R)-4-[(3R)-(E)-3-hidroxi-1-octenil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il }-pentanoico

25 Una solución de 198 mg de la cetona, descrita en el Ejemplo 15, en 5,3 ml de metanol absoluto es mezclada a -40°C con 100 mg de borohidruro sódico y la mezcla es agitada bajo argón durante 0,5 horas. A continuación se añaden cuidadosa-

mente gota a gota a la solución de reacción 0,14 ml de ácido acético glacial y la mezcla se precipita en hielo/agua. La fase acuosa es extraída con éter, el extracto orgánico es lavado con solución diluida de bicarbonato sódico y a continuación con solución semisaturada de cloruro sódico. La solución etérea es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacío. Se obtiene un producto bruto (205 mg), que consta de una mezcla de los 15-alcoholes. Para la separación de los 15-epímeros la mezcla es purificada mediante cromatografía preparativa en capas sobre 3 placas (20 x 40 cm, espesor de capas -- 0,5 mm) en un sistema de cloroformo-éter (9:1). Se obtienen 81,6 mg del 15 α -alcohol (numeración de prostaglandinas).

IR: 3950, 2930, 1730, 1630 (débil), 1540, 1430, 1340, 1210, 1130, 1070, 1030, 965 cm^{-1} y 87.4 mg del correspondiente 15 β -alcohol.

IR: 3950, 2930, 1730, 1630 (débil), 1540, 1430, 1340, 1210, 1130, 1070, 1030, 965 cm^{-1} .

Ejemplo 17:

Ester metílico de ácido 5- $\{(4R,5R)-4-[(3S)-(E)-3\text{-hidroxi-1-octenil}]-5\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}\}$ -pentanoico (éster metílico de furaprostaciclina) y éster metílico de ácido 5- $\{(4R,5R)-4-[(3R)-3\text{-hidroxi-1-octenil}]-5\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}\}$ -pentanoico

Una solución de 78,1 mg del 15 α -alcohol descrito en el Ejemplo 17 es disuelta en 7,7 ml de una mezcla de tetrahydrofurano/ácido acético glacial/agua (35:65:10) y la mezcla es agitada durante 6 horas bajo argón. A continuación el disol

vente es eliminado en vacío a temperatura ambiente, el residuo es disuelto en tolueno y la solución es separada por destilación. El producto bruto (60 mg) es purificado mediante cromatografía en capas sobre cuatro placas analíticas de capa delgada (razón social Merck, 20 x 20 cm, espesor de capas 0,25 -
 5 mm) en un sistema de cloroformo-éter (9:1). Se obtienen 54,4 mg del 15 α -alcohol (numeración de prostaglandinas).

IR: 3700, 2920, 1730, 1620 (débil), 1550, 1430, 1330, 1190, -
 1070, 970, 935, 795 cm⁻¹.

10 El 15 β -alcohol epímero (64 mg) es tratado de modo análogo. Se obtienen 51 mg del 11 α ,15 β -diol.

IR: 3700, 2920, 1730, 1620 (débil), 1550, 1430, 1330, 1190, -
 1070, 970, 935, 795 cm⁻¹.

Ejemplo 18:

15 Acido 5- $\{(4R,5R)-4-[(3S)-(E)-3\text{-hidroxi-1-octenil}]-5\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}\}$ -pentanoico (furapros taciclina) y ácido 5- $\{(4R,5R)-4-[(3R)-(E)-3\text{-hidroxi-1-octenil}]-5\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}\}$ -pentanoico

Una solución de 30,8 mg del 11 α ,15 α -diol, preparado
 20 en el Ejemplo 17, en 1,6 ml de metanol es mezclada con 0,16 ml de solución al 10% de hidróxido potásico y la mezcla es agitada bajo argón a temperatura ambiente durante 9 horas. A continuación se concentra el disolvente ampliamente en vacío a -
 22°C y el residuo se disuelve en 2,5 ml de agua. La fase acuosa se extrae con éter, la fase orgánica se separa y se dese-
 25 cha. La fase acuosa es acidificada con solución al 10% de ácido cítrico (pH 5-4,5) y es extraída con éter. La solución en

éter es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. Se obtienen 26 mg del compuesto del título (15 α -alcohol epímero). IR: 3900 (ancha), 2950, 1720, 1620 (débil), 1550, 1430, 1330, 970 cm⁻¹.

5 El 11 α ,15 β -diol-éster metílico, descrito en el Ejemplo 17, es saponificado análogamente en lejía metanólica de potasa. Partiendo de 36 mg de éster se obtienen 28,5 mg del compuesto -- del título (15 β -alcohol epímero).

10 IR: 3900 (ancha), 2950, 1720, 1620 (débil), 1550, 1430, 1330, 970 cm⁻¹.

Ejemplo 19:

Ester metílico de ácido 5-{(4R,5R)-4-[(E)-(4R5)-3-oxo-4-metil-1-octenil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}-pentanoico

15 Una suspensión de 51 mg de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite) en 8,5 ml de dimetoxietano absoluto es mezclada gota a gota con una solución de 246 mg de dimetil-(2-oxo-3-metilheptil)-fosfonato (DE-OS 22 21 301) en 2,0 ml de dimetoxietano absoluto y la mezcla es agitada bajo argón du--

20 rante 0,5 horas a temperatura ambiente. La solución es enfriada a -40°C, mezclada con una solución de 332 mg del aldehído, descrito en el Ejemplo 14, en 3,0 ml de dimetoxietano absoluto y la mezcla es agitada durante 2 horas a -30°C. A la solución de reacción se le añaden gota a gota 0,55 ml de ácido --

25 acético glacial en 3,0 ml de dimetoxietano y la mezcla es diluida a continuación con aproximadamente 20 ml de éter. Esta solución es lavada sucesivamente con solución diluida de bi--

carbonato sódico, con agua y con solución semisaturada de cloruro sódico, es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacío. El producto bruto es cromatografiado a través de 20 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/20% de acetato de etilo-hexano. Se obtienen 271 mg del compuesto del título en forma de aceite.

IR: 2940, 1740, 1670, 1640, 1550, 1430, 1340, 1200, 1130, 1070, 1030, 970 cm^{-1} .

Ejemplo 20:

10 Acido 5- $\left\{ (4R,5R)-4-[(3S,4R)-(E)-3\text{-hidroxi-4-metil-1-octenil}]-5\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il} \right\}$ -pentanoico
(16-metil-furaprostaciclina)

Análogamente a los Ejemplos 16-18, partiendo de 260 mg de la cetona α,β -insaturada, obtenida en el Ejemplo 19, se obtienen 66 mg del compuesto del título.

IR: 3900 (ancha), 2950, 1720, 1620, 1540, 1430, 1330, 970 cm^{-1} .

Ejemplo 21:

20 Ester metílico de ácido 5- $\left\{ (4R,5R)-4[(4R)-(E)-3\text{-oxo-4-fluoro-1-octenil}]-5\text{-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il} \right\}$ -pentanoico

A una suspensión de 55 mg de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite) en 12,0 ml de dimetoxietano absoluto se le añade una solución de 288 mg de dimetil-(2-oxo-3-fluoroheptil)-fosfonato (DE-OS 23 20 368) en 4,5 ml de dimetoxietano absoluto en el espacio de 5 minutos a temperatura ambiente y bajo argón. La solución es enfriada a -30°C , mezclada con una solución de 420 mg del aldehído, descrito en el Ejemplo -

14, en 4,5 ml de dimetoxietano absoluto y la mezcla es agitada a -40°C durante 2 horas. A continuación a la solución de reacción se le añaden gota a gota 0,60 ml de ácido acético en 4,0 ml de dimetoxietano y la mezcla es diluida con éter. La solución orgánica es lavada sucesivamente con solución diluida de bicarbonato sódico, con agua y con solución semisaturada de cloruro sódico, es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacío. El producto bruto es cromatografiado a través de 20 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/25% de acetato de etilo-hexano. Se obtienen 345 mg del compuesto del título.

IR (en cloroformo): 2950, 1720, 1700 (hombro), 1625, 1550, -- 1430, 1330, 970 cm^{-1} .

Ejemplo 22:

15 Acido 5-[(4R,5R)-4-[(3R,4RS)-(E)-3-hidroxi-4-fluoro-1-octenil]-5-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il]-pentanoico

Análogamente a los Ejemplos 16-18, partiendo de 340 mg de la cetona α,β -insaturada, obtenida en el Ejemplo 21, se obtienen 74 mg del compuesto del título.

20 IR: 3900 (ancha), 2950, 1720, 1620, 1540, 1430, 1320, 970 cm^{-1} .

Ejemplo 23:

Ester metílico de ácido 5-[(4R,5R)-4-[(E)-3-oxo-4-fenoxi-1-butenil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il]-pentanoico

25 En una solución, enfriada a -30°C , de 290 mg del aldehído descrito en el Ejemplo 14 en 18,5 ml de tetrahidrofurano absoluto se incorporan 405 mg de la sal lítica de dimetil-

-(2-oxo-3-fenoxipropil)-fosfonato (DE-OS 26 55 004) y la solu-
 ción es agitada a esta temperatura durante 1,5 horas bajo ar-
 gón. A continuación se deja calentar la solución a 5°C y se -
 agregan a ello 1,1 ml de ácido acético. La solución es dilui-
 5 da con éter y lavada sucesivamente con solución diluida de bi-
 carbonato sódico, con agua y con solución semisaturada de clo-
 ruro sódico. La fase orgánica es secada sobre sulfato de mag-
 nesio y concentrada en vacío. Tras purificar el producto me--
 diante cromatografía a través de gel de sílice (20 g) en un -
 10 gradiente de hexano/20% de acetato de etilo-hexano se obtienen
 303 mg del compuesto del título.

IR: 2940, 1730, 1670, 1630, 1600, 1540, 1430, 1330, 980, 760
 cm^{-1} .

Ejemplo 24:

15 Acido 5-[(4R,5R)-4-[(3R)-(E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-butenil]-5-
-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il]-pentanoico

Análogamente a los Ejemplos 16-18, partiendo de 300
 mg de la cetona α,β -insaturada, obtenida en el Ejemplo 23, se
 obtienen 62 mg del compuesto del título.

20 IR: 3900 (ancha), 2950, 1730, 1670, 1640, 1600, 1540, 1430, -
 1330, 980, 760 cm^{-1} .

Ejemplo 25:

25 Ester metílico de ácido 5-[(4R,5R)-4-[(4RS)-(1E,6Z)-3-oxo-4-
-metil-7-cloro-1,6-octadienil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il]-pentanoico

A una suspensión de 57 mg de hidruro sódico (al 50%
 en aceite) en 12,0 ml de dimetoxietano absoluto se le añaden

gota a gota 317 mg de dimetil-[(5Z)-2-oxo-3-metil-6-cloro-5-heptenil]-fosfonato en 4,0 ml de dimetoximetano absoluto, - en el espacio de 10 minutos, y la mezcla es agitada bajo argón a temperatura ambiente en total durante 0,5 horas. La solución es enfriada a -40°C y mezclada con una solución de --
5 360 mg del aldehído descrito en el Ejemplo 14. Tras agitar - durante 2 horas a -30°C la mezcla es neutralizada con ácido acético y es diluida con éter. La solución orgánica es lavada sucesivamente con solución diluida de bicarbonato sódico,
10 con agua y con solución semisaturada de bicarbonato sódico, con agua y con solución semisaturada de cloruro sódico, es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacío. El residuo es cromatografiado a través de 25 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/15% de acetona-hexano. Se obtienen
15 285 mg del compuesto del título.

IR: 2930, 1740, 1660, 1630, 1540, 1420, 1340, 1200, 1130, -- 1070, 1030, 970 cm^{-1} .

El dimetil-[(5Z)-2-oxo-3-metil-6-cloro-5-heptenil]-fosfonato utilizado en el ejemplo anterior es preparado como sigue:

20 a) Diéster etílico de ácido 2-[(2Z)-3-cloro-2-butenil]-2-metil-malónico

11,5 g de sodio, cortado en pequeños trozos, son - añadidos a un matraz de tres bocas provisto de agitador, refrigerante de reflujo y embudo de goteo. Para ello se añaden
25 gota a gota 250 ml de etanol absoluto con tanta rapidez que la solución hierve vigorosamente. A continuación se añaden - gota a gota a la solución caliente de alcoholato 87 g de és-

ter dietílico de ácido metilmalónico destilado. Después de de
jar enfriar a aproximadamente 75°C la solución de reacción es
mezclada gota a gota, apareciendo coloración de amarillo, con
66 g de 1,3-diclorobuteno-(2). Después de agitar durante 2 ho
5 ras con calentamiento, la suspensión, que tiene un valor de -
pH de 5-6 y ahora está casi totalmente decolorada, es libera-
da mediante filtración del cloruro sódico precipitado. El fil-
trado es concentrado y reunido con el cloruro de metileno re-
sultante por lavado del precipitado. La solución orgánica es
10 luego agitada o sacudida con solución saturada de cloruro só-
dico, secada sobre sulfato de magnesio, concentrada en un eva-
porador rotatorio y fraccionada en vacío. Se obtienen 105 g -
del diéster deseado. P.e._{2,5} = 110°C.

IR (película): 1738, 1666, 1160, 1050/cm.

15 b) Acido 2-[(2Z)-3-cloro-2-butenil]-2-metil-malónico

46 g del diéster obtenido en la precedente etapa de
reacción son calentados bajo reflujo durante 3,5 horas junta-
mente con 33 g de hidróxido de potasio en 85 ml de etanol y -
45 ml de agua. Después de eliminar el disolvente en vacío, el
20 residuo es recogido en 45 ml de agua y acidificado, enfriando
con hielo, gota a gota con ácido clorhídrico concentrado, has-
ta el valor de pH 1. A continuación la fase acuosa se extrae
por agitación cinco veces en cada caso con 200 ml de éter. --
Los extractos etéreos reunidos son lavados con solución satu-
25 rada de cloruro sódico, secados sobre sulfato de magnesio y -
concentrados hasta sequedad en vacío. El residuo es recrista-
lizado en benceno/ciclohexano. Se obtienen 33,5 g del diácido.

P.f.: 99-101°C.

IR (KBr): 2700, 2650, 2580, 1700, 1663, 1238/cm.

c) Acido (4Z)-5-cloro-2-metil-4-hexenoico

33,5 g del ácido dicarboxílico obtenido en la prece-
dente etapa de reacción son calentados durante 4 horas a 160°C,
5 con desprendimiento de CO₂. El producto es a continuación des-
tilado en vacío. Se obtienen 24,3 g del ácido monocarboxílico.

P.e.₁₃ = 133-135°C.

IR (película): 2660, 2570, 1710, 1668, 1243/cm.

10 d) Ester metílico de ácido (4Z)-5-cloro-2-metil-4-hexenoico

A una solución de 24,3 g del ácido carboxílico, ob-
tenido según la prescripción anterior, en 450 ml de acetoni-
trilo son añadidos gota a gota sucesivamente 153 ml de N-etil
diisopropilamina y 307 ml de yodometano. Tras agitar durante
15 4 horas a temperatura ambiente la solución de reacción es mez-
clada con solución saturada, enfriada con hielo, de cloruro -
sódico, y es extraída con acetato de etilo. Las fases orgáni-
cas reunidas son lavadas sucesivamente con bisulfato sódico,
con hidrógenocarbonato sódico y con solución saturada de clo-
20 ruro sódico, son secadas sobre sulfato sódico y concentradas
en un evaporador rotatorio. El residuo es destilado en vacío.
Se aislan 21,9 g del deseado éster. P.e.₁₃ = 81-83°C.

IR:(película): 1738, 1665, 1195, 1172/cm

e) Dimetil-[(5Z)-2-oxo-3-metil-6-cloro-5-heptenil]-fosfonato

25 A una solución de 67,1 g del éster dimetílico de -
ácido metanfósónico, descrito en el Ejemplo 25d), en 840 ml
de tetrahidrofurano absoluto se le añaden gota a gota bajo -

argón a -60°C 247,5 ml de una solución 2,02 m de butil-litio en hexano. Después de 15 minutos se añade gota a gota una solución de 44,16 g del éster, obtenido según la prescripción anterior, en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se mantiene la mezcla de reacción durante 3,5 horas a -65°C , durante la noche a -32°C y finalmente se le deja calentar a temperatura ambiente. Después de ello ésta es mezclada con 28,6 ml de ácido acético glacial y concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo es repartido en un sistema bifásico a base de 175 ml de agua y 825 ml de éter, la fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en un evaporador rotatorio. El residuo de concentración por evaporación es liberado, por destilación a $40^{\circ}\text{C}/0,1$ mm, de subproductos volátiles y del educto no reaccionado, y a continuación es purificado por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con hexano/50-100% de acetato de etilo como agente eluyente. Junto con 13,8 g de educto se obtienen 36 g de fosfonato.

IR (película): 1712, 1666, 1260, 1032/cm.

20 Ejemplo 26:

Acido 5-[(4R,5R)-4-[(3S,4R)-(1E,6Z)-3-hidroxi-4-metil-7-cloro-1,6-octadienil]-5-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il]-pentanoico

25 Análogamente a los Ejemplos 16-18 se obtienen 70 mg del compuesto del título, partiendo de 280 mg de la cetona α,β -insaturada obtenida en el Ejemplo 25.

IR: 3900 (ancha), 2950, 1720, 1620 (débil), 1550, 1430, 970

cm⁻¹.

Ejemplo 27:

Ester metílico de ácido 5-{(4R,5R)-4-[(4RS)-(E)-3-oxo-4,7-dimetil-1,6-octadienil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}-pentanoico

A una suspensión de 100 mg de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite) en 22 ml de dimetoxietano absoluto se le añaden gota a gota 510 mg de dimetil-(2-oxo-3,6-dimetil-5-heptenil)-fosfonato en 9 ml de dimetoxietano absoluto, en el espacio de 10 minutos, y la mezcla es agitada bajo argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución es enfriada a -40°C y mezclada con una solución de 600 mg del aldehído descrito en el Ejemplo 14 en 9 ml de dimetoxietano absoluto. La mezcla es agitada a -30°C durante 2 horas y a continuación es mezclada con 1,1 ml de ácido acético y diluida con éter. Después de aislamiento y purificación del producto bruto, como se describe en el Ejemplo 21, se obtienen 473 mg del compuesto del título.

IR: 2930, 1740, 1650, 1630, 1540, 1430, 1330, 1200, 1130, 1030, 970 cm⁻¹.

El dimetil-(2-oxo-3,6-dimetil-5-heptenil)-fosfonato, utilizado en el Ejemplo anterior, es preparado como sigue:

a) Ester etílico de ácido 2-etoxicarbonil-2,5-dimetil-4-hexanoico

En un matraz de tres bocas, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de goteo y agitador, se añaden 36,1 g

de sodio (cortado en pequeños trozos). A ello se le añaden --
800 ml de etanol absoluto con tanta rapidez que la solución -
permanece en vigorosa ebullición. A la solución caliente de -
alcoholato se le añaden gota a gota 269,6 g de diéster etíli-
5 co de ácido metilmalónico recientemente destilado, se agita -
durante 1/2 hora a 60°C y luego se le añaden - también gota a
gota - 241,7 g de bromuro de dimetilalilo. Después de agitar
durante una hora con calentamiento, se separa por filtración
el bromuro sódico precipitado, se lava el precipitado y se --
10 concentra el filtrado. El residuo es recogido en éter, lavado
a neutralidad con solución saturada de cloruro sódico, secado
sobre sulfato de magnesio y concentrado en un evaporador rota-
torio. El residuo de concentración por evaporación es fraccio-
nado en una bomba de aceite. Se obtienen 266 g del compuesto -
15 del título de p.e.₇ = 97-112°C.

IR (película): 1735, 1245, 1025, 860/cm.

b) Ester etílico de ácido 2,5-dimetil-4-hexenoico

85,3 g de éster etílico de ácido 2-etoxicarbonil-2,5
-dimetil-4-hexenoico se disuelven en 645 ml de dimetilsulfóxi-
20 do y se mezclan sucesivamente con 29,7 g de cloruro de litio
y 6,3 ml de agua destilada. Después de ello la mezcla de reac-
ción es calentada en conjunto durante 13 horas a 200°C y a --
continuación es vertida en 1 litro de agua - después de dejar
enfriar -. La fase acuosa es extraída tres veces con porcio--
25 nes de 500 ml de cloruro de metileno cada vez. Los extractos
orgánicos reunidos son luego lavados dos veces con agua, seca-
dos sobre sulfato de magnesio, concentrados en un evaporador

rotatorio y destilados en vacío. Se aíslan 53,1 g de p.e.₁₃ = 75-78°C.

IR (película): 1735, 1160, 1050/cm.

c) Dimetil-(2-oxo-3,6-dimetil-5-heptenil)-fosfonato

5 A una solución de 59 g de éster dimetílico de ácido metanfospónico en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto se le añaden gota a gota bajo argón a -60°C 474,7 ml de una solución 1,61 m de butil-litio en hexano. Después de seguir agitando - durante 15 minutos se añade gota a gota una solución de 34,05

10 g del éster etílico de ácido 2,5-dimetil-4-hexenoico, descrito en el Ejemplo 27b, en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente en el espacio de 4 horas y a continuación se sigue agitando - todavía durante 3 horas. Después de ello se mezcla con 26,5 -

15 ml de ácido acético glacial y se concentra en vacío. El residuo es recogido con éter/agua, la fase acuosa es mezclada con cloruro sódico sólido y es extraída con éter. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas en un evaporador rotatorio. El residuo de evaporación

20 es purificado por cromatografía en columna, en presencia de gel de sílice, con hexano/50-100% de acetato de etilo como agente eluyente. Se obtienen 32 g del compuesto del título.

IR (película): 1710, 1260, 1030/cm.

Ejemplo 28:

25 Acido 5- $\left\{ (4R,5R)-4-[(3S,4RS)-(E)-3-hidroxi-4,7-dimetil-1,6-octadienil]-5-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il \right\}$ -pentanoico

Análogamente a los Ejemplos 16-18 se obtienen 111 mg del compuesto del título, partiendo de 465 mg de la cetona α , β -insaturada preparada en el Ejemplo 27.

IR: 3900 (ancha), 2950, 1720, 1630, 1550, 1430, 1330, 970 cm^{-1} .

5 Ejemplo 29:

Ester metílico de ácido 5-{(4R,5R)-4-[(3S)-(1E,5Z)-3-hidroxi-1,5-octadienil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]-furan-2-il}-pentanoico

Una solución de 904 mg de bromuro de (2S)-(4Z)-2-hi
 10 droxi-4-hepteniltrifenil-fosfonio [E.J. Corey y otros, J. Am. Chem. Soc. 93(6), 1490 (1971)] es enfriada a -70°C bajo argón y es mezclada gota a gota en el espacio de 10 minutos con 3,2 ml de solución de butil-litio (1,2M en hexano). La solución es calentada a -30°C y agitada a esta temperatura durante 0,5
 15 horas. A esta mezcla se le añaden 480 mg del aldehído, descrito en el Ejemplo 14, en 5 ml de tetrahidrofurano absoluto a -40°C y la solución es continuada agitando durante 1,5 horas. Durante este tiempo se deja subir la temperatura de reacción lentamente a -25°C . A continuación la solución es mezclada --
 20 con 1. ml de ácido acético, es diluida con éter, y la fase orgánica es lavada sucesivamente con solución diluida de bicarbonato sódico, con agua y con solución semisaturada de cloruro sódico. La solución en éter es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacío. El residuo es cromatografiado a
 25 través de 20 g de gel de sílice en un gradiente de hexano/20% de acetona-hexano. Se obtienen 177 mg del compuesto del título.

IR: 3940, 2930, 1730, 1640, 1550, 1430, 1340, 1210, 1130, 1070, 1030, 970 cm^{-1} .

Ejemplo 30:

Acido 5- $\left\{ (4R,5R)-4[(3S)-(1E,5Z)-3\text{-hidroxi-1,5-octadienil}]-5\text{-} \right.$
 5 $\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}\}$ -pentanoico

Análogamente a los Ejemplos 17-18, partiendo de 170 mg del alcohol, preparado según el Ejemplo 29, se obtienen 81 mg del compuesto del título.

IR: 3900 (ancha), 2950, 1720, 1630, 1550, 1430, 1340, 970 cm^{-1} .

10 Ejemplo 31:

Ester metílico de ácido 5- $\left\{ (4R,5R)-4-[(4RS)-(E)-3\text{-oxo-4-metil-} \right.$
 $\text{-1-octen-6-inil}]-5\text{-} \left. \text{(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-} \right.$
 $\text{-ciclopenta[b]furan-2-il}\}$ -pentanoico

Una suspensión de 68 mg de hidruro sódico (suspensión
 15 al 50% en aceite) en 9,5 ml de dimetoxietano absoluto es mezclada gota a gota con 327 mg de dimetil-(2-oxo-3-metil-5-heptinil)-fosfonato (DE-OS 27 29 960) en 4,5 ml de dimetoxietano absoluto en el espacio de 10 minutos a temperatura ambiente -
 bajo argón, y la mezcla es agitada durante 0,5 horas. A conti-
 20 nuación la solución es enfriada a -40°C y mezclada con 430 mg del aldehído, preparado según el Ejemplo 14, en 5 ml de dime-
 toxietano absoluto, y la mezcla es agitada durante 2 horas a -30°C . A continuación se añaden 1,3 ml de ácido acético a la
 25 mezcla de reacción, la solución es diluida con éter y la fase orgánica es lavada sucesivamente con solución diluida de carbonato sódico, con agua y con solución semisaturada de cloruro sódico. La solución etérea es secada sobre sulfato de mag-

nesio y concentrada en vacío. El residuo es cromatografiado -
sobre gel de sílice en un gradiente de hexano/15% de acetato
de etilo-hexano. Se obtienen 364 mg del compuesto del título.
IR: 2930, 1730, 1670, 1630, 1550, 1430, 1340, 1120, 1030, 980
5 cm^{-1} .

Ejemplo 32:

Ester metílico de ácido 5- $\{(4R,5R)-4[(3S,4RS)-(E)-3\text{-hidroxi-}$
 $-4\text{-metil-1-octen-6-inil}]-5\text{-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihid}$
 $\text{dro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}\}$ -pentanoico y éster metílico -
10 de ácido 5- $\{(4R,5R)-4[(3R,4RS)-(E)-3\text{-hidroxi-4-metil-1-octen-}$
 $-6\text{-inil}]-5\text{-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta}$
 $\text{ta[b]furan-2-il}\}$ -pentanoico

Análogamente al Ejemplo 16, por reducción de 350 mg
de la cetona α,β -insaturada, descrita en el Ejemplo 31, con -
15 borohidruro sódico, se obtienen 139 mg del 15 α -alcohol
IR: 3950, 2940, 1730, 1630 (débil), 1540, 1430, 1340, 1210, -
1060, 1030, 970 cm^{-1} .

y 147 mg del 15 β -alcohol

IR: 3950, 2940, 1730, 1630 (débil), 1540, 1430, 1340, 1210, -
20 1060, 1030, 970 cm^{-1} .

Ejemplo 33:

Acido 5- $\{(4R,5R)-4[(3S,4RS)-(E)-3\text{-hidroxi-4-metil-1-octen-6-}$
 $-inil]-5\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}\}$ -pen-
tanoico y ácido 5- $\{(4R,5R)-4[(3R,4RS)-(E)-3\text{-hidroxi-4-metil-}$
25 $-1\text{-octen-6-inil}]-5\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-}$
 $-2\text{-il}\}$ -pentanoico

Análogamente a los Ejemplos 17-18, partiendo de 135

mg del 11-tetrahidropiraniéter-15 α -ol, descrito en el Ejemplo 32, se obtienen 106 mg del compuesto del título (11 α ,15 α -diol).

IR: 3900 (ancha), 2950, 1720, 1620 (débil), 1540, 1430, 1330,
5 1210, 970 cm^{-1} .

En condiciones análogas, partiendo de 147 mg del 11-tetrahidropiraniéter-15 β -ol, descrito en el Ejemplo 32, se obtienen 95 mg del compuesto del título (11 α ,15 β -diol).

Ejemplo 34:

10 Ester metílico de ácido 5- $\{(4R,5R)$ -4- $\{(4RS)$ - (E) -3-oxo-4-metil-1-nonen-7-inil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5,6-dihidro-4H--ciclopenta[b]furan-2-il-pentanoico

Análogamente al Ejemplo 31 se prepara una solución de la sal sódica del dimetil-(2-oxo-3-metil-6-octinil)-fosfonato por tratamiento de una suspensión de 56 mg de NaH (suspensión al 50% en aceite) en dimetoxietano absoluto (10 ml) -
15 con 286 mg de dimetil-(2-oxo-3-metil-6-octinil)-fosfonato (DE-05 30 48 906) en 5 ml de dimetoxietano absoluto. Esta solución es mezclada con 360 mg del aldehído preparado según el Ejemplo 14 y, después de aislamiento y purificación del producto
20 bruto, se obtienen 184 mg del compuesto del título.

IR: 2940, 1740, 1670, 1630, 1550, 1430, 1340, 1120, 1030, 980 cm^{-1} .

Ejemplo 35:

25 Acido 5- $\{(4R,5R)$ -4- $\{(3S,4RS)$ - (E) -3-hidroxi-4-metil-1-nonen-7-inil]-5-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-il}-pentanoico

Análogamente a los Ejemplos 16-18, partiendo de 180 mg de la cetona α,β -insaturada, descrita en el Ejemplo 34, se obtienen 44 mg del compuesto del título.

IR: 3900 (ancha), 2940, 1725, 1620 (débil), 1550, 1430, 1330, 970 cm^{-1} .

Ejemplo 36:

Sal de tris-(hidroximetil)-aminometano de ácido 5- $\{(4R,5R)$ -4-
- $[(3S)$ -(E)-3-hidroxi-1-octenil]-5-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ci-
clopenta[b]furan-2-il-pentanoico

Una solución de 35 mg del 11 α ,15 α -dihidroxiácido, -
descrito en el Ejemplo 18, en 2,0 ml de acetonitrilo es calen-
tada a 40°C bajo argón y mezclada con una solución de 12 mg -
de tris-(hidroximetil)-aminometano en 0,2 ml de agua. La mez-
cla es agitada durante la noche a temperatura ambiente y a --
continuación la solución es concentrada hasta sequedad en va-
cío. Se obtienen 47 mg del compuesto del título.

Ejemplo 37:

Metilsulfonilamida de ácido 5- $\{(4R,5R)$ -4- $[(3S,4RS)$ -(E)-3-hidro-
xi-4-metil-1-octenil]-5-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]
furan-2-il-pentanoico

Una solución de 37 mg del ácido, preparado según el
Ejemplo 20, en 0,3 ml de piridina es mezclada con 0,1 ml de -
anhídrido de ácido acético y la mezcla es agitada bajo argón
a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución es con-
centrada en vacío y el residuo es disuelto en 1,5 ml de aceto-
nitrilo. A esta solución se le añaden 12 mg de trietilamina y
una solución de 16 mg de metilsulfonilisocianato en 0,8 ml de

acetonitrilo. Tras agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la solución es vertida en agua (2 ml) y la fase acuosa es neutralizada con solución al 10% de ácido cítrico. Esta solución es extraída con éter, la fase orgánica es lavada con solución semisaturada de cloruro sódico, es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacío. El residuo es purificado mediante cromatografía preparativa en capas sobre 3 placas preparadas de gel de sílice (razón social Merck, 20 x 20 cm, espesor de las capas 0,25 mm) en éter como agente eluyente. -
 5 Se obtienen 33 mg de la metilsulfonamida. Los grupos protectores acetato son eliminados por transesterificación en metanol (1 ml)/carbonato potásico (30 mg). Tras agitar durante 3 horas bajo argón la solución en metanol es neutralizada y es diluida con cloruro de metileno. La fase orgánica es lavada con
 10 solución semisaturada de cloruro sódico, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía preparativa en capas sobre 2 placas preparadas (como antes se mencionan) en cloroformo-etanol 9:1 como agente eluyente. Se obtienen 20 mg del compuesto del título en --
 15 forma de aceite.
 20

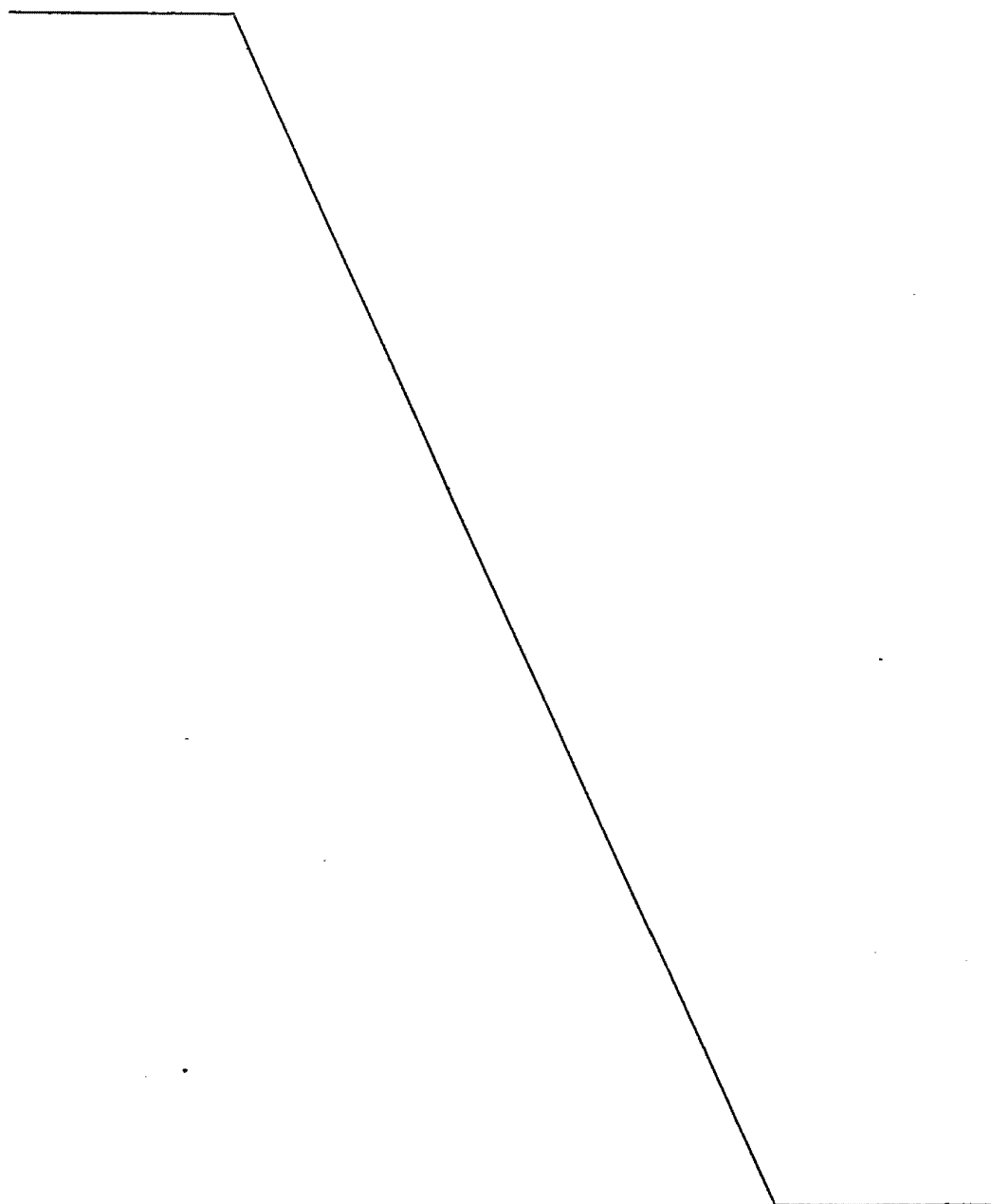
IR: (CHCl₃): 3400, 1720 (ancha), 1550, 1430, 1340, 975 cm⁻¹.

Ejemplo 38:

Sal potásica de ácido 5- $\left\{ (4R,5R)-4-[(3S,4R5)-(E)-3\text{-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil}]-5\text{-hidroxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta}[b] \right\}$ -
 25 furan-2-il-pentanoico

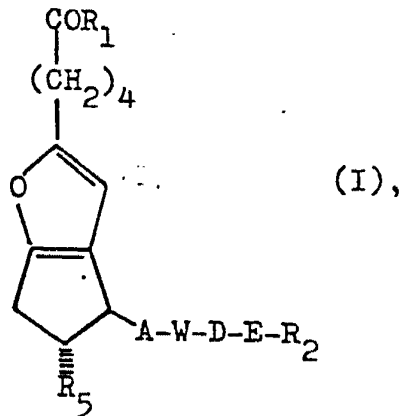
Una solución de 60 mg del derivado de prostaciclina descrito en el Ejemplo 33 es disuelto en 1,5 ml de metanol y

mezclado bajo argón con 1,56 ml de solución 0,107 M de hidrazida potásica. La solución es agitada durante 15 minutos y a continuación concentrada a temperatura ambiente en vacío. Se obtienen 64 mg del compuesto del título como polvo de color -
5 blanco. Punto de fusión 42-51°C.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de prostaci-
clinas de la fórmula general I,

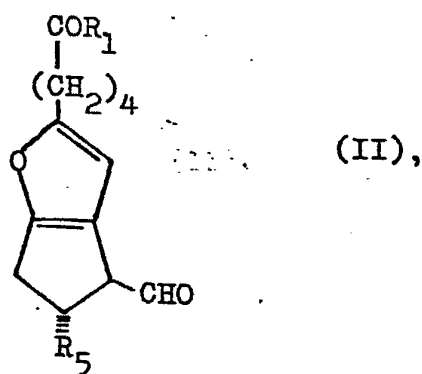


en donde R_1 representa el radical OR_3 , pudiendo significar R_3
hidrógeno o alcoholo con 1-10 átomos de carbono eventualmente
substituido con halógeno, arilo, alcoxi C_1-C_4 o con dialcohol
amino C_1-C_4 , cicloalcoholo, arilo o un radical heterocíclico,
15 o representa el radical NHR_4 en que R_4 tiene el significado -
de un átomo de hidrógeno, o un radical alcanóilo o alcansulfo
nilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono; A significa un
grupo $-CH_2-CH_2-$ o $trans-CH=CH$; W significa un grupo

20 $\begin{array}{c} H \\ | \\ -C- \\ | \\ OH \end{array}$ o un grupo $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ OH \end{array}$, en los cuales el grupo OH puede estar es

25 terificado en cada caso con un radical benzoílo o alcanóilo -
con 1-4 átomos de carbono, o puede estar eterificado con un -
radical tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, alcoxialcoholo
lo C_1-C_4 o tri-(alcoholo C_1-C_4)-sililo, pudiendo estar el gru-
po OH libre o esterificado en posición α ó β ; D y E signifi-
can en común un enlace directo, o D significa un grupo alcohol

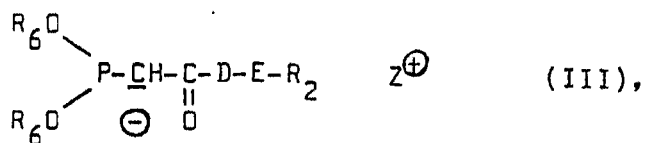
eno de cadena recta o ramificado con 1-5 átomos de carbono; -
 E significa un átomo de oxígeno o un enlace directo; R_2 repre-
 senta un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada con 1-6
 átomos de carbono, un grupo alqueniilo de cadena recta o rami-
 ficada con 2-6 átomos de carbono que puede estar substituido
 con fenilo, halógeno o alcohilo C_1-C_4 y, cuando D y E signifi-
 can en común un enlace directo, significa un radical alquini-
 lo con 2-6 átomos de carbono eventualmente substituido en po-
 sición 1 con halógeno o con alcohilo C_1-C_4 ; R_5 significa un -
 grupo hidroxilo, que puede estar esterificado con un radical al-
 canóilo con 1-4 átomos de carbono o puede estar eterificado -
 con un radical tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, alcoxi-
 alcohilo o trialcohilsililo y, caso de que R_3 represente hidró-
 geno, sus sales con bases fisiológicamente compatibles, carac-
 terizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula
 II



20

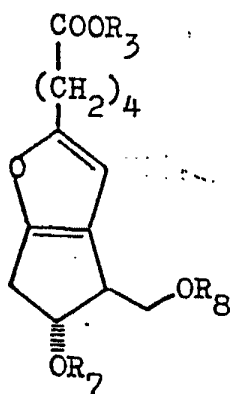
en donde R_1 y R_5 tienen los significados arriba indicados, con
 un fosfonato de metal alcalino de la fórmula general III

25



en donde D, E y R_2 tienen los significados antes indicados y
 5 R_6 significa un grupo alcohol C_1-C_4 y Z significa los meta-
 les alcalinos Li, Na ó K, y, dependiendo del significado de-
 seado del producto final, se reduce o se hace reaccionar con
 bromuro de metilmagnesio o con metil-litio o eventualmente se
 separa en los estereoisómeros o se saponifican los l-ésteres
 10 o se esterifican los l-ácidos, o se hace reaccionar con un --
 isocianato de la fórmula general R_4-NCO , en donde R_4 tiene --
 los significados indicados, o se separan los grupos protecto-
 res de OH.

2.- Procedimiento para la preparación de productos
 15 intermedios de prostaciclina de la fórmula general VI

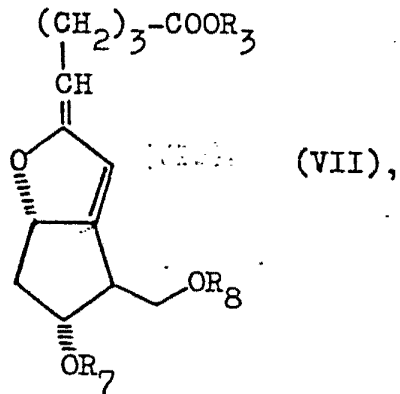


(VI),

en donde R_3 tiene los significados antes indicados y R_7 así -
 25 como R_8 significan los grupos protectores indicados para R_5 ,
 un grupo tri-(alcohol C_1-C_4)-silo o un grupo bencilo, carac-
 terizado porque se tratan con ácidos de Lewis débiles compues

tos de la fórmula general VII

5

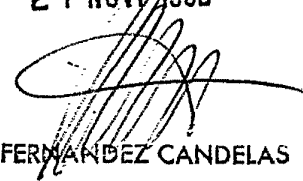


10 en que R_3 , R_7 y R_8 tienen los significados indicados, a temperatura elevada.

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PROSTACICLINAS.

15 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de cincuenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid. 27 NOV. 1982


CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS
P. P.