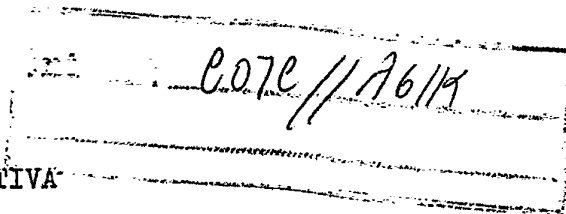


432 238 59.176

HOE 73/F 355

5 DIC. 1974



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República  
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUES  
TOS ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS QUE NO SE PRE-  
SENTAN EN LA NATURALEZA" (C07c; C07d; A61k)

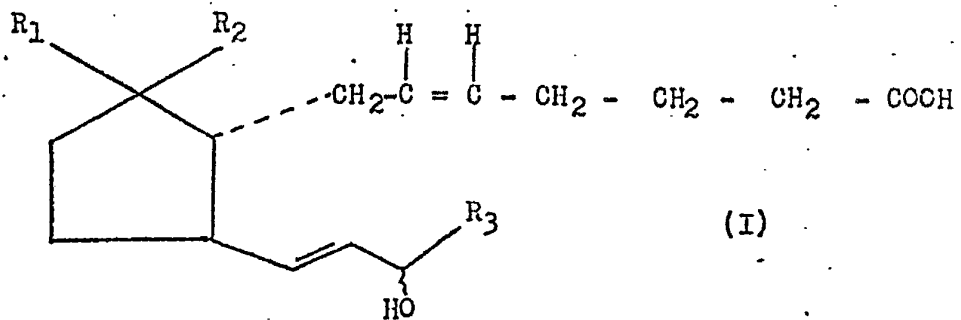
Prioridad reivindicada: República Federal Alemana 21 de No-  
viembre de 1.973 Nº P 23 57 953.5

Las prostaglandinas son un grupo de sustan-  
cias naturales, que eran aisladas desde diferentes tejidos  
animales. En mamíferos son responsables de un gran número

de efectos fisiológicos. Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbonado de 20 átomos de carbono en general y se diferencian predominantemente por el contenido mayor o menor de grupos hidroxilo o de dobles enlaces en el anillo de ciclopentano; (en lo que se refiere a la estructura y al efecto de las prostaglandinas, véanse, entre otros, H. F. Guthbert "The Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances", William Heinemann Medical Books Limited, Londres 1973).

Las síntesis de compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza, en los cuales están diferenciados el gran número de los efectos farmacológicos de los ácidos prostanoicos naturales, están ganando crecientemente en importancia.

El presente invento concierne a nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza, de la fórmula general I,

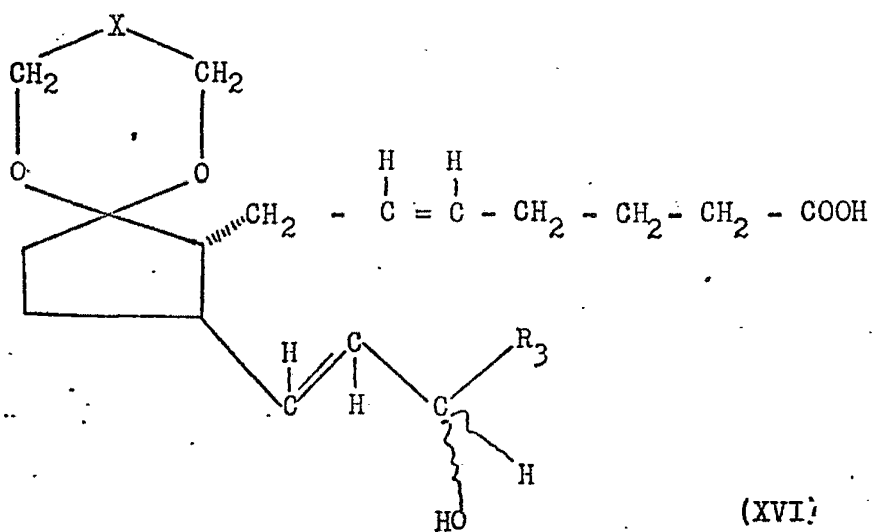


en que

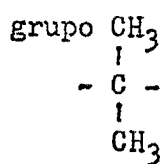
$R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo  $R_1$  y  $R_2$  diferentes entre sí;  $R_3$  significa un radical alcohilo saturado, de cadena recta o ramificada, con 1 hasta 10 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido con un radical O-alcohilo con 1 hasta 5 átomos de carbono en el alcohilo, o un radical cicloalcohilo saturado con 3 a 7 miembros en el anillo o un radical arilo o furilo, que a su vez puede estar sustituido con uno o varios grupos alcohilo con 1 hasta 3 átomos de carbono y el radical cicloalcohilo puede estar sustituido con átomos de fluoro y sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas.

El invento concierne además a procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula general I que no se presentan en la naturaleza y de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, así como a preparados farmacéuticos que contienen estas sustancias activas.

El procedimiento está caracterizado porque se elimina la agrupación cetol en los alcoholes de la fórmula general XVI .



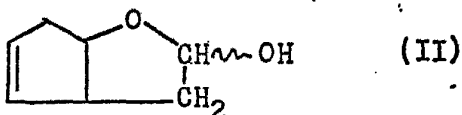
en que X significa un enlace simple o un grupo  $-\text{CH}_2-$  o un



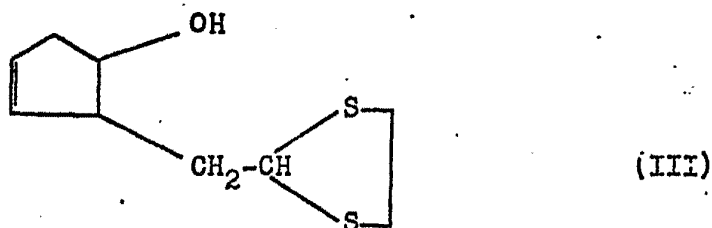
y  $\text{R}_3$  tiene los mismos significados que en la fórmula I, bien sea por hidrólisis moderada catalizada por un ácido, o mediante transcetalización en presencia de un gran exceso de una cetona, y eventualmente los compuestos así obtenidos de la fórmula I, en que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan conjuntamente oxígeno, son reducidos con un hidruro metálico complejo para formar compuestos de la fórmula I, en donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan hidrógeno o un grupo hidroxilo, y en caso deseado se transforman en las sales fisiológicamente compatibles.

Los alcoholes de la fórmula XVI son preparados preferiblemente de acuerdo con el siguiente procedimiento, el cual está caracterizado porque

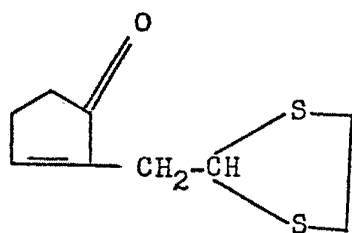
a) el lactol de la fórmula II



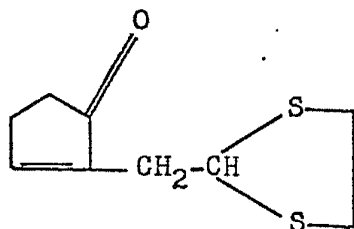
se hace reaccionar en presencia de un catalizador ácido y etilentioglicol en un disolvente aprótico, a temperaturas entre 20 y 140°C en atmósfera inerte, para formar el tiocetal de la fórmula III,



b) el tiocetal de la fórmula III se oxida en dimetilsulfóxido con una carbodiimida, en presencia de un catalizador ácido, para formar la mezcla de las cetonas insaturadas isómeras, de las fórmulas IV y V,

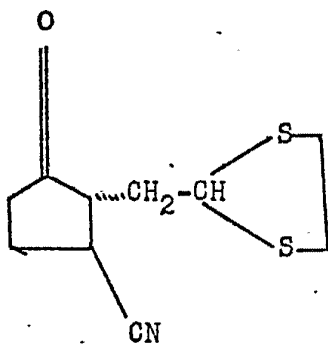


(IV) y



(V)

c) la mezcla de las cetonas IV y V se hace reaccionar en condiciones alcalinas con iones cianuro, siendo isomerizada la cetona IV para formar la cetona V y resultando al mismo tiempo la cianocetona de la fórmula VI,



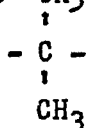
(VI)

d) la cianocetona de la fórmula VI se calienta de manera en sí conocida con un diol de la fórmula general VII

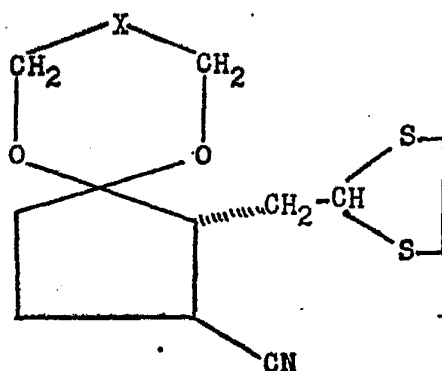


en donde X significa un enlace simple o un grupo  $-\text{CH}_2-$  o

un grupo  $-\text{CH}_3$

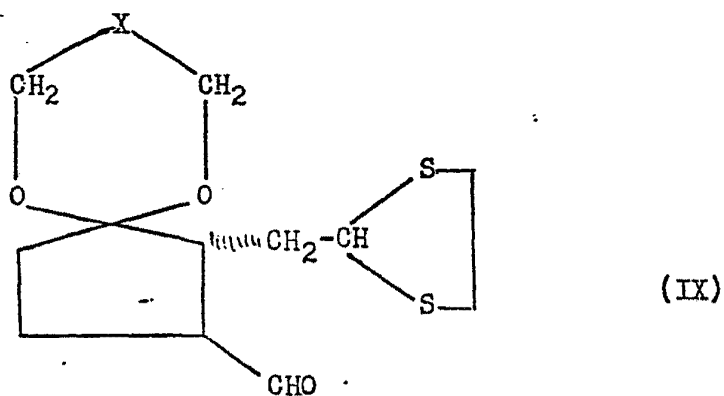


en presencia de catalizadores ácidos en un disolvente aprótico, obteniéndose cianocetales de la fórmula general VIII,

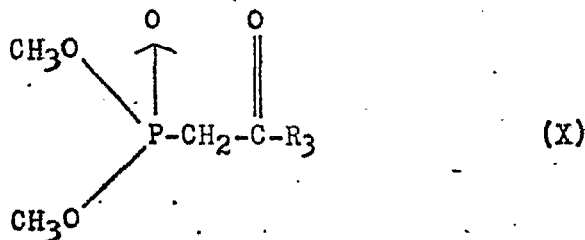


e) compuestos de la fórmula general VIII se reducen de manera en sí conocida a temperaturas entre  $-40$  y  $+40^{\circ}\text{C}$  con 1 a 1,5 moles de un hidruro metálico complejo en disolventes absolutos apróticos, para formar compuestos de

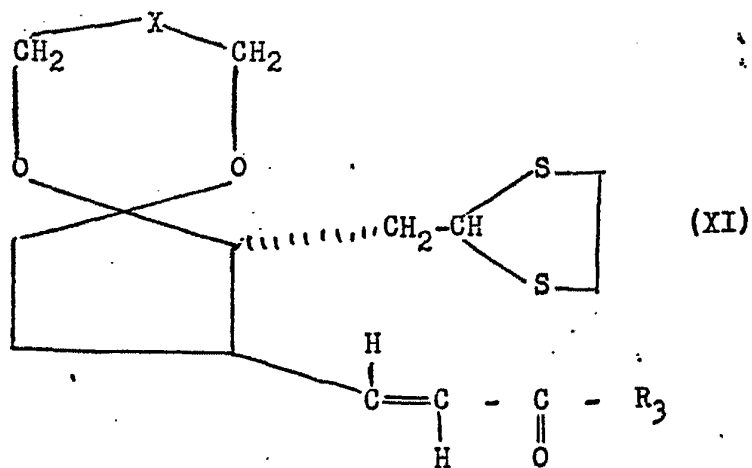
la fórmula general IX



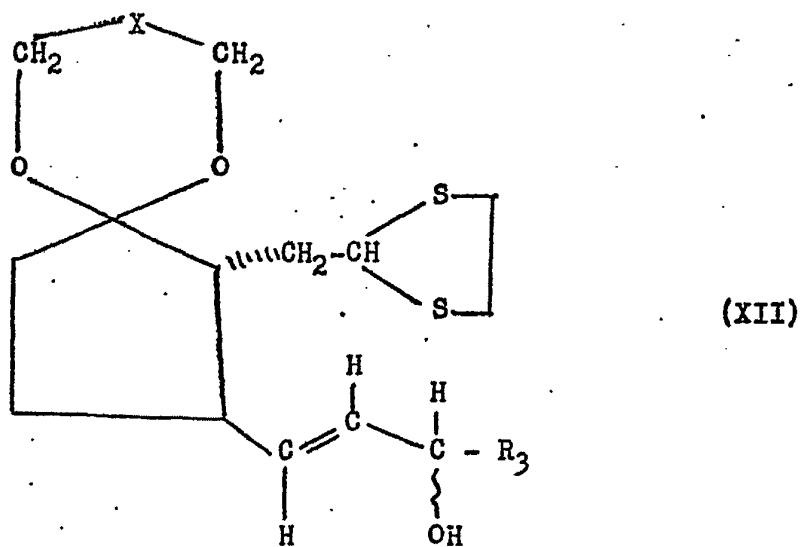
en que X tiene los mismos significados que en la fórmula VII,  
f) los aldehidos de la fórmula general IX se hacen reaccionar de manera en sí conocida con un fosfonato de la fórmula general X



en donde  $R_3$  tiene los mismos significados que en la fórmula I, para formar las cetonas insaturadas de la fórmula general XI

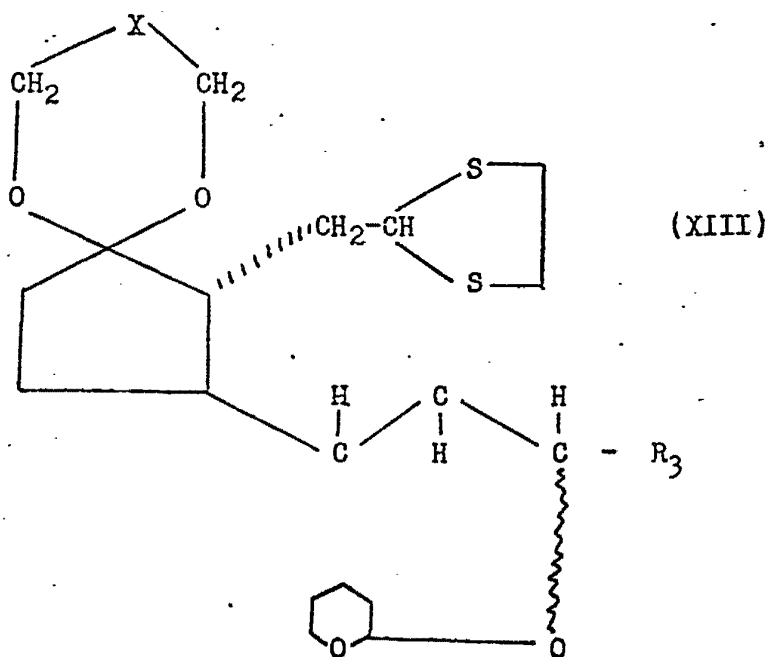


en donde X tiene los mismos significados que en la fórmula VII y R<sub>3</sub> tiene los mismos significados que en la fórmula I.  
g) las cetonas de la fórmula general XI se reducen de manera en sí conocida con un hidruro metálico complejo, para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula general XII



en donde X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en las fórmulas VII ó I,

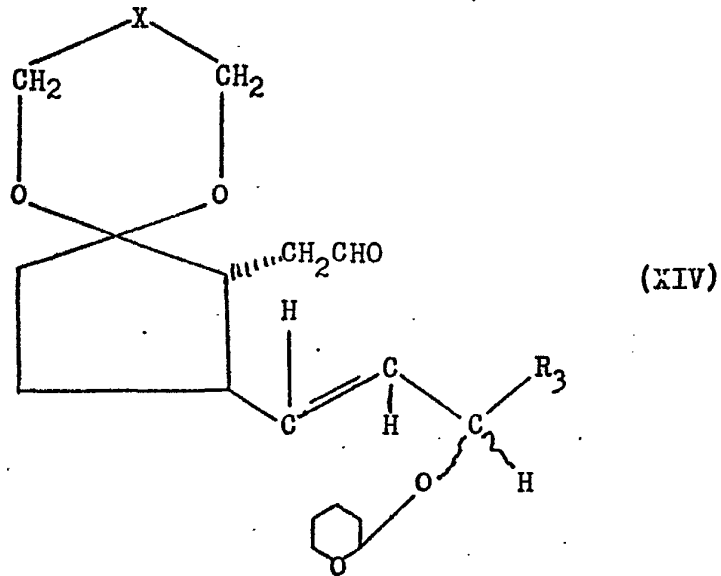
h) los alcoholes de la fórmula general XII, en forma de mezcla de epímeros o después de haber desdoblado los epímeros por reacción de adición de 2,3-dihidropirano catalizada con un ácido son transformados de manera en sí conocida en el tetrahidropiranil éter de la fórmula general XIII



en que X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que la fórmula VII o I,

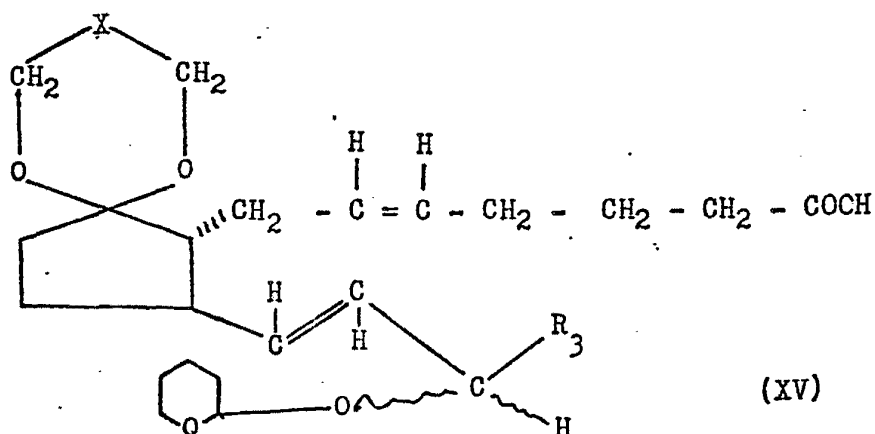
i) el éter de la fórmula general

XIII se transforma por calentamiento con yoduro de metilo en acetona o en dimetilformamida en presencia de un agente fijador de ácidos, en los aldehídoéteres de la fórmula general XIV



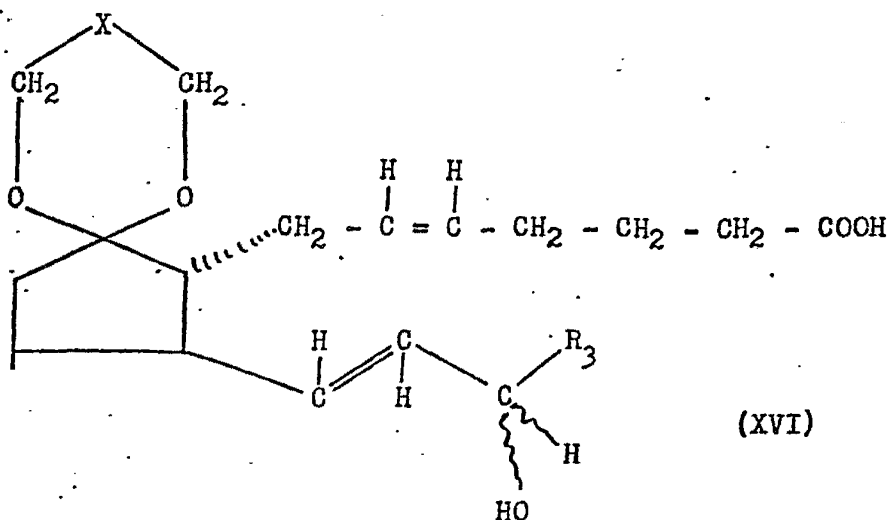
en que X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en las fórmulas VII o I,

j) aldehídoéteres de la fórmula general XIV se hacen reaccionar de manera en sí conocida con la sal de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido para formar los ácidos de la fórmula general XV



en donde X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en las fórmulas VII o I.

k) el grupo protector tetrahidropiranyléter se separa de manera en sí conocida por hidrólisis ácida moderada, obteniéndose de este modo alcoholes de la fórmula general XVI



en que X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en las fórmulas VII o I, y

1) la agrupación cetal en los alcoholes de la fórmula general XVI se elimina de manera en sí conocida bien sea por hidrólisis moderada catalizada con un ácido o mediante transcetalización en presencia de un gran exceso de una cetona, y eventualmente los compuestos de la fórmula I, así obtenidos, en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno, se reducen con un hidruro metálico complejo para formar compuestos de la fórmula I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o un grupo hidroxilo y en caso deseado se transforman en las sales fisiológicamente compatibles.

De los radicales mencionados para el sustituyente  $R_3$  se prefieren radicales alcohilo con 3 a 8 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo con 3 a 7 átomos de carbono, radicales fenilo o fenilo sustituido con uno o varios grupos metilo, así como el radical ciclobutilo, sustituido con un ó más átomos de fluoro especialmente el radical 3,3,4,4-tetrafluorociclobutilo.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I comienza preferiblemente con el desdoblamiento del hemiacetal del (cis-2-hidroxiciclopent-4-enil)-acetaldehido de la fórmula II (preparado de acuerdo con Paul A. Grieco J. Org. Chemistry 37, (1972) página 2.363) con etilentiogli

col para formar el etilentioacetal del (cis-2-hidroxici-  
clopent-4-enil)-acetaldehido de la fórmula III en pre-  
sencia de catalizadores ácidos tales como por ejemplo  
ácido para-toluensulfónico o preferiblemente eterato de  
trifluoruro de boro en disolventes apróticos absolutos,  
tales como benceno, xileno o ciclohexano, preferiblemente  
a la temperatura de ebullición del disolvente y con simul-  
tánea destilación azeótropa del agua que se forma durante  
la reacción. En principio, en lugar de etilentioglicol  
pueden utilizarse también otros tioglicoles tales como,  
por ejemplo, propilenditioglicol.

Los tioacetales son en general tan sensibles  
a la oxidación frente a reaccionantes de oxidación usua-  
les, tales como ácido crómico, en diferentes disolventes  
en condiciones ácidas, neutras o básicas, que en condi-  
ciones moderadas no se hace posible oxidar el grupo OH del  
tioacetal de la fórmula III de modo selectivo para formar  
la cetona de la fórmula IV o su isómero de fórmula V (véa-  
se también Seebach en Synthesis 1, (1969), página 31).  
Sorprendentemente, el grupo OH en el tioacetal de la  
fórmula III puede ser oxidado sin ataque de la agrupación  
tioacetal de modo correspondiente a los datos de Fieser-  
Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and  
Sons, Inc., Nueva York (1967), páginas 303 y siguientes,  
para formar el (2-oxo-ciclopent-4-enil)-acetaldehido-tio

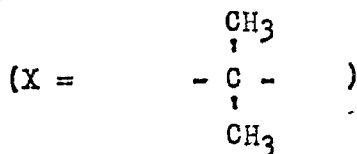
acetal de la fórmula IV, llevándose a cabo la oxidación ventajosamente con dimetilsulfóxido y una carbodiimida, preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida, en presencia de un catalizador ácido, preferiblemente ácido orto-fosfórico anhidro o trifluoroacetato de piridinio. Dependiendo de la magnitud de la duración de la reacción se efectúa al mismo tiempo isomerización del doble enlace desde la posición 4 hasta la posición 5 para formar el (2-oxo-ciclopent-5-enil)-acetaldehído-tioacetal de la fórmula V.

Puede aislarse la cetona de la fórmula V en forma pura, pero de modo ventajoso la mezcla bruta de las cetonas IV y V, obtenida a partir de la oxidación precedentemente descrita, puede ser utilizada directamente para la subsiguiente reacción, en la que en condiciones alcalinas estas cetonas son hechas reaccionar con iones cianuro para formar el (5-ciano-2-oxo-ciclopentil)-acetaldehído-tioacetal de la fórmula VI. En estas condiciones el compuesto IV restante es isomerizado para formar el compuesto V. La reacción por adición de iones cianuro se lleva a cabo de manera en sí conocida, por ejemplo con cianuro de potasio en metanol. Una forma de realización preferida del presente invento consiste en la reacción de compuesto V en solución metanólica con acetonecianhidrina en presencia

de sodio o de carbonato de potasio. La cetona resultante de la fórmula VI puede presentarse, en lo que se refiere a las posiciones 1 y 5, como mezcla de los isómeros cis-trans.

No obstante, la presencia de isómeros cis-trans carece de importancia para la configuración de los productos finales, ya que en la continuación de la síntesis se ofrece la posibilidad de isomerización para formar la configuración trans, más estable.

La cetona de la fórmula general VI es transformada de manera en sí conocida con dioles de la fórmula general VII en presencia de catalizadores ácidos en los cetales de la fórmula general VIII. En este caso, en lo que se refiere a la estabilidad, ha de darse la preferencia al neopentilcetal.



mientras que la agrupación etilencetal (X = un simple enlace) puede ser separada con mayor facilidad desde los productos finales. Como catalizadores ácidos son apropiados en especial ácido para-toluensulfónico o eterato de trifluoruro de boro, y como disolventes son apropiados benceno o xileno. La reacción se lle

va a cabo preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente, siendo separada el agua resultante de modo eventual en el aparato separador de agua.

La siguiente etapa del procedimiento de acuerdo con el invento consiste en la reducción de los nitrilos VIII para formar los aldehidos IX, la cual se efectúa de manera en sí conocida con 1 a 1,5 moles de un hidruro metálico complejo, preferiblemente diisobutil-hidruro de aluminio en un disolvente aprótico, tal como en tolueno o en otro hidrocarburo anhidro absoluto, a temperaturas entre  $-40$  y  $+40^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente en el margen de temperaturas entre  $0$  y  $10^{\circ}\text{C}$ .

En lo que sigue los aldehidos de la fórmula general IX son hechos reaccionar de manera en sí conocida, de acuerdo con Horner, Emmons, o Wittig, con los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula general X para formar las cetonas insaturadas de la fórmula general XI, consistiendo una forma de realización preferida de la reacción en que se prepara la sal sódica de los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula general X con hidruro de sodio en glicoldimetiléter, y a continuación se añaden los aldehidos de la fórmula general IX, y se hace reaccionar a la temperatura ambiente durante 2 hasta 6 horas. Los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula general X son preparados en este caso de acuer-

do con procedimientos conocidos en la bibliografía (véase por ejemplo Corey, J. Am. Chem. Soc. 88, 5654 (1966)).

Los alcoholes de la fórmula general XII se obtienen en forma de sus mezclas de epímeros, si de manera en sí conocida se reducen las cetonas de la fórmula general XI, con un hidruro metálico complejo, preferiblemente un boranato de metal alcalino. Los alcoholes de la fórmula general XII son apropiados especialmente para un desdoblamiento de epímeros, pero la ulterior reacción se puede llevar a cabo también con la mezcla de epímeros y se puede llevar a cabo el desdoblamiento de epímeros en la etapa de los productos finales.

La reacción por adición de dihidropirano para formar los tetrahidropiranyléteres de la fórmula general XIII se efectúa de manera en sí conocida en una solución etérea o bencénica de los alcoholes de la fórmula general XII en presencia de catalizadores ácidos usuales, tales como, por ejemplo, ácido para-toluensulfónico. En general, es ventajoso purificar cromatográficamente en este punto los tetrahidropiranyléteres de la fórmula general XIII obtenidos.

La puesta en libertad de aldehidos y cetonas desde tioacetales o tiocetales, por razón de

Las dificultades de preparación ligadas con ello, es objeto de muchas publicaciones (véase, entre otras, Chang en Tetrahedron Letters número 19, página 1989 (1.972)). En especial, la preparación de los aldehidos alifáticos, relativamente sensibles, plantea dificultades, tanto más cuanto que en la misma molécula están presentes grupos protectores especialmente inestables frente a los ácidos, tales como por ejemplo la agrupación tetrahidropiranyléter. Así, especialmente, en el método descrito por Chang del desdoblamiento de tiocetal con yoduro de metilo en metanol se pone en libertad ácido yodhídrico, que separa de nuevo la agrupación tetrahidropiranyléter necesaria como grupo protector. Sorprendentemente, cuando se añaden agentes fijadores de ácidos, preferiblemente carbonato de calcio, a una solución de los tioacetales de la fórmula general XIII en dimetilformamida después de calentar durante 1 hasta 5 horas entre 30 y 70°C, preferiblemente 50°C, con yoduro de metilo, con mantenimiento del grupo protector tetrahidropiranyl, se forman los aldehidos de la fórmula general XIV con rendimiento prácticamente cuantitativo. Si se utiliza acetona en lugar de dimetilformamida, se produce una ligera disminución del rendimiento.

Los aldehidoéteres de la fórmula gene-

ral XIV preparados de este modo pueden ser hechos reaccionar sin purificación adicional, de manera en sí conocida, para formar los ácidos carboxílicos de la fórmula general XV. La forma de realización preferida de la reacción de Wittig sigue en este caso la prescripción dada en J. Org. Chem. 28, 1128 (1963).

La separación de los grupos protectores éter se efectúa mediante hidrólisis ácida moderada de la agrupación tetrahidropiranyléter de manera en sí conocida, preferiblemente en solución acuoso-alcohólica al 2% de ácido oxálico a 20 hasta 50°C o por calentamiento a 50°C, durante 1 a 2 horas en ácido acético al 60 hasta 70%, obteniéndose los ácidos carboxílicos de la fórmula general XVI. La última etapa de la síntesis de acuerdo con el invento consiste en la hidrólisis ácida moderada de la agrupación cetal de los compuestos de la fórmula XVI para formar los compuestos de la fórmula general I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno. Otra forma más del desdoblamiento de cetal consiste en la transcetalización del compuesto XVI para formar el compuesto I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno, en presencia de un gran exceso de una cetona, preferiblemente acetona, y en

presencia de catalizadores ácidos tales como ácido para-  
toluensulfónico.

La reducción para formar compuestos de la fórmula I en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o un grupo hidroxilo, se efectúa de manera en sí conocida con un hidruro metálico complejo, preferiblemente con un boranato de metal tal como por ejemplo borohidruro de sodio, en solución acuoso-alcohólica. Se obtiene una mezcla de los alcoholes  $9\alpha, \beta$ -epímeros. Los epímeros pueden ser desdoblados de manera usual, por ejemplo mediante cromatografía en capa delgada o cromatografía por reparto.

Caso de que no se efectúe ningún desdoblamiento de epímeros en la etapa de los alcoholes de la fórmula general XII, con los compuestos de la fórmula I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno, se puede llevar a cabo un desdoblamiento de epímeros de los alcoholes en posición 15. (En lo que se refiere a la nomenclatura de las prostaglandinas véase L. Andersen, *Annals of the New York Academy of Sciences* volumen 180, *Prostaglandins*, página 14).

Además, se puede llevar a cabo un desdoblamiento de racematos bien sea en la etapa de los ácidos de la fórmula general XV bien sea en la de los de la fórmula general I, de manera usual, mediante for-

mación de sales con bases ópticamente activas.

Los compuestos sintetizados de este modo se caracterizan por buenas propiedades espasmógenas, broncodilatatorias y de disminución de la presión sanguínea, caracterizándose por una estabilidad esencialmente mayor con relación a las prostaglandinas E, F y A naturales. Por lo tanto, pueden ser utilizados como medicamentos.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden pasar a administrarse en forma de ácidos libres o en forma de sus sales orgánicas o inorgánicas fisiológicamente inocuas. Como sales entran en consideración, por ejemplo, sales de bencilamonió, de trietanolamonio o de morfolina, así como sales de metales alcalinos.

Tanto los ácidos como las sales pueden pasar a administrarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas como también en forma de soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos tales como por ejemplo alcoholes monovalentes o polivalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, y también en presencia de vehículos polímeros farmacológicamente inocuos tales como por ejemplo polivinilpirrolidona.

Como preparados entran en consideración las soluciones para infusión o para inyección y tabletas galénicas usuales, pero preferiblemente preparados sus-

ceptibles de ser administrados por vía local tales como cremas, emulsiones, supositorios o aerosoles.

Los compuestos pueden pasar a administración bien sea por sí solos o juntamente con otras sustancias activas farmacológicas, tales como por ejemplo agentes diuréticos o antidiabéticos.

Los compuestos de las fórmulas XVI, XV, XIV, XIII, XII, XI, IX, VIII, VI, V, IV y III son valiosos productos intermedios para la síntesis de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento.

Ejemplo:

1) (cis-2-hidroxi-ciclopent-4-enil)-acetaldehído-etilentioglicol (fórmula III).

---

20 g de hemiacetal del (cis-2-hidroxi-ciclopent-4-enil)-acetaldehído (preparado de acuerdo con Paul A. Grieco, J. Org. Chemistry 37 (1972) página 2.363) fueron puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas en el aparato separador de agua bajo nitrógeno en 200 ml de benceno absoluto con 14,5 ml de etilentioglicol y 0,6 ml de eterato de trifluoruro de boro. La solución enfriada fue lavada 2 veces con 50 ml de solución 2 N de carbonato de sodio, y 2 veces con 50 ml de agua, fue secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrada. Resultaron 28 g de compuesto de fórmula III, que cristalizaron a

-18°C al ser cubiertos con éter de petróleo (40-80°C).

El punto de fusión se encuentra entre 25° y 30°C.

R.M.N.	5,7 ppm	2	Protones	Multiplete
	4,3-4,8 ppm	2	"	"
	3,25 ppm	1	Protón	Singlete

2) (2-oxo-ciclopent-4-enil)-acetaldehidoetilen-tioacet  
tal IV y (2-oxo-ciclopent-5-enil)-acetaldehidoetilen-  
-tioacetal V

28 g de (cis-2-hidroxi-ciclopent-4-enil)-  
-acetaldehido-etilentioacetal fueron disueltos en 200  
ml de benceno y fueron añadidos a una solución de 144  
g de dicitclohexilcarbodiimida en 200 ml de dimetil-  
sulfóxido, que contenía 72 ml de una solución de 7,8 g  
de  $H_3PO_4$  en 100 ml de dimetilsulfóxido, y se agitó a  
la temperatura ambiente durante 8 horas. Después de  
este tiempo se diluyó con 600 ml de dietiléter, se en-  
frió a 0°C y se agitó con 72 g de ácido oxálico en 300  
ml de metanol hasta la terminación del desprendimiento  
de gases.

La dicitclohexilurea precipitada fue separada  
por filtración y la solución remanente fue lavada dos  
veces cada vez con 50 ml de solución 2 N de carbonato de  
sodio y cuatro veces con 50 ml de agua, fue secada sobre  
sulfato de sodio y concentrada. Se obtuvieron 28 g de

aceite.

U.V.: Intensas bandas de cetona a  $1.700\text{ cm}^{-1}$

Bandas de cetona más débiles a  $1.740\text{ cm}^{-1}$

3) (2-oxo-ciclopent-5-enil)-acetaldehidoetilen-tioacetal V

11 g de mezcla de las cetonas de Etapa 2 fueron cromatografiados sobre gel de sílice (de acuerdo con Merck). Se obtuvieron 6,7 g de compuesto V puro.

U.V.: Bandas de cetona a  $1.700\text{ cm}^{-1}$

Bandas de doble enlace a  $1.640\text{ cm}^{-1}$

R.M.N.	7,5	ppm	1	Protón	Multiplete
	5,7(?)	ppm	1	"	Triplete
	3,2	ppm	4	Protones	Singulete

4) 5-ciano-2-oxo-ciclopentil)-acetaldehido-etilentioacetal VI

18 g de mezcla de (2-oxo-ciclopent-4-enil)-acetaldehido-etilentioacetal y (2-oxo-ciclopent-5-enil)-acetaldehido-etilentioacetal de acuerdo con la Etapa 2 fueron disueltos en 150 ml de metanol y se añadieron 9,2 g de acetocianhidrina y una solución de 7,5 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en 20 ml de agua. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente se separó por destilación en vacío la totalidad del disolvente, el residuo fue recogido en 500 ml de dietiléter y 100 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , la fase etérea fue lavada

2 veces con 50 ml de H<sub>2</sub>O, fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo fue triturado con un poco de éter y se obtuvieron 12 g de producto bruto de punto de fusión aproximadamente 98°C.

R.M.N.	4,85 ppm	1 Protón	Triplete
	3,25 ppm	4 Protones	Singulete

U.V.:	2240 cm <sup>-1</sup>	(Nitrilo)
	1735 cm <sup>-1</sup>	(Cetona)

5) 2-(3',3'-dimetilpropilencetal) del (5-ciano-2-oxo-  
-ciclopentil)-acetaldehido-etilenticetal VIII

12 g de (5-ciano-2-oxo-ciclopentil)-acetaldehido-etilenticetal de la Etapa 4 fueron calentados durante 6 horas bajo nitrógeno en el aparato separador de agua en 400 ml de tolueno absoluto con 8,4 g de 3,3-dimetil-1,3-propilenglicol y 360 mg de ácido para-toluensulfónico y tras enfriar se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, y con agua, y después del secado sobre sulfato de sodio se separó el disolvente por destilación en vacío.

Se obtuvieron 18,5 g de producto bruto, que, disuelto en 9 partes de ciclohexano y 1 parte de acetato de etilo, fue filtrado sobre gel de sílice (de acuerdo con Merck). Se obtuvieron 14,9 g de compuesto VIII

puro

R.M.N.	5,9	ppm	1	Protón	Triplete
	3,5	ppm	4	Protones	Singulete
	3,25	ppm	4	"	"
	1,15	ppm	3	"	"
	0,7	ppm	3	"	"

6) 7-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-  
-1,5-dioxaspiro [5,4]-dec-8-il-aldehido IX

10,9 g de 2-(3',3'-dimetilpropilencetaíl) del (5-ciano-2-oxo-ciclopentil)-acetaldehido-etilenticetal fueron disueltos en 250 ml de tolueno absoluto y enfriados a 0°C. Durante 45 minutos se añadieron gota a gota 10 ml de diisobutil-hidruro de aluminio en 70 ml de tolueno absoluto y se agitó ulteriormente durante 1½ horas a 0-5°C. A continuación se añadieron gota a gota, cuidadosamente, 10 ml de metanol, 10 ml de ácido acético glacial y 100 ml de H<sub>2</sub>O, se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente, se añadieron 300 ml de diisopropil éter y la suspensión se filtró sobre un filtro de capas de clarificación. La fase acuosa fue separada, la fase orgánica fue lavada 3 veces con agua, fue secada y concentrada. Se obtuvieron 10,5 g de aldehido IX.

R.M.N.	9,4	ppm	1	Protón	Duplete
	5,9	ppm	1	"	Triplete
	3,5	ppm	4	Protones	Singulete
	3,25	ppm	4	"	"
	1,15	ppm	3	"	"
	0,75	ppm	3	"	"

U.V. 1720  $\text{cm}^{-1}$

7) 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-trans-1-octen-3-ona XI

380 mg de NaH fueron suspendidos en 50 ml de glicoldimetiléter y se añadieron gota a gota, lentamente, 2,88 g de dimetil-2-oxo-heptil-fosfonato en 10 ml de glicoldimetiléter. Después de  $1\frac{1}{2}$  horas se diluyó el precipitado resultante con 20 ml de glicoldimetiléter y se añadieron gota a gota 3,5 g de 7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-aldehído de la Etapa 6 en 25 ml de glicoldimetiléter y se agitó a la temperatura durante 2,5 horas. Se añadió una cantidad tal de ácido acético glacial que la muestra reaccionó de modo neutro en agua, se añadieron tres pizcas de carbón animal, el precipitado se filtró sobre un filtro de capas de clarificación, y el producto filtrado se concentró en vacío. 5,39 g de producto bruto

fueron cromatografiados sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo 95:5 y se obtuvieron 2,52 g de un aceite.

R.M.N.	6-7	ppm	2	Protones	Mutiplete
	4,9	ppm	1	Protón	Triplete
	3,5	ppm	4	Protones	Singulete
	3,2	ppm	4	"	"
	1,2	ppm	3	"	"
	0,95	ppm	3	"	Triplete
	0,75	ppm	3	"	"

7 b) De manera análoga, por reacción con dimetil-2-oxononil-fosfato se preparó 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-trans-1-decen-3-ona.

El espectro de RMN de esta sustancia es prácticamente idéntico en sentido cualitativo con el de la sustancia más corta en 2 átomos de carbono que arriba se describe.

7 c) De manera análoga, por reacción con dimetil-2-(5-metilfuril)-2-oxoetilfosfato, se preparó 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-(5-metilfuril)-trans-1-propen-3-ona.

R.M.N.	6,1-7,4 ppm	4	Protones	señal	ancha
	5	ppm	1	Protón	Triplete
	3,5	ppm	4	Protones	Singulete
	3,2	ppm	4	"	"
	2,4	ppm	3	"	"
	1,15	ppm	3	"	"
	0,7	ppm	3	"	"

Análogamente, 7 d) por reacción con dimetil-2-ciclohexil-2-oxoetilfosfonato, se preparó 1- $\square$ 7- $\square$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil $\square$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\square$ 5,4 $\square$ -dec-8-il $\square$ -3-ciclohexil-trans-1-propen-3-ona.

7 e) De modo análogo, por reacción con dimetil-2-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-2-oxo-etilfosfonato, se preparó 1- $\square$ 7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil $\square$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\square$ 5,4 $\square$ -dec-8-il $\square$ -3-(1,1-dimetil-3-oxa-pentil)-trans-1-propen-3-ona.

8 a) 1- $\square$ 7- $\square$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil $\square$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\square$ 5,4 $\square$ -dec-8-il $\square$ -trans-1-octen-3-ol XII

1,26 g de borohidruro de sodio fueron disueltos en 1,6 ml de H<sub>2</sub>O y 16 ml de metanol, fueron enfriados a 0°C y se añadieron gota a gota 2,52 g de 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-trans-1-octen-3-ona disueltos en 50 ml de metanol, se agitó durante 15 horas a 0°C y durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue neutralizada con ácido acético glacial, el disolvente fue separado por destilación en vacío, el residuo fue recogido en éter, lavado con agua, secado y concentrado.

El producto bruto fue filtrado en ciclohexano/acetato de etilo 95:5 sobre una columna de gel de sílice de 14 cm de altura y 2 cm de diámetro, y fue concentrado.

Se obtuvieron 2,6 g de aceite incoloro.

R<sub>f</sub> = 0,62 (gel de sílice de acuerdo con Merck/ciclohexano/éter 1:1).

U.V. = ninguna banda de cetona a 1.695 cm<sup>-1</sup>.

Análogamente,

8 b), a partir de 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-trans-1-decen-3-ona se preparó 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-trans-1-decen-3-ol y

8 c), a partir de 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-3-(5-metilfuril)-trans-1-propen-3-ona, - - -

Se preparó 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-(5-metilfuril)-trans-1-propen-3-ol, y

8 d), a partir de 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-ciclohexil-trans-1-propen-3-ona, se preparó 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-ciclohexil-trans-1-propen-3-ol; y

8 e) la partir de 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-trans-1-propen-3-ona, se preparó 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-trans-1-propen-3-ol.

9 a) 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-trans-1-octen-3-ol-tetrahidropiranyléter XIII.

4,37 g de 1-[7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-trans-1-octen-3-ol fueron agitados a la temperatura ambiente durante 4 horas en 30 ml de éter absoluto con 4,4 ml de 2,3-dihidropirano y algunos cristales de ácido para-toluensulfónico. A continuación se añadieron 0,5 g de carbonato de sodio sólido, se agitó durante 15 minutos, el carbonato de sodio se separó por filtración y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida.

Se obtuvieron 4,5 g de producto bruto, que fueron filtrados sobre una columna de gel de sílice de 12 cm de altura y 2 cm de diámetro, en 90 partes de ciclohexano y 1 parte de acetato de etilo. Después de separar por destilación el disolvente se obtuvieron 4,1 g de un aceite claro.

Espectro R.M.N.

5,3-5,65 ppm	2	Protones	señal	ancha
4,65 (c) ppm	2	Protones	"	"
3,5 ppm	4	Protones	Singulete	
3,2 ppm	4	"	"	"

Análogamente, a partir de los alcoholes 8 b; 8 c; 8 d; 8 e arriba descritos, se prepararon los siguientes tetrahidropiraniéteres:

9 b) 1-[7-(1,3-ditio-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-trans-1-decen-3-ol-tetrahidropiraniéter

Espectro RMN

5,3 - 5,65 ppm	2	Protones	señal	ancha
4,65 (c) ppm	2	Protones	señal	ancha
3,5 ppm	4	Protones	Singulete	
3,2 ppm	4	Protones	Singulete	

9 c) 1-[7-(1,3-ditio-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-(5-metilfuril)-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

9 d) 1-[7-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-ciclohexil-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniléter

Espectro de RMN

5,3 - 5,65 ppm	2 Protones	señal ancha
4,65 (c) ppm	2 Protones	señal ancha
3,5 ppm	4 Protones	Singulete
3,2 ppm	4 Protones	Singulete

9 e) 1-[7-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniléter

Espectro de RMN

5,3 - 5,65 ppm	2 Protones	señal ancha
4,65 (c) ppm	2 Protones	señal ancha
3,5 ppm	4 Protones	Singulete
3,2 - 3,3 ppm	6 Protones	Singulete

10 a) 2-[3,3-dimetil-8-[3-pentil-3-tetrahidropiraniloxi-trans-1-octenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-acetaldehído XIV.

2,1 g de 1-[7-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il]-trans-1-octen-3-ol-tetrahidropiranil-éter fueron calentados a 50°C durante 2 horas en 25 ml de dimetilformamida con 1,7 ml de yoduro de metilo, 3,4 g de carbonato de calcio y 0,85 ml de H<sub>2</sub>O, se separaron por filtración del carbonato de cal

cio, el precipitado se lavó con acetona, la fase orgánica se concentró y se disolvió en dietiléter.

Después de lavar con agua y de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se separó por destilación el éter.

Resultaron 1,7 g de un aceite de color parduzco.

U.V. Bandas de aldehído a  $1.740 \text{ cm}^{-1}$

10 b) De manera análoga, a partir de los tioacetales 9 b - 9 d, se obtuvieron los siguientes acetaldehídos de la fórmula general XIV.

2-[3,3-dimetil-8-[3-heptil-3-tetrahidropirani-  
loxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-  
acetaldehído.

U.V.: la banda de carbonilo es prácticamente idéntica a la de 10 a)

10 c) 2-[3,3-dimetil-8-[3-(5'-metilfúril)-3-tetrahi-  
dropirani-oxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-  
-dec-7-il]-acetaldehído.

U.V.: la banda de carbonilo es prácticamente idéntica a la de 10 a)

10 d) 2-[3,3-dimetil-8-[3-ciclohexil-3-tetrahidro-  
pirani-oxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-  
-dec-7-il]-acetaldehído.

U.V.: la banda de carbonilo es prácticamente idéntica a la de 10 a)

10 e) 2-[3,3-dimetil-8-[3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-3-tetrahidropirani-oxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-acetaldehido.

U.V.: la banda de carbonilo es prácticamente idéntica a la de la etapa 10 a)

11 a) Acido 7-[3,3-dimetil-8-[3-pentil-3-tetrahidropirani-oxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-cis-5-heptenoico. XV.

640 mg de hidruro de sodio al 80% y 6 ml de dimetilsulfóxido fueron calentados a 65°C durante 1 hora y después de haber enfriado a la temperatura ambiente se añadieron 4,7 g de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio en 8 ml de dimetilsulfóxido bajo argón, y se agitó durante 20 minutos. A la solución de color rojo se añadieron gota a gota 1,7 g de [3,3-dimetil-8-[3-pentil-3-tetrahidropirani-oxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-acetaldehido en 4 ml de dimetilsulfóxido y se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. La solución fue mezclada con solución al 5% de hidrógeno-sulfato sódico hasta pH 1, se añadieron 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con éter 3 veces con 200 ml de diétil éter, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron.

Se obtuvieron 3,6 g de producto bruto y

se cromatografió sobre gel de sílice (altura de la columna 12 cm, diámetro 2 cm). Por elución con ciclohexano/acetato de etilo 9:1 y 8:2 se obtuvieron 741 mg de compuesto puro.

R.M.N.	8 ppm	1 Protón	señal ancha
	5,2-5,6 ppm	4 Protones	" "
	4,75 ppm	1 Protón	" "

Análogamente, a partir de los aldehidos arriba descritos de la fórmula general XIV, tal como se pueden obtener con base a las etapas experimentales 10b, 10c, 10d y 10e, se sintetizaron los siguientes ácidos.

11 b) Acido 7-[3,3-dimetil-8-[3-heptil-3-tetrahidropirani]loxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-cis-5-heptenoico

Espectro de RMN

8,6	ppm	1 Protón	señal ancha
5,2 - 5,6	ppm	4 Protones	señal ancha
4,75	ppm	1 Protón	señal ancha

11 c) Acido 7-[3,3-dimetil-8-[3-(5-metilfuril-3-tetrahidropirani]loxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-cis-5-heptenoico.

11 d) Acido 7-[3,3-dimetil-8-[3-ciclohexil-3-tetrahidropirani]loxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-cis-5-heptenoico.

El RMN es prácticamente idéntico a los de las etapas 11a y 11b.

11 e) Acido 7-[3,3-dimetil-8-[3-(1,1-dimetil-3-oxa-pentil)-3-tetrahidropirani-oxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-cis-5-heptenoico.

12 a) Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico I.

#### Etapa $\alpha$

740 mg de ácido 7-[3,3-dimetil-8-[3-pentil-3-tetrahidropirani-oxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-cis-5-heptenoico fueron disueltos en 20 ml de etanol y se agitaron a la temperatura ambiente durante 8 horas con 9,5 ml de solución acuosa al 2% de ácido oxálico, el disolvente se eliminó en vacío, el residuo acuoso se mezcló con solución saturada de sal común y se extrajo 3 veces con 150 ml de dietiléter. Los extractos en éter reunidos fueron lavados con agua, secados y concentrados. Se obtuvieron 579 mg de un aceite de color claro.

#### Etapa $\beta$

550 mg del aceite antedicho fueron disueltos en 20 ml de acetona anhidra, agitados con

2 ml de una solución al 0,5 % de ácido paratoluensulfónico en cloruro de metileno durante 6 horas a 50°C y concentrados en vacío. El residuo antedicho fue cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (altura 12 cm, diámetro 2 cm) con ciclohexano-acetato de etilo-ácido acético glacial 90:10:1 y 80:20:1 y se obtuvieron 270 mg.

RMN.	7,05	2 Protones	Singulete ancho
	5,3 - 5,7	4 Protones	señal ancha
	4,2	1 Protón	señal ancha

Acido 7-[2-(3 $\alpha$ -hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

R<sub>f</sub> = 0,20 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1

Acido 7-[2-(3 $\beta$ -hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

R<sub>f</sub> = 0,24 (ciclohexano acetato de etilo, ácido acético glacial 60 : 40 : 1

Análogamente, a partir de los ácidos arriba descritos de la fórmula general XV, tal como se obtuvieron con base a las etapas experimentales 11b), 11c), 11d) y 11e), se sintetizaron los siguientes ácidos carboxílicos:

12b) Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-heptil-trans-1-propenil)-

-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico.

Espectro de RMN, prácticamente idéntico

a 12  $\alpha$ ,  $\beta$

Acido 7-[2-(3 $\alpha$ -hidroxi-3-heptil-trans-1-propenyl),  
-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

$R_f = 0,24$  (ciclohexano/acetato de etilo/ácido  
ácetico glacia 60 : 40 : 1)

Acido 7-[2-(3 $\beta$ -hidroxi-3-n-heptil-trans-1-propenil)-  
5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

$R_f = 0,27$  (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético  
glacial 60 : 40 : 1)

12 c) Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-(5-metilfuril)-trans-  
-1-propenil]-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico.

12 d) Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-ciclohexil-trans-1-pro  
penil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico.

$R_f = 0,26$  (ciclohexano/aceto de etilo/acido acético  
glacial 60 : 40 : 1)

Espectro de RMN, prácticamente idéntico

a 12  $\alpha$ ,  $\beta$

12 e) Acido 7-[2-[3-hidroxi-3-(1,1-dimetil-3-oxa  
pentil)-trans-1-propenil]-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-  
heptenoico.

RMN

3,3 - 3,7 ppm

Multiplete

7.05 ppm 2 Protones señal ancha

5.3 - 5.7 ppm 4 Protones señal ancha

4.05 ppm 1 Protón señal ancha

Acido-7-[2-3 $\alpha$ -hidroxi-3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-  
trans-1-propenil]-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

R<sub>f</sub> = 0,24 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido  
ácetico glacial 60 : 40 : 1)

Acido 7-[2-3 $\beta$ -hidroxi-3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-  
trans-1-propenil]-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

R<sub>f</sub> = 0,27 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido  
acetico glacial 60 : 40 : 1)

12 f) Acido 7-[2-3 $\alpha$ -hidroxi-3-(3,3,4,4-tetra-  
fluorociclobutil)etilo-trans-1-propenil]-5-oxociclo-  
pentil]-cis-5-heptenoico.

R<sub>f</sub> = 0,15 (ciclohexano/aceto de etilo/ácido-ácetico  
glacial 60 : 40 : 1)

Acido 7-[2-3 $\beta$ -hidroxi-3-(3,3,4,4-tetrafluoro-  
ciclobutil)-etilo-trans-1-propenil]-5-oxo-ciclopentil]-  
cis-5-heptenoico

R<sub>f</sub> = 0.29 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido  
ácetico glacial 60 : 40 : 1)

De manera análoga como descrito en los ejemplos precedentemente mencionados los siguientes ácidos han sido sintetizados:

13a) Acido 7- $\sqrt{2}$ -(3 $\beta$ -hidroxi-3-cicloheptil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

$R_f = 0,25$  (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1)

Acido 7- $\sqrt{2}$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-3-cicloheptil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

$R_f = 0,20$  (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1)

13b) Acido 7- $\sqrt{2}$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-3-isopropil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

$R_f = 0,21$  (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1)

Acido 7- $\sqrt{2}$ -(3 $\beta$ -hidroxi-3-isopropil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

$R_f = 0,26$  (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1)

13c) Acido- $\sqrt{2}$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-3-n-propil)-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

$R_f = 0,15$  (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1)

Acido 7- $\sqrt{2}$ -(3 $\beta$ -hidroxi-3-n-propil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico

$R_f = 0,21$  (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético  
glacial 60 : 40 : 1)

14 a) Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-cis-5-heptenoico de fórmula general I.

50 mg de ácido 7-[2-(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-cis-5-heptenoico fueron disueltos en 20 ml de metanol y en el transcurso de 1,5 horas se añadieron 3 veces 50 mg de  $\text{NaBH}_4$ . La solución de reacción fue ajustada a pH 7 con ácido acético glacial, el disolvente fue separado por destilación en vacío, el residuo en 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  fue acidificado a pH 1 con HCl 2 N, y fue extraído 3 veces con 150 ml de éter. Los extractos en éter reunidos fueron lavados con agua, secados y concentrados. Se obtuvieron 40 mg de ácido.

RMN 5,2 - 5,6 ppm, 4 protones, señal ancha.

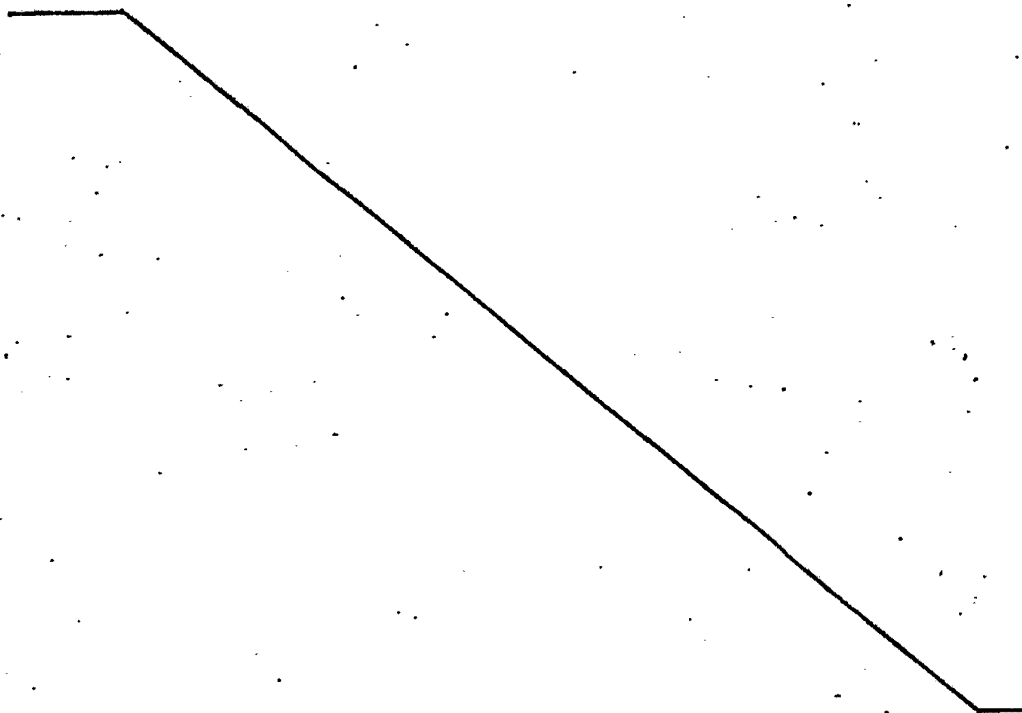
De manera análoga, a partir de los ácidos arriba descritos de la fórmula general I, tal como se obtuvieron con base a los Ejemplos experimentales 12b, 12c, 12d y 12e, se sintetizaron los siguientes ácidos carboxílicos de la fórmula general I.

14 b) Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-heptil-trans-1-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-cis-5-heptenoico.

14 c) Acido 7-[2-[3-hidroxi-3-(5-metilfuril)-trans-1-propenil]-5-hidroxi-ciclopentil]-cis-5-heptenoico.

14 d) Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-ciclohexil-trans-1-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-cis-5-heptenoico.

14 e) Acido 7-[2-[3-hidroxi-3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-trans-1-propenil]-5-hidroxi-ciclopentil]-cis-5-heptenoico.



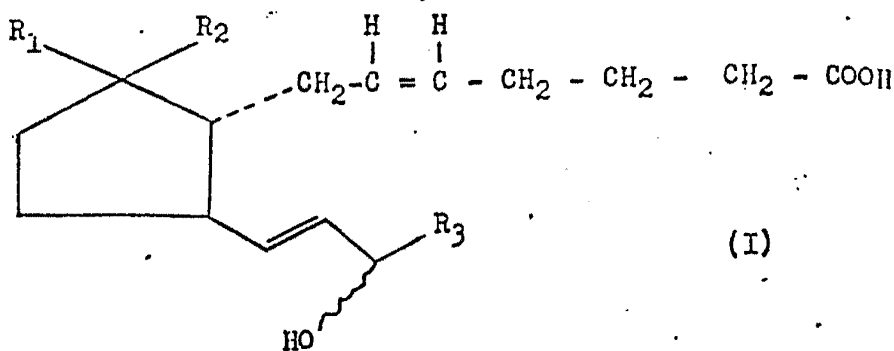
REIVINDICACIONES

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:

12.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza, de la fórmula general I

10

15

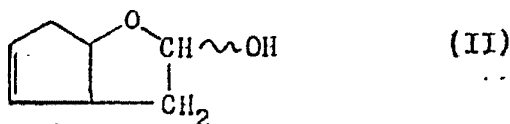


20

en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan conjuntamente oxígeno o en ca

da caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo  $R_1$  y  $R_2$  diferentes entre sí;  $R_3$  significa un radical alcoholo, saturado, de cadena recta o ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido con un radical O-alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono en el alcoholo, o un radical cicloalcoholo saturado con 3 a 7 miembros en el anillo o un radical arilo o furilo, que a su vez puede estar sustituido con uno o varios grupos alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, así como sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, caracterizado porque a) el lactol de la fórmula II

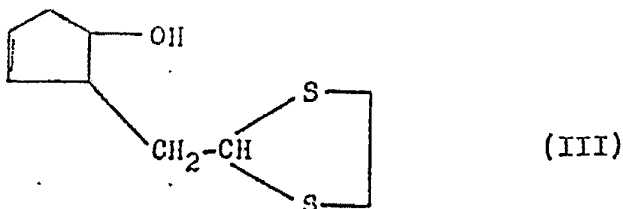
15



20

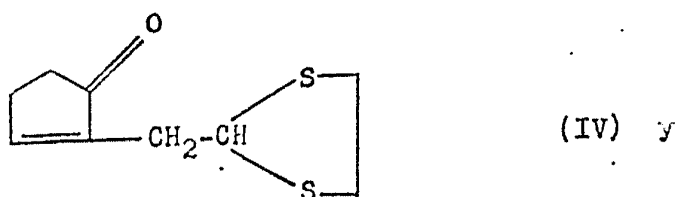
se hace reaccionar en presencia de un catalizador ácido y de etilentioglicol en un disolvente aprótico, a temperaturas entre 20 y 140°C en atmósfera inerte para formar el tiocetal de la fórmula III,

25

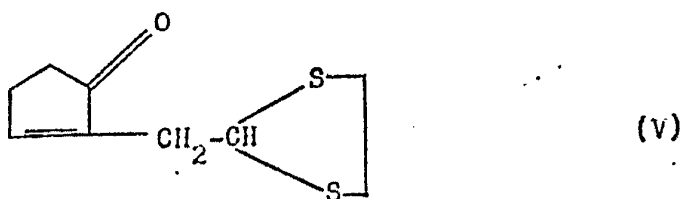


b) el tiocetal de la fórmula III se oxida en dimetil-sulfóxido con una carbodiimida, en presencia de un catalizador ácido, para formar la mezcla de las cetonas insaturadas isómeras de las fórmulas IV y V,

5



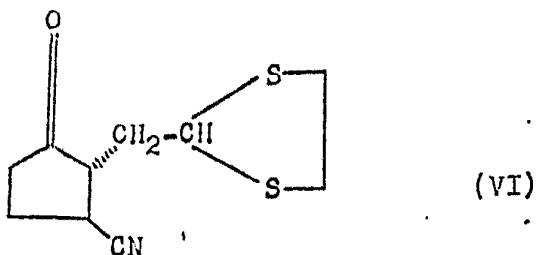
10



15

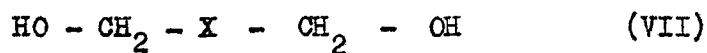
c) la mezcla de las cetonas IV y V se hace reaccionar con iones cianuro en condiciones alcalinas, siendo isomerizada la cetona IV para formar la cetona V y resultando al mismo tiempo la cianocetona de la fórmula VI,

20

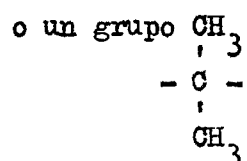


25

d) la cianocetona de la fórmula VI se calienta con un diol de la fórmula general VII

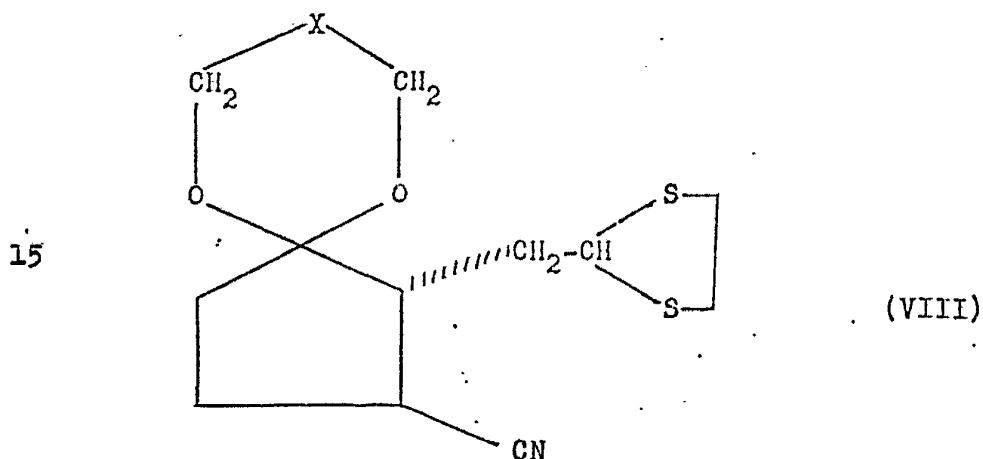


en donde X significa un enlace simple o un grupo  $-\text{CH}_2-$



en presencia de catalizadores ácidos en un disolvente aprótico, obteniéndose cianocetales de la fórmula general VIII

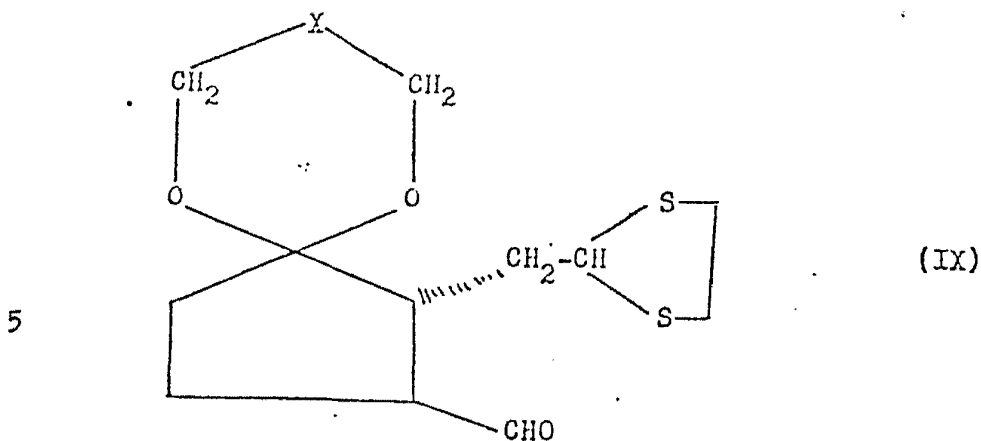
10



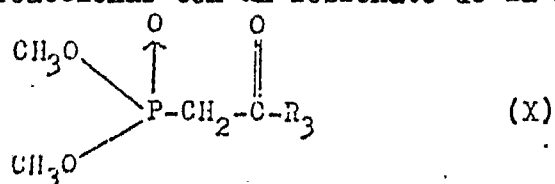
20

e) compuestos de la fórmula general VIII, en la que X tiene los significados antes citados, se reducen a temperaturas entre  $-40$  y  $+40^\circ\text{C}$  con 1 a 1,5 moles de un hidruro metálico complejo en disolventes absolutos apróticos, para formar compuestos de la fórmula general IX

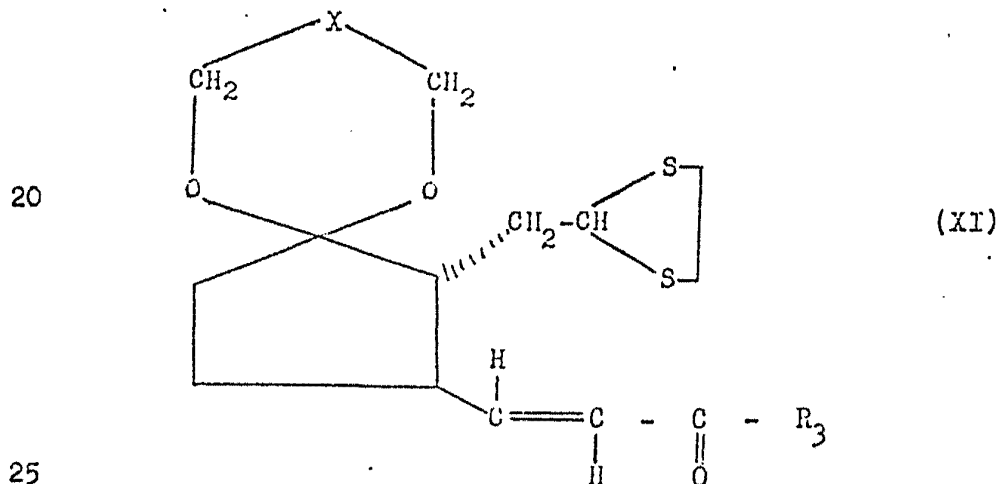
25



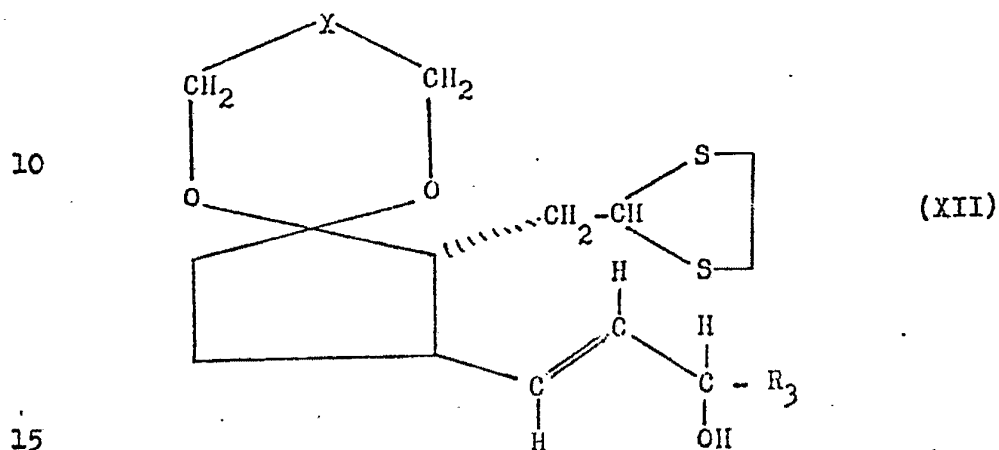
en donde X tiene los mismos significados que en la fórmula VII; f) los aldehidos de la fórmula general IX se hacen reaccionar con un fosfonato de la fórmula general X



en donde R<sub>3</sub> tiene los mismos significados que en la fórmula I, para formar las cetonas insaturadas de la fórmula general XI

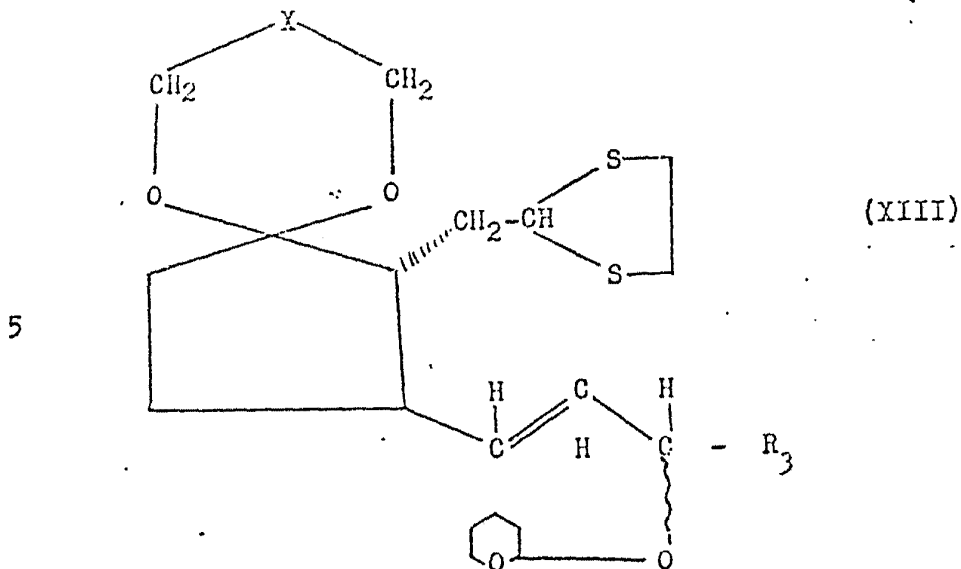


en donde X tiene los mismos significados que en la fórmula VII y R<sub>3</sub> tiene los mismos significados que en la fórmula I; g) las cetonas de la fórmula general XI se reducen con un hidruro metálico complejo, para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula general XII



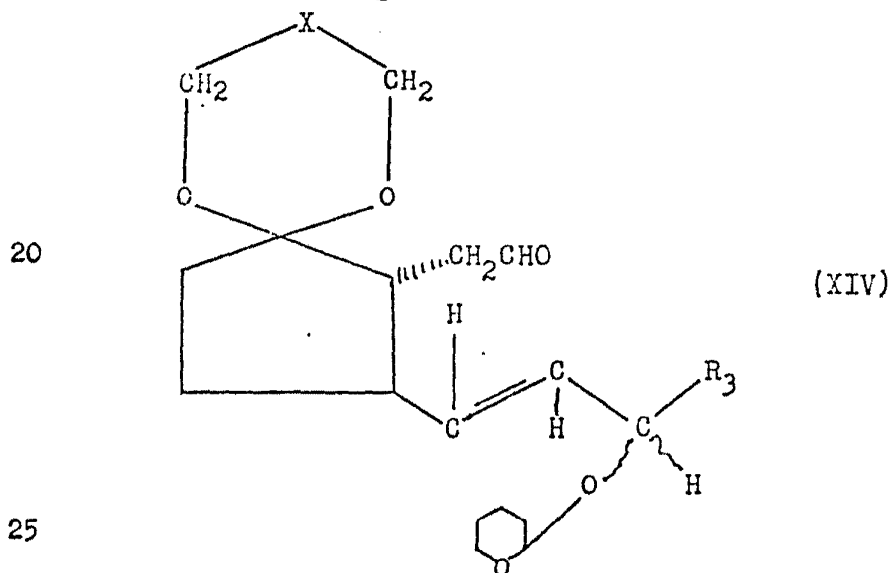
en donde X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en las fórmula VII o I; h) los alcoholes de la fórmula general XII, en forma de mezclas de epímeros o después de desdoblamiento de los epímeros mediante reacción por adición de 2,3-dihidropirano catalizada con un ácido, se transforman en los tetrahidropiraniléteres de la fórmula general XIII

25

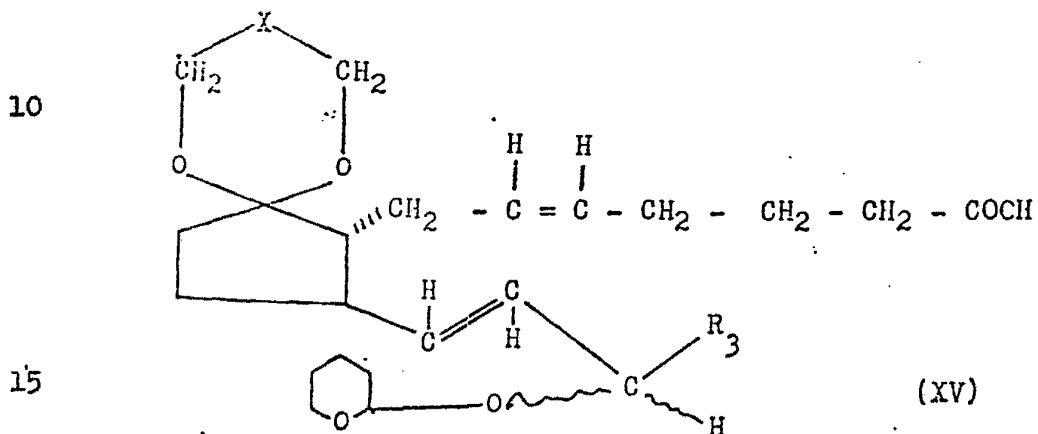


10 en la que X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en las fórmulas VII o I; i) los ésteres de la fórmula general XIII se obtienen por calentamiento con yoduro de metilo en acetona o en dimetilformamida en presencia de un agente fijador de ácidos, en los aldehídoésteres

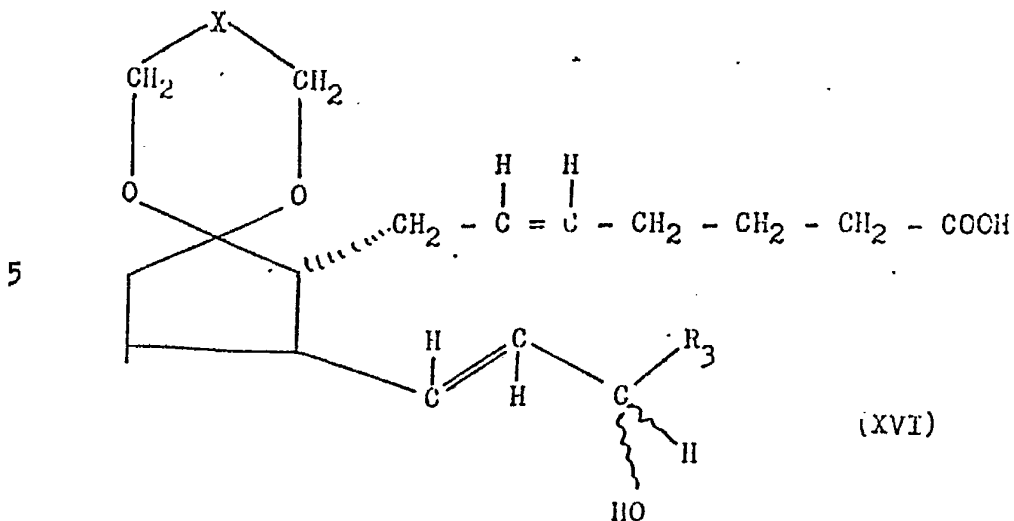
15 de la fórmula general XIV



en que X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en  
las fórmula VII o I, j) aldehídoésteres de la fórmula  
general XIV se hacen reaccionar de manera en sí cono-  
cida con la ilida de bromuro de 4-carboxibutiltrifenil  
fosfonio en una solución de hidruro de sodio en dime-  
5 tilsulfóxido para formar los ácidos de la fórmula gene-  
ral XV



en donde X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en  
las fórmulas VII o I, k) el grupo protector tetrahidro  
piraniléter se separa de manera en sí conocida por hi-  
drólisis ácida moderada, obteniéndose de este modo al-  
20 coholes de la fórmula general XVI



10 en que X y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en las fórmulas VII o I; y 1) se elimina la agrupación acetal en los alcoholes de la fórmula general XVI bien sea por hidrólisis moderada catalizada con un ácido o mediante transcetalización en presencia de un gran ex-

15 ceso de una cetona, y eventualmente los compuestos de la fórmula I así obtenidos, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan conjuntamente oxígeno, se reducen con un hidruro metálico complejo para formar compuestos de la fórmula I en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan hidrógeno o un grupo hidroxilo, y en caso deseado se transforman en las sales fisiológicamente compatibles.

20

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 JUL 1976

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

JAR.