



ESPAÑA

ES	1) NUMERO	A 1
	21) 437.058	
	22) FECHA DE PRESENTACION	
	26-4-75	

PATENTE DE INVENCION

P.- 60.366

HOE 74/F 160

30) PRIORIDADES:	32) FECHA	33) PAIS
31) NUMERO		
P 24 26 853.9	4-6-74	Rep.Fed.A1.

47) FECHA DE PUBLICIDAD	51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	

64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CI-CLOPENTANO"

71) SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

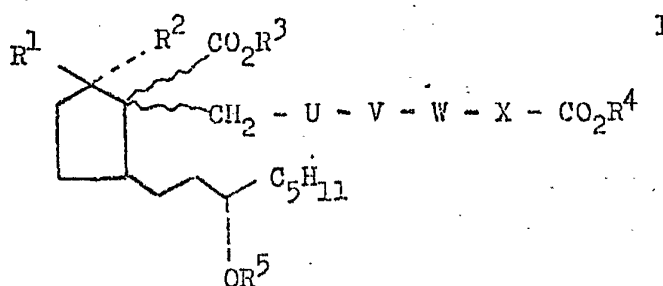
73) INVENTOR (ES)
Dr. Ulrich Lerch, Dr. Milos Babej, Dr. Wilhelm Bartschmann y Dr. Rudolf Kunstmann

75) TITULAR (ES)

74) REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

Las prostaglandinas son un grupo de sustancias naturales que eran aisladas a partir de diferentes tejidos animales. En mamíferos son responsables de un gran número de efectos farmacológicos, de los cuales en el presente caso se mencionarán sólo las influencias sobre las contracciones de la musculatura lisa y sobre la presión sanguínea. En lo que se refiere a otras propiedades farmacológicas, véanse entre otras citas bibliográficas, M. F. Cuthbert "The Prostaglandins", Pharmacological and Therapeutic Advances, William Heinemann Medical Books LTD, Londres 1973.

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ciclopentano, semejantes a las prostaglandinas naturales, de la fórmula general I



en la cual:

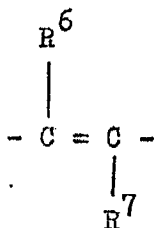
R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o hidroxilo, siendo diferentes R^1 y R^2 ;

R³ significa alcoholilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 R⁴ significa hidrógeno, alcoholilo de 1 a 10 átomos de carbono o un catión monovalente o polivalente fisiológicamente compatible;

5 R⁵ significa hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático o aralifático, saturado o insaturado, eventualmente ramificado, de hasta 20 átomos de carbono, en donde un grupo $-\text{CH}_2-$ puede estar reemplazado por oxígeno, azufre o un grupo carbonilo, un radical alcoholilo de 1 a 10
 10 5 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo ciano o un grupo alcóxicarbonilo de bajo peso molecular, un radical cicloalcoholilo de 5 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo $-\text{CH}_2-$ está reemplazado en posición 2 por un átomo de oxígeno o de azufre, un radical acilo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático
 15 de hasta 20 átomos de carbono o un grupo alcóxicarbonilo inferior;

U significa un grupo $(\text{CH}_2)_m$, significando m de 0 a 5, un grupo

20



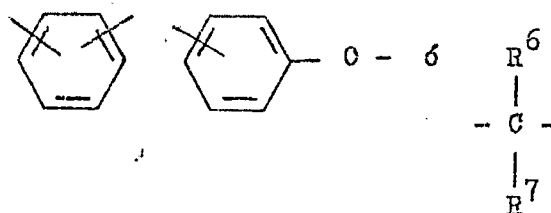
25

siendo R^6 y R^7 iguales o diferentes y significando hidrógeno o alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo

5
$$\begin{array}{c} R^6 \quad R^7 \\ | \quad | \\ - C = C - \end{array}$$
, en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohol de 1 a 5 átomos de carbono;

V significa un enlace simple, oxígeno o un radical de las fórmulas

10

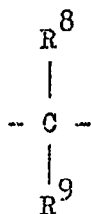


15

en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohol de 1 a 5 átomos de carbono;

W significa un enlace simple o un radical de la fórmula

20

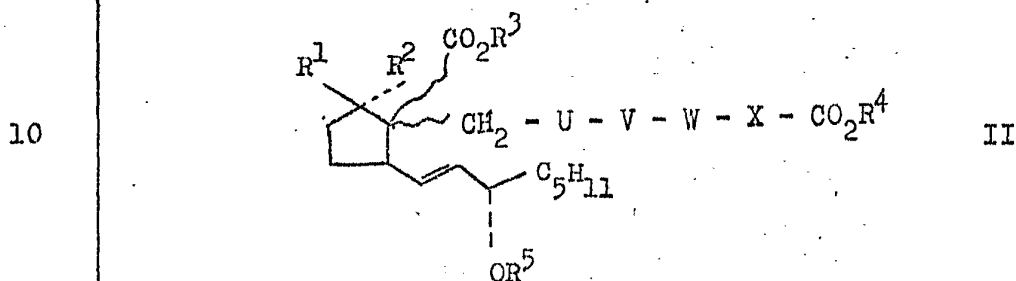


25

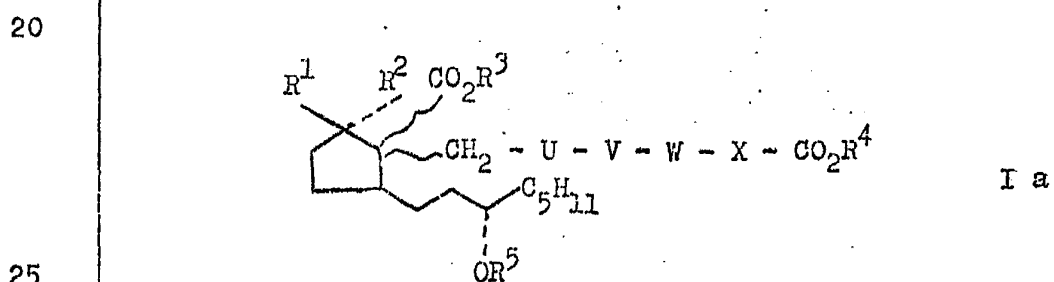
en donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohol de 1 a 5 átomos de carbono;

X significa un grupo $(CH_2)_n$, en donde n significa 0 a 5.

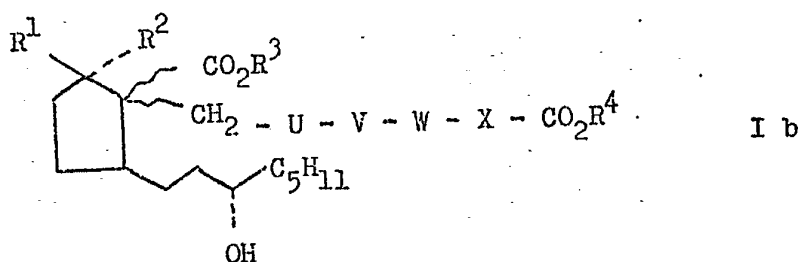
El procedimiento del invento está caracterizado porque se hace reaccionar por adición un mol de hidrógeno con compuestos de la fórmula general II



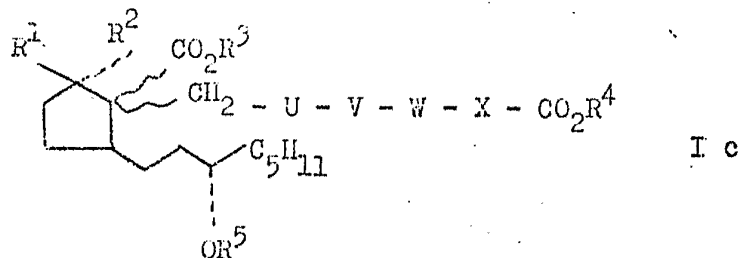
15 en donde R^1 hasta R^5 y U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, pero no contienen ningún enlace múltiple carbono-carbono alifático, con agentes reductores apropiados, para formar compuestos de la fórmula I a



en donde R^1 hasta R^5 y U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, pero no contienen ningún enlace múltiple carbono-carbono alifático; eventualmente se someten a solvólisis los compuestos obtenidos de la fórmula I a en presencia de un ácido, para formar compuestos de la fórmula I b

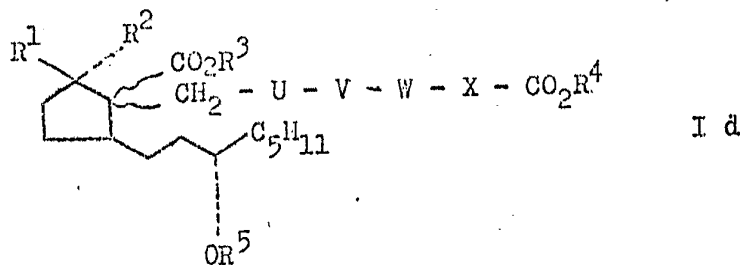


en donde R^1 , R^2 , R^3 , U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R^4 significa alcohol de 1 a 10 átomos de carbono; eventualmente se hacen reaccionar los compuestos obtenidos de la fórmula I b en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, con agentes de alcoholación o de acilación, o se hacen reaccionar por adición con compuestos con doble enlace carbono-carbono activado, resultando compuestos de la fórmula general I c



10 en donde R^3 , R^5 , U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno y R^4 significa alcohol de 1 a 10 átomos de carbono; eventualmente se reducen los compuestos de las fórmulas I b ó I c con un agente reductor apropiado para formar compuestos de la fórmula I d.

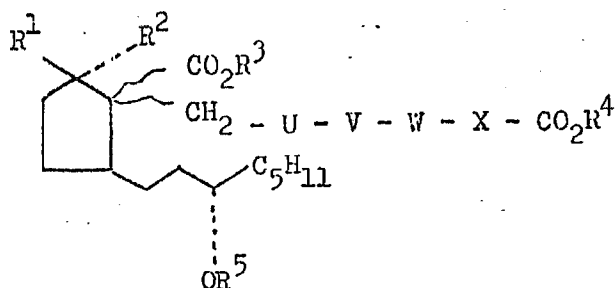
15



20

25 en donde R^3 , R^5 , U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, R^4 significa alcohol de 1 a 10 átomos de carbono, y R^1 y R^2 son diferentes y

significan en cada caso hidrógeno o hidroxilo; y eventualmente se saponifican parcialmente compuestos de la fórmula I d en un medio alcalino para formar compuestos de la fórmula I e



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I d, R^4 significa hidrógeno o un catión monovalente o polivalente, fisiológicamente compatible, y R^5 tiene el significado indicado con ocasión de la fórmula I, pero no significa acilo ni alcóxicarbonilo; y las sales así obtenidas se transforman eventualmente en los ácidos libres o en otras sales.

20 El sustituyente R^3 significa preferiblemente un grupo metilo o etilo. De los significados mencionados para el sustituyente R^4 se prefieren los de hidrógeno, alcohol $C_1 - C_5$, y en calidad de cationes se prefieren iones de metales alcalinos y de metales alcalino-térreos. Además

25 entran en consideración los cationes formados por bases or

gánicas tales como bencilamina, morfolina, piperidina o también ésteres de ácidos aminocarboxílicos, tales como éster dietílico de ácido glutámico.

De los significados mencionados para R^5 se prefieren los de hidrógeno, radicales alcohol no ramificados de 1 a 8 átomos de carbono y radicales hidrocarbonados aralifáticos de hasta 8 átomos de carbono, en los cuales un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado por un átomo de O o de S o por un grupo CO, radicales hidrocarbonados $C_1 - C_5$ alifáticos no ramificados con uno o varios dobles enlaces o un enlace triple, radicales alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, que están sustituidos con un grupo ciano o un grupo alcoxicarbonilo $C_2 - C_4$, radicales cicloalcohol de 5 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo $-CH_2-$ en posición 2 está reemplazado por un átomo de O ó de S, radicales acilo alifáticos, aromáticos y aralifáticos de hasta 8 átomos de carbono así como grupos alcoxicarbonilo de 2 a 4 átomos de carbono.

Se prefieren especialmente hidrógeno y el radical tetrahidropiraniilo.

Como radicales apropiados para R^5 se mencionarán además, especialmente: los grupos metilo, etilo, propilo, butilo pentilo, octilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, tiometoximetilo, 1-metoxietilo, acetoniilo, 3-oxobutilo, fenacilo, cianometilo, cianoetilo, 2-cianopropilo,

etoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, acetilo, octanoilo, succinoilo, 2-carboxibenzoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.

5 U significa preferiblemente una cadena polimetileno con hasta 3 grupos CH_2 . De los restantes radicales mencionados para U se prefieren aquellos en los que R^6 ó R^7 significan un radical alcoholilo de hasta 3 átomos de carbono. Los miembros X, W y V forman conjuntamente de modo preferible una cadena eventualmente ramificada con hasta 10 miembros. Caso de que V represente un radical fenileno o fenoxi, los radicales U y W pueden estar uno con relación al otro en posición orto, meta o para.

15 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento pueden ser, en el caso en que R^1 y $\text{R}^2 = \text{O}$, estereoisómeros con respecto a las posiciones 8 y 12, y en el caso en que R^1 y $\text{R}^2 = \text{H}$ u OH , estereoisómeros con respecto a las posiciones 8, 9 y 12. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden pasar a utilizarse en forma de sus mezclas de isómeros, o pueden enriquecerse uno o varios isómeros o pueden aislarse en forma pura, con ayuda de procedimientos de separación usuales tales como cromatografía en capa delgada o cromatografía en columna.

25 La reducción de un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula I a puede efectuarse de acuerdo con métodos como son conocidos de por sí para

la reacción por adición de hidrógeno con dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo por hidrogenación catalítica, reducción química o reducción microbiológica.

5 Para la hidrogenación catalítica son apropiados metales tales como cobalto, iridio, rodio, preferiblemente níquel, paladio y platino en forma finamente dividida, eventualmente sobre soportes tales como sulfato de calcio, de estroncio o de bario, carbonato de calcio, estroncio o bario, óxido de aluminio, kieselgur o carbón activo. Ade-
10 más, son apropiados para la hidrogenación catalítica cata-
lizadores tales como boruro de níquel, cromito de níquel o cobre, óxido de rutenio o complejos metálicos solubles
tales como cloruro de tris-(trifenilfosfin)-rodio o diclo-
15 ruro de tris-(trifenilfosfin)-rutenio. Para la hidrogena-
ción son apropiadas también sales metálicas tales como clo-
ruro de níquel o cloruro de cobalto juntamente con hidru-
ros complejos tales como NaBH_4 o hidruro de litio-tris-ter-
-butoxialuminio, tal como se describe, por ejemplo, en Tetr.
Lett. 1968, 6313.

20 Para la hidrogenación catalítica, dependiendo de la actividad del catalizador, pueden utilizarse temperatu-
ras de 0 a 150°C, preferiblemente de 20 a 60°C y presiones de hidrógeno de 1 a 100 atmósferas, preferiblemente la pre-
sión normal.

25 En calidad de disolventes son apropiados los que

no son reducidos en las condiciones elegidas, por ejemplo hidrocarburos tales como benceno, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y ter.-butanol, ésteres tales como acetato de etilo, ácidos carboxílicos tales como ácido acético glacial, disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona o hexametiltriámina de ácido fosfórico.

En el caso de la hidrogenación catalítica de compuestos en los cuales R^5 significa tetrahidropirranilo o 1-alcoxialcoholo, en disolventes próticos tales como etanol se separa este radical en presencia de cantidades catalíticas de un ácido, y se le reemplaza por hidrógeno. Como agente reductor químico entra en consideración, por ejemplo diimina (véase J. org. Che. 30, 3985 (1965)).

Se somete a tratamiento del modo usual y se purifican los productos eventualmente por cromatografía. La preparación de los compuestos de partida de la fórmula II pueden efectuarse de acuerdo con la solicitud de patente española número 427.198.

De acuerdo con el procedimiento del invento un compuesto de la fórmula general I b se obtiene solvolizando cuidadosamente un compuesto de la fórmula I a en un disolvente apropiado, por ejemplo en un alcohol absoluto de bajo peso molecular, preferiblemente metanol o etanol, con

un catalizador ácido tal como, por ejemplo, un ácido mono-básico o polibásico orgánico o inorgánico o un intercambia-
dor de iones ácido a temperaturas entre 0 y 60°C.

5 Los ésteres o éteres de la fórmula I c son pre-
parados de acuerdo con el invento de manera en sí conocida
por acilación o alcoholación de los alcoholes libres de la
fórmula I b, ó por reacción por adición de los mismos con
compuestos que tienen dobles enlaces activados. Agentes
de acilación apropiados son, por ejemplo, anhídridos de áci-
10 dos orgánicos tales como anhídrido de ácido acético o clo-
ruros de ácidos orgánicos, tales como cloruro de benzoilo
o éster etílico de ácido clorofórmico en presencia de una
base terciaria tal como piridina o trietilamina. Eteres
de la fórmula general I c son obtenidos de manera en sí co-
15 nocida por reacción del alcohol de la fórmula I b con un
agente de alcoholación adecuado tal como yoduro de metilo,
éster etílico de ácido bromoacético, cloroacetnitrilo o
cloroacetona, *W*-bromoacetofenona, bromuro de alilo o bro-
muro de propargilo en un disolvente aprótico en presencia
20 de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio.

Eteres de la fórmula general I c pueden obtener-
se además de manera en sí conocida, por reacción por adi-
ción de un alcohol de la fórmula I b con un compuesto que
tiene dobles enlaces activados, tal como por ejemplo vinil-
25 éteres cíclicos o de cadena abierta, tales como dihidropi-

rano o etilviniléteres o viniltioésteres en presencia de un catalizador ácido tal como, por ejemplo, ácido para-toluenosulfónico, eterato de trifluoruro de boro o un intercambiador de iones o en presencia de cetonas α, β -insaturadas o derivados de ácido tales como metilvinilcetona, éster metílico de ácido acrílico o acrilonitrilo en presencia de un catalizador básico tal como, por ejemplo, ter-butolato de potasio, metilato de sodio o un intercambiador de iones básico.

Los compuestos de la fórmula I d son preparados de manera en sí conocida por reducción de un compuesto de la fórmula I b ó I c con un hidruro metálico complejo, convenientemente un boranato de un metal, preferiblemente un boranato de un metal alcalino, tal como por ejemplo borohidruro de sodio o con borohidruro de zinc en solución etérea o alcohólica, preferiblemente en solución alcohólica absoluta. En este caso, puede trabajarse a temperaturas entre -10 y $+ 60^{\circ}\text{C}$; en general, se ha acreditado el margen de temperaturas entre 0 y 10°C .

Sorprendentemente, a partir de los ésteres de la fórmula I d pueden obtenerse semiésteres de la fórmula I e, si se saponifica un éster de la fórmula I d en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, eventualmente en presencia de agua, con una base, tal como, por ejemplo,

hidróxido de sodio, potasio o litio o carbonato de sodio. En este caso se transforma en la correspondiente sal sólo el grupo éster con el radical R^4 de la fórmula I d. Esta sal puede ser transformada de acuerdo con un procedimiento usual en el ácido correspondiente o en otra sal.

De acuerdo con el procedimiento según el invento, aparte de los compuestos mencionados en los ejemplos, pueden prepararse también los siguientes compuestos:

10 Ester metílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-isobutiloxicarbonil-3'-metil-hexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

Ester butílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-metoxicarbonilhexil)-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ "-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-1"-octil- $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico;

15 Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-oxa-trans-2'-hexenil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

20 Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1- $\sqrt{3}$ "-(4"-etoxicarbonilfenil)propil- $\sqrt{7}$ -2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(1'''-etoxietoxi)-1'''-octil- $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-carboxi-2'-metil-trans-2'-hexenil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

25 Ester etílico de ácido (5RS, 3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-metoximetoxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

carboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-octiloxicarbonil-4'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-propioniloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

5 Ester metílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-metoxicarbonil-5',5'-dimetilhexil)-2-oxo-5-(3"-benzoiloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS,3''SR)-1- $\sqrt{3}$ '-(2"-etoxicarbonilfenoxi)-propil $\sqrt{7}$ -2-oxo-5-(3''-hidroxi-1''-octil)-ciclopentancarboxílico;

10 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6-etoxicarbonil-2-cis-hexenil)-2-oxo-5-(3"-benciloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

15 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonildecil)-2-oxo-5-(3"-etoxicarbonilmetoxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-oxo-5-(3"-aliloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

20 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-propargiloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-oxahexil)-2-oxo-5-(3"-metoxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;

25 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(4'-etoxicarbonilbencil)-

- 2-oxo-5-(3"-carboxietilcarboniloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
- 5 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-hidroxi-5-(3"-heptadecanilcarboniloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
- Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6-etoxicarbonilnonil)-2-oxo-5-(3"-cianoetoxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
- 10 Ester etílico de ácido (5RS,3'''SR)-1-2"-(etoxicarbonil etil)-bencil]-2-oxo-5-3'''-(3'''-oxobutoxi)-1'''-octil]-ciclopentancarboxílico;
- Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(7'-metoxicarbonilheptil)-2-hidroxi-5-3"-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-1"-octil]-ciclopentancarboxílico;
- 15 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(5'-etoxicarbonilhexil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
- Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-carboxi-5'-oxa-cis-2'-hexenil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
- 20 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-oxo-5-(3"-propiloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
- Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-oxo-5-(3"-octiloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
- Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-oxo-5-(3"-fenaciloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
- 25 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-

-2-oxo-5-(3"-cianometoxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico;
Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-
-2-oxo-5-(3"-tiometoxi-metoxi-1"-octil)-ciclopentancarboxí-
lico;
5 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-
-2-oxo-5-(3"-etoxicarboniloxi-1"-octil)-ciclopentancarboxí-
lico.

Sorprendentemente, los compuestos de la fórmula
I, que, tal como se comprobó al comienzo, son muy afines
10 estructuralmente a las prostaglandinas naturales, tienen un
intenso efecto antagonista de las prostaglandinas. Por
ejemplo, si al íleon o útero aislado de cobayas se añade
una solución en agua de los compuestos de acuerdo con el in-
vento y a esta solución se agrega, por ejemplo, prostaglandi-
15 na E₂ o F₂α en concentraciones que normalmente excitan al
íleon aislado o al útero aislado a intensas contracciones,
entonces, dependiendo de las concentraciones utilizadas,
puede comprobarse sólo un efecto espasmógeno debilitado o
ningún efecto espasmógeno de las prostaglandinas E₂ y F₂α.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento, a causa
de su efecto antagonista frente a las prostaglandinas natu-
rales, pueden ser utilizados como medicamentos.

Especialmente es muy deseable la inhibición o re-
presión de una o varias de las muchas propiedades farmacoló-
25 gicas de las prostaglandinas, - por ejemplo, el efecto es-

pasmógeno sobre determinados músculos lisos-.

5 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser administrados en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o también en forma de so-
luciones en disolventes orgánicos farmacológicamente ino-
cuos, tales como, por ejemplo, alcoholes monovalentes o po-
livalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, también en
presencia de vehículos polímeros farmacológicamente inocuos
tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona. Como prepa-
10 rados, además de las soluciones para infusión o inyección
galénicas usuales pueden entrar en consideración también
tabletas. Se prefieren además preparados administrables
por vía local, tales como cremas, emulsiones, supositorios
o aerosoles.

15 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden pasar a administración por sí solos o conjuntamente con otras sustancias activas farmacológicas, tales como, por ejemplo, inhibidores de prostaglandinsintetasa tales como la sal sódica del ácido acetilsalicílico.

20 Para la administración por vía enteral y parenteral la dosis diaria es de 5 mg hasta 500 mg, preferiblemente de 5 a 10 mg, y la dosis unitaria es de 5 mg a 50 mg de los compuestos de acuerdo con el invento.

25 Además de ello, los compuestos antes descritos constituyen valiosos productos intermedios en la síntesis

de nuevas prostaglandinas.

Ejemplo 1:

5 Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-
-etilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropirani-
loxi)-1"-oc-
til $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

10 450 mg de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-
-(6'-etoxicarbonil-4-ethylhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidro-
pirani-
loxi)-trans-1"-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico en 7
ml de tetrahidrofurananhidro son hidrogenados en condicio-
nes normales con, 150 mg de negro de platino, hasta que es-
tá terminada la absorción de hidrógeno. El catalizador y
15 el disolvente son eliminados y el residuo es cromatografía-
do sobre 20 g de gel de sílice con ciclohexano/acetato de
etilo 9:1.

$R_F = 0,26$ (en ciclohexano/acetato de etilo 85:15).

20 Ejemplo 2:

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-
-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarbo-
xílico.

25

5 a) 2,4 g de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropiraniloxi)-1"-octil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico y 150 mg de ácido para-toluenosulfónico son agitados bajo argón a 40°C en 160 ml de etanol absoluto. Después de 4 a 5 horas está terminada la reacción. La solución de reacción es llevada a pH 7 - 8 con trietilamina, el disolvente es eliminado en vacío, el residuo es recogido en éter, lavado con agua y secado.

10 Por cromatografía sobre 130 g de gel de sílice con 2,1 litros de ciclohexano/acetato de etilo 8 : 2 se obtienen 108 fracciones. El producto (1,4 g) es aislado en vacío mediante concentración por evaporación de las fracciones 52-99.

15 $R_F = 0,29$ (en ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1).

En el RMN falta la señal característica de la agrupación tetrahidropiraniléter a aproximadamente 4,65 ppm.

20 b) Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico.

25 Se hidrogenan 650 mg de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropiraniloxi)-trans-1"-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentan

5 carboxílico en presencia de 20 mg de ácido para-toluenosulfónico en 10 ml de etanol con 150 mg de paladio al 10% sobre carbón. La hidrogenación está terminada después de 30 a 40 horas. Después de la separación del catalizador, el disolvente es evaporado en vacío y el residuo oleoso es cromatografiado sobre gel de sílice, igual que en el Ejemplo 2a).

10 Ejemplo 3:

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ "-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-1"-octil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico

15 A 538 mg (1 milimol) de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-1"-octil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico en 15 ml de etanol absoluto se añaden en porciones 115 mg (3 milimoles) de borohidruro de sodio.

20 Se agita bajo argón durante 2 horas, se lleva a pH 7 a 0°C con ácido acético glacial y el disolvente se elimina en vacío a una temperatura del baño de 20°C. El residuo es repartido entre éter y agua, la fase orgánica es secada con MgSO₄ y concentrada por evaporación. El aceite re-
25 manente fue cromatografiado sobre 15 g de gel de sílice con

ciclohexano/acetato de etilo 85:15.

$R_F = 0,39$ (en ciclohexano/acetato de etilo 7 : 3).

Los espectros de RMN de los dos isómeros son casi idénticos:

- 5 4,63 ppm (singulete ancho)
 3,2 - 4,3 ppm (cuadruplete, superpuesto con un
 multiplete).

Ejemplo 4:

10

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-carboxi-3'-metilhexil)-2-hidroxi-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico.

15

a) 450 mg de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-carboxi-3'-metilhexil)-2-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ "-(2''''-tetrahidropirani-oxi)-1"-octil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico en 10 ml de etanol y 4 ml de ácido oxálico acuoso al 2% son calentados a 70°C bajo argón durante 90 minutos. La solución de reacción es concentrada a presión reducida y el residuo es repartido entre éter y solución saturada de sal común. La fase orgánica, tras el secado, es concentrada por evaporación en vacío y el aceite obtenido es cromatografiado sobre 40 g de SiO₂ con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 50:50:1.

25

$R_F = 0,24$ (en ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

RMN : 4,9 ppm (3 protones hidroxilo, singulete ancho),
3,8 - 4,3 ppm (4H, multiplete).

5

b) 300 mg de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metilhexil)-2-hidroxil-5-(3"-hidroxil-1"-octil)-ciclopentancarboxílico, 5 ml de NaOH 0,6 N y 7 ml de metanol son agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas bajo argón. Después de concentrar en vacío se mezcla con solución saturada de sal común y se lleva a pH 1-2- con HCl 2 N. El producto es recogido en éter y purificado tal como se describe en 4a).

10

15

Ejemplo 5:

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-etilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxil-1"-octil)-ciclopentancarboxílico

20

Preparación análogamente al Ejemplo 2a) a partir de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-etilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2''-tetrahidropiranioloxi)-1"-octil- $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

25

(Ejemplo 1).

$R_F = 0,35$ (en ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético
glacial 60:40:1)

RMN : 4,18 ppm (cuadruplete 4H)

3,60 ppm (multiplete ancho, 1H).

5

Ejemplo 6:

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-
-etilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarbo-
xílico.

10

Preparado análogamente al Ejemplo 2a), a partir
de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-
3'-etilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-1"-
-octil)-ciclopentancarboxílico.

15

$R_F = 0,14$ (en $CHCl_3$)

RMN : 3,95 - 4,2 ppm (cuadruplete, 4H)

3,4 - 3,8 ppm (multiplete ancho, 1H).

20

Ejemplo 7:

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-
-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancar-
boxílico.

25

Preparación análogamente al Ejemplo 2a), a partir de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-1"-octil]-ciclopentancarboxílico.

5 $R_F = 0,25$ (en cloroformo/acetato de etilo 9:1)
RMN : 0,7 - 1,1 ppm (multiplete, 6H)
3,6 ppm (multiplete, 1H)
4,15 (cuadruplete, 4H).

10 Ejemplo 8:

Ester etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-2'-metilhexil)-2-oxo-5-(3"-hidroxi-1"-octil)-ciclopentancarboxílico.

15

Preparación análogamente al Ejemplo 2a), a partir de éster etílico de ácido (5RS,3"SR)-1-(6'-etoxicarbonil-2'-metilhexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ "-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-1"-octil]-ciclopentancarboxílico.

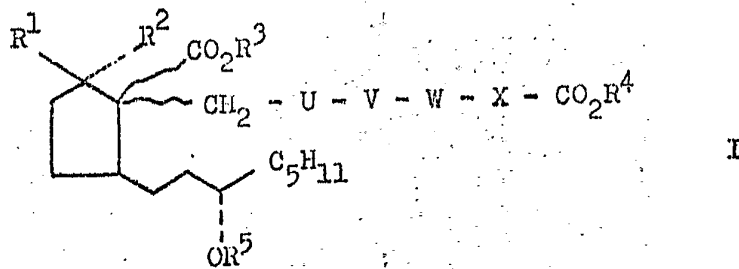
20 $R_F = 0,38$ (en ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1)
RMN : 3,9 - 4,2 (cuadruplete, 4H)
3,4 - 3,8 (multiplete, 1H).

25

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

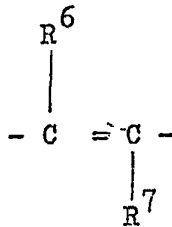
10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ciclopentano de la fórmula general I



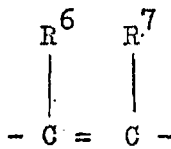
20 en la cual R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o hidroxilo, siendo R^1 y R^2 diferentes; R^3 significa alcoholilo de 1 a 5 átomos de carbono; R^4 significa hidrógeno, alcoholilo de 1 a 10 átomos de carbono o un catión monovalente o polivalente fisiológicamente compatible; R^5 significa hidrógeno, un radical hidrocarbonado ali-

25 fático o aralifático, saturado o insaturado, eventualmente

ramificado, de hasta 20 átomos de carbono, en donde un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado por oxígeno, azufre o un grupo carbonilo, un radical alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo ciano o alcoxicarbonilo de bajo peso molecular, un radical cicloalcoholo de 5 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo $-CH_2-$ está reemplazado en posición 2 por un átomo de oxígeno o de azufre, un radical acilo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático de hasta 20 átomos de carbono o un grupo alcoxicarbonilo inferior; U significa un grupo $(CH_2)_m$, significando m de 0 a 5, un grupo

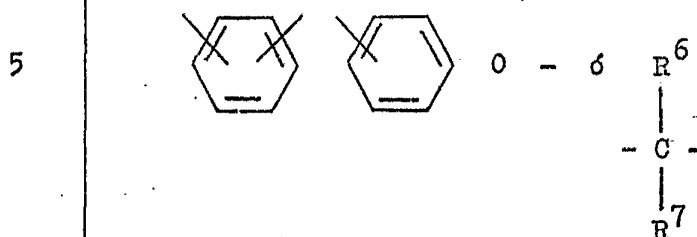


siendo R^6 y R^7 iguales o diferentes, y significando hidrógeno o alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo

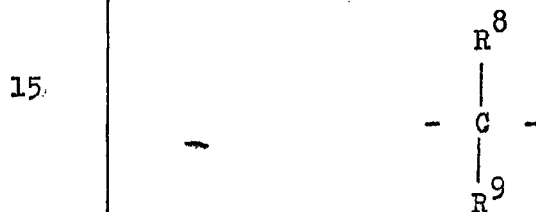


en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan hi-

drógeno o alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono; V significa un enlace simple, oxígeno o un radical de las fórmulas

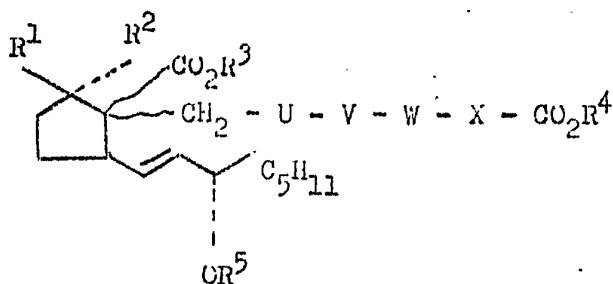


10 en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono; W significa un enlace simple o un radical de la fórmula



20 en donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono; y X significa un grupo $(CH_2)_n$, en donde n significa de 0 a 5; caracterizado porque se hace reaccionar por adición un mol de hidrógeno con compuestos de la fórmula general II

25

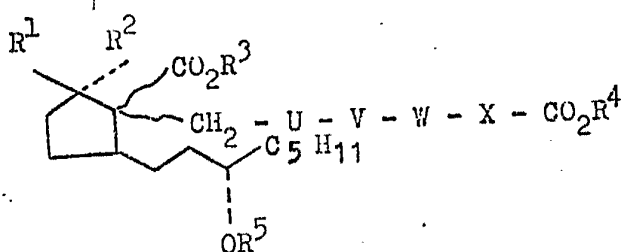


II

5

en donde R^1 hasta R^5 y U, V, W y X tienen los significados
 indicados con ocasión en la fórmula I, pero no contienen
 ningún enlace múltiple carbono-carbono alifático, con agen-
 tes reductores apropiados, para formar compuestos de la fór-
 mula I a

10



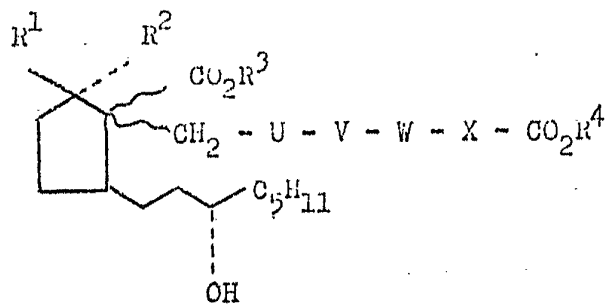
I a

15

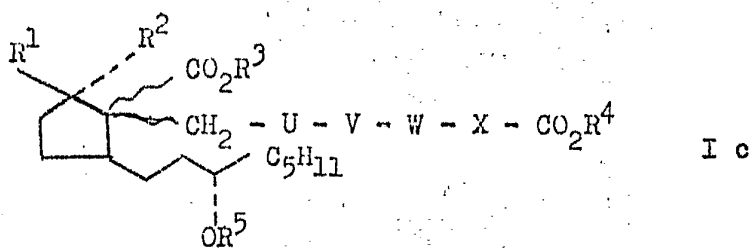
en donde R^1 hasta R^5 y U, V, W y X tienen los significados
 indicados con ocasión de la fórmula I, pero no contienen
 ningún enlace múltiple carbono-carbono alifático; eventual-
 mente se someten a solvólisis los compuestos obtenidos de
 la fórmula I a en presencia de un ácido, para formar com-
 puestos de la fórmula I b

20

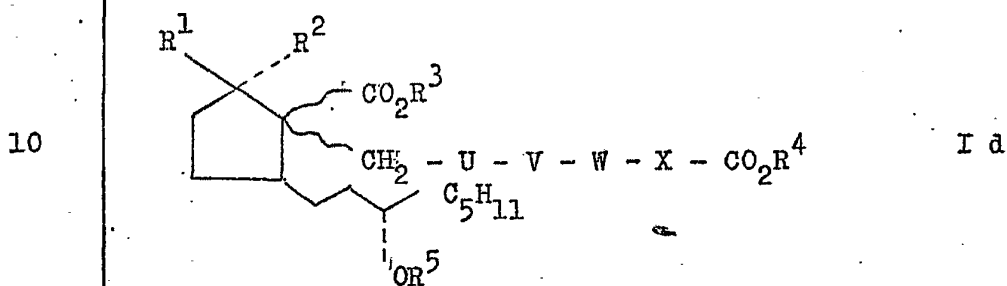
25



10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , U, V, W y X tienen los significados
 indicados con ocasión de la fórmula I y R^4 significa alco-
 hilo de 1 a 10 átomos de carbono; eventualmente se hacen
 reaccionar los compuestos obtenidos de la fórmula I b en
 donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, con agen-
 15 tes de alcoholación o de acilación, o se hacen reaccionar
 por adición con compuestos con doble enlace carbono-carbo-
 no activado, resultando compuestos de la fórmula general
 I c



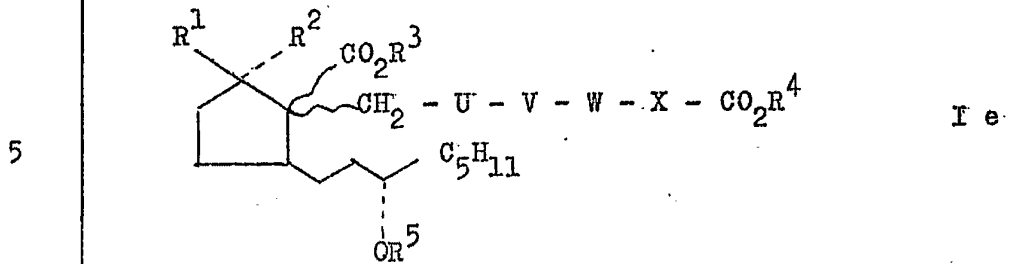
en donde R^3 , R^5 , U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno y R^4 significa alcohol de 1 a 10 átomos de carbono; eventualmente se reducen los compuestos de las fórmulas I b ó I c con un agente reductor apropiado para formar compuestos de la fórmula I d



15 en donde R^3 , R^5 , U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, R^4 significa alcohol de 1 a 10 átomos de carbono, y R^1 y R^2 son diferentes entre sí y significan en cada caso hidrógeno o hidroxilo; y eventualmente se saponifican parcialmente compuestos de la fórmula

20 I d en un medio alcalino para formar compuestos de la fórmula I e

25



10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , U, V, W y X tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I d, R^4 significa hidrógeno o un catión monovalente o polivalente fisiológicamente compatible y R^5 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I, pero no significa acilo ni

15 alcóxicarbonilo; y las sales así obtenidas se transforman eventualmente en los ácidos libres o en otras sales.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ciclopentano.

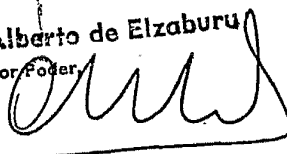
20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. DIC. 1975

B.A.

Alberto de Elzaburu
For Forer


5

10

15

20

25

MPB.-