

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	445592	(12) A1
(13)	(14)		
(15)	(16) FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

(30) "INDUSTRIAL" (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 25 08 995.6	1 de marzo de 1.975	ALEMANIA

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(5) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(6) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	

(7) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANICO

(8) SOLICITANTE

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG, entidad alemana

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

61 Darmstadt, República Federal Alemana.

(9) INVENTORES

Dr. Manfred Baumgarth; Dr. Diter Orth; Dr. Hans-Eckart Radunz;
Dr. Josef Krämer; Dr. Hans-Jochen Schliep; Dr. Jürgen Harting

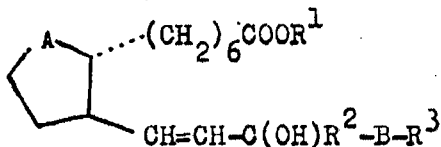
(10) INVENTOR REPRESENTANTE

(11) ABOGADO

D. JAIME GOMEZ-ACEDO Y NODET

**POOR
QUALITY**

La invención se refiere a nuevos derivados del ácido prostánico de fórmula general I



5 donde A significa -CO- o -CHOH-, B significa -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂O-, R¹ significa H o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R² significa H, metilo o etilo, y R³ significa fenilo, o fenilo sustituido una a tres veces por F, Cl, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, y sus sales metálicas y amónicas fisiológicamente compatibles.

10 El objeto de la presente invención es la creación de nuevos medicamentos. Este cometido se solucionó mediante el hallazgo de los nuevos compuestos de fórmula I, que debido a sus propiedades se pueden emplear para la obtención de nuevos medicamentos.

15 Se ha descubierto que los derivados del ácido prostánico de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan, por ejemplo, efectos reductores de la presión sanguínea, que se demuestran, por ejemplo, en el gato narcotizado con cloralosa en infusión continua. En este
20 ensayo se registra quimográficamente la presión sanguínea arterial. Las sustancias de ensayo se infunden durante un período de 10 minutos en solución acuosa de propilenglicol.

25 Además, en los derivados de ácido prostánico de fórmula I se presentan propiedades vasodilatadoras, antiflogísticas, diuréticas, espasmolíticas de los bronquios, inhibidoras de la secreción de jugos gástricos, de la agregación de los trombocitos, de la disociación de lípidos y de la li-

beración de noradrenalina, así como propiedades desinflamatorias de la pituitaria, que, asimismo, se pueden determinar según los métodos para ello usuales. Los derivados de ácido prostánico de fórmula I pueden influenciar también la función del corpus luteum, del transporte ovular a través de la trompa uterina, la nidación y la fertilidad.

La inhibición de la secreción total del ácido gástrico se determinó según GHOSH y SCHILD, Brit. J. Pharmacol. 13, 54 - 61 (1958) en ratas narcotizadas mediante perfusión continua del estómago con NaOH 0,004-normal y registro del pH del líquido saliente por el pilorico.

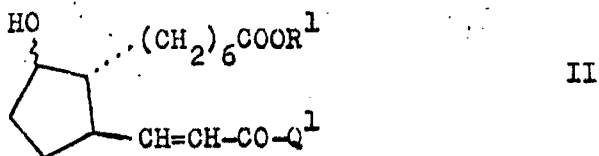
Los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I, en los cuales A, B, R¹, R² y R³ tienen los significados arriba indicados.

Los compuestos de fórmula I contienen como mínimo dos átomos de carbono asimétricos en el pentaanillo. Cuando A significa -CHOH-, entonces existen en el anillo tres centros de asimetría. Un centro de asimetría ulterior es formado por el átomo de carbono que lleva el grupo OH, que se encuentra en la cadena lateral insaturada. Los compuestos de fórmula I se pueden presentar, por lo tanto, en un gran número de formas estereoisómeras; por lo general, se presentan como mezclas racémicas.

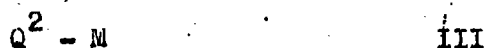
Objeto de la invención son, además de los distintos racematos y mezclas racémicas, también los isómeros ópticamente activos de fórmula I.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula I, así como de sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



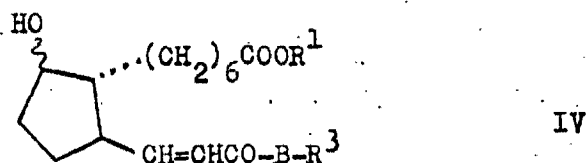
donde Q^1 significa $-B-R^3$ o R^2 , y B , R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados arriba indicados y la línea ondulada (\sim) significa que el grupo OH puede encontrarse en posición α o β , o sus sales de metal alcalino, se hacen reaccionar con un

10 compuesto de fórmula general III



donde Q^2 significa metilo o etilo (en caso de $Q^1 = -B-R^3$) o $-B-R^3$ (en caso $Q^1 = R^2$), M significa Li, MgCl, MgBr o MgI, y B , R^2 y R^3 tienen los significados arriba indicados, o

15 porque un compuesto de fórmula general IV



donde B , R^1 y R^3 tienen los significados arriba indicados, o una de sus sales de metal alcalino, se hace reaccionar con un agente reductor, o porque en un compuesto que, por lo demás, corresponde a la fórmula general I, en la que, sin embargo, los grupos $COOR^1$ y/o hidróxi y/o carbonilo existentes están presentes en forma funcionalmente modificada, los grupos $COOR^1$ y/o hidróxi y/o carbonilo se liberan mediante

20

reacción con un medio solvolizante, y/o porque, en caso da-
do, un compuesto de fórmula general I, donde A significa
-CHOH-, se transforma por reacción con un agente oxidante
en otro compuesto de fórmula general I, donde A significa
5 -CO-, y/o un compuesto de fórmula general I, donde R¹ sig-
nifica hidrógeno, mediante reacción con un agente esterifi-
cador se transforma en otro compuesto de fórmula general I,
donde R¹ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, y/o,
un compuesto de fórmula general I, donde R¹ significa alqui-
10 lo con 1 a 4 átomos de carbono, mediante reacción con un
agente solvolizante se transforma en otro compuesto de fór-
mula general I y/o un compuesto de fórmula general I se di-
socia en sus racematos y/o enantiómeros, y/o, un compuesto
de fórmula general I, por reacción con una base, se trans-
15 forma en sus sales metálicas o amónicas fisiológicamente
compatibles, y/o, por reacción con un ácido, se libera de
una de sus sales.

Asimismo son objeto de la invención los preparados
farmacéuticos conteniendo, como mínimo, un compuesto de fór-
20 mula I y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles,
así como un procedimiento para la obtención de preparados
farmacéuticos, caracterizado porque un compuesto de fórmula
I, junto con, como mínimo, un excipiente o material de car-
ga sólido, líquido o semilíquido, y, en caso dado, junto
25 con una ulterior sustancia activa, se llevan a una forma
de dosificación adecuada.

Cuando A significa un grupo -CHOH-, entonces el
grupo OH puede encontrarse en posición α o β .

El doble enlace en la cadena lateral de un compues-
30 to de fórmula I está preferentemente trans-sustituído.

En las fórmulas anteriores R^1 significa especialmente hidrógeno, pero también un resto alquilo, preferentemente un resto inramificado con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo o n-butilo, pero también,
5 uno ramificado, con hasta 4 átomos de carbono, tal como isopropilo o terc.butilo.

R^2 es además de hidrógeno preferentemente metilo o etilo.

R^3 significa fenilo o un resto fenilo una, dos o tres veces sustituido por F, Cl, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 o alquilo con 1 a 3 átomos de carbono. Cuando R^3 es un resto fenilo sustituido, entonces puede estar preferentemente simplemente sustituido, encontrándose el sustituyente en la posición o, especialmente, sin embargo, en la posición m o p.
10

R^3 es, por lo tanto, preferentemente m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-hidroxifenilo, p-hidroxifenilo, m-metoxifenilo, p-metoxifenilo, m-etoxifenilo, p-etoxifenilo, m-trifluormetilfenilo, p-trifluormetilfenilo, o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, p-etilfenilo, p-isopropilfenilo, pero también, por ejemplo, 2,4-dicloro-, 3,4-dicloro-, 2,4-dimetil-, 3,4-dimetil-, 2,4-dimetoxi-, 2,3-dimetoxi-, 2,4,6-trimetil- ó 3,4,5-trimetoxifenilo.
15
20

Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I, donde como mínimo uno de los símbolos R^1 , R^2 y R^3 tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados.
25

Algunos de estos grupos de compuestos preferentes se pueden caracterizar por las siguientes fórmulas parciales Ia a Ii, que, por lo demás, corresponden a la fórmula I, y
30

en las cuales los símbolos no designados con más detalle tienen los significados indicados en la fórmula I, pero donde, sin embargo,

- 5 en Ia R^1 significa H,
 R^2 significa metilo,
A significa -CO- y
B significa -CH₂O-,
10 en Ib R^1 significa H,
 R^2 significa metilo,
A significa -CHOH- y
B significa -CH₂O-,
15 en Ic R^1 significa etilo,
 R^2 significa metilo,
A significa -CO- y
B significa -CH₂O-,
20 en Id R^1 significa etilo,
 R^2 significa metilo,
A significa -CHOH- y
B significa -CH₂O-,
25 en Ie R^1 significa H o etilo,
 R^2 significa metilo,
A significa -CO- y
 R^3 significa m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-cloro-
fenilo, p-clorofenilo, m-metoxifenilo, p-metoxi-
fenilo, m-etoxifenilo o p-etoxifenilo,
30 en If R^1 significa H o etilo,
 R^2 significa metilo,
A significa -CHOH- y
 R^3 significa m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-cloro-
fenilo, p-clorofenilo, m-metoxifenilo, p-metoxi-
fenilo, m-etoxifenilo o p-etoxifenilo,

- 5 en Ig R^1 significa H o etilo,
 R^2 significa metilo,
B significa $-\text{CH}_2-$ y
 R^3 significa m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-cloro-
fenilo, p-clorofenilo, m-metoxifenilo, p-metoxi-
fenilo, m-etoxifenilo o p-etoxifenilo,
- 10 en Ih R^1 significa H o etilo,
 R^2 significa metilo,
B significa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y
 R^3 significa m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-cloro-
fenilo, p-clorofenilo, m-metoxifenilo, p-metoxi-
fenilo, m-etoxifenilo o p-etoxifenilo,
- 15 en Ii R^1 significa H o etilo,
 R^2 significa metilo,
B significa $-\text{CH}_2\text{O}-$ y
 R^3 significa m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-cloro-
fenilo, p-clorofenilo, m-metoxifenilo, p-metoxi-
fenilo, m-etoxifenilo o p-etoxifenilo.

20 Los compuestos de fórmula I están estructuralmente
emparentados con las prostaglandinas, que se derivan del
ácido 7-(2-octil-ciclopentil)-heptánico (ácido prostánico).

En los compuestos II a IV tienen los símbolos R^1
a R^3 , A, B, M, Q^1 y Q^2 los significados allí indicados.

M significa preferentemente MgBr o MgI.

25 Los grupos COOR^1 funcionalmente modificados son
preferentemente grupos éster, en los cuales en lugar de R^1
están contenidos otros restos fácilmente solvolizables, por
ejemplo, restos de alquilo superior con más de 4 átomos de
carbono, restos arilmetilo, tales como restos bencilo, dife-
nilmetilo, trifenilmetilo, restos alquilo sustituidos por
30

halógeno, tales como, especialmente, los restos 2,2,2-tri-
cloroetilo, ó 2,2,2-tribromoetilo. Naturalmente, también en-
tran en consideración otros grupos COOR^1 funcionalmente mo-
dificados, por ejemplo, los grupos nitrogenosos, tales como
5 el grupo CN, o los grupos sulfurosos, tales como los grupos
tioéster (preferentemente COSR^1).

En los grupos hidróxi funcionalmente modificados
se trata preferentemente de, por ejemplo, grupos OH esterifi-
cados con un ácido carboxílico o sulfónico saturado o in-
10 saturado, alifático, cicloalifático o aromático, sustituido
o insustituido, o también esterificado por un ácido inorgá-
nico. Ácidos carboxílicos son los ácidos grasos con 1 a 18,
preferentemente 1 a 6 átomos de carbono, tales como el áci-
do fórmico, acético, butírico o isobutírico, o también el
15 ácido pivalínico, tricloroacético, benzóico, p-nitrobenzói-
co, palmitínico, estearínico u oléico. Ácidos sulfónicos
preferentes son aquéllos que se derivan de los ácidos al-
quilsulfónicos con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo,
ácido metano- ó etanosulfónico, o los ácidos arilsulfónicos
20 con 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, ácido benceno-,
p-tolueno- ó 1- y 2-naftalinsulfónicos. Se puede tratar tam-
bién de ácidos sulfónicos sustituidos, tales como del ácido
2-hidróxietano- ó 4-bromobenzenosulfónico. El ácido sulfúri-
co y el ácido ortofosfórico son los ácidos inorgánicos pre-
25 ferentes como componentes éster.

OH funcionalmente modificado puede significar ade-
más un grupo OH etorizado, por ejemplo, aralcoxi con, pre-
ferentemente, 7 a 19 átomos de carbono, tales como benciloxi,
p-metilbenciloxi, 1- y 2-feniletoxi, difenilmetoxi, trife-
30 nilmetoxi ó 1- ó 2-naftilmetoxi, alcoxi, preferentemente

con hasta 6 átomos de carbono, especialmente terc.butoxi, tetrahidropiranioloxi, o trialkilsililoxi, preferentemente trimetilsililoxi.

5 Grupos carbonilo funcionalmente modificados son, preferentemente, los grupos carbonilo cetalizados, tales como el grupo dimetoximetileno o dietoximetileno, especialmente, sin embargo, los grupos carbonilo cetalizados, tales como el grupo 1,3-dioxolan-2-ilideno.

10 En los procedimientos químicos descritos a continuación para la obtención de los compuestos de partida, pero también de los compuestos de fórmula I, se trata de procedimientos de analogía, que se realizan bajo condiciones de reacción conocidas, tal y como se indican en la literatura (por ejemplo, en las obras standard de la química orgánica preparativa, tal como HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen
15 Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) para reacciones análogas.

20 Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son, en parte, nuevos, en parte conocidos y, en caso deseado, se pueden formar también in situ, y ésto no aislándolos de la mezcla de reacción, sino haciéndolos reaccionar directamente a los compuestos de fórmula I (en caso dado, después de la separación previa de los productos secundarios indeseados).

25 Así, los compuestos de fórmula II son conocidos o se pueden obtener, por ejemplo, de 7-(2-hidroxi-5-formil-ciclopentil)-heptanato de metilo por reacción con un dimetil-2-cetofosfonato, en caso dado sustituido, de fórmula
30 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2\text{COR}^2$ ó $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CO}-\text{B}-\text{R}^3$. Aquí, se puede transformar a continuación el grupo metoxicarbonilo, en ana-

logía a métodos conocidos, en una agrupación COOR^1 deseada.

Los dimetil-2-cetofosfonatos $(\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2\text{COR}^2$ y $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2\text{COBR}^3$ se obtienen según procedimientos en sí conocidos por reacción de $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{CH}_3$ con un éster de un ácido R^2COOH o R^3BCOOH , preferentemente los ésteres de metilo o de etilo de estos ácidos en presencia de una base fuerte, preferentemente de un compuesto de alquilo-litio, tal como butillitio en un disolvente inerte, por ejemplo, en un éter tal como dietiléter, dimetoxietano o tetrahydrofurano bajo exclusión de humedad y a temperaturas aproximadamente entre -100° y -30° , especialmente entre unos -80° y -60° .

La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto organometálico de fórmula III se efectúa en los disolventes usuales para tales reacciones, preferentemente éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano (= THF), dioxano, anisol, o hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno o también en mezclas de estos disolventes. El compuesto de fórmula II o bien una solución de este compuesto se puede o bien agregar a una solución del compuesto organometálico de fórmula III, o también, a la inversa, una solución del compuesto organometálico III a una solución del compuesto II. La temperatura de reacción no es crítica y se encuentra entre unos -25° y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula IV son conocidos o se pueden obtener, por ejemplo, como indicado para los compuestos de fórmula II.

Como agente reductor, con el cual se transforma un compuesto de fórmula IV o una de sus sales en un compuesto

de fórmula I o una de sus sales, se pueden emplear hidruros de metal, especialmente hidruros de metal complejos, cuyo potencial reductor sea sólo tan grande, de manera que se mantenga invariado el grupo COOR¹. Son adecuados, por ejemplo, hidruro de sodio-boro, en caso dado en presencia de cloruro de aluminio o de bromuro de litio; además, hidruro de litio-boro, especialmente también los hidruros de trialkilo-boro, complejos, tales como triisobutilborano de litio (J. Am. Chem. Soc. 93, 1491 [1971]), o también los borohidruros cíclicos, tales como hidruro de litio-perhidro-9b-borafenalilo (J. Am. Chem. Soc. 93, 7319 [1971]); hidruro de calcio-boro, hidruro de magnesio-boro, hidruros de litio y sodio-alcoxi-aluminio, por ejemplo, $\text{LiAl}(\text{O-terc.-C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$, hidruros de sodio-trialcoxiboro, por ejemplo, hidruro de sodio-trimetoxiboro. Asimismo, son adecuados como agentes reductores los alcoholatos de aluminio, por ejemplo, los alcoholatos de triisopropil- o triisobutil-aluminio en presencia del alcohol formador de alcoholato.

Las reducciones de un grupo -CO- a un grupo -CHOH- se efectúan en un disolvente inerte, por ejemplo, en un alcohol, preferentemente en un alcohol alifático inferior, tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, en un éter, tal como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, o también en agua, o bien en mezclas de estos disolventes, a temperaturas entre -20° y 40°, preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción se encuentran, en la mayoría de los casos, entre 15 minutos y 6 horas.

Agentes solvolizantes son agua o disolventes orgánicos, en la mayoría de los casos en presencia de un catalizador ácido o básico. Como disolventes orgánicos entran en consideración, por ejemplo, los alcoholes, preferentemente

con hasta 7 átomos de carbono, especialmente los alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc.butílico, 2-metoxietanol ó 2-etoxietanol, los éteres; preferentemente con hasta 8 átomos de carbono, es-
5 pecialmente los alifáticos o heterocíclicos, tales como dietiléter, THF, dioxano, etilenglicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, los ácidos, preferentemente los ácidos alifáticos con hasta 4 átomos de carbono, tales como ácido fórmico, ácido acético o ácido butírico, los ésteres, pre-
10 ferentemente con hasta 8 átomos de carbono, tales como acetato de etilo o acetato de butilo, las cetonas, preferentemente las cetonas alifáticas con hasta 6 átomos de carbono, tales como acetona o butanona, las aminas, preferentemente con hasta 12 átomos de carbono, especialmente las aminas
15 alifáticas tales como trietilamina, etanolamina, trietanolamina o diisopropilamina, pero también las aminas alicíclicas o heterocíclicas, tales como ciclohexilamina, pirrolidina o piridina, los disolventes dipolares apróticos, preferentemente las amidas tales como dimetilformamida (= DMF) o
20 hexametilfosforotriamida (= HMPT), pero también, por ejemplo, los nitrilos tales como acetonitrilo, o los compuestos de azufre, tales como sulfóxido dimetílico (= DMSO) ó S,S-dióxido de tetrahidrotiofeno, así como las mezclas de estos disolventes, preferentemente las mezclas que contienen agua.

25 Como catalizadores ácidos son adecuados para una solvolisis los ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos protónicos, tales como el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico, o los ácidos Lewis, tales como BF_3 , pero también los ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos carbo-
30 xílicos, tales como ácido cloroacético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, o los ácidos sulfónicos tales

como ácido metano-, etano-, benceno- o p-tolueno-sulfónico. Como catalizadores básicos se emplean en la solvólisis convenientemente los hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como el hidróxido de sodio, potasio o calcio, o las sales básicas, tales como carbonato sódico o carbonato potásico. Cuando el disolvente (o la mezcla de los mismos) ya es básico o ácido, se puede prescindir de la adición de un catalizador básico o de un catalizador ácido.

Los compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula general I, en los cuales, sin embargo, los grupos COOR^1 y/o hidroxil y/o carbonilo existentes se encuentran en forma funcionalmente modificada se pueden transformar por reacción con medios solvolizantes en los compuestos de fórmula I. Las solvólisis se efectúan, por ejemplo, a temperaturas entre unos -20° y 100° . Por regla general, se trabaja en presencia de un catalizador ácido o básico empleando un disolvente adecuado. Los tiempos de solvólisis se encuentran aproximadamente entre una hora y 48 horas.

Como medio oxidante, con el cual se logra transformar un grupo A = $-\text{CHOH}-$ en otro grupo A = $-\text{CO}-$, entran, ante todo, aquéllos en consideración que actúan en forma oxidante en medio básico, neutro o también débilmente ácido. Se emplean, por ejemplo, cetonas, preferentemente las alifáticas o cicloalifáticas, tales como acetona o ciclohexanona, pero también las quinonas, tales como 1,4-benzoquinona en presencia de un alcóxido de aluminio, preferentemente terc.butóxido de aluminio o tris-isopropóxido de aluminio (oxidación según Oppenauer), los sulfóxidos, preferentemente sulfóxido dimetilico, en caso dado en presencia de un ulterior agente auxiliar, por ejemplo, de una carbodiimida,

tal como dicitohexilcarbodiimida, de una sal de una base orgánica, tal como fosfato de piridinium, sulfato de piridinium, cloruro de piridinium o trifluoracetato de piridinium (oxidación según Pfitzner-Moffatt), N-halógenoamidas o bien
5 N-halógenoimidas, preferentemente N-bromoacetamida, N-bromo-succinimida o N-clorosuccinimida, en caso dado en presencia de ulteriores agentes auxiliares, tales como piridina, acetona, sulfuros orgánicos, tales como sulfuro dimetílico o
10 tioanisol, cloro en presencia de un sulfuro orgánico, por ejemplo, tioanisol, hipocloritos orgánicos, preferentemente hipoclorito terc.butílico, en caso dado en presencia de una amina, preferentemente terciaria, tal como piridina o trióxido de cromo en presencia de piridina y, en caso dado, también agua.

15 Las oxidaciones del grupo A = -CHOH- a -CO- deberán realizarse bajo condiciones de reacción relativamente benignas. Si se oxida, por lo tanto, por ejemplo, con anhídrido de ácido crómico, entonces se empleará una base orgánica, preferentemente piridina, como disolvente. Pero también se puede, ante todo al emplear otros agentes de oxidación, trabajar en otros disolventes inertes, por ejemplo, cetonas, tal como acetona, o hidrocarburos, tal como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno. Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos -30° y $+60^{\circ}$, preferentemente
20 entre -15° y temperatura ambiente; los tiempos de reacción ascienden, por lo general, a 30 minutos hasta 4 horas.

30 Como agentes esterificantes se emplean, por ejemplo, alcoholes con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido trifluoracético, de un ácido sulfónico, tal como ácido bencenosulfónico o p-to-

luenosulfónico, o de un intercambiador de iones ácidos, diazoalcanos con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente diazometano, olefinas (por ejemplo, isobutileno), preferentemente en presencia de catalizadores ácidos, (por ejemplo, 5 $ZnCl_2$, BF_3 , H_2SO_4 , ácido arilsulfónico, ácido pirofosfórico, ácido bórico, ácido oxálico), haluros alquílicos con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente bromuros, tales como bromuro de etilo, de propilo, de isopropilo o de butilo, pero también los correspondientes cloruros o ioduros, carboxi- 10 latos o sulfonatos de alquilo, pudiendo ser arbitrario el resto ácido y conteniendo el resto alquilo hasta 4 átomos de carbono, preferentemente, acetato, formiato, metilsulfonato, etilsulfonato o p-toluenosulfonato de metilo, de etilo, de propilo, de isopropilo o de butilo y, especialmente, 15 también dialquilsulfatos con hasta 4 átomos de carbono, tales como sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo.

Los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) se pueden esterificar según métodos en sí conocidos con un agente esterificador. Se trabaja en un disolvente adecuado, inerte, preferentemente anhidro, por ejemplo, con un éter, tal como 20 dietiléter o THF, con un alcohol, preferentemente un alcohol inferior, ramificado o sin ramificar, tal como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico o butanol, o también en un hidrocarburo, tal como éter de petróleo, hexano, benceno, o tolueno, o mezcla de estos disolventes, a temperaturas entre unos -10° y 40° , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción se encuentran, por regla 25 general, entre 30 minutos y 24 horas.

Las reesterificaciones se efectúan preferentemente 30 en los alcoholes anhidro R^1OH (R^1 distinto a H), cuyo resto

alquilo ha de aparecer en el éster deseado. Se trabaja a temperaturas entre unos 0° y 40°, preferentemente a temperatura ambiente.

5 Los ácidos carboxílicos libres de fórmula I
(R¹ = H) se pueden transformar por reacción con una base en una de sus sales de metal o bien de amonium fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además, las sales amónicas sustituidas, tales como, 10 por ejemplo, las sales de dimetil- y dietilamonio, monoetanol-, dietanol- y trietanolamonio, ciclohexilamonio, diciticlohexilamonio y dibenciletilendiamonio. A la inversa, los ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos, ante todo 15 ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Los compuestos de fórmula I tienen, como ya se ha explicado, por lo general, varios centros de asimetría, siempre, sin embargo, como mínimo tres. Se obtienen, por lo 20 tanto, en la mayoría de los casos, como mezclas de distintas formas estereoisómeras, es decir, como racematos o, por regla general, como mezclas de racematos. Como distintos racematos son diastereómeros entre sí, se pueden aislar y obtener en forma pura de sus mezclas a base de sus distintas 25 propiedades físicas, por ejemplo, por recristalización de disolventes adecuados. (donde, en lugar de los compuestos mismos, también se pueden emplear derivados de buena cristalización), por separación destilativa, especialmente, sin embargo, con ayuda de métodos cromatográficos, entrando en 30 consideración tanto los métodos de cromatografía por absor-

ción o cromatografía de distribución así como también formas mixtas.

Los racematos se pueden separar en sus antípodas ópticos según un gran número de métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura. Se dará preferencia al método de la separación química. Según éste se forman los diastereómeros de la mezcla racémica por reacción con un agente auxiliar ópticamente activo.

Así se puede hacer reaccionar, en caso dado, una base ópticamente activa con el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, se pueden obtener las sales diastereómeras de los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) con aminas ópticamente activas, tales como quinina, brucina, l-feniletilamina, l-naftiletilamina o aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina. En forma similar, se pueden obtener los éster-diastereómeros por esterificación de compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) con alcoholes ópticamente activos, tales como borneol, mentol u octanol-2. La diferencia en la solubilidad de las sales o bien ésteres diastereómeros obtenidos permite la cristalización selectiva de una de las formas y la regeneración de los compuestos en cada caso ópticamente activos de una mezcla.

Pero también se pueden emplear los otros grupos funcionales existentes en los compuestos de fórmula I para la formación de los diastereómeros. Así se puede, por ejemplo, esterificar los grupos OH con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)- y (-)-tartárico o ácido canférico y reaccionar los grupos ceto con hidrazinas ópticamente activas, tales como metilhidrazina y de estos derivados obtener los enantiómeros puros.

Asimismo, es naturalmente posible obtener compuestos ópticamente activos según los métodos descritos empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.

5 Tienen preferencia aquellos compuestos de fórmula I, donde las dos cadenas laterales están en posición trans, y en las cuales el doble enlace C=C está trans-sustituído.

Los nuevos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana y veterinaria.

10 Como sustancias excipiente entran en consideración aquellos productos orgánicos o inorgánicos, que sean adecuados para la aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcohol bencílico, polietilenglicoles,

15 gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestestina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, jarabes, zumos o supositorios,

20 para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar, en caso dado, esterilizados y/o mezclados con agentes auxiliares, tales como agentes de lubricación, conservación, estabilización o humectación,

25 emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes.

Las sustancias se administran preferentemente en una dosificación de 0,001 a 10 mg por unidad de dosificación;

30 dosificaciones mayores son, ante todo, importantes en la me-

dicina veterinaria. Una dosis diaria típica se encuentra entre 0,001 mg/kg y 1 mg/kg, preferentemente entre 0,01 mg/kg y 0,5 mg/kg, especialmente entre 0,01 mg/kg y 0,1 mg/kg. La dosificación depende de las especies tratadas, de las formas de aplicación y de la finalidad de tratamiento, pudiéndose, por lo tanto, sobrepasar o quedar por debajo de los valores arriba indicados.

Los espectros infrarrojos se registraron como película con Perkin Elmer 6; a continuación se caracterizan por la indicación de las bandas principales.

Ejemplo 1

Bajo agitación se gotean a 61,95 g de fosfonato de dimetilmetano, disueltos en 420 cc de THF seco, bajo nitrógeno y exclusión de humedad a -80° a -60° , 230 cc de una solución al 20 % de n-butillitio en hexano, se agita durante otros 15 minutos a -80° , se gotean a -80° hasta -60° 49,5 g de p-flúorfenoxiacetato de etilo (disueltos en 175 cc de THF seco), se agita durante otras 2 horas a -80° . Después de calentar a temperatura ambiente se agregan 700 cc de agua, se acidifica con 350 cc de ácido clorhídrico 1-n, se extrae con diclorometano, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y, después de separar por destilación el disolvente, se obtiene el fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(4-flúorfenoxi)-propilo, p.f. $45 - 46^{\circ}$; IR: 1730 y 1520 cm^{-1} .

En forma análoga se obtienen de fosfonato de dimetilmetano por reacción con los ésteres de ácido fenoxiacético correspondientes, en caso dado sustituidos, o ésteres de ácido hidroxycinamónico:

- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(4-clorofenoxi)-propilo, aceite, IR: 1730, 1490 cm^{-1}
- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(4-metilfenoxi)-propilo, aceite, IR: 1730, 1510 cm^{-1}
- 5 fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(4-metoxifenoxi)-propilo, aceite, IR: 1730, 1507 cm^{-1}
- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(4-etoxifenoxi)-propilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(3-flúorfenoxi)-propilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(3-clorofenoxi)-propilo
- 10 fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(3-metilfenoxi)-propilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(3-metoxifenoxi)-propilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(3-trifluormetilfenoxi)-propilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(2-flúorfenoxi)-propilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(2-clorofenoxi)-propilo
- 15 fosfonato de dimetil-2-oxo-3-fenoxi-propilo, aceite, IR: 1735, 1600, 1500 cm^{-1}
- fosfonato de dimetil-2-oxo-4-fenil-butilo, aceite, IR: 1718 cm^{-1}
- fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(4-flúorfenil)-butilo
- 20 fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(4-clorofenil)-butilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(4-metilfenil)-butilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(4-metoxifenil)-butilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(4-trifluormetilfenil)-butilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(3-flúorfenil)-butilo
- 25 fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(3-clorofenil)-butilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(2-flúorfenil)-butilo
- fosfonato de dimetil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-butilo.

Ejemplo 2

- 30 A temperatura ambiente se gotean a una suspensión agitada de 2,12 g de hidruro sódico en 200. cc de 1,2-dimetoxietano secado, bajo nitrógeno y exclusión de humedad,

28,2 g de fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(4-flúorfenoxi)-propilo, disueltos en 200 cc de 1,2-dimetoxietano secado, se agita durante otros 30 minutos a temperatura ambiente, se calienta durante 2 horas a 50°, se agregan 20 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3-formil-ciclopentanol, disueltos en 200 cc de 1,2-dimetoxietano seco, y se agita aún durante 30 minutos a 50°. Bajo enfriamiento con hielo se agregan 500 cc de agua, se extrae con diclorometano, la fase orgánica se lava con una solución acuosa, saturada, de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por destilación y después de la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice/diclorometano:acetona = 95:5) se obtiene en forma de aceite el 2-(6-carboetoxihexil)-3-[3-oxo-4-(4-flúorfenoxi)-2-butenil]-ciclopentanol,
IR: 3480, 1720, 1680, 1615 y 1500 cm⁻¹.

En forma análoga se obtienen por reacción de 2-(6-carboetoxihexil)-3-formil-ciclopentanol con los correspondientes fosfonatos de dimetilo:

2-(6-carboetoxihexil)-3-[3-oxo-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol, IR: 3500, 1730, 1680 (escalón), 1630 y 1500 cm⁻¹

2-(6-carboetoxihexil)-3-[3-oxo-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol,
IR: 3500, 1735, 1610 y 1500 cm⁻¹

2-(6-carboetoxihexil)-3-[3-oxo-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol,
IR: 3450, 1730, 1620 y 1510 cm⁻¹

2-(6-carboetoxihexil)-3-[3-oxo-4-fenoxi-1-butenil]-ciclopentanol, IR: 3500, 1730, 1690 (escalón), 1620, 1600 y 1500 cm⁻¹

- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(4-etoxifenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(4-triflúormetilfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 5 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-clorofenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-metilfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 10 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-metoxifenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-triflúormetilfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 15 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(2-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(2-clorofenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-5-(4-flúorfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 20 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-5-(4-clorofenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-5-(4-metilfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 25 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-5-(4-metoxifenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-5-(4-triflúormetilfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-5-(3-flúorfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
- 30

2-(6-carboetoxihexil)-3- β -oxo-5-(3-clorofenil)-1-pentenil/
ciclopentanol

2-(6-carboetoxihexil)-3- β -oxo-5-(3-metilfenil)-1-pentenil/
ciclopentanol

5 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -oxo-5-(3-metoxifenil)-1-pentenil/
ciclopentanol

2-(6-carboetoxihexil)-3- β -oxo-5-(2-flúorfenil)-1-pentenil/
ciclopentanol

10 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -oxo-5-(2-clorofenil)-1-pentenil/
ciclopentanol

2-(6-carboetoxihexil)-3- β -oxo-5-fenil-1-pentenil/
ciclopentanol, IR: 3450, 1730, 1665, 1615, 1500 cm^{-1} .

15 Los compuestos de fórmula I mencionados en los
ejemplos a continuación son especialmente adecuados para la
obtención de medicamentos.

Ejemplo 3

20 A 3 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -oxo-4-(4-flúor-
fenoxi)-1-butenil/
ciclopentanol, disueltos en 150 cc de
dieléter seco se gotea bajo nitrógeno, exclusión de hume-
dad y agitación una solución de Grignard, obtenida de 3,39
g de ioduro metílico y 520,5 mg de virutas de magnesio en
60 cc de dieléter seco y se agita durante otros 60 minutos
a temperatura ambiente. Se hidroliza mediante goteado de
25 una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico bajo en-
friamiento con hielo, la fase orgánica se separa, se lava
con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , el disolvente se separa por
destilación y después de purificar cromatográficamente el
residuo (gel de sílice/diclorometano:acetona = 95:5) se ob-
30 tiene el 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(4-
flúorfenoxi)-1-butenil/
ciclopentanol en forma de aceite,

IR: 3450, 1730, 1505 cm^{-1} .

Análogo al ejemplo 3 se obtienen los compuestos de fórmula I indicados en los ejemplos 4 a 18 a continuación a partir de los correspondientes compuestos de fórmula II. (Q¹ = H-R³) mediante reacción con ioduro de metil-magnesio.

Ejemplo	Producto final de fórmula I
4	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(2-clorofenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
5	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(2-flúorfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
6	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-flúorfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
7	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-clorofenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
8	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-metoxifenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
9	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-etoxifenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
10	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-triflúormetilfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
11	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-metilfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
12	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-etoxifenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
13	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-triflúormetilfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
14	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(2,4-dimetoxifenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
15	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-flúor-4-metoxifenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

Ejemplo	Producto final de fórmula I
16	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol
17	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(3,4-dimetoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol
18	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol

Ejemplo 19.

10 A 3,12 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -oxo-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol, disueltos en 100 cc de THF seco, se gotea bajo nitrógeno, exclusión de humedad y agitación una solución de Grignard, compuesta de 3,4 g de yoduro metílico y 521 mg de virutas de magnesio en 60 cc de THF seco y se agita durante otros 90 minutos a temperatura
15 ambiente. Se hidroliza mediante goteado de una solución acuosa, saturada de cloruro amónico bajo enfriamiento con hielo, la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel
20 de sílice/diclorometano:acetona = 95:5) se obtiene el 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol como aceite,
IR: 3430, 1720, 1590, 1490 cm^{-1} .

Ejemplo 20

25 A 2,88 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-oxo-4-fenoxi-1-butenil)-ciclopentanol, disueltos en 150 cc de dietiléter seco se gotea bajo nitrógeno, exclusión de humedad y agitación una solución de Grignard, obtenida de 227 g de bromuro metílico, y 520 mg de virutas de magnesio en 80 cc de
30 dietiléter seco, y se agita durante 45 minutos a temperatura

ambiente. Se hidroliza mediante goteado de una solución acuosa enfriada con hielo de cloruro amónico y la fase orgánica separada se elabora como descrito en el ejemplo 19. Se obtiene el 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-fenoxi-1-butenil)-ciclopentanol como aceite,
5 IR: 3400, 1725, 1600, 1590, 1500 cm^{-1} .

Ejemplo 21

Análogo al ejemplo 20 se obtiene por reacción de 2,98 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol con bromuro de metil-magnesio, obtenido de 2,30 g de bromuro de metilo y 525 mg de virutas de magnesio el 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol como aceite,
10 IR: 3500, 1725, 1610, 1500 cm^{-1} .

15 Ejemplo 22

Análogo al ejemplo 20 se obtiene por reacción de 3,07 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol y ioduro de metil-magnesio, obtenido de 3,35 g de ioduro de metilo y 519,5 mg de virutas de magnesio, el 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol como aceite,
20 IR: 3450, 1735, 1520, 1470 cm^{-1} .

Ejemplo 23

A 2,86 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-oxo-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanol, disueltos en 140 cc de dietiléter seco, se gotea, bajo nitrógeno, exclusión de humedad y agitación, una solución de Grignard, obtenida de 3,42 g de ioduro metílico y 521 mg de virutas de magnesio en 70
25

cc de dietiléter seco. La mezcla de reacción se agita durante una hora a 0°, se hidroliza mediante introducción en agua de hielo, la fase orgánica se separa, se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separa por destilación y, después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/diclorometano:acetona = 95:5), se obtiene el 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanol como aceite,
 IR: 3480, 1735, 1720, 1600 cm⁻¹.

Análogo al ejemplo 23 se obtienen los compuestos de fórmula I indicados en los ejemplos 24 a 41 a continuación a partir de los correspondientes compuestos de fórmula II (Q¹ = B-R³) mediante reacción con ioduro de metil-magnesio:

15	Ejemplo	Producto final de fórmula I
24		2-(6-carboetoxihexil)-3- γ -3-hidroxi-3-metil-5-(4-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
25		2-(6-carboetoxihexil)-3- γ -3-hidroxi-3-metil-5-(4-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
20	26	2-(6-carboetoxihexil)-3- γ -3-hidroxi-3-metil-5-(4-metoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
27		2-(6-carboetoxihexil)-3- γ -3-hidroxi-3-metil-5-(4-etoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
25	28	2-(6-carboetoxihexil)-3- γ -3-hidroxi-3-metil-5-(4-triflúormetilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
29		2-(6-carboetoxihexil)-3- γ -3-hidroxi-3-metil-5-(4-metilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
30		2-(6-carboetoxihexil)-3- γ -3-hidroxi-3-metil-5-(3-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
30	31	2-(6-carboetoxihexil)-3- γ -3-hidroxi-3-metil-5-(3-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol

Ejemplo	Producto final de fórmula I
32	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-metoxifenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
5 33	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-trifluórmetilfenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
34	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-metilfenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
35	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(2-flúorfenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
10 36	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(2-clorofenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
37	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
15 38	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
39	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
40	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-flúor-4-metoxifenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
20 41	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-pentenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

Ejemplo 42

25 250 mg de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol, disueltos en 1 cc de diclorometano seco, se agrega bajo agitación y exclusión de humedad a una mezcla de 343 mg de trióxido de cromo secado, 0,545 cc de piridina secada y 10 cc de diclorometano secado, se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se decanta del residuo y éste se extrae aún dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas 30 reunidas se filtran, se lavan con ácido sulfúrico al 1 % enfriado con hielo, agua, solución saturada de bicarbonato sódico y nuevamente con agua y se seca sobre sulfato de magne-

sio. El disolvente se separa por destilación y, después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/diclorometano:acetona = 19:1), se obtiene la 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona como aceite,

IR: 3500, 1735, 1505, 1460 cm^{-1} .

Ejemplo 43

Análogo al ejemplo 42 se obtiene por oxidación de 250 mg de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol con trióxido de cromo/piridina en diclorometano la 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona, IR: 3470, 1735, 1600, 1585, 1500 cm^{-1} .

Ejemplo 44

Análogo al ejemplo 42 se obtiene por oxidación de 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-fenoxi-1-butenil)-ciclopentanol con trióxido de cromo/piridina en diclorometano secado la 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-fenoxi-1-butenil)-ciclopentanona, IR: 3450, 1735, 1600, 1590, 1500 cm^{-1} .

Ejemplo 45

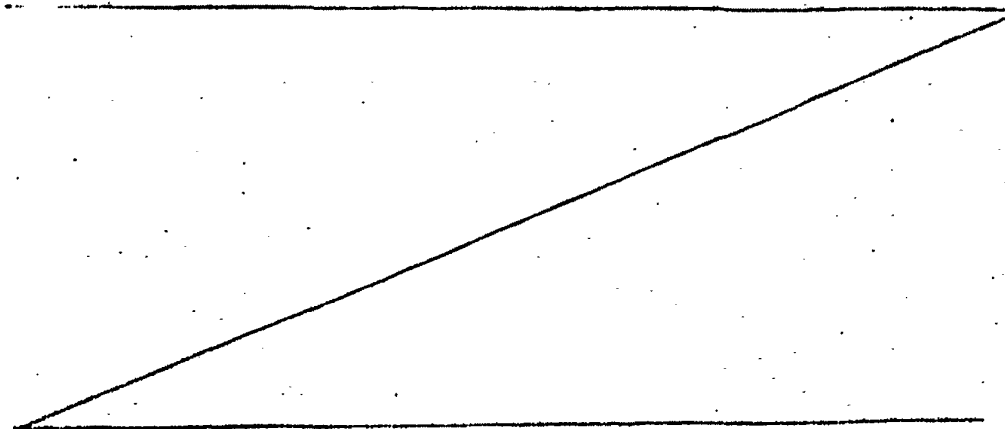
Análogo al ejemplo 42 se obtiene por oxidación de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol con trióxido de cromo/piridina en 1,2-diclorometano seco la 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona, IR: 3450, 1740, 1650, 1590, 1515 cm^{-1} .

Ejemplo	Compuestos cetoaldehído de fórmula I
57	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-(2,4-dimetoxifenoxi)-1-butenil)-ciclopentanona
58	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-(3,4-dimetoxifenoxi)-1-butenil)-ciclopentanona
59	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-1-butenil)-ciclopentanona
60	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-(3-fluor-4-metoxifenoxi)-1-butenil)-ciclopentanona
61	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-1-butenil)-ciclopentanona

Ejemplo 62

Análogo al ejemplo 42 se obtiene de 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanol por oxidación con trióxido de cromo en diclorometano seco la 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanona,
IR: 3450, 1735, 1610, 1500 cm^{-1} .

Análogo al ejemplo 62 se obtienen los compuestos cetoaldehído de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 63 a 80 de los compuestos dihidroxi de fórmula I correspondientes.



Ejemplo	Compuestos cetoalcohol de fórmula I	
63	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(4-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
5	64	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(4-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
65	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(4-metoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
66	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(4-etoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
10	67	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(4-trifluormetilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
68	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(4-metilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
15	69	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(3-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
70	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(3-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
71	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(3-metoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
20	72	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(3-trifluormetilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
73	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(3-metilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
25	74	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(2-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
75	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(2-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
76	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol	
30	77	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol

Ejemplo	Producto final de fórmula I	
82	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
5	83	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol
84	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(4-etoxifenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
85	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(4-trifluorometilfenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
10	86	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol
87	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-flúorfenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
15	88	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol
89	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
90	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
20	91	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol
92	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(2-flúorfenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
25	93	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(2-clorofenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol
94	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(2,4-dimetoxifenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
95	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3,4-dimetoxifenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
30	96	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol
97	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-flúor-4-metoxifenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	
98	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-1-butenil γ -ciclopentanol	

Ejemplo	Producto final de fórmula I
99	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
5 100	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
101	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
102	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-etoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
10 103	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-trifluórometilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
104	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-metilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
15 105	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(3-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
106	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(3-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
107	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(3-metoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
20 108	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(3-trifluórometilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
109	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(2-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol
25 110	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(2-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanol

Ejemplo 111

Una solución de 0,5 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol en 9 cc de dioxano se deja reposar con 4,5 cc de KOH acuoso 1-n durante 4 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente, a continuación se gotea bajo agitación y enfriamiento con hielo HCl acuoso 1-n hasta alcanzar un pH de 3. Después de agregar 17 cc de agua se extrae con éter. La fase

5 etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa por destilación. Después de purificar cromatográficamente el residuo se obtiene el 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol.

Análogo al ejemplo 111 se obtienen los ácidos carboxílicos de fórmula I mencionados en los ejemplos 112 a 131 a continuación mediante saponificación de los correspondientes ésteres de etilo de fórmula I.

Ejemplo	Acido carboxílico de fórmula I
112	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(2-clorofenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
113	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(2-flúorfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
15	114 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-flúorfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
115	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-clorofenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
116	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-metoxifenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
20	117 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-etoxifenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
118	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-triflúormetilfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
25	119 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(3-metilfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
120	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-etoxifenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
30	121 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-triflúormetilfenoxi)-1-butenil $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

Ejemplo	Acido carboxílico de fórmula I	
122	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(2,4-dimetoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol	
123	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(3-flúor-4-metoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol	
124	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol	
125	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(3,4-dimetoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol	
10	126	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol
127	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol	
128	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol	
15	129	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-fenoxi-1-butenil- γ -ciclopentanol
130	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol	
20	131	2-(6-carboxihexil)-3- γ -hidroxi-3-metil-4-(4-hidroxifenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol

Ejemplo 132

Análogo al ejemplo 111 se obtiene por saponificación de 2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanol con KOH en dioxano acuoso bajo nitrógeno y a temperatura ambiente el 2-(6-carboxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanol.

Análogo al ejemplo 132 se obtienen los ácidos carboxílicos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 133 a 150 mediante saponificación de los correspondien-

tes ésteres de etilo de fórmula I.

Ejemplo	Acido carboxílico de fórmula I	
133	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(4-flúorfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol	
5	134	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(4-clorofenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
	135	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(4-metoxifenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
10	136	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(4-etoxifenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
	137	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(4-triflúormetilfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
	138	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(4-metilfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
15	139	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-flúorfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
	140	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-clorofenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
20	141	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-metoxifenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
	142	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-triflúormetilfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
	143	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-metilfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
25	144	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(2-flúorfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
	145	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(2-clorofenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
30	146	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

Ejemplo	Acido carboxílico de fórmula I
147	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-pentenil]-ciclopentanol
148	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-pentenil]-ciclopentanol
149	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-flúor-5-metoxifenil)-1-pentenil]-ciclopentanol
150	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-pentenil]-ciclopentanol

10 Ejemplo 151

15 Análogo al ejemplo 111 se obtiene por saponificación de 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona con KOH en dioxano acuoso la 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona.

Análogo al ejemplo 151 se obtienen de los correspondientes ésteres de etilo los ácidos carboxílicos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 152 a 156.

Ejemplo	Acido carboxílico de fórmula I
20 152	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona
153	2-(6-carboxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-fenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona
25 154	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona
155	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona

Ejemplo Acido carboxílico de fórmula I

156 2-(6-carboxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanona

Ejemplo 157

5 A 300 mg de 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol, disueltos en una mezcla de 6 cc de dietiléter y 6 cc de metanol, se agrega solución etérica de diazometano hasta que se mantenga el tñido amarillo, se destruye el diazometano en exceso con ácido acético y el disolvente se separa por destilación. Después de purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice/diclorometano:acetona = 9:1) se obtiene el 2-(6-carbometoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol.

15 Análogo al ejemplo 157 se obtienen los ésteres de metilo de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 158 a 168 a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula I mediante reacción con diazometano.

Ejemplo Acido carboxílico de fórmula I

20 158 2-(6-carbometoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

159 2-(6-carbometoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-fenoxi-1-butenil)-ciclopentanol

160 2-(6-carbometoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-fenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

25 161 2-(6-carbometoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

162 2-(6-carbometoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanol

Ejemplo	Acido carboxílico de fórmula I
163	2-(6-carbometoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona
5 164	2-(6-carbometoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona
165	2-(6-carbometoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-fenoxi-1-butenil)-ciclopentanona
166	2-(6-carbometoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona
10 167	2-(6-carbometoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona
168	2-(6-carbometoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-5-fenil-1-pantenil)-ciclopentanona

Ejemplo 169

15 Análogo al ejemplo 3 se obtiene de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol por reacción con ioduro de etil-magnesio, obtenido de 3,73 g de ioduro de etilo y 520,5 mg de virutas de magnesio en dietiléter seco; el 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-
 20 etil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol.

Análogo al ejemplo 169 se obtienen los compuestos de fórmula I indicados en los ejemplos 170 a 179 a continuación, a partir de los correspondientes compuestos de fórmula II ($Q^1 = B-R^3$) mediante reacción con ioduro de etil-magnesio.
 25

Ejemplo	Producto final de fórmula I
170	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
30 171	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(4-metoxifenil)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

Ejemplo	Producto final de fórmula I
172	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(4-trifluórmetil-fenil)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
173	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(3-flúorfenil)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
174	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(4-clorofenil)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
175	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-5-(4-flúorfenil)-1-pentenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
176	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-etil-5-fenil-1-pentenil)- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
177	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(3-flúorfenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
178	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-etil-4-fenoxi-1-butenil)- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
179	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(3-clorofenoxi)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

Análogo al ejemplo 111 se obtienen los ácidos carboxílicos de fórmula I mencionados en los ejemplos 180 a 186 a continuación por saponificación de los correspondientes ésteres de etilo de fórmula I:

Ejemplo	Acido carboxílico de fórmula I
180	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(4-flúorfenil)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
181	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(4-clorofenil)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
182	2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-4-(4-metoxifenil)-1-butenil- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol
183	2-(6-carboxihexil)-3-(3-hidroxi-3-etil-5-fenil-1-pentenil)- $\sqrt{7}$ -ciclopentanol

Ejemplo Acido carboxílico de fórmula I

184	2-(6-carboxihexil)-3- β -hidroxi-3-etil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol
185	2-(6-carboxihexil)-3- β -hidroxi-3-etil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol
186	2-(6-carboxihexil)-3-(3-hidroxi-3-etil-4-fenoxi-1-butenil)-ciclopentanol

Análogo al ejemplo 42 se obtienen los compuestos cetoalcohol de fórmula I indicados en los ejemplos 187 a 193 a continuación, a partir de los correspondientes compuestos dihidroxi de fórmula I por oxidación con trióxido de cromo/piridina:

Ejemplo Compuestos cetoalcohol de fórmula I

187	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-etil-4-(4-flúorfenil)-1-butenil- γ -ciclopentanona
188	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(4-clorofenil)-1-butenil- γ -ciclopentanona
189	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-etil-4-(4-metoxifenil)-1-butenil- γ -ciclopentanona
190	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-etil-5-fenil-1-pentenil)-ciclopentanona
191	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-etil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanona
192	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-3-etil-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanona
193	2-(6-carboetoxihexil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-fenoxi-1-butenil)-ciclopentanona

Ejemplo 194

1 g de 2-(6-carboxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanol se disuelven en 15 cc de metanol, se agrega una cantidad equimolar de meti-

lato de sodio disuelta en 5 cc de metanol, se diluye con dietiléter y la sal sódica del 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol precipitada se separa por filtración.

5 Ejemplo 195

4,8 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-metil-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil]-1-tetrahidropirani-
10 ciclo-pentano (obtenible de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol por reacción
con dihidropirano y ulterior reacción del producto obtenido
con ioduro de metil-magnesio) se agita durante 2 horas ba-
jo nitrógeno a 60° en 40 cc de HCl acuoso 1-n, la mezcla de
15 reacción se extrae dos veces con cloruro metilénico, la fa-
se orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico,
el disolvente se separa por destilación y, después de puri-
ficar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloro-
formo), se obtiene el 2-(6-carboxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-me-
til-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol.

Ejemplo 196

20 22,3 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-
metoxifenoxi)-1-butenil]-1,1-etilendioxiciclopentano se mez-
clan con 1630 cc de solución etanólica al 1 % de dihidrato
de ácido oxálico, se deja reposar durante 6 días a tempera-
tura ambiente, se neutraliza con solución acuosa al 25 % de
25 amoníaco, el disolvente se separa por destilación, el re-
siduo se recoge en cloruro metilénico, la fase orgánica se
lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, el disolvente se sepa-
ra por destilación y, después de purificar el residuo crom-
atográficamente (gel de sílice/cloruro metilénico:acetona =

10 : 1), se obtiene la 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona como mezcla de dos racematos, que cromatográficamente (gel de sílice/diisopropiléter) se puede separar en los dos racematos puros.

5 Ambos racematos tienen espectros IR idénticos;
IR: 1510, 1727 y 3500 cm^{-1} .

10 Análogo al ejemplo 196 se obtienen de los correspondientes etilencetales, que por lo demás corresponden a la fórmula I, en los cuales, sin embargo, el grupo carbonilo está cetalizado con etilenglicol, por reacción con ácido oxálico alcohólico a temperatura ambiente, los siguientes compuestos ceto de fórmula I indicados en los ejemplos 197 a 219 a continuación:

Ejemplo	Compuesto ceto de fórmula I
15 197	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-flúorfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona
198	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona
199	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona
20 200	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-triflúor-metilfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanona
201	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-fenoxi-1-butenil]-ciclopentanona
25 202	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-flúorfenil)-1-butenil]-ciclopentanona
203	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorofenil)-1-butenil]-ciclopentanona
204	2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-butenil]-ciclopentanona
30	

Ejemplo	Compuesto ceto de fórmula I
205	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(4-trifluorometilfenil)-1-butenil- γ -ciclopentanona
5	206 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1-butenil- γ -ciclopentanona
207	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-fenil-1-butenil- γ -ciclopentanona
208	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-flúorfenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanona
10	209 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-1-butenil- γ -ciclopentanona
210	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-flúorfenil)-1-butenil- γ -ciclopentanona
211	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-4-(3-clorofenil)-1-butenil- γ -ciclopentanona
15	212 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanona
213	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanona
20	214 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-metilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanona
215	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-trifluorometilfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanona
216	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanona
25	217 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-fenil-1-pentenil- γ -ciclopentanona
218	2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(3-flúorfenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanona
30	219 2-(6-carboetoxihexil)-3- β -hidroxi-5-(3-clorofenil)-1-pentenil- γ -ciclopentanona

Ejemplo 220

El compuesto de partida empleado en el ejemplo 196 se obtiene como sigue:

5 A 24,9 g de 2-(6-carboetoxihexil)-3- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil]-1,1-dioxietilenciclopentano (obtenible por reacción de fosfonato de dimetil-2-oxo-3-(4-flúorfenoxi)-propilo con 2-(6-carboetoxihexil)-3-formil-1,1-dioxietileno - obtenible de 2-(6-carboetoxihexil)-2-ciclopentenona por reacción con un reactivo de cobre de vinilo, 10 cetalización con etilenglicol y ozonólisis, análogo al procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 94, 7823 (1972) para los correspondientes compuestos de 6-carbometoxi), disueltos en 498 cc de etanol seco se agregan bajo nitrógeno a 10⁰, en porciones, 2,94 g de NaBH₄, se deja reposar duran- 15 te 15 minutos a 10⁰, bajo enfriamiento se gotean 5 cc de ácido acético glacial y 500 cc de H₂O, el disolvente se separa por destilación, el residuo se extrae con diclorometano, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por destilación y, después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/diisopropiléter : acetona = 95 : 5), se obtiene el 2-(6-carboeto- 20 xihexil)-3- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-butenil]-1,1-dioxietilenciclopentano.

25 En forma análoga se obtienen los productos de partida necesarios para la obtención de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos 197 a 219.

Las sustancias activas de fórmula I se pueden elaborar a preparados farmacéuticos según métodos conocidos por la literatura, tal y como se indica a continuación:

Ejemplo A: Tabletas

Una mezcla compuesta de 0,2 kg de sal sódica de 2-(6-carboxihexil)-3- β -hidroxi-3-metil-4-(4-fluorfenoxi)-1-butenil]-ciclopentanol, 0,5 kg de lactosa, 0,18 kg de fécula de maíz, 0,02 kg de polvo de celulosa y 0,02 kg de estearato de magnesio, se prensa en la forma usual a tabletas, de manera que cada tableta contenga 200 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

10 Análogo al ejemplo A se prensan tabletas, que a continuación se dotan, en la forma usual, de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

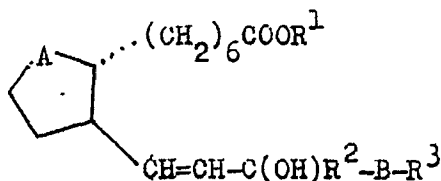
15 Análogo a los ejemplos A y B se obtienen tabletas y grageas, que contienen una o varias de las otras sustancias activas de fórmula I o de sus sales fisiológicamente compatibles.

NOTA .-

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

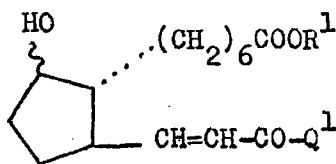
REIVINDICACIONES

25 1.- Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general I



I

5 donde A significa -CO- o -CHOH-, B significa -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂O-, R¹ significa H o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R² significa H, metilo o etilo, y R³ significa fenilo, o fenilo sustituido una a tres veces por F, Cl, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, y sus sales metálicas y amónicas fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



II

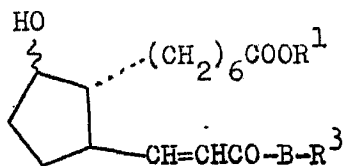
10 donde Q¹ significa -B-R³ o R², y B, R¹, R² y R³ tienen los significados arriba indicados y la línea ondulada (w) significa que el grupo OH puede encontrarse en posición α o β, o sus sales de metal alcalino, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula general III

15



III

donde Q² significa metilo o etilo (en caso de Q¹ = -B-R³) o -B-R³ (en caso Q¹ = R²), M significa Li, MgCl, MgBr o MgI, y B, R² y R³ tienen los significados arriba indicados, o porque un compuesto de fórmula general IV



IV

20

donde B, R¹ y R³ tienen los significados arriba indicados, o una de sus sales de metal alcalino, se hace reaccionar con un agente reductor, o porque en un compuesto que, por lo demás, corresponde a la fórmula general I, en la que, sin embargo, los grupos COOR¹ y/o hidroxil y/o carbonilo existentes están presentes en forma funcionalmente modificada, los grupos COOR¹ y/o hidroxil y/o carbonilo se liberan mediante reacción con un medio solvolizante, y/o porque, en caso dado, un compuesto de fórmula general I, donde A significa -CHOH-, se transforma por reacción con un agente oxidante en otro compuesto de fórmula general I, donde A significa -CO-, y/o un compuesto de fórmula general I, donde R¹ significa hidrógeno, mediante reacción con un agente esterificador se transforma en otro compuesto de fórmula general I, donde R¹ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, y/o, un compuesto de fórmula general I, donde R¹ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, mediante reacción con un agente solvolizante se transforma en otro compuesto de fórmula general I y/o un compuesto de fórmula general I se disocia en sus racematos y/o enantiómeros, y/o, un compuesto de fórmula general I, por reacción con una base, se transforma en sus sales metálicas o amónicas fisiológicamente compatibles, y/o, por reacción con un ácido, se libera de una de sus sales.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido prostánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

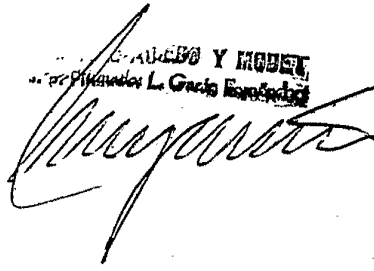
Esta Memoria consta de 52 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

27 FEB 1976

Madrid,

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

ALONSO Y ROSET
Sociedad L. García Española

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name of the company.