



ESPAÑA

19 ES	11 NÚMERO 52204	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 23 SEI. 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NÚMERO CI-1612	32 FECHA 26 Septiembre 1975	33 PAIS Hungria
---	--------------------------------	--------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D;A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
------------------------	---	---

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la preparaci3n de compuestos rac3micos y 3pticamente activos"

71 SOLICITANTE (S)

CHINOIN GY3GYSZER 3S VEGY3SZETI TERM3K3K GY3RA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-5 T3 utca, Budapest IV, Hungria

72 INVENTOR (ES)

Istv3n T3m3sk3zi, Lajos Gruber, G3bor Kov3cs, Vilmos Simonidesz,  
S3ndor Vir3g y M3ty3s Szentiv3nyi

73 TITULAR (ES)

..

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

17413-77-AG/Czj Chinoín Case 501  
EX-HU

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

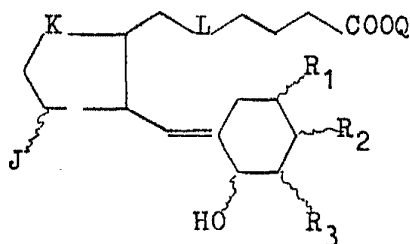
por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedimiento para la preparación de compuestos racémicos y ópticamente activos", con prioridad de la solicitud húngara CI-1612 de fecha 26 Septiembre 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos análogos de prostaglandina ciclohexilidensubstituida. -

5. Según una característica de la presente invención se proveen nuevos compuestos racémicos y ópticamente activos de la fórmula I - - - - -



(I)

en que - - - - -

J significa hidrógeno o hidroxí;

K significa carbonilo o carbinol;

L es etileno o vinileno;

5. Q es hidrógeno, un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable o alquilo inferior;

uno de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es alquilo  $C_{1-6}$  y los otros dos son hidrógeno;

pudiendo hallarse tanto J como el grupo hidroxí en posición

10. alfa o beta. - - - - -

La expresión "alquilo inferior" abarca grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario o n-amilo. - - -

15. Las sales de los compuestos de la fórmula I -en que Q es hidrógeno- pueden ser las formadas por bases farmacéuticamente aceptables. Las sales pueden ser preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas o potásicas), sales amónicas, sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales cálcicas) o sales formadas con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, tales como trialquilaminas (por ejemplo, etanolamina). - - - - -
- 20.

25. En un grupo de compuestos preferidos de la fórmula I,  $R_3$  es un grupo alquilo, particularmente metilo o n-butilo, y  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno. - - - - -

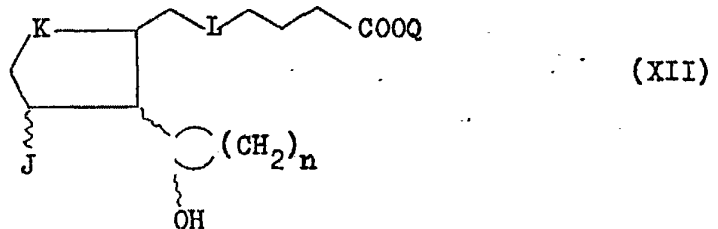
Son compuestos particularmente preferidos de los preparados según la invención los siguientes derivados: - -

2-(6'-carboxihexil)-trans-3-(2"-hidroxi-trans-3"-metilciclohexilidencarbinil)-ciclopentanona; - - - - -

5. 2-(6'-carboxihexil)-trans-3-(2"-hidroxi-trans-3"-n-butilciclohexilidencarbinil)-ciclopentanona; - - - - -

y los metilésteres de los anteriores compuestos. - - - - -

En la solicitud de patente holandesa 74.10185 se describieron compuestos de la fórmula XII - - - - -



10. en que J es hidrógeno o hidroxil; K es carbonilo o carbinol; L es etileno o vinileno; Q es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un catión no tóxico farmacéuticamente aceptable; n es un número entero de entre 2 y 6 y la línea ondulada indica que el sustituyente puede estar tanto en configuración alfa como beta. En la solicitud de

15. patente holandesa se indica que estos derivados de prostaglandina cicloalquilidensustituida tienen actividad similar a la de PGE y PGF. - - - - -

Se ha hallado que los nuevos compuestos de la fór-

mula I, que contienen cadenas de cicloalquilideno alquilsubs-  
tituido poseen propiedades terapéuticas más favorables que  
los conocidos derivados de la fórmula XII debido a una mayor  
actividad y a una selectividad mejor y más definida del efec-  
to. - - - - -

5.

En toda la memoria y en las fórmulas las líneas de  
puntos indican que el sustituyente está debajo del plano  
(configuración alfa). La línea continua indica que el substi-  
tuyente está por encima del plano (configuración beta). Los  
sustituyentes fijados por medio de una línea ondulada pue-  
den estar en la configuración alfa o beta. - - - - -

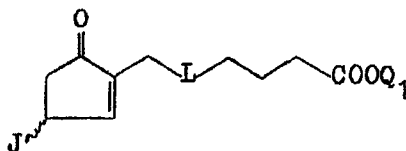
10.

El sustituyente alquilo del anillo de ciclohexili-  
deno origina la formación de otros dos estereoisómeros, dado  
que R<sub>1</sub> ó R<sub>2</sub> ó R<sub>3</sub> pueden estar en la configuración cis o trans  
con respecto al grupo hidroxilo. Estos estereoisómeros pueden  
ser separados por cromatografía en una fase adecuada de la  
síntesis. - - - - -

15.

Según la característica reivindicada de la presen-  
te invención se provee un procedimiento para la preparación  
de compuestos de la fórmula I, que comprende hacer reaccio-  
nar un compuesto de la fórmula II - - - - -

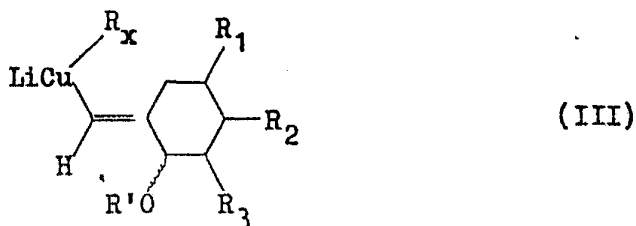
20.



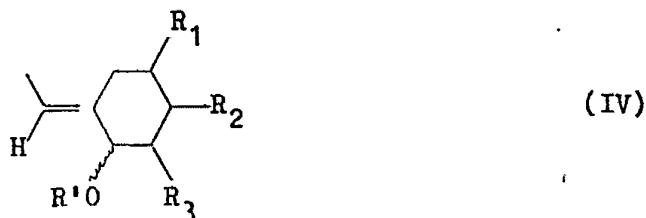
(II)

(en la cual Q<sub>1</sub> es alquilo; L tiene el mismo significado que

se ha indicado anteriormente y J es hidrógeno o hidroxilo, que está protegido en forma de un acetal o un trialkilsililéter) con un reaccionante de cuprato nucleófilo de la fórmula III



5. (en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se ha indicado anteriormente; R<sub>x</sub> es un grupo adecuado substancialmente no transferible en el sistema enon bajo las condiciones de reacción utilizadas, preferentemente un alquino alifático, trifenóxido, butóxido terciario, fenóxido o una agrupación de la fórmula IV - - -



10. en que R' significa un grupo que puede ser escindido fácilmente bajo condiciones ácidas o alcalinas suaves), convertir, si se desea, un éster de la fórmula I así obtenido -en que Q es alquilo- en el correspondiente ácido libre -en que Q es hidrógeno- o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo y, si se desea, reducir un compuesto de la fórmula
15. I -en que K es carbonilo- en el correspondiente compuesto de la fórmula I -en que K es carbinol. - - - - -

En los materiales de partida de la fórmula II, J

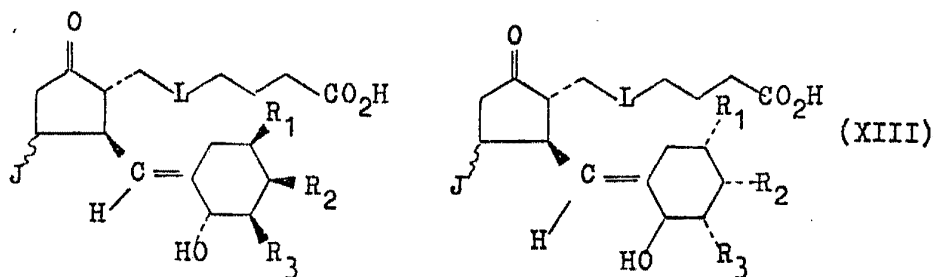
- puede significar hidrógeno o un grupo hidroxil protegido. Este grupo hidroxil puede estar protegido en forma de un acetal o de un trialquilsililéter. El acetal puede formarse con 2,3-dihidropirano o isopropenilmetiléter, de modo que el grupo hidroxil se halla presente en forma de un grupo tetrahidropiranoloxil o un grupo dimetilmtoximetoxil, respectivamente. El trialquilsililéter puede formarse con la ayuda de cloruro de trialquilsililo, tal como cloruro de trimetilsililo o cloruro de dimetil-butilterciario-sililo. - - - - -
- 5.
10. R' significa un grupo protector que puede escindir se fácilmente bajo condiciones ácidas o alcalinas suaves. Tales grupos protectores se utilizan de manera general en la química de las prostaglandinas. Así, el grupo hidroxil puede estar preferentemente protegido con 2,3-dihidropirano (grupo tetrahidropiranoloxil), isopropenilmetiléter (grupo dimetoximetilmtoxil) o un cloruro de trialquilsililo, tal como cloruro de trimetilsililo o cloruro de dimetil-butil terciario-sililo (en forma de un trialquilsililéter). Debido a su facilidad de eliminación, el grupo protector dimetilmtoximetoxil (o dimetilmtoxilcarbinil) ha demostrado ser particularmente ventajoso. - - - - -
- 15.
- 20.

25. La reacción entre los compuestos de las fórmulas II y III puede realizarse preferentemente a una temperatura inferior a 0°C, particularmente entre -20°C y -70°C. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico. Como medio de reacción pueden utilizarse éteres (preferentemente dietiléter). Se puede actuar preferentemente por adición de la di-

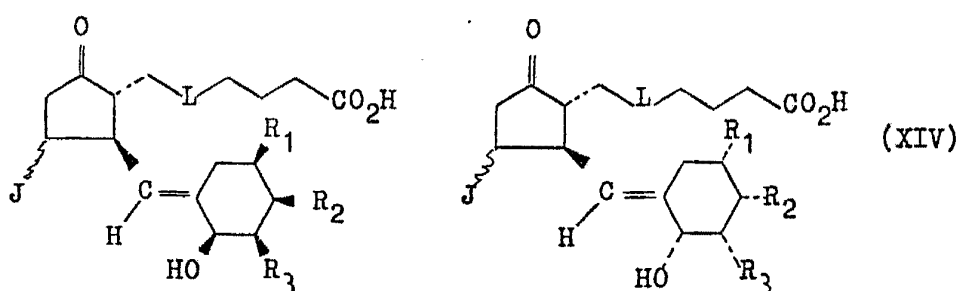
solución del compuesto de la fórmula II a la disolución del compuesto cuprato de la fórmula III. - - - - -

5. La mezcla de reacción puede trabajarse por métodos conocidos en sí, de modo que la mezcla de reacción puede verse en una disolución ácida acuosa que contiene iones amonio, el compuesto de cobre precipitado puede eliminarse por filtración y el producto final deseado puede aislarse por evaporación de la fase orgánica y purificarse por cromatografía. - - - - -

10. Según el anterior proceso se obtienen compuestos de la fórmula I en que Q es el mismo grupo alquilo que Q<sub>1</sub> de los materiales de partida de la fórmula II y K es un grupo carbonilo. Los productos finales corresponden a la configuración de las fórmulas XIII - - - - -

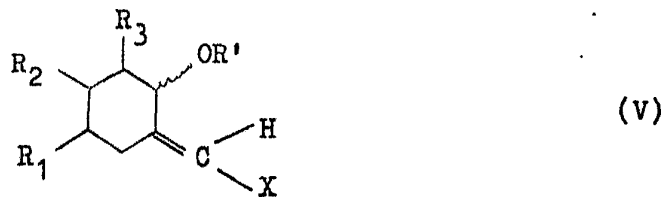


y XIV - - - - -

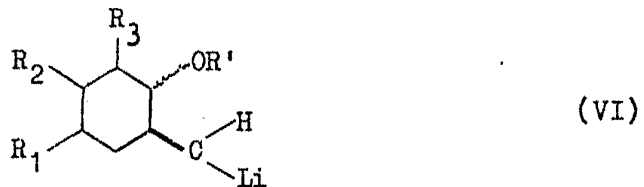


respectivamente, según la estructura del material de partida a base de ciclohexilideno de la fórmula III. La mezcla de diestereómeros que contiene ambos isómeros, los compuestos de las fórmulas XIII y XIV, no puede separarse en los componentes por métodos cromatográficos; según el análisis espectroscópico está compuesta por una mezcla aproximadamente al 1:1 de diestereómeros. - - - - -

Según una realización preferida del procedimiento de la presente invención, los materiales de partida de la fórmula III no se aíslan sino que se utilizan tal como se forman in situ en la mezcla de reacción obtenida haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V - - - - -



(en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R' tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y X significa halógeno) con un reaccionante de litio alquílico y tratamiento de los compuestos de la fórmula VI - - - - -



así obtenidos con un reaccionante de cobre de la fórmula R<sub>x</sub>Cu. En la primera parte de la anterior reacción, puede uti

lizarse un reaccionante de litio alquílico inferior preferen-  
temente butil terciario-litio. La reacción se realiza prefe-  
rentemente a temperatura inferior, preferentemente de unos  
-50°C a unos -70°C. Es aconsejable realizar la reacción bajo  
5. gas inerte (por ejemplo, argón). El reaccionante de litio al-  
quílico se utiliza preferentemente en una disolución formada  
con pentano. - - - - -

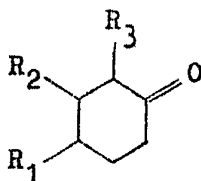
El compuesto de litio de la fórmula VI así obteni-  
do se hace reaccionar entonces con el reaccionante de cobre  
10. de la fórmula  $R_xCu$ . Para este fin puede utilizarse preferen-  
temente un complejo de hexina-1-il-cupro-(I)-fosfina. La pre-  
paración del compuesto de hexina-1-il-cobre se describe en  
J. Org. Chem. 31, 4071 (1966), mientras que el complejo de  
15. tris-(N,N-dimetilamino)-fosfina del mismo se prepara tratan-  
do el mismo con fosfina en éter como medio (Inorg. and  
Nuclear Chem. 22, 59 [1961]). Puede actuarse preferentemente  
por adición de la disolución de éter del complejo de hexina-  
1-il-cobre-(I)-tris-(N,N-dimetilamino)-fosfina a la disolu-  
ción del compuesto lítico de la fórmula VI. La mezcla de  
20. reacción así obtenida contiene el compuesto de la fórmula  
III que se hace reaccionar directamente sin aislamiento con  
el derivado de ciclopentanona de la fórmula II. - - - - -

Los ésteres de la fórmula I así obtenidos pueden  
convertirse en el ácido libre por métodos conocidos en sí.  
25. La hidrólisis de los ésteres puede realizarse sin la ayuda  
de una base fuerte (tal como hidróxidos y carbonatos de alca

lino, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico). Los ácidos libres se obtienen de sus sales por medio de acidulación. Para este fin pueden utilizarse preferentemente ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico. El ácido libre puede también convertirse en sus sales por reacción con una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico o etanolamina. - - - - -

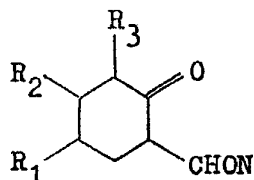
10. Los compuestos de la fórmula I en que K es carbonilo pueden convertirse en los correspondientes derivados hidroxilo de la fórmula I -en que K es carbinol- por reacción con un hidruro metálico complejo. Para este fin pueden utilizarse preferentemente hidruro de sodio-boro o hidruro de litio-aluminio. La reacción puede realizarse en un éter, como medio, a temperatura ambiente o bajo refrigeración. Los materiales de partida de la fórmula V pueden prepararse como sigue: - - - - -

La alquilociclohexanona de la fórmula VII - - - - -



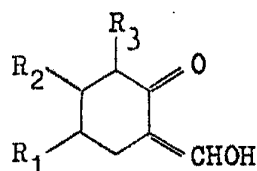
(VII)

20. (Org. Synth. Col. Vol. 4, 536 [1963]) se hacen reaccionar con formiato de etilo en presencia de hidruro sódico. Los materiales de partida no reaccionados pueden separarse de las sales enólicas correspondientes de la fórmula VIII - - - - -



(VIII)

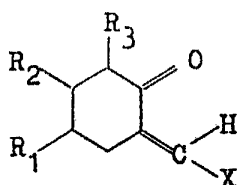
por extracción con éter. Las sales enólicas se convierten en las correspondientes alfa-formilciclohexanonas de la fórmula IX -----



(IX)

5. por acidulación con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Las alfa-formilalquilciclohexanonas de la fórmula IX son intermedios más ventajosos que la correspondiente alfa-formilciclohexanona obtenida según la solicitud de patente holandesa 74.10185, dado que son mucho menos susceptibles de polimerización y, por ello, pueden someterse a ulterior reacción en forma más pura. -----
- 10.

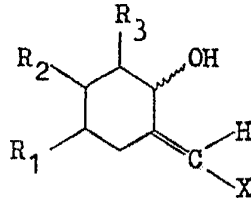
15. Los compuestos de la fórmula IX son entonces halogenados. Pueden utilizarse, como agente halogenante, trihaluros de fósforo o dihalógenotrifenilfosforanos en presencia de dietilanilina. La última realización del procedimiento es más favorable dado que permite la preparación del compuesto halogenado de la fórmula X -----



(X)

- en una forma más pura con rendimientos más altos. Se puede trabajar preferentemente por reacción de trifenilfosfina en un disolvente apolar anhidro (por ejemplo, benceno), con bromo o yodo en presencia de dietilanilina y adición del compuesto de la fórmula IX a la mezcla de reacción formada. El hidroháluro de dietilanilina y el óxido de trifenilfosfina precipitan en forma cristalina y pueden eliminarse fácilmente. Otra ventaja de este método es que permite la preparación directa del derivado de yodo que es un reaccionante preferido de la reacción de metalación, mientras que según el método de halogenación realizado con un trihaluro de fósforo el yodo debe introducirse luego en la molécula por medio de una reacción de intercambio de halógeno realizada con yoduro sódico en acetona y el producto está contaminado con una cantidad importante del derivado de cloro o bromo. El reaccionante de dihalogenotrifenilfosforano y el uso del mismo se describen en el artículo de Tömösközi, Gruber y Radics: Tetrahedron Letters 2473 (1975). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula X obtenidos por medio del método de halogenofosforano pueden someterse directamente a ulteriores reacciones sin aislamiento. Estos compuestos se reducen con un hidruro metálico complejo. Para este fin pueden utilizarse preferentemente hidruro de litio-aluminio, compuestos de la fórmula  $\text{LiAlH}_2\text{Q}$  -en que Q es cinconina, cinconidina, quinina, efedrina o similares- ó  $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  ó compuestos de la fórmula  $\text{LiBHR}_3$  -en que  $\text{R}_3$  es alquilo. Los alcoholes de la fórmula XI - - - - -
- 20.
- 25.



(XI)

así obtenidos se forman con rendimiento casi cuantitativo. Los substituyentes alquilo e hidroxí del anillo de ciclohexa no pueden presentar configuración cis o trans. La mezcla de isómeros puede separarse fácilmente por medio de cromatografía en columna sobre gel de kiesel y ambos isómeros pueden cristalizarse por separado bajo refrigeración a partir de un hidrocarburo apolar, tal como éter de petróleo, hexano o pentano. - - - - -

El grupo hidroxí del compuesto de la fórmula XI puede protegerse en forma de un acetal o de un trialquilsilil éter. Para este fin puede utilizarse cualquier grupo protector adecuado conocido en la química de la prostaglandina, que pueda eliminarse fácilmente bajo condiciones ácidas o alcalinas suaves. Así, el grupo hidroxí puede protegerse haciéndolo reaccionar con 2,3-dihidropirano, isopropenilmetiléter, cloruro de trimetilsililo o cloruro de dimetil-butilo terciario-sililo. Se prefiere particularmente formar un grupo protector de dimetilmetoxicarbinilo que se obtiene por reacción del compuesto hidroxí de la fórmula XI con isopropenilmetiléter. - - - - -

Según la presente invención pueden proveerse compo

siciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden como ingrediente activo un compuesto de la fórmula I en mezcla con vehículos o diluyentes adecuados, inertes, sólidos o líquidos. - - - - -

5. Los compuestos de la fórmula I pueden acabarse en forma de composiciones farmacéuticas por métodos conocidos en la industria farmacéutica. Así, las composiciones pueden acabarse en forma sólida (por ejemplo, tabletas o cápsulas), semisólida (por ejemplo, ungüentos) o líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones pueden administrarse por vía oral, parenteral o vaginal. Las composiciones pueden contener diluyentes farmacéuticos usuales, sólidos o líquidos (por ejemplo agua, disolución acuosa de acetato sódico, disolución fisiológica de cloruro sódico, etc.). - - - - -
- 10.
- 15.

- Los compuestos preparados según la presente invención poseen propiedades luteolíticas útiles. En los ensayos normales con ratas, son activos sobre el útero a una concentración de 0,001-1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Una ventaja importante de los compuestos preparados según la presente invención reside en la mayor selectividad del efecto. En el fundus estomacal de las ratas son activos a una concentración de 0,1-100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  según el ensayo normal, es decir a dosis mayores en dos órdenes de magnitud que en el ensayo sobre el útero. - - - - -
- 20.

25. Otra propiedad útil de los compuestos preparados según la presente invención es que en el ensayo normal no son

substratos de la enzima PGDH. Así, dicha enzima no descompone los compuestos preparados según la presente invención y por ello son capaces de ejercer un efecto prolongado. - - -

5. Los compuestos preparados según la presente invención son activos a una concentración de 0,01-0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal cuando se administran intramuscularmente para lograr una luteolisis total en el ganado vacuno. - - - - -

10. Otros detalles de la presente invención deben hallarse en los Ejemplos sin que la invención quede limitada a los Ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

15. Una disolución de 1,155 g de bromuro de 2-(dimetilmetoxi)-metoxi-trans-3-metilciclohexilidencarbonilo y 14 ml de éter anhidro se enfría bajo argón a  $-70^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual se añaden 4,5 ml de una disolución de butilo terciario-litio 1,8 molar en pentano. Se forma una disolución de color amarillo-pardo. Después de agitarla durante 3 horas, se añade una disolución de 1,262 g de  $\text{Cu-C}\equiv\text{C-C}_4\text{H}_9\text{2P}(\text{NMe}_2)_3$  y 15 ml de éter, gota a gota. La disolución rojo parduzca se agita a 20.  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 40 minutos. Después de ello se añade una disolución de 0,5 g de 2-(6-metoxicarbonilhexil)-ciclopenteno-3-on en 12 ml de éter anhidro y la mezcla de reacción se agita a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, a  $-24^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas y sin refrigeración durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en 25. la mezcla de 50 ml de agua, 10 g de sulfato amónico y 10 ml

- de ácido sulfúrico al 20%. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, el compuesto de cobre, amarillo, precipitado, se separa por filtración, se lava con éter, la disolución etérica unida se separa de la fase acuosa, se lava sucesivamente dos veces con 25 ml de agua cada vez, dos veces con 10 ml de una disolución de hidróxido amónico al 5% cada vez, cinco veces con 20 ml de agua cada vez y con 20 ml de una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente. El aceite resinoso residual (1,35 g) se somete a cromatografía en una columna (diámetro 20 mm, longitud 450 mm) que contiene 60 g de gel de kiesel (tamaño de partícula 0,05-0,02 mm) y se eluye con 1.400 ml de benceno que contiene 1% de metanol. El eluato (1.000-1.100 ml) contiene 0,538 g de 2-(6-carboxihexil)-3-(2-hidroxi-trans-3-metilciclohexilideno)-carbonilciclopentanona. Según la cromatografía en capa delgada el producto es uniforme.  $R_F = 0,4$  (gel de kiesel, benceno-metanol 10:1);  $R_F = 0,54$  (acetato de etilo-hexano 1:1). - - -
- IR.: 2,8 (OH), 3,4, 3,5, (C-H), 5,75 (C=O), 8,6, 9,45 (C-O)  $\mu$ . - - - - -
- $H^1$ -RMN: 6,7 (d.1H, J=10 Hz), 4,55 (d.1H), 4,57 (s 3H), 3,4-2,94 (m.26H) 1,1, 1,4 (2d. 3H) ppm. - - - - -
- $C^{13}$ -RMN.: (ppm)
- |     |          |         |
|-----|----------|---------|
|     | 220,57   | (C=O)   |
| 25. | 174,65   | (C-OO-) |
|     | 14,27(d) | (=C < ) |

	123,39	(C- <u>CH</u> =)
	122,67	(H > <u>C=C</u> )
	78,48	( <u>C</u> -OH)
	55,66	( $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$ )
5.	51,51	(O <u>C</u> H <sub>3</sub> )
	41,47-24,88	entre asignación 17 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
	18,73(d)	(C- <u>CH</u> <sub>3</sub> )

El material de partida puede prepararse como sigue:

10. se suspenden 8,6 g de una dispersión de hidruro sódico, al 50% en aceite mineral, en 300 ml de éter anhidro enfriado a 10°C, se tratan con 1 ml de etanol y se agitan durante 15 minutos. Después, se añade gota a gota y en un período de 1,5 horas una mezcla de 18,5 g de 2-metilciclohexanona y 15 g de formiato de etilo. La mezcla de reacción se agita durante 6

15. horas, por lo que se forma una pasta espesa. La sal enólica se disuelve bajo refrigeración con hielo por adición cuidadosa, gota a gota de 35 ml de agua. La disolución acuosa se separa de la fase etérica y se extrae con 50 ml de éter. La disolución acuosa se acidula a un valor de pH de 4 con ácido

20. clorhídrico 6 N, se extrae dos veces con 100 ml de éter cada una, la disolución en éter se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente y el residuo se separa por destilación. Se obtienen 18 g de un líquido amarillo claro; p.e. de 69-70°C/3 Hgmm, rendimiento 78%. El líquido

25. puede almacenarse en un refrigerador durante varias semanas sin descomposición. - - - - -

- Se disuelven 25,6 g de trifenilfosfina en 300 ml de benceno anhidro, después de lo cual la disolución se enfría a 12-14°C bajo agitación y se añade gota a gota una disolución de 15,7 g de bromo en 75 ml de benceno anhidro, en un período de 1,5 horas. A la suspensión blanca formada se le añade una disolución de 14,1 g de dietilanilina y 40 ml de benceno en un período de 15 minutos y la mezcla se agita durante un cuarto de hora. Después de ello se disuelven
5. 13,17 g de la 2-formil-6-metilciclohexanona preparada anteriormente en 30 ml de benceno anhidro y la disolución se vierte gota a gota en un período de 30 minutos en la mezcla que contiene el agente de bromuración bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante una hora, a 40°C durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente y
10. se separa por filtración el bromuro de dietilanilina cristalino precipitado. La disolución en benceno se concentra en un evaporador rotativo a 25°C/15-20 Hgmm hasta un volumen de 80-90 ml y la disolución residual en benceno se diluye con 30-50 ml de pentano en varias porciones. Precipita inmediatamente el óxido de trifenilfosfina cristalino. La mezcla se
15. deja reposar a 0°C durante varias horas, el óxido de trifenilfosfina se separa por filtración, el disolvente se elimina completamente en un evaporador rotativo, la pasta residual de cristales se extrae con varias porciones de pentano y la
20. disolución se separa del óxido de trifenilfosfina cristalino por decantación y filtración. Las trazas de óxido de trifenilfosfina se eliminan por refrigeración a -14°C durante 15-24 horas y por filtración. El pentano se elimina en un
- 25.

evaporador rotativo. Se obtienen así 17,2 g de bromuro de 2-oxo-3-metilciclohexilidencarbinilo, rendimiento 90%. - - -

IR.: 3,23 (=C-H), 5,9 (C=O, conj.), 6,3 (C=C, conj.)  $\mu$ . - -

5. Se suspenden 3,2 g de hidruro de litio-aluminio en 80 ml de éter anhidro, la suspensión se enfría a 0°C, después de lo cual se añade una disolución de 17,2 g de bromuro de 2-oxo-3-metilciclohexilidencarbinilo y 60 ml de éter, gota a gota, en un período de una hora y bajo agitación. La mezcla de reacción se agita a 5°C durante 1,5 horas, después
10. de lo cual se trata con 25 ml de ácido sulfúrico acuoso al 5%. La disolución en éter se separa de la fase acuosa, se lava hasta la neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora. Se obtienen así 17-17,2 g de un aceite amarillo parduzco que está compuesto por una mezcla
15. de dos isómeros; según la cromatografía en capa delgada sobre placa de gel de kiesel  $R_F = 0,47$  y  $0,56$  respectivamente en una mezcla al 70:1 de cloroformo y metanol. Los isómeros pueden separarse en una columna de gel de kiesel por elución con benceno. Se eluye al principio el isómero trans que puede aislarse del pentano por refrigeración a -18°C. El punto
20. de fusión del producto recristalizado asciende a 66°C: - - -

IR.: 3,0 (ancha OH), 3,4, 3,5 ( $\text{CH}_3, \text{CH}_2$ ), 6,1 (C=C)  $\mu$ .

$^1\text{H-RMN}$ : 7,75 (d, 1H), 4,3 (d, 1H,  $J=9$  Hz), 5,1 (m, 1H),

2-2,9 (m, 7H), 2,95 ( 3H) ppm.

25. TLC.:  $R_F$  0,56 (cloroformo-metanol 70:1). - - - - -

El producto es el bromuro de 2-hidroxi-3-trans-metilciclohexilidina-carbinilo. - - - - -

5. A una disolución de 1,79 g de bromuro de 2-hidroxi-3-trans-3-metilciclohexilidencarbinilo así obtenido y 4,2 ml de éter de isopropenilmetilo recién destilado en 4 ml de benceno anhidro se añade una gota de oxiclورو de fósforo y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 horas con exclusión de humedad. El oxiclورو de fósforo se neutraliza con 3 gotas de trietilamina, el disolvente se elimina en un evaporador rotativo a 25°C, el residuo se disuelve en 20 ml de pentano anhidro y se filtra. Después de eliminar el pentano se obtienen 2,396 g de bromuro de 2-[(dimetilmetoxi)-metoxi]-3-trans-metilciclohexilidencarbinilo en forma de un líquido incoloro. Rendimiento 99%. Según la cromatografía en capa delgada, el producto es uniforme,  $R_F = 0,68$  (cloroformo-metanol 70:1). - - - - -
- 10.
- 15.

IR.: 3,25 (=CH), 3,4, 3,5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 6,1 (C=C),

9,3, 9,45, 9,8 (C=O)  $\mu$ . - - - - -

### Ejemplo 2

20. Se agitan 0,538 g de 2-(6'-metoxicarbonilhexil)-trans-3-(2"-hidroxi-trans-3"-metilciclohexilidencarbinilo)-ciclopentanona en una disolución de 400 mg de hidróxido sódico en 20 ml de una mezcla al 3:1 de metanol y agua a temperatura ambiente durante 15 horas, después de lo cual se separa el metanol por destilación. A la fase acuosa se le
- 25.

añaden 5 ml de agua y se extrae con éter. La fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico y se extrae de nuevo con éter. Los extractos unidos de éter se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. Se obtienen así 320 mg de 2-(6'-carboxihexil)-trans-3-(2"-hidroxi-trans-3"-metilciclohexilidencarbini)-ciclopentanona en forma de un aceite que es uniforme por cromatografía en capa delgada. - - - - -

5.

IR.: 2,7-4,1 (ancha OH, COOH); 3,4, 3,5 (CH, CH<sub>2</sub>);  
5,75 (C=O); 5,8 (COOH)  $\mu$ . - - - - -

10.

R<sub>F</sub>: 0,25 (benceno-metanol-ácido, 35:4:1)  
0,50 (acetato de etilo-hexano-ácido, 25:10:4). - - - -

Ejemplo 3

De manera análoga a la del Ejemplo 1 se obtienen 0,53 g de 2-(6'-metoxicarbonilhexil)-trans-3-(2"-hidroxi-trans-3"-n-butilciclohexilidencarbini)-ciclopentanona en forma de un producto que es uniforme bajo cromatografía en capa delgada. - - - - -

15.

Cromatografía en capa delgada: R<sub>F</sub> = 0,24 (hexano, acetato de etilo, metanol: 30:10:1,2). - - - - -

20.

IR.: 2,85 (OH) 3,4, 3,45, 5,75 (C=O); 6,85, 8,55, 10,2  $\mu$ .  
C<sup>13</sup>-RMN: 220,15 (C=O); 174,62 (C=O); 124,53 (C=C),  
77,44 (C-O); 51,47 (-OCH<sub>3</sub>); 14,16 (-CH<sub>3</sub>) ppm. - -

Como material de partida se utilizan 2 g de yoduro

de 2-(dimetilmetoxi)-metoxi-trans-3-n-butylciclohexilidencarbinilo y 0,5 g de 2-(6'-metoxicarbonilhexil)-ciclopenteno-3-on. Los datos característicos de los materiales de partida de la fórmula V (primer compuesto) son como sigue: - - - - -

5.  $R_F = 0,77$  (mezcla al 1:1 de acetato de etilo y hexano sobre gel kiesel G).

$IR/\mu_{max} = 3,42, 3,5, 6,15, 7,27, 8,27, 8,68, 9,33, 9,85, 10,1.$

El anterior material de partida se prepara a partir de yoduro de 2-hidroxi-trans-3-n-butylciclohexilidencarbinilo,  $R_F = 0,62$  (mezcla al 24:1 de benceno y metanol) - -

10.

RMN:	CHCL <sub>3</sub>	0,9	(m 3H)
		1,1-2,2	(ancha m 12H)
		1,73	(s 1H) OH
		2,75	(m 1H)
		3,86	(d 1H, j=8HZ)
		6,23	(s 1H).

15.

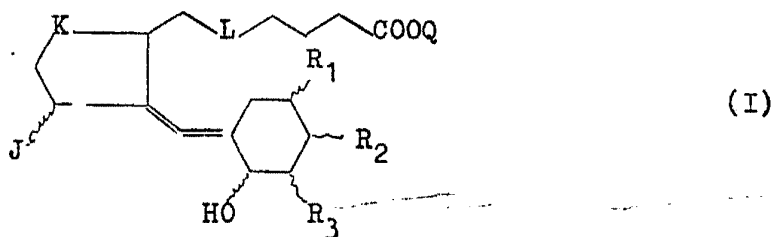
N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

20.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos racémicos y ópticamente activos, de la fórmula I - - -



en que -----

J significa hidrógeno o hidroxí;

K significa carbonilo o carbinol;

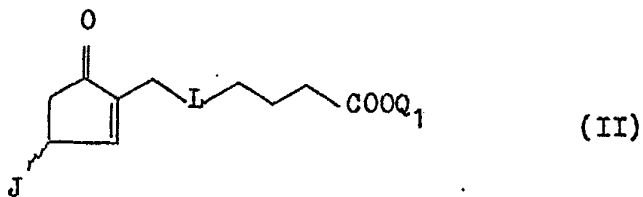
L es etileno o vinileno;

5. Q es hidrógeno, un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable o alquilo inferior;

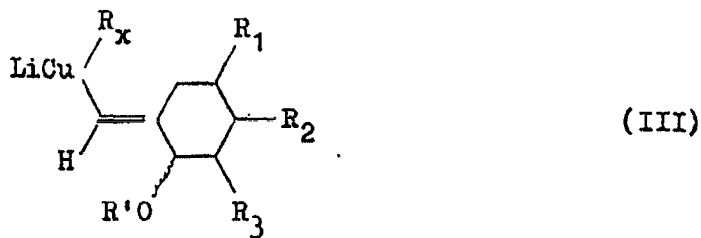
uno de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es alquilo  $C_{1-6}$  y los otros dos son hidrógeno;

10. pudiendo hallarse tanto J como el grupo hidroxí en posición alfa o beta, -----

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II -----

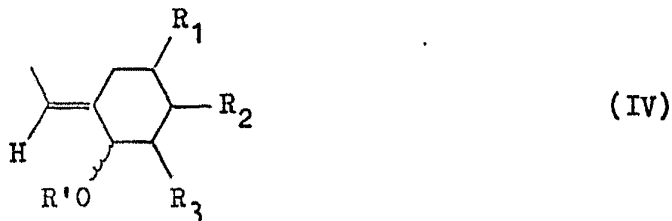


15. (en que  $Q_1$  es alquilo; L tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente y J es hidrógeno o hidroxí, que está protegido en forma de un acetal o un trialquilsililéter) con un reaccionante de cuprato nucleófilo de la fórmula III -----



(en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se ha indicado anteriormente;  $R_x$  es un grupo adecuado substancialmente no transferible en el sistema enon bajo las condiciones de reacción utilizadas, preferentemente un alquino alifático, trifenóxido, butóxido terciario, fenóxido o una agrupación de la fórmula IV - - -

5.



en que  $R'$  significa un grupo que puede ser escindido fácilmente bajo condiciones ácidas o alcalinas suaves), convertir, si se desea, un éster de la fórmula I así obtenido -en que Q es alquilo- en el correspondiente ácido libre -en que Q es hidrógeno- o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo y, si se desea, reducir un compuesto de la fórmula I -en que K es carbonilo- en el correspondiente compuesto de la fórmula I -en que K es carbinol. - - - - -

10.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar como materiales de partida compuestos de la fórmula III, en que  $R_x$  significa un grupo hexina-1-ilo. - - - - -

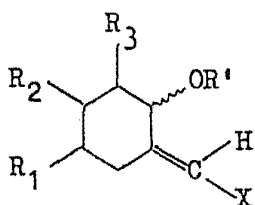
3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindi

caciones 1 y 2, caracterizado porque comprende utilizar como materiales de partida compuestos de la fórmula III, en que R' significa un grupo protector de tipo acetal o un grupo trialquilsililo. - - - - -

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende utilizar como materiales de partida compuestos de la fórmula III, en que R' significa un grupo dimetilmtoximetilo. - - - - -

10. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende realizar la reacción a una temperatura inferior a 0°C en un disolvente orgánico, preferentemente en éter, particularmente en dietil éter. - - - - -

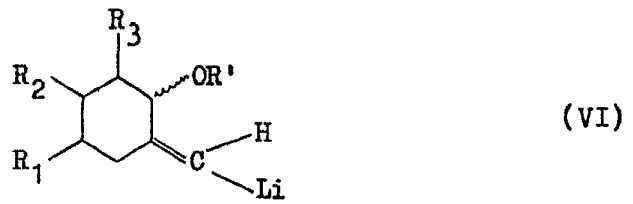
15. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende utilizar los materiales de partida de la fórmula III sin aislamiento, tal como se forman in situ en la mezcla de reacción obtenida haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V - - - - -



(V)

20. (en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R' tienen el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1 y X significa halógeno) con un reaccionante de litio alquílico y hacer reaccionar el

compuesto de la fórmula VI -----



así obtenido (en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R'$  tienen el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1) con un reactivo de cobre de la fórmula  $R_xCu$ . -----

5. 7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS RACEMICOS Y OPTICAMENTE ACTIVOS". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

maf.