

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	10	NUMERO	452.901	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	30-10-1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.426  
HOE 74/F  
043K Div.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 24 07 186.1	15-2-74	R.F.A.
P 24 45 526.3	26-9-74	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL Co 7 D	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 434.590
------------------------	--	---

64 TITULO DE LA INVENCION  "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS"
--

71 SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
--

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

72 INVENTOR (ES) Dr. Milos Babej, Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck y Dr. Ulrich Lerch
--

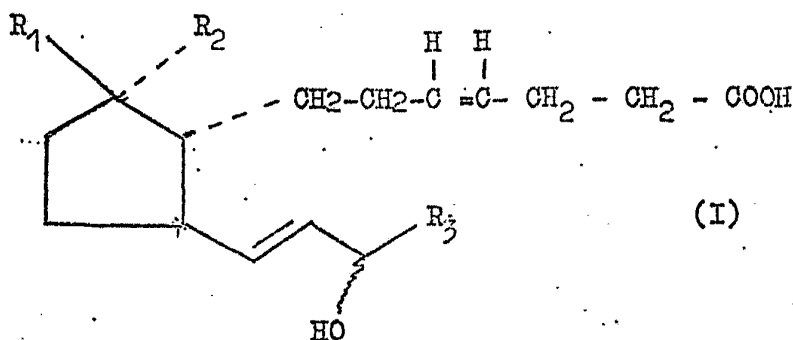
73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
---

Las prostaglandinas son un grupo de sustancias naturales que fueron aisladas desde diversos tejidos de animales. En mamíferos son responsables de una gran cantidad de efectos fisiológicos. Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbonado, en general de 20 átomos de carbono, y se diferencian principalmente por el mayor o menor contenido de grupos hidroxilo o dobles enlaces en el anillo de ciclopentano (acerca de la estructura y del efecto de prostaglandinas, véase entre otras citas M. F. Cuthbert "The Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances", William Heinemann Medical Books Ltd., Londres, 1973).

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

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



25  
25-1-75.

en la que

$R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo  $R_1$  y  $R_2$  diferentes;

5  $R_3$  significa un radical alcoholo de 1 a 10 átomos de carbono, saturado, de cadena recta o ramificada, que a su vez puede estar sustituido con un radical O-alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono en el alcoholo, con un radical O-arilo, con un radical O-furilo o con un radical O-ben-  
10 cilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos en cada caso con uno o varios átomos de halógeno, grupos tri fluorometilo o alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono o con un radical fenoxi, que puede llevar uno o varios átomos de halógeno, o con un radical cicloalcoholo satu-  
15 rado de 3 a 7 miembros en el anillo, o un radical arilo o furilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos con uno o varios grupos alcoholo de 1 a 3 átomos de car-  
bono;

20 y sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, así como a sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos de 1 a 8 átomos de carbono.

25 El invento concierne además a un procedi-  
miento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos, que no se presentan en la

25-1-75.

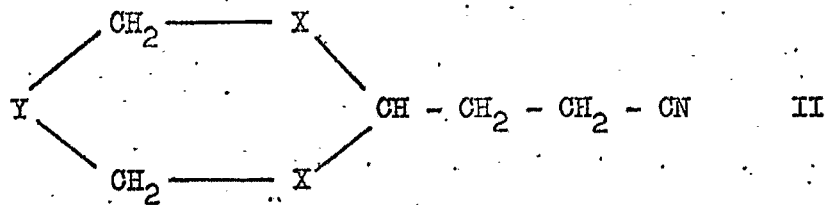
naturaleza, de la fórmula general I, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, de sus ésteres, así como de preparados farmacéuticos que contienen estas sustancias activas.

5

El procedimiento está caracterizado por que

a) se hace reaccionar un acetal de la fórmula II

10



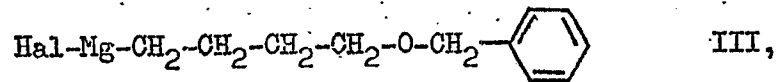
en la que X = oxígeno o azufre e Y significa -CH<sub>2</sub>- o un

15

grupo.  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  - o un enlace simple, con un compuesto de

Grignard de la fórmula III

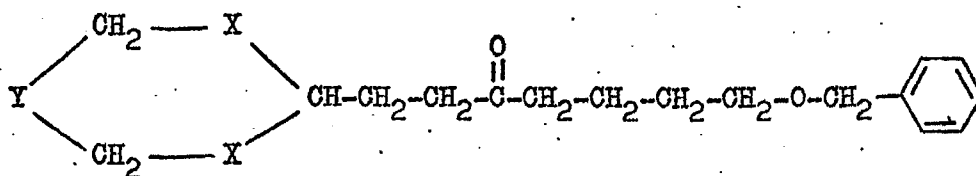
20



en la que Hal significa cloro o bromo, para formar una acetalcetona de la fórmula IV

24

25-1-75.



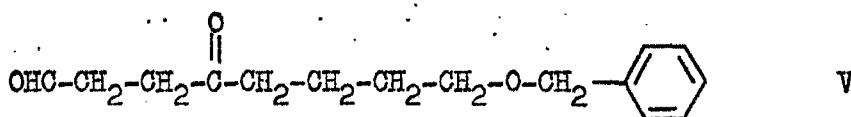
IV

5

en la que X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula II;

b) la acetal-cetona de la fórmula IV, obtenida, se transforma en un modo usual para acetales o tioacetales en la aldehidocetona de la fórmula V

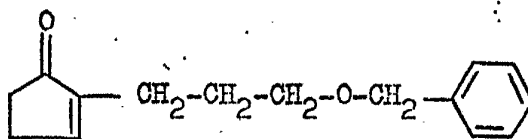
10



V

c) se somete a la aldehidocetona de la fórmula V, obtenida, a una condensación aldólica catalizada con ácido o con álcali, resultando la cetona insaturada de la fórmula VI

15



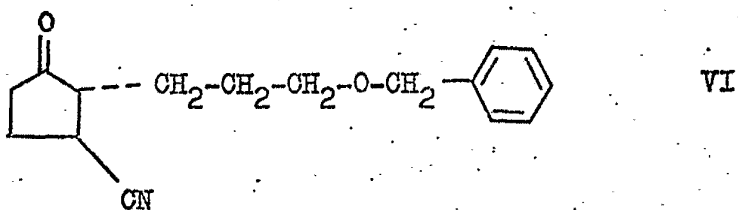
VI

20

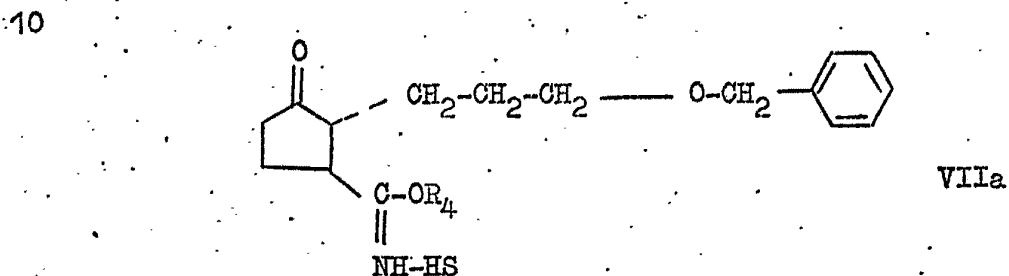
d) la cetona insaturada de la fórmula VI, obtenida, se hace reaccionar con iones cianuro en condiciones alcalinas, obteniéndose la cianocetona de la fórmula VII

25

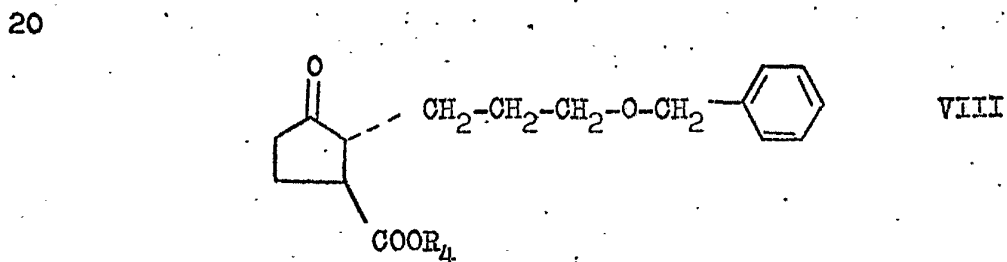
25-1-75.



e) la cianocetona de la fórmula VII, obtenida, se transforma con un ácido alcohólico anhidro, pasando por la sal de iminoéter de la fórmula VIIa



en donde S significa un radical de ácido inorgánico y  $R_4$  significa un radical alcohilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, y por subsiguiente hidrólisis, en el éster de la fórmula VIII

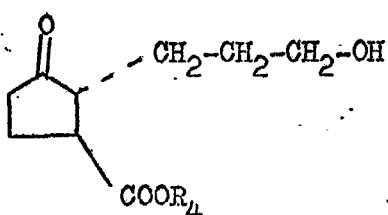


en donde  $R_4$  tiene los significados mencionados con oca-

25-1-75.

si3n de la f3rmula VIIa;

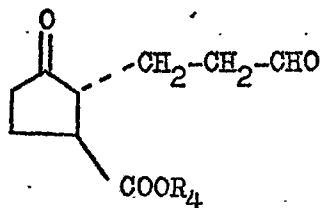
f) el 3steres de la f3rmula VIII, obtenido, se hidrogena en presencia de catalizadores para la separaci3n de la agrupaci3n bencil3ter, obteni3ndose un 3ster-alcohol de la f3rmula IX



IX

en donde R<sub>4</sub> tiene los mismos significados que en la f3rmula VIII;

g) el 3ster-alcohol obtenido de la f3rmula IX se oxida para formar un aldehido de la f3rmula X

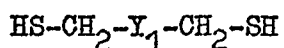


X

en la que R<sub>4</sub> tiene los mismos significados que en la f3rmula VIII;

h) el aldehido de la f3rmula X, obtenido, se hace reaccionar selectivamente con un 3titiol de la f3rmula XI

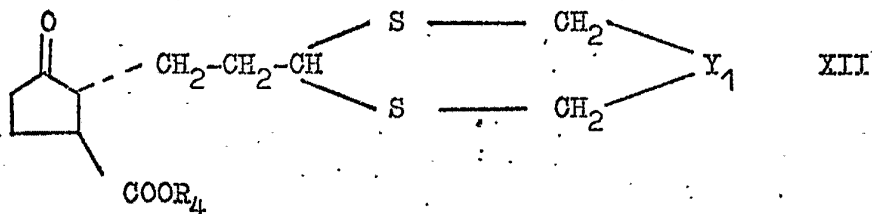
25  
25-1-75.



XI

en donde  $\text{Y}_1$  significa un grupo  $-\text{CH}_2-$  o un grupo  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$  o un enlace simple, en presencia de catalizadores ácidos, para formar un tioacetal de la fórmula XII

5

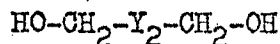


10

en donde  $\text{R}_4$  tiene los mismos significados que en la fórmula X,

i) el tioacetal de la fórmula XII, obtenido, se transforma mediante cetalización catalizada con ácido, con un glicol de la fórmula XIII

15

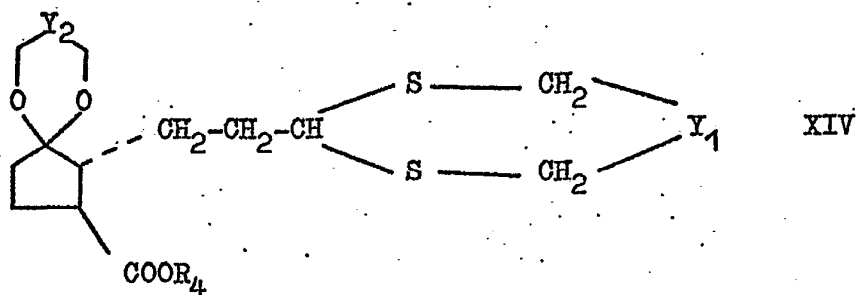


XIII

en donde  $\text{Y}_2$  tiene los mismos significados que el radical  $\text{Y}_1$  mencionado con ocasión de la fórmula XII, en un cetal-tioacetal de la fórmula XIV

20

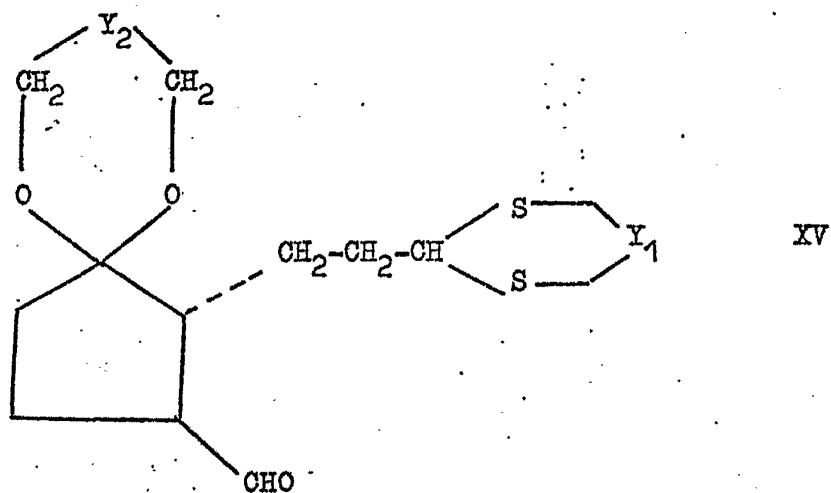
25-1-75.



en donde  $Y_1$  e  $Y_2$  pueden ser iguales o diferentes, y  $R_4$  tiene los mismos significados que en la fórmula X;

j) el cetal-tioacetal de la fórmula XIV, obtenido, se reduce con un hidruro metálico complejo en disolventes apróticos para formar un aldehído de la fórmula XV

10

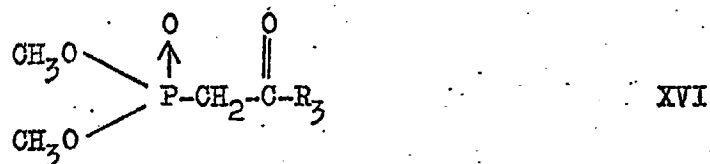


en donde  $Y_1$  e  $Y_2$  tienen los mismos significados que en la fórmula XIV;

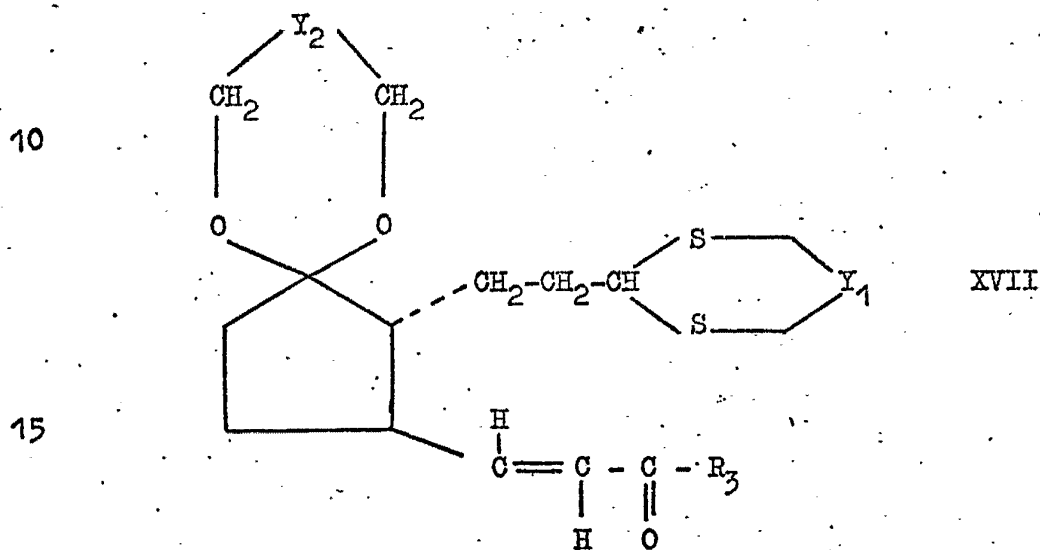
k) el aldehído de la fórmula XV, obtenido, se hace reaccionar con un fosfonato de la fórmula XVI

25

25-1-75.



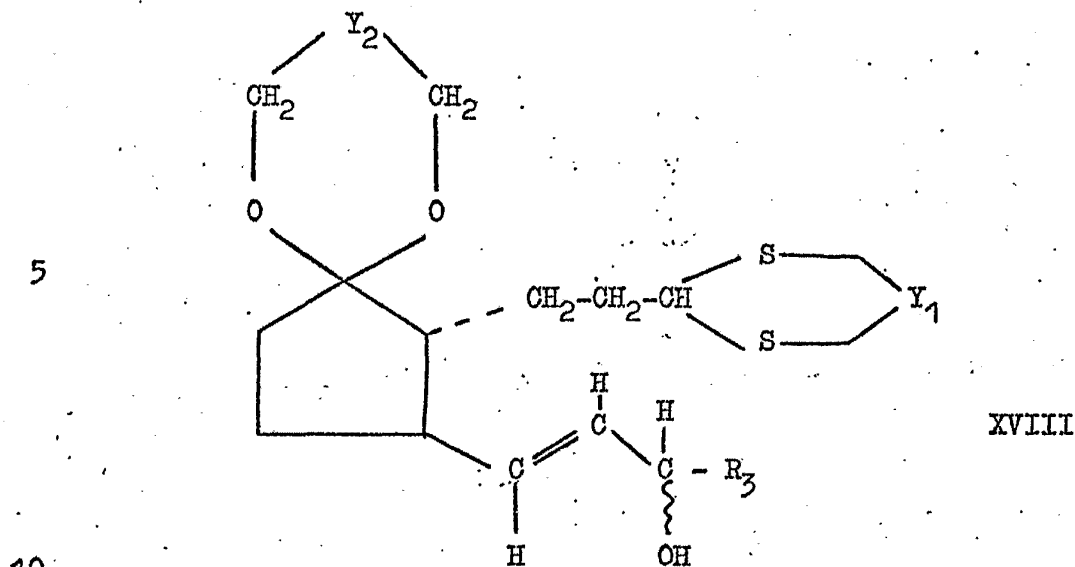
5 en donde  $R_3$  tiene los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula XVII



20 en donde  $Y_1$  e  $Y_2$  tienen los mismos significados que en la fórmula XIV y  $R_3$  tiene el mismo significado que en la fórmula I;

24 1) la cetona de la fórmula XVII, obtenida, se reduce con un hidruro metálico complejo para formar una mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula XVIII

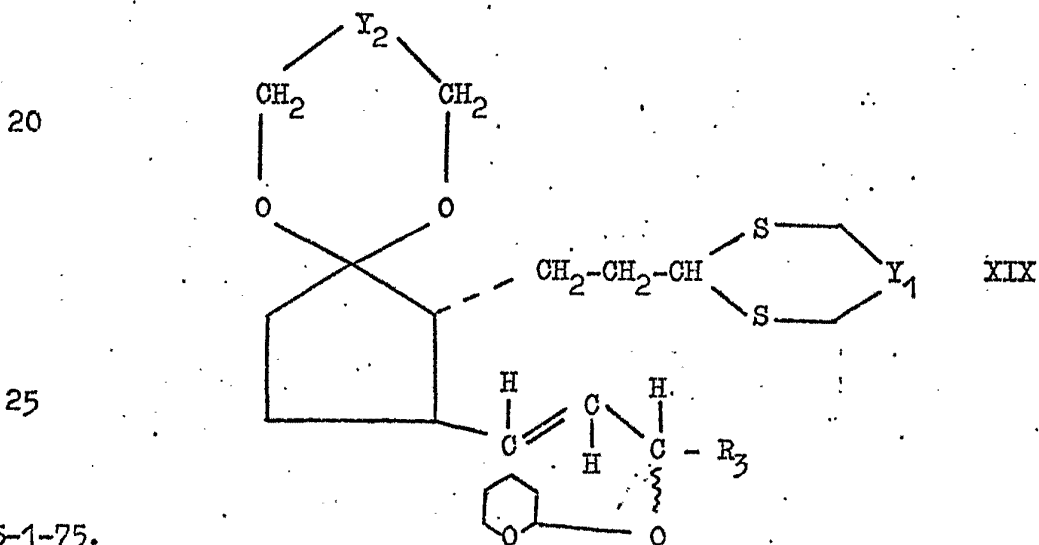
25-1-75.



en donde  $Y_1$  e  $Y_2$ , así como  $R_3$  tienen los mismos signifi-  
cados que en la fórmula XVII;

m) el alcohol de la fórmula XVIII, obtenido, en forma de  
mezcla de epímeros, o tras desdoblamiento de los epíme-  
ros por reacción por adición de 2,3-dihidropirano cata-  
lizada con ácido, se transforma en un tetrahidropiraniéter  
de la fórmula XIX

15

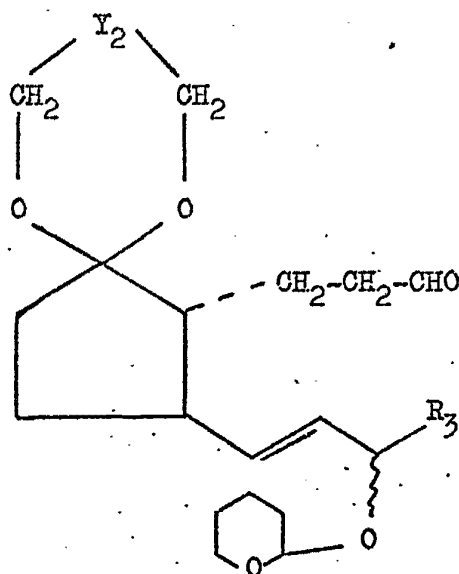


en la que  $Y_1$  e  $Y_2$  así como  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula XVII;

n) el éter de la fórmula XIX, obtenido, se transforma, por calentamiento con un yoduro de alcoholo  $C_1-C_4$ , en un disolvente aprótico polar, en presencia de un agente fijador de ácidos, en un aldehído-éter de la fórmula XX

10

15



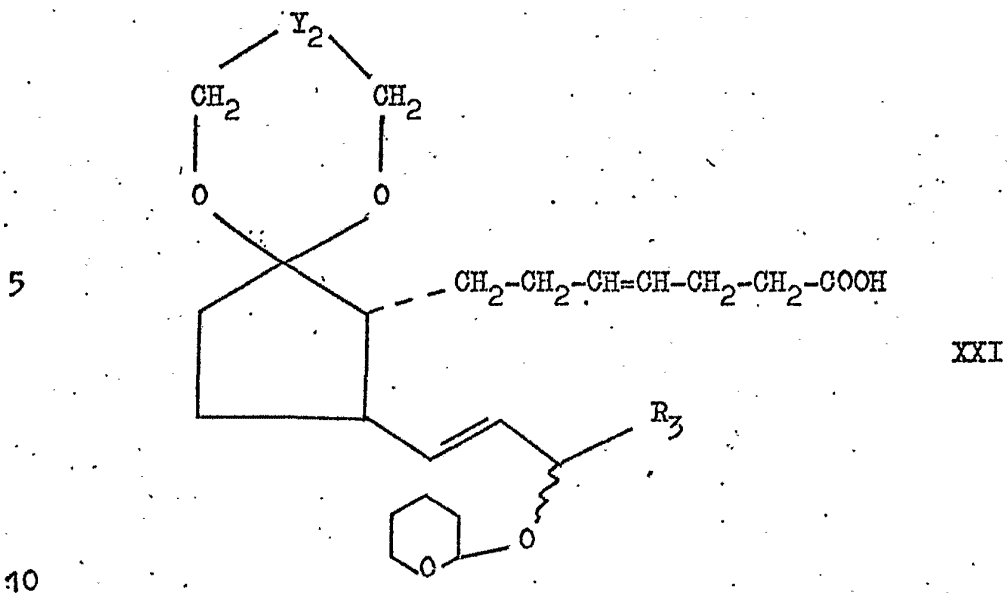
en donde  $Y_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula XVII;

20

o) el aldehído-éter de la fórmula XX, obtenido, se hace reaccionar con la sal de bromuro de 4-carboxipropil-trifenilfosfonio, en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido, para formar un ácido de la fórmula XXI

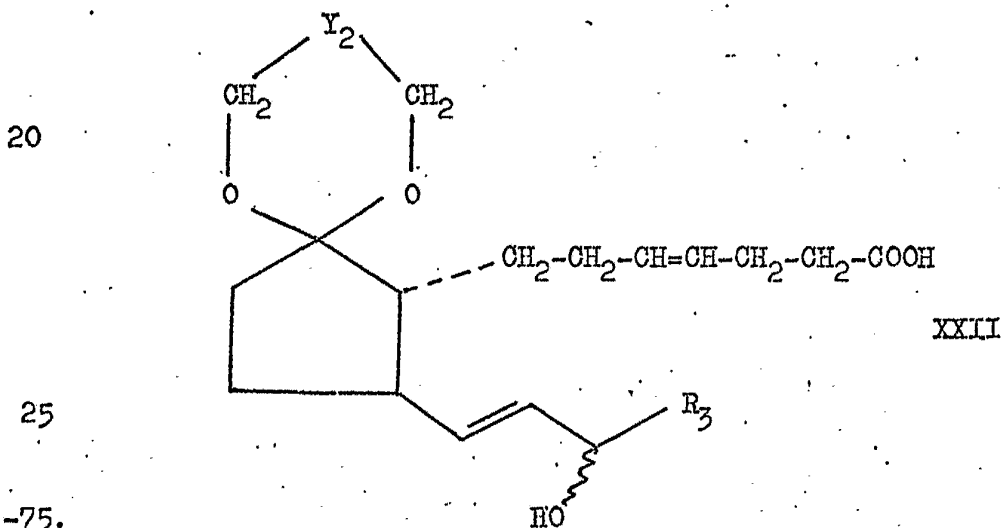
25

25-1-75.



en donde  $Y_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula XVII; y

15 p) el grupo protector tetrahidropiranyléter en el compuesto de la fórmula XXI, obtenido, se separa mediante hidrólisis ácida moderada, obteniéndose un alcohol de la fórmula XXII



en la que  $Y_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula XVII, y después de ello se elimina la agrupación cetal en el alcohol de la fórmula XXII bien sea por hidrólisis moderada catalizada con ácido bien sea mediante transcetalización en presencia de un gran exceso de una cetona, o la separación de ambos grupos protectores se lleva a cabo en una sola etapa mediante hidrólisis ácida moderada, y eventualmente el compuesto de la fórmula I, así obtenido, en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno, se reduce para formar un compuesto de la fórmula I, en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o hidroxilo, con un hidruro metálico complejo, y los compuestos de la fórmula I se transforman en caso deseado en las sales fisiológicamente compatibles o en sus ésteres.

Entre los radicales mencionados para el sustituyente  $R_3$  se prefieren radicales alcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 7 átomos de carbono así como fenilo o fenilo sustituido con uno o varios grupos metilo. Se prefieren además para  $R_3$  radicales de la fórmula  $-C(R')_2-(CH_2)_n-O-R''$ , en la que  $R'$  representa hidrógeno o un radical alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, especialmente el radical metilo, con la condición de que ambos  $R'$  pueden ser iguales o diferentes, y en que  $n$  significa cero o 1 y  $R''$  signi-

25-1-75.

fica un radical alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilo o bencilo, que en el núcleo puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, especialmente cloro, con trifluorometilo, o con alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, o un radical difeniléter, pudiendo estar sustituido el benceno situado en posición terminal una o varias veces con halógeno, especialmente cloro, con trifluorometilo, o con alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono. Para  $R_3$  se prefieren especialmente radicales de la fórmula  $-C(R')_2-(CH_2)_n-O-R''$ , en donde  $n =$  cero y  $R''$  representa un radical fenilo sustituido una vez con cloro o trifluorometilo, o un radical difeniléter, en el cual el núcleo bencénico situado en posición terminal está sustituido una vez con cloro.

El procedimiento de acuerdo con el invento comienza con una síntesis de cetonas a partir de los nitrilos de la fórmula general II.

Se pueden obtener dichos nitrilos, por ejemplo, transformando el bromuro de 3-(2,5-dioxapentil)-propilo, que a su vez puede ser preparado de acuerdo con G. Büchi y H. Wuest, J. Org. Chem. 34, (1969) página 112, por reacción con KCN, en el 3-(2,5-dioxapentil)-propilnitrilo.

Este nitrilo, o sus compuestos análogos oxigenados ( $X = O$ ), descritos por la fórmula general II,

25-1-75.

se pueden hacer reaccionar directamente con el apropiado compuesto de Grignard de la fórmula general III, o se pueden transformar por medio de transcetalización catalizada con ácido, con tioles de la fórmula general XI, en los compuestos análogos sulfurados (X = S) de la fórmula general II.

En la siguiente etapa se hacen reaccionar nitrilos de la fórmula general II (X = O ó S) con compuestos de Grignard de la fórmula general III, y a continuación se obtienen las cetonas de la fórmula general IV mediante hidrólisis ácida moderada. Los compuestos de Grignard de la fórmula general III se obtienen de modo usual a partir de cloruro o bromuro de 4-benciloxibutilo en un disolvente usual tal como dietiléter o tetrahidrofurano. En principio, pueden utilizarse también otros compuestos organometálicos, tales como, por ejemplo, 4-benciloxibutil-litio.

Los componentes II y III se hacen reaccionar en este caso en presencia de un gas protector durante un tiempo de 2 a 20 horas. Disolventes ventajosos son dietiléter o tetrahidrofurano, las temperaturas preferidas se encuentran entre 30 y 70°C; son favorables tiempos de reacción entre 12 y 16 horas.

El producto de reacción se hidroliza en condiciones ácidas moderadas y se aíslan las cetonas de

la fórmula general IV en forma pura por destilación o por cromatografía en columna. No obstante, también se pueden emplear los productos brutos de la fórmula general IV directamente en la siguiente etapa de la síntesis, a saber la separación del grupo protector acetal o tioacetal.

Con el fin de llegar a la aldehidocetona de la fórmula V, en el caso de los acetales oxigenados de la fórmula general IV ( $X = O$ ) se lleva a cabo un desdoblamiento ácido de cetel usual. En este caso, una forma de realización especialmente moderada del procedimiento de acuerdo con el invento consiste en que se agita intensamente con ácido oxálico acuoso la solución de compuestos de la fórmula general IV, en los que X significa O, en un éter, por ejemplo diisopropiléter, a 40 - 80°C en presencia de un gas protector durante 3 a 6 horas, y seguidamente se separa por destilación el disolvente después de haber lavado a neutralidad. Para el desdoblamiento de tioacetales de la fórmula general IV, en los que X significa S se utilizan procedimientos usuales en la bibliografía, tal como se describieron de manera detallada, por ejemplo, por Hsin-Ian Wang Chan, Tetrahedron Lett. 1972, páginas 1989 - 1990. Una forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con el invento es el desdoblamiento con  $CuCl_2$  y  $CuO$ ,

25-1-75.

tal como se informó en el Bull. Chem. Soc. Jap. 45,  
(1972) página 3724.

5 El aldehído de la fórmula general V puede ser purificado por cromatografía o destilación, pero es más ventajoso emplearlo directamente sin purificación ulterior en la reacción inmediatamente sucesiva, toda vez que se forma con elevado grado de pureza en el caso de utilizarse el método con  $\text{CuCl}_2\text{-CuO}$  arriba mencionado.

10 El aldehído de la fórmula V es sometido a continuación a una condensación aldólica catalizada con base, formándose la cetona insaturada de la fórmula VI. En principio se pueden utilizar también catalizadores ácidos en la condensación aldólica. Una forma preferida, especialmente moderada, de la condensación aldólica  
15 ca consiste en que se trabaja con intensa agitación, excluyendo oxígeno, en un sistema de dos fases a 40-60°C, consistiendo una de las fases en la solución del aldehído de la fórmula general V en un disolvente insoluble  
20 en agua, no saponificable, tal como por ejemplo diisopropiléter o benceno, y consistiendo la otra fase en lejía de sosa o de potasa acuosa 1 N. La cetona insaturada de la fórmula VI puede ser purificada, tal como ya se ha explicado varias veces, por cromatografía o por  
25 destilación. No obstante, se puede someter a tratamien-

25-1-75.

to ulterior al producto bruto.

5 Con la cetona de la fórmula VI se hacen reaccionar por adición de modo usual iones CN para formar la cianocetona de la fórmula VII, trabajándose preferiblemente con acetoncianhidrina en solución metanólica-alcalina o con KCN en metanol/agua a la temperatura ambiente. En principio debe contarse en esta etapa de reacción con la aparición de isómeros cis-trans. Como consecuencia de las investigaciones de D. Varech y  
10 otros, Bull. Soc. Chim. 6, 1622 (1965) se prefiere, no obstante, en condiciones alcalinas la configuración trans, más estable.

15 La cianocetona de la fórmula general VII es hecha reaccionar con un ácido alcohólico, preferiblemente con ácido clorhídrico etanólico, pasando por el clorhidrato de iminoéter VIIa, para formar los ésteres de la fórmula general VIII.

20 De este modo el clorhidrato de iminoéter VIIa, después de evaporar el alcohol en exceso, resulta en una forma oleosa, y puede ser purificado de subproductos por medio de extracción con disolventes débilmente polares, tales como por ejemplo pentano o dietiléter. Ahora bien, una forma de realización especial del procedimiento de acuerdo con el invento consiste en que  
25 se somete a tratamiento adicional a los compuestos de

25-1-75.

las fórmulas generales V, VI y VII, en cada caso como productos brutos, y los subproductos resultantes se eliminan conjuntamente por extracción en la etapa VIIa.

5 El clorhidrato de iminoéter VIIa es saponificado luego de modo usual para formar los ésteres de la fórmula general VIII, preferiblemente cubriendo con éter la solución acuosa y agitando a la temperatura ambiente.

10 Entonces, la solución etérea contiene los ésteres de la fórmula general VIII, que se purifican de modo usual por destilación o por cromatografía.

15 A partir de los ésteres de la fórmula general VIII se obtienen los éster-alcoholes de la fórmula general IX, separando por hidrogenación la agrupación benciléter, preferiblemente en presencia de catalizadores de metales nobles tales como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón animal.

20 La oxidación de los éster-alcoholes de la fórmula general IX para formar los aldehidos de la fórmula general X se lleva a cabo según un procedimiento usual para la oxidación de alcoholes primarios para formar aldehidos. Un procedimiento preferido lo constituye la oxidación con anhídrido de ácido crómico en presencia de piridina, eventualmente con cloruro de metileno en calidad de disolvente, tal como fue descrito por

25

25-1-75.

Collins en Tetrahedron Lett: 3363 (1968). Otro procedimiento preferido lo constituye la oxidación con cloro en presencia de tioanisol (Corey y Kinn, J, Org. Chem. 38 (1973) 1233).

5

El aldehído de la fórmula X puede ser preparado en forma pura de un modo usual, pero es ventajoso hacerlo reaccionar en forma bruta, en presencia de catalizadores ácidos en disolventes inertes, con tioles de la fórmula general XI, para formar los tioacetales de la fórmula general XII.

10

Una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con el invento consiste en que el aldehído de la fórmula general X, que resulta con un grado de pureza de aproximadamente 90%, se hace reaccionar con la cantidad equimolar de un tiol de la fórmula general XI, tal como por ejemplo etilentioglicol en presencia de catalizadores ácidos, preferiblemente eterato de trifluoruro de boro en presencia de un gas protector exento de oxígeno tal como nitrógeno o argón, en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, benceno o tolueno, en un período de tiempo entre 30 minutos y 5 horas, a temperaturas entre 15°C y 50°C. En este caso, en los compuestos de la fórmula general XII se protege selectivamente la función aldehído.

15

20

25-1-75.

La función ceto remanente en los tioacetale

les de la fórmula general XII se protege luego por ceta-  
lización con los glicoles de la fórmula general XIII en  
disolventes apróticos en presencia de catalizadores áci-  
dos, obteniéndose los cetal-tioacetales de la fórmula  
5 general XIV. Un procedimiento especialmente preferido  
lo constituye la cetalización de XII con glicoles de la  
fórmula general XIII, por ejemplo etilenglicol o neopen-  
tilglicol, calentándose los componentes de reacción en  
benceno o tolueno durante 3-5 horas en el aparato separa-  
10 dor de agua, obteniéndose los cetal-tioacetales de la  
fórmula general XIV.

Los compuestos IX, X, XII y XIV pueden ser  
preparados en cada caso por sí en forma pura de un modo  
usual; en el procedimiento de acuerdo con el invento es  
15 ventajoso, no obstante, transformar ulteriormente a los  
compuestos de las fórmulas generales IX, X y XII, que  
resultan en las correspondientes etapas de reacción con  
elevados rendimientos, en estado de productos brutos, y  
purificar los compuestos de la fórmula general XIV de  
20 modo usual, preferiblemente por cromatografía en colu-  
na.

En los cetal-tioacetales de la fórmula ge-  
neral XIV se reducen luego las funciones éster por re-  
ducción con un hidruro metálico complejo, preferiblemen-  
25 te hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente iner-

25-1-75.

te, tal como por ejemplo tolueno a temperaturas por debajo de 0°C, preferiblemente a -40 hasta -80°C, para formar los aldehidos de la fórmula general XV.

5 A continuación, los aldehidos de la fórmula general XV son hechos reaccionar de acuerdo con Horner-Emmons-Wittig con los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula general XVI para formar las cetonas insaturadas de la fórmula general XVII, consistiendo una forma preferida de realización de la reacción, en que se prepara la sal sódica de los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula general XVI con hidruro de sodio en glicoldimetiléter y a continuación se añaden los aldehidos de la fórmula general XV y se hacen reaccionar durante 10 2 a 6 horas a la temperatura ambiente. Los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula general XVI son preparados de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (véase por ejemplo Corey, J. Am. Chem. Soc. 15 88, 5654 (1966)).

Los alcoholes de la fórmula general XVIII se obtienen en forma de sus mezclas de epímeros, si se reducen las cetonas de la fórmula general XVII con un hidruro metálico complejo, preferiblemente un boranato de metal alcalino. Los alcoholes de la fórmula general XVIII son apropiados especialmente para un desdoblamiento de epímeros, pero la reacción ulterior se puede 20

25-1-75.

llevar a cabo también con la mezcla de epímeros y luego se puede realizar el desdoblamiento de epímeros en la etapa de los productos finales.

5 La reacción por adición de dihidropirano para formar los tetrahidropiranyléteres de la fórmula general XI se lleva a cabo en una solución etérea o bencénica de los alcoholes de la fórmula general XVIII en presencia de catalizadores ácidos usuales tales como por ejemplo ácido para-toluensulfónico. En general es  
10 ventajoso purificar por cromatografía en este punto los tetrahidropiranyléteres de la fórmula general XVIII, obtenidos.

La puesta en libertad de aldehidos y cetonas a partir de tioacetales o a partir de tiocetales, como consecuencia de las dificultades de tratamiento ligadas con ellas, es objeto de muchas publicaciones (véase, entre otras citas, Chang en Tetrahedron Letters No 19, página 1989 (1972)). En especial, la preparación de los aldehidos alifáticos, relativamente sensibles, plantea dificultades, tanto más cuanto que en la misma molécula están presentes grupos protectores especialmente inestables tales como, por ejemplo, la agrupación tetrahidropiranyléter. Sorprendentemente, en el caso de añadirse agentes fijadores de ácidos, preferentemente carbonato de calcio, a una solución de los tioacetales de  
20  
25

25-1-75.

la fórmula general XIX en disolventes apróticos polares, preferiblemente dimetilformamida o acetona, después de calentar durante 1 a 5 horas entre 30 y 70°C, preferiblemente a 50°C, con yoduro de alcoholo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, preferiblemente yoduro de metilo, con conservación del grupo protector tetrahidropiraniilo, se forman los aldehídos de la fórmula general XX con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Los aldehído-éteres de la fórmula general XX, preparados de este modo, pueden ser hechos reaccionar, sin purificación adicional, para formar los ácidos carboxílicos de la fórmula general XXI. La forma de realización preferida de la reacción de Wittig se efectúa en este caso de acuerdo con la prescripción que se da en J. Org. Chem. 28, 1128 (1963).

La separación de los grupos protectores éter se efectúa mediante hidrólisis ácida moderada de la agrupación tetrahidropiraniiléter, preferiblemente en solución acuoso-alcohólica al 2% de ácido oxálico a 20 hasta 50°C, o mediante calentamiento durante 1 a 2 horas en ácido acético al 60 hasta 70% a 50°C, obteniéndose los ácidos carboxílicos de la fórmula general XXII.

La última etapa de la síntesis de acuerdo con el invento consiste en la hidrólisis ácida, moderada, de la agrupación cetal de los compuestos de la fórmula general XXIII.

25  
25-1-75.

mula XXII para formar los compuestos de la fórmula general I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno. Otra forma del desdoblamiento de cetal consiste en la transcetalización del compuesto XXII para formar el compuesto I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno, en presencia de un gran exceso de una cetona, preferiblemente acetona, en presencia de catalizadores ácidos, tales como ácido para-toluensulfónico.

No obstante, en una forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con el invento pueden separarse en una sola etapa ambos grupos protectores presentes en los ácidos carboxílicos de la fórmula XXI mediante hidrólisis ácida, habiéndose manifestado como especialmente ventajoso ácido oxálico acuoso al 10%. De este modo se obtienen compuestos de la fórmula general I, en los que  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno.

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

matografía por reparto.

5 Caso de que no se efectúe ningún desdoblamiento de epímeros en la etapa de los alcoholes de la fórmula general XVIII, se puede llevar a cabo con los  
10 compuestos de la fórmula general I, en los que  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno, un desdoblamiento de epímeros de los alcoholes en posición 15 (15-OH de acuerdo con la nomenclatura de la prostaglandina (véase Andersen, Ann. New York Acad. Sci. vol. 180, página 14) corresponde a 3-OH de acuerdo con la nomenclatura IUPAC).

15 Además, puede llevarse a cabo un desdoblamiento de racematos bien sea en la etapa de los ácidos de la fórmula general XXI bien sea de los ácidos de la fórmula general I, de un modo usual, por formación de sales con bases ópticamente activas.

Los compuestos de las fórmulas IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIV, XV, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII son valiosos productos intermedios para la síntesis de los compuestos de la fórmula I.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento se caracterizan por propiedades generalmente espasmógenas, en especial broncodilatatorias, así como de disminución de la presión sanguínea. Además, son terapéu-  
25 mente activos en el caso de perturbaciones gastrointestinales y manifiestan efecto contra la fertilidad. En  
25-1-75.

comparación con las prostaglandinas E, F y A naturales, poseen una estabilidad esencialmente mayor. Por lo tanto, pueden ser utilizados como medicamentos.

5

Ha de considerarse en este caso como sorprendente el hecho de que los compuestos epimeros en lo que se refiere al grupo 15-OH, de la fórmula general I, posean aproximadamente en el mismo grado las propiedades farmacológicas mencionadas.

10

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden entrar en utilización en forma de ácidos libres, en forma de sus sales orgánicas o inorgánicas fisiológicamente inocuas, o en forma de ésteres de alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos. Como sales entran en consideración, por ejemplo, sales de bencilamonio, trietanolamonio o morfolina, especialmente la sal de tris-(hidroximetil)-aminometano, así como sales de metales alcalinos tales como sales de Na y de K; en calidad de ésteres se prefieren los ésteres de alcoholes alifáticos saturados inferiores, tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, butílicos o pentílicos, así como los ésteres bencílicos.

15

20

25

Los ácidos así como las sales o los ésteres pueden pasar a utilizarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o también en forma de soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente ino-

25-1-75.

cuos, tales como, por ejemplo, alcoholes monovalentes o polivalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, también en presencia de vehículos polímeros farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona.

Como preparados pueden entrar en consideración las soluciones para infusión o para inyección galénicas usuales, así como tabletas, pero preferiblemente preparados administrables por vía local, tales como cremas, emulsiones, supositorios o aerosoles.

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

Se obtienen medicamentos activos como broncodilatatorios, con efecto sorprendentemente intenso, si los compuestos epímeros en lo que se refiere al grupo 15-OH del ácido 7-2-(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil7-cis-4-heptenoico se mezclan entre sí, en forma de ácido libre o en forma de sus sales inorgánicas u orgánicas fisiológicamente inocuas o en forma de ésteres de alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos, en la proporción ponderal de desde 0,75:1 hasta 1,25:1, y se administran en forma de aerosol.

25-1-75.

Dichas mezclas manifiestan sorprendentemente una actividad acrecentada en un múltiplo con respecto a las actividades de los isómeros individuales.

Una mezcla especialmente ventajosa consiste en una mezcla de los isómeros en la proporción ponderal 1:1.

5

Los isómeros son utilizados en el medicamento de acuerdo con el invento también, de modo preferible, en forma de los ácidos libres, en forma de las sales de Na o K, o de las sales con bases orgánicas, tales como la sal de bencilamonio, trietanolamonio o morfolina, especialmente la sal de tris-(hidroximetil)-aminometano, o en forma de los ésteres de alcoholes alifáticos inferiores, saturados, de cadena recta o ramificados, tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, butílicos o pentílicos así como en forma de los ésteres bencílicos.

10

15

Se prefiere en especial el ácido libre así como los ésteres metílico, etílico, propílico e isopropílico del ácido mencionado.

20

La mezcla de acuerdo con el invento, para la administración en forma de aerosol, es llevada a disolución con disolventes que no irritan en cuanto al sabor, fisiológicamente inocuos, usuales, tales como, por ejemplo, agua o etanol o son suspendidos, por ejemplo, en ésteres alcohólicos inferiores de ácidos grasos supe

25

25-1-75.

5 riores, tales como el éster isopropílico de ácido mirístico, eventualmente con adición de sustancias tensioactivas en calidad de estabilizadores, por ejemplo ésteres de ácidos grasos de sorbitán o de pentaeritrita, y son envasados conjuntamente con un gas propulsor inerte usual en recipientes para aerosoles. Los preparados mencionados, no obstante, pueden ser administrados también con un aparato atomizador usual con ayuda de aire a presión.

10 Para las diferentes indicaciones posibles entran en consideración las siguientes dosis unitarias y, respectivamente, diarias:

Efecto broncodilatador (como aerosol)

Dosis unitaria : 0,1 - 1.000  $\mu$ g }  
preferiblemente 1 - 200  $\mu$ g } (por cada pulsación de rociado)  
15 Dosis diaria : 0,1 - 10 mg

Efecto de disminución de la presión sanguínea.

Dosis unitaria : 1 - 1.000  $\mu$ g  
preferiblemente 1 - 100  $\mu$ g parenteral (i. v.)  
Dosis diaria: 1 - 10 mg  
20 Dosis unitaria : 0,5 - 1.000 mg  
preferiblemente 1 - 500 mg por vía oral  
Dosis diaria : 1 mg - 10 g

25 Las dosis, en el caso de la administración contra perturbaciones gastrointestinales, corresponden a las que se han mencionado para una administra-

25-1-75.

ción como agentes de disminución de la presión sanguínea.

Ejemplo

Materiales de partida

5 El bromuro de 3-(2,5-dioxapentil)-propilo fue preparado de acuerdo con G. Büchi y H. Wuest (J. Org. Chem. 34 (1969) página 1122) y, análogamente a Wohl, Chem. Ber. 39 (1906) página 1952, se calentó a reflujo durante 3 horas en una mezcla de 60 partes de alcohol etílico y 40 partes de H<sub>2</sub>O con 2 equivalentes mo-  
10 lares de KCN en presencia de cantidades catalíticas de yoduro de potasio. El cianuro de 3-(2,5-dioxapentil)-propilo, así obtenido, (punto de ebullición 0,6 mm = 68-69°C) fue calentado a reflujo en benceno con etilendio  
15 glicol en presencia de eterato de trifluoruro de boro, y después de tratamiento usual se obtuvo cianuro de 3-(2,5-ditiapentil)-propilo de punto de ebullición 0,5 mm = 124-126°C.

20 El 4-benciloxibutanol se obtuvo de acuerdo con Butler, Reufrew y Clapp (Am. Soc. 60 (1938) 1472) y, tal como se describe por Bennett y Hock, J. Chem. Soc. (Lond.) 1927, página 476, se transformó en el cloruro de 4-benciloxibutilo.

Ejemplo 1.

25 7-benciloxi-1-(2,5-ditiapentil)-heptan-3-ona.

25-1-75.

A partir de (0,103 moles) = 2,5 g de Mg y (0,101 moles) = 20 g de cloruro de 4-benciloxibutilo se preparó, por calentamiento durante 5 horas en 50 ml de dietiléter, el compuesto de Grignard.

5 En la solución de Grignard se introdujo gota a gota la solución de 12 g (0,076 moles) de cianuro de 3-(2,5-ditiapentil)-propilo en 50 ml de dietiléter y se calentó a reflujo durante 18 horas bajo argón. Después de enfriar se mezcló con 200 ml de cloruro de etileno y con hielo/agua y se acidificó a pH 1 con HCl y se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica fue separada, lavada con agua y concentrada. El residuo fue disuelto en 200 ml de acetona y 50 ml de metanol, y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas con 25 ml de HCl 2 N. El disolvente fue concentrado en vacío, el residuo fue recogido en cloruro de metileno, lavado una vez con solución 2 N de carbonato de sodio y dos veces con agua, secado sobre  $MgSO_4$  y concentrado. El residuo fue destilado en vacío. Punto de ebullición 0,3 mm = 205 - 207°C.

#### Ejemplo 2

#### 7-benciloxi-3-oxoheptanal.

(0,135 moles) = 44 g de 7-benciloxi-1-(2,5-ditiapentil)-heptan-3-ona fueron calentados a reflujo en 1 litro de acetona con (0,275 moles) = 47 g de

25  
25-1-75.

CuCl<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O y con (0,57 moles) = 44 g de CuO durante 1 hora bajo nitrógeno, las sales de cobre se separaron por filtración y el producto filtrado se concentró en vacío. El residuo fue recogido en éter, lavado dos veces con HCl 2 N y tres veces con agua, secado, y el disolvente fue separado por destilación en vacío. El residuo fue destilado en vacío. Punto de ebullición 0,5 mm = 185-192°C.

Ejemplo 3:

10 2-(3-benciloxipropil)-2-ciclopentenona:

30,8 g de 7-benciloxi-3-oxoheptanal bruto fueron disueltos en 100 ml de diisopropiléter y mezclados bien con un vibromezclador con 500 ml de lejía de sosa 1 N a 50°C bajo nitrógeno. La fase orgánica fue separada, la fase acuosa fue extraída con 200 ml de éter y los extractos en éter reunidos fueron lavados con agua, secados, concentrados y destilados en vacío. Punto de ebullición 0,5 mm = 175 - 180°C.

Ejemplo 4:

20 2-(3-benciloxipropil)-3-ciano-ciclopentanona:

47,8 g (0,208 moles) de 2-(3-bencilóxi-pil)-2-ciclopentenona fueron disueltos en 200 ml de etanol, se añadieron 41,5 g (0,64 moles) de KCN y, con agitación a la temperatura ambiente en el transcurso de una hora, se añadieron gota a gota 15 g (0,25 moles) de áci

25-1-75.

do acético glacial en 25 ml de metanol. Después de agitar durante 1 hora se añadieron gota a gota de nuevo 4 g, (0,066 moles) de ácido acético glacial y se agitó durante una hora más. Después de este tiempo no se podía reconocer en el cromatograma en capa delgada nada de material de partida. Se añadieron 100 ml de NaOH 2 N y 900 ml de hielo/agua y la mezcla se extrajo 3 veces con 200 ml de dietiléter, los extractos en éter reunidos se lavaron a neutralidad, se secaron y el disolvente se separó por destilación en vacío. El residuo fue destilado. Punto de ebullición 0,5 mm : 210-215°C.

Ejemplo 5.

3-etoxicarbonil-2-(3-benciloxi-propil)-ciclopentanona

(0,02 moles) = 5,1 g de 2-(3-benciloxipropil)-3-cianociclopentanona fueron disueltos a 20°C con agitación en 25 ml de benceno absoluto junto con (0,022 moles) = 1 g de alcohol etílico absoluto, y se introdujo en una corriente gaseosa lenta durante 4 horas HCl gaseoso.

La mezcla de reacción reposó a la temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se agitó 3 veces, cada vez con 75 ml de dietiléter absoluto, y estos extractos en éter se desecharon.

El residuo oleoso fue disuelto en 20 ml de

25  
25-1-75.

5 agua, cubierto con 100 ml de dietiléter y agitado durante 1/2 hora a la temperatura ambiente, la fase orgánica fue separada, y la fase acuosa fue extraída con 200 ml de dietiléter. Los extractos en éter reunidos son lavados con solución 2 N de carbonato de sodio y con agua, son secados y el disolvente es eliminado en vacío. Se obtuvo un aceite.

10 Una muestra pura según análisis fue eluida en la cromatografía sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo en la proporción 9:1 y tenía los siguientes datos espectroscópicos:

R. M. N. 7,3 ppm singulete 5 H, /4,2 (c) ppm.  
4,4 ppm singulete 2 H, /cuartete 2 H.

Ejemplo 6.

15 3-etoxicarbonil-2-(3-oxipropil)ciclopentanona

20 5 g de 3-etoxicarbonil-2-(3-benciloxi-propil)-ciclopentanona fueron hidrogenados en 50 ml de ácido acético al 80% con 1 g de negro de paladio a la temperatura ambiente y una sobrepresión de 50 atmósferas. Se mezcló con 100 ml de agua y 100 ml de cloruro de metileno, el catalizador se separó por filtración, se mezcló con solución acuosa de carbonato de sodio a pH 8-9, se separó el cloruro de metileno, se lavó, se secó y se separó por destilación en vacío. El residuo oleoso fue calentado a 50°C durante 1 hora a 0,02 mm de Hg.

25  
25-1-75.

I. R.  $3.500 \text{ cm}^{-1}$

Ejemplo 7.

3-(2-etoxicarbonil-5-oxo-ciclopentil)-propionaldehído

3,07 g (0,014 moles) de 3-etoxicarbonil-2-  
5 -(3-oxipropil)-ciclopentanona fueron disueltos en 3 ml  
de cloruro de metileno y se añadieron gota a gota a 0°C  
al reactivo de oxidación constituido por 11,95 g de  $\text{CrO}_3$   
y 19,15 g de piridina en 300 ml de cloruro de metileno.  
Después de agitar durante 35 minutos a 0°C se añadie-  
10 ron en forma sólida 61,8 g de hidrogenosulfato de sodio  
monohidratado y se agitó a 0°C durante 30 minutos más.  
La suspensión fue filtrada sobre un filtro de capas cla-  
rificadoras y el residuo de filtración se lavó seis ve-  
ces cada vez con 50 ml de cloruro de metileno. Los pro-  
15 ductos filtrados en cloruro de metileno reunidos fueron  
secados sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrados.

Se obtuvo un aceite.

I.R. ninguna banda de OH a  $3.500 \text{ cm}^{-1}$ ,  
banda de carbonilo ancha a  $1.730-1740 \text{ cm}^{-1}$ .

20

Ejemplo 8

3-(2-etoxicarbonil-5-oxo-ciclopentil)-propionaldehído-  
-etilenticetal

3 g (0,014 moles) de 3-(2-etoxicarbonil-  
-5-oxo-ciclopentil)-propionaldehído oleoso fueron agi-  
25 tados a la temperatura ambiente durante 3 horas con

25-1-75.

1,29 g (0,0137 moles) de etilentioglicol, 0,5 ml de ete  
rato de trifluoruro de boro y 50 ml de benceno anhidro,  
se diluyó con 150 ml de éter y se lavó con NaOH 1 N en  
5 friada con hielo y con agua. Se secó con sulfato de so  
dio y el disolvente se evaporó en vacío. Se obtuvo un  
aceite.

I. R. = 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 9a:

Ester etílico de ácido 7-/(1,3-ditia-2-ciclopentil)-  
10 -etil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-carbo-  
xílico

3,35 g (0,0116 moles) de 3-(2-etoxicarbo  
nil-5-oxociclopentil)-propionaldehido-etilenticetacetal  
fueron calentados a reflujo durante 3 horas en el apar  
15 to separador de agua con 2,1 g (0,02 moles) de 2,2-dime  
til-1,3-propandiol, 0,2 g de ácido para-toluensulfónico  
y 50 ml de benceno. Después de enfriar se diluyó con  
éter, se lavó con solución 2 N de carbonato de sodio en  
friada con hielo, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró.  
20 A partir del aceite resultante se obtuvo una muestra pu  
ra según análisis, por cromatografía sobre gel de síli  
ce y elución con ciclohexano/acetato de etilo: 95:5.

R.M.N. 4,2 ppm (c)-cuartete 2 H; 3,5 ppm  
24 singulete 4 H; 3,2 ppm. singulete 4 H:

25-1-75.

Ejemplo 9b:

De manera enteramente análoga se obtuvo, con etilén-glicol, éster etílico de ácido 6-[(1,3-ditiazol-2-ciclopentil) etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-7-il-carboxílico.

5

R.M.N. 3,8 - 4,5 ppm singulete + multiplete 7 H; 3,2 ppm singulete 4 H.

Ejemplo 10:

7-[(1,3-ditiazol-2-ciclopentil)-etil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-aldehído.

10

1,3 g (3,5 milimoles) de éster etílico de ácido 7-[(1,3-ditiazol-2-ciclopentil)-etil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-carboxílico se disolvieron en 50 ml de tolueno absoluto, a -70°C se añadieron gota a gota, en el espacio de 20 minutos, 0,7 mg (3,85 milimoles) de hidruro de diisobutilaluminio en 10 ml de tolueno absoluto y a continuación se agitó adicionalmente a -70°C durante 2 horas. Seguidamente, se añadieron gota a gota 1 ml de metanol y 0,5 ml de ácido acético glacial y, tras añadirse 20 ml de agua, se agregaron 50 ml de dietiléter. La solución turbia fue filtrada sobre un filtro de capas clarificadoras y el filtro fue lavado con éter. La fase etérea fue lavada con solución de bicarbonato de sodio, secada y concentrada en vacío. El aceite resultante tenía las siguientes propiedades espectrales:

15

20

25

25-1-75.

R.M.N. 9,35 ppm duplete 1 H; 4,4 ppm tri-  
plete 1 H; 3,5 ppm singulete 4 H; 3,2 ppm singulete  
4 H.

Ejemplo 11a.

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

10 0,1 g (3,3 milimoles) de hidruro de sodio  
al 80% fueron agitados a la temperatura ambiente durante  
15 minutos en 25 ml de glicoldimetiléter, y a continua-  
ción se añadieron gota a gota 0,89 g (4 milimoles) de  
dimetil-2-oxo-heptilfosfonato en 5 ml de glicoldimetilé-  
ter. Después de agitar durante 25 minutos había resulta-  
do una emulsión de color blanco. A esta emulsión se aña-  
dió gota a gota la solución de 1,06 g (3,2 milimoles)  
15 de 7-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil-3,3-dimetil-1,5-  
-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-aldehído y se agitó a la tem-  
peratura ambiente durante 2 1/2 horas. Después de este  
tiempo la solución estaba todavía débilmente enturbia-  
da. Se añadieron algunas gotas de ácido acético glacial,  
20 se mezcló con 2 pizcas de carbón y se filtró. El produc-  
to filtrado fue concentrado en vacío y se obtuvo un acei-  
te claro. La cromatografía sobre gel de sílice y la elu-  
ción con ciclohexano/acetato de etilo 95:5 y 90:10 pro-  
porcionaron la muestra pura según análisis.

25  
25-1-75.

R.M.N. 5,8 - 6,8 ppm multiplete 2 H; 4,4

ppm triplete 1 H; 3,5 ppm singulete 4 H; 3,2 ppm singulete 4 H.

Ejemplo 11b.

5 De modo análogo, por reacción con dimetil-  
-2-oxo-nonilfosfonato se preparó 1- $\overline{7}$ - $\overline{[}$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-  
-il $\overline{7}$ -trans-1-decen-3-ona.

Ejemplo 11c.

10 De manera análoga, por reacción con dime-  
til-2-ciclohexil-2-oxo-etilfosfonato se preparó 1- $\overline{7}$ -  
- $\overline{[}$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -3-ciclohexil-trans-1-propen-3-ona.

Ejemplo 11 d:

15 De modo análogo, por reacción con dimetil-  
-2-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-2-oxopentilfosfonato se prepara  
ró 1- $\overline{7}$ - $\overline{[}$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-  
-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -3-(1,1-dimetil-3-oxa-pentil)-  
-trans-1-propen-3-ona.

Ejemplo 11 e:

20 De modo análogo, por reacción con dimetil-  
-2-cicloheptil-2-oxo-etilfosfonato se preparó 1- $\overline{7}$ - $\overline{[}$ (1,3-  
-ditia-2-ciclopentil) etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro-  
 $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -3-cicloheptil-trans-1-propen-3-ona.

24 R.M.N. 5,8 - 6,8 ppm multiplete 2 H.

25-1-75.

Ejemplo 11 f:

De modo análogo, por reacción con dimetil-  
-2-oxo-pentilfosfonato se preparó 1- $\overline{7}$ -(1,3-ditia-2-ci-  
clopentil)-etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-  
-il $\overline{7}$ -trans-1-hexen-3-ona.

5

R.M.N. 5,8 - 6,8 ppm., multiplete 2H.

Ejemplo 11 g:

De modo análogo, por reacción con dimetil-  
-2- $\overline{1}$ -metil-1- $\overline{p}$ ara-(para-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ metil $\overline{7}$ -2-  
-oxo-etilfosfonato se preparó la 1- $\overline{6}$ - $\overline{1}$ -(1,3-ditia-2-ci-  
clopentil)-etil $\overline{7}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ -non-7-il $\overline{7}$ -3- $\overline{1}$ -me-  
til-1- $\overline{p}$ ara-(para-clorofenoxi)fenoxi $\overline{7}$ metil $\overline{7}$ -trans-1-pro-  
pen-3-ona.

10

R.M.N. 6,3 - 7,4 ppm multiplete, 10 H;

15

4,5 ppm (c) - multiplete 1 H; 3,9 ppm singulete 4 H;  
3,15 ppm singulete 4 H.

Ejemplo 11 h:

De modo análogo, por reacción con dimetil-  
-2- $\overline{1,1}$ -dimetil-1- $\overline{p}$ ara-(para-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -2-oxo-  
-etilfosfonato se preparó la 1- $\overline{6}$ - $\overline{1}$ -(1,3-ditia-2-ciclopén-  
til)-etil $\overline{7}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-7-il $\overline{7}$ -3- $\overline{1,1}$ -dimetil-  
-1- $\overline{p}$ ara-(para-clorofenoxi) fenoxi $\overline{7}$ -metil $\overline{7}$ -trans-1-pro-  
pen-3-ona.

20

R.M.N. 6,8 - 7,4 ppm multiplete 10 H; 4,5

25

ppm multiplete 1 H; 3,9 ppm singulete 4 H; 3,15 ppm sin

25-1-75.

gulete 4 H.

Ejemplo 11 i

Análogamente, por reacción con dimetil-  
-2-fenoximetil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la  
5 1- $\underline{[6]}$ - $\underline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -1,4-dioxaspiro-  
 $\underline{[4,4]}$ -non-7-il]-3-fenoximetil-trans-1-propen-3-ona.

R.M.N. 6,8-7,5 ppm multiplete 5H.

Ejemplo 11 j.

Análogamente, por reacción con dimetil-2-  
10 -(4-fluorofenoxi)-metil-2-oxoetilfosfonato se preparó la  
1- $\underline{[6]}$ - $\underline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -1,4-dioxaspiro-  
 $\underline{[4,4]}$ -non-7-il]-3-(4-fluorofenoxi)-metil-trans-1-propen-3-ona.

R.M.N. 6,9 - 7,3 ppm multiplete 4 H.

15 Ejemplo 11 k:

Análogamente, por reacción con dimetil-2-  
-(3-clorofenoxi)-metil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la  
1- $\underline{[6]}$ - $\underline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -1,4-dioxaspiro-  
 $\underline{[4,4]}$ -non-7-il]-3-(3-clorofenoxi)-metil-trans-1-propen-  
20 -3-ona.

R.M.N. 6,7 - 7,5 ppm multiplete 4 H.

Ejemplo 11 l.

Análogamente, por reacción con dimetil-  
-2-(3-trifluorometilfenoxi)-metil-2-oxo-etilfosfonato  
25 se preparó la 1- $\underline{[6]}$ - $\underline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -

25-1-75.

-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-7-il-3-(3-trifluorometilfeno-  
xi)-metil-1-trans-1-propen-3-ona.

R.M.N. 7,0 - 7,6 ppm multiplete 4 H.

Ejemplo 11 m.

5

Análogamente, por reacción con dimetil-  
-2-isobutil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-[6-  
-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-  
-non-7-il-3-isobutil-trans-1-propen-3-ona.

10

R.M.N. 5,9 - 7 ppm. multiplete 2 H; 4,5  
ppm multiplete 1 H; 3,95 ppm singulete 4 H; 3,2 ppm  
singulete 4 H.

Ejemplo 11 n.

15

Análogamente, por reacción con dimetil-  
-2-(1,1-dimetilpentil)-2-oxo-etilfosfonato se preparó  
la 1-[6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspi-  
ro[4,4]-non-7-il-3-(1,1-dimetilpentil)-trans-1-propen-  
-3-ona.

Ejemplo 12 a.

20

1-[7-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-  
-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-trans-1-oc-  
ten-3-ol.

25

0,12 g (3,2 milimoles) de NaBH<sub>4</sub> fueron di-  
sueltos en 1 ml de H<sub>2</sub>O + 10 ml de CH<sub>3</sub>OH, se enfriaron  
a 0°C y se añadieron gota a gota 1,28 g (3 milimoles)  
de 1-[7-[1,3-ditia-2-ciclopentil)etil]-3,3-dimetil-1,5-

25-1-75.

-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-trans-1-octen-3-ona en 15 ml de metanol y se agitó ulteriormente a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución fue neutralizada con ácido acético glacial, concentrada en vacío y el residuo fue recogido en dietiléter y lavado con agua. Después de evaporar el éter en vacío, quedó como residuo un aceite con los siguientes datos espectrales:

I.R.  $3.500\text{ cm}^{-1}$ ; ninguna banda de carbónilo;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 b

Enteramente de modo análogo, a partir de 1-[1,3-ditia-2-ciclopentil)etil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-trans-1-decen-3-ona se preparó el 1-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-trans-1-decen-3-ol.

I.R.  $3.500\text{ cm}^{-1}$ .

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 c.

A partir de 1-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-3-ciclohexil-trans-1-propenon-3-ona se preparó el 1-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-3-ciclohexil-trans-1-propen-3-ol.

25-1-75.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 d

5 A partir de 1- $\square$ - $\square$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)etil $\square$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\square$ , $\square$ -dec-8-il $\square$ -3--(1,1-dimetil-3-oxapentil)-trans-1-propen-3-ona se preparó el 1- $\square$ - $\square$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)etil $\square$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\square$ , $\square$ -dec-8-il $\square$ -3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-trans-1-propen-3-ol.

10

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 e

15 A partir de 1- $\square$ - $\square$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)etil $\square$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\square$ , $\square$ -dec-8-il $\square$ -3--cicloheptil-trans-1-propen-3-ona se preparó el 1- $\square$ - $\square$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil $\square$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\square$ , $\square$ -dec-8-il $\square$ -3-cicloheptil-trans-1-propen-3-ol.

20

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 e.

25 De manera enteramente análoga al Ejemplo 12a, a partir de 1- $\square$ - $\square$ (1,3-ditia-2-ciclopentil)etil $\square$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\square$ , $\square$ -dec-8-il $\square$ -trans-1-hexen-3-ona se preparó el 1- $\square$ - $\square$ (1,3-ditia-2-ciclopent-

25-1-75.

til)etil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-8-il-  
-trans-1-hexen-3-ol.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

5

Ejemplo 12 g.

Análogamente al Ejemplo 12a, a partir de  
1-[6-[(1,3-ditiazol-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro-  
[4,4]-non-7-il]-3-[1-metil-1-[para-(para-clorofenoxi)-  
-fenoxi]-metil]-trans-1-propen-3-ona se preparó el  
1-[6-[(1,3-ditiazol-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro-  
[4,4]-non-7-il]-3-[1-metil-1-[para-(para-clorofenoxi)-  
-fenoxi]-metil]-trans-1-propen-3-ol.

10

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

15

Ejemplo 12 h

Análogamente al Ejemplo 12a, a partir de  
1-[6-[(1,3-ditiazol-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro-  
[4,4]-non-7-il]-3-[1,1-dimetil-1-[para-(para-clorofe-  
noxi)-fenoxi]-metil]-trans-1-propen-3-ona se preparó el  
1-[6-[(1,3-ditiazol-2-ciclopentil)etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-  
-non-7-il]-3-[1,1-dimetil-1-[para-(para-clorofenoxi)-fe  
noxi]-metil]-trans-1-propen-3-ol.

20

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

24

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

25-1-75.

Ejemplo 12 i

Análogamente al Ejemplo 12a, a partir de  
1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -1,4-dioxaspiro-  
 $\overline{[4,4]non-7-il}$ -3-fenoximetil-trans-1-propen-3-ona se  
5 preparó el 1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -1,4-dio-  
xaspiro $\overline{[4,4]non-7-il}$ -3-fenoximetil-1-trans-propen-3-ol.

I.R. 3.500  $cm^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 j

10 Análogamente al Ejemplo 12a, a partir de  
1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -1,4-dioxaspiro-  
 $\overline{[4,4]non-7-il}$ -3-(4-flúor-fenoxi)-metil-trans-1-propen-  
-3-ona se preparó el 1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-}$   
etil $\overline{]-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-il}$ -3-(4-fluor-fenoxi)-  
15 -metil-trans-1-propen-3-ol.

I.R. 3.500  $cm^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 k

20 Análogamente al Ejemplo 12a, a partir de  
1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -1,4-dioxaspiro-  
 $\overline{[4,4]non-7-il}$ -3-(3-clorofenoxi)-metil $\overline{-trans-1-pro-}$   
pen-3-ona se preparó el 1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-}$   
etil $\overline{-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-il}$ -3-(3-clorofenoxi)-me-  
til $\overline{-trans-1-propen-3-ol.}$

25 I.R. 3.500  $cm^{-1}$ ;

25-1-75.

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 l.

5 Tal como se describe en el Ejemplo 12a, a partir de 1-[6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-7-il]-3-(3-trifluorometilfenoxi)metil-trans-1-propen-3-ona se preparó el 1-[6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-7-il]-3-(3-trifluorometilfenoxi) metil-trans-1-propen-3-ol.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

10 R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 m:

15 A partir de 1-[6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-7-il]-3-isobutil-trans-1-propen-3-ona se preparó, de modo análogo al Ejemplo 12a, el 1-[6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-7-il]-3-isobutil-trans-1-propen-3-ol.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 12 n

20 De modo análogo al Ejemplo 12a, a partir de 1-[6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-7-il]-3-(1,1-dimetilpentil)-trans-1-propen-3-ona se preparó el 1-[6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-7-il]-3-(1,1-dimetilpentil)-trans-1-propen-3-ol.

25

25-1-75.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ;

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 a.

5 1- $\overline{7}$ - $\overline{[(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -trans-1-octen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

10 1,1 g (2,6 milimoles) de 1- $\overline{7}$ - $\overline{[(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -trans-1-octen-3-ol fueron disueltos en 20 ml de éter absoluto, se añadieron 20 mg de ácido para-toluensulfónico, se añadieron gota a gota 1,2 ml (13 milimoles) de dihidropirano en 10 ml de éter absoluto y se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se añadieron nuevamente 0,2 ml de dihidropirano. La carga reposó durante la noche y a continuación fue agitada durante 15 30 minutos con 0,5 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido. La suspensión fue filtrada, el producto filtrado fue concentrado en vacío y el aceite resultante fue eluido con ciclohexano/acetato de etilo 9:1 desde una columna de gel de sílice. 20

La muestra pura según análisis no mostró en el I.R. ninguna banda de OH a 3.500  $\text{cm}^{-1}$ .

Cromatografía en capa delgada, valor  $R_f$  0,64 sobre gel de sílice en ciclohexano/éter 4:6;

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

25  
25-1-75.

De modo análogo, a partir de los alcoholes 12 b - 12 n que arriba se han descrito, se prepararon los siguientes tetrahidropiraniéteres.

Ejemplo 13 b.

5 1- $\overline{7}$ - $\overline{7}$ -(1,3-ditia-2-ciclopentil)etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -trans-1-decen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 c

10 1- $\overline{7}$ - $\overline{7}$ -(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -3-ciclohexil-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 d.

15 1- $\overline{7}$ - $\overline{7}$ -(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

20

Ejemplo 13 e.

1- $\overline{7}$ - $\overline{7}$ -(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil $\overline{7}$ -3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-8-il $\overline{7}$ -3-cicloheptil-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

24

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

25-1-75.

Ejemplo 13 f

1- $\overline{7}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -3,3-  
-dimetil-1,5-dioxaspiro $\overline{[5,4]}$ -dec-8-il $\overline{]}$ -trans-1-hexen-3-  
-ol-tetrahidropiranyléter.

5

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 g

A partir de 1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{[4,4]}$ non-7-il $\overline{]}$ -3- $\overline{[1-metil-1-}$   
- $\overline{[para-(para-clorofenoxi) fenoxi]}$ -metil $\overline{]}$ -trans-1-propen-  
-3-ol se preparó el 1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)etil]}$ -  
-1,4-dioxaspiro $\overline{[4,4]}$ non-7-il $\overline{]}$ -3- $\overline{[1-metil-1-}$  $\overline{[para(}$   
- $\overline{[para-clorofenoxi)fenoxi]}$ -metil $\overline{]}$ -trans-1-propen-3-ol-tetrahi-  
-dropiranyléter.

10

R.M.N. 4,1 - 5,0 ppm multiplete ancho 4 H.

15

Ejemplo 13 h.

A partir del alcohol según el Ejemplo 12h se preparó de manera análoga al Ejemplo 13a el 1- $\overline{6}$ -  
- $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)etil]}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{[4,4]}$ non-  
-7-il $\overline{]}$ -3- $\overline{[1,1-dimetil-1-}$  $\overline{[para-(para-clorofenoxi)fenoxi]}$ -  
-metil $\overline{]}$ -trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiranyléter.

20

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 i

A partir del alcohol de acuerdo con el Ejemplo 12 i, de modo análogo al Ejemplo 13a se preparó el 1- $\overline{6}$ - $\overline{[(1,3-ditia-2-ciclopentil)etil]}$ -1,4-dioxas-

25

25-1-75.

piro[4,4]non-7-il-3-fenoximetil-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 j.

5 A partir del alcohol según el Ejemplo 12j, se preparó de manera análoga al Ejemplo 13a el 1-[6-(1,3-ditiazol-2-yl)propyl]ethyl-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-yl-3-(4-fluorophenoxy)methyl-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

10 R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 k

A partir del alcohol según el Ejemplo 12 k se preparó de manera análoga al Ejemplo 13a el 1-[6-(1,3-ditiazol-2-yl)propyl]ethyl-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-yl-3-(3-chlorophenoxy)methyl-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

15 R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 l

A partir del alcohol según el Ejemplo 12 l de un modo análogo al Ejemplo 13a se preparó el 1-[6-(1,3-ditiazol-2-yl)propyl]ethyl-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-yl-3-isobutyl-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

24 R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

25-1-75.

Ejemplo 13 m.

A partir del alcohol según el Ejemplo 12 m de modo análogo al Ejemplo 13 a se preparó el 1-6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)etil]-1,4-dioxaspiro4,4/non-7-il-3-isobutil-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 13 n

A partir del alcohol según el Ejemplo 12 n de un modo análogo al Ejemplo 13a se preparó el 1-6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro4,4/non-7-il-3-(1,1-dimetilpentil)-trans-1-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

R.M.N. 4,5 - 4,8 ppm multiplete 2 H.

Ejemplo 14 a

3-3,3-dimetil-8-3-pentil-3-tetrahidropiraniéteri-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro5,4/dec-7-il-propionaldehído.

1,05 g (2,05 milimoles) de 1-7-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro5,4/dec-8-il-trans-1-octen-3-ol-tetrahidropiraniéter se agitaron a 50°C durante 2 horas en 10 ml de dimetilformamida con 0,7 ml (10,3 milimoles) de yoduro de metilo, 1,4 g (14 milimoles) de CaCO<sub>3</sub> y 0,4 ml de H<sub>2</sub>O. La solución fue enfriada, mezclada con 50 ml de acetona; filtrada con succión del precipitado y el producto filtrado fue evapora-

25-1-75.

do hasta sequedad a 0,1 mm de Hg. El residuo fue recogido en éter, lavado con H<sub>2</sub>O, secado sobre Mg SO<sub>4</sub>, y el disolvente fue separado por destilación en vacío.

5 El residuo oleoso, que no fue purificado adicionalmente, tenía en el espectro de I.R. una banda de carbonilo intensa a 1.730 cm<sup>-1</sup> y en la cromatografía en capa delgada un valor R<sub>f</sub> 0,51 sobre gel de sílice en ciclohexano/éter 4:6.

10 De un modo análogo, a partir de los tioacetales 13b - 13n se obtuvieron los siguientes propionaldehidos de la fórmula general XX.

Ejemplo 14 b

15 3-β,3-dimetil-8-β-heptil-3-tetrahidropirani-  
loxi-trans-1-propenil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-  
-il-propionaldehido.

I. R. : 1.730 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 14 c.

20 3-β,3-dimetil-8-β-ciclohexil-3-tetrahi-  
dropirani-  
loxi-trans-1-propenil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-  
-7-il-propionaldehido.

I. R. 1730 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 14 d

25 3-β,3-dimetil-8-β-(1,1-dimetil-3-oxapen-  
til-3-tetrahidropirani-  
loxi-trans-1-propenil-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il-propionaldehido.

25-1-75.

I. R. : 1730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14 e.

5 De modo análogo al Ejemplo 14a, a partir del tetrahidropiranyléter según el Ejemplo 13e se preparó el 3- $\overline{3}$ ,3-dimetil-8-(3-cicloheptil-3-tetrahidropiranylóxi-trans-1-propenil)-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-7-il $\overline{7}$ -propionaldehido.

I.R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14 f.

10 De modo análogo al Ejemplo 14a, a partir del tetrahidropiranyléter según el Ejemplo 13 f se preparó el 3- $\overline{3}$ ,3-dimetil-8-(3-tetrahidropiranylóxi)-trans-1-hexenil)-1,5-dioxaspiro $\overline{5,4}$ -dec-7-il $\overline{7}$ -propionaldehido.

I. R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14 g.

15 Análogamente al Ejemplo 14a a partir del tetrahidropiranyléter según el Ejemplo 13 g se preparó el 3- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropiranylóxi-3- $\overline{1}$ -metil-1- $\overline{para}$ -( $\overline{para}$ -clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -metil $\overline{7}$ -trans-1-propenil $\overline{7}$ -1,4-  
20 -dioxaspiro $\overline{4,4}$ -non-6-il $\overline{7}$ -propionaldehido.

I.R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14 h

25 Análogamente al Ejemplo 14a, a partir del tetrahidropiranyléter según el Ejemplo 13h, se preparó

25-1-75.

el 3- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropirani-oxi-3- $\overline{1}$ ,1-dimetil-1- $\overline{para}$ -  
-(para-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -metil $\overline{7}$ -trans-1-propenil $\overline{7}$ -  
-1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-6-il $\overline{7}$ -propionaldehido.

I. R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14 i

Análogamente al Ejemplo 14a, a partir del tetrahidropirani-éter según el Ejemplo 13 i, se preparó el 3- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropirani-oxi)-3-fenoximetil-trans-1-  
-propenil $\overline{7}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-6-il $\overline{7}$ -propionaldehido.

Ejemplo 14 j

De modo análogo al Ejemplo 14a, a partir del tetrahidropirani-éter según el Ejemplo 13 j se preparó el 3- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropirani-oxi)-3-(4-fluor-fenoxi)  
metil-trans-1-propenil $\overline{7}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-6-il $\overline{7}$ -  
-propionaldehido.

I. R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14 k.

Análogamente al Ejemplo 14a, a partir del tetrahidropirani-éter según el Ejemplo 13k se preparó el 3- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropirani-oxi)-3-(3-clorofenoxi)-  
metil-trans-1-propenil $\overline{7}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-6-il $\overline{7}$ -  
propionaldehido.

I. R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14 l.

Análogamente al Ejemplo 14a, a partir del tetrahidropirani-éter según el Ejemplo 13 l se preparó

25-1-75.

el 3-7-(3-tetrahidropirani-oxi)-3-(3-trifluorometilfeno-  
noxi)metil-trans-1-propenil7-1,4-dioxaspiro4,4non-6-  
-il7-propionaldehido.

I.R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

5

Ejemplo 14 m.

A partir del tetrahidropiraniéter según el Ejemplo 13m, de modo análogo al Ejemplo 14a se preparó el 3-7-(3-tetrahidropirani-oxi-3-isobutil-trans-1-propenil7-1,4-dioxaspiro4,4non-6-il7-propionaldehido.

10

I.R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14 n.

Análogamente al Ejemplo 14a, a partir del tetrahidropiraniéter según el Ejemplo 13 n se preparó el 3-7-(3-tetrahidropirani-oxi-3-(1,1-dimetilpentil)-trans-1-propenil7-1,4-dioxaspiro4,4non-7-il7-propionaldehido.

15

I. R. 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 15 a.

20

Acido 7-3,3-dimetil-8-(3-pentil-3-tetrahidropirani-oxi-trans-1-propenil)-1,5-dioxaspiro5,4dec-7-il7-cis-4-heptenoico.

25

25-1-75.

0,3 g (10 milimoles) de hidruro de sodio al 80% fueron calentados a 60-65°C durante 1 hora bajo argón en 3 ml de dimetilsulfóxido absoluto y a continuación se añadieron 2,15 g (5 milimoles) de bromuro de

4-carboxipropiltrifenilfosfonio en 12 ml de dimetilsulfóxido. La solución que se coloreaba de rojo fue agitada a la temperatura ambiente durante 40 minutos y a continuación se añadieron gota a gota 0,88 g de 2-3,3-dimetil-8-3-pentil-3-tetrahidropirani-loxi-trans-1-propenil-1,5-dioxaspiro5,4-dec-7-11-propionaldehído en 5 ml de dimetilsulfóxido. La solución fue agitada ulteriormente a la temperatura ambiente durante 16 horas. A 0°C se diluyó con 50 ml de éter, se acidificó a pH 1-2 con solución al 5% de NaHSO<sub>4</sub>, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo todavía tres veces más, cada vez con 75 ml de dietiléter.

Los extractos en éter reunidos fueron lavados con agua, secados sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrados en vacío. El aceite resultante fue cromatografiado sobre gel de sílice y por elución con ciclohexano/acetato de etilo en la proporción 8:2 se obtuvo la sustancia pura según análisis.

R.M.N. 8,5 ppm señal ancha, 1 H; 5,3 - 5,7 ppm señal ancha 4 H; 4,7 ppm señal ancha 1 H; 3,5 ppm duplete 4 H.

De manera análoga, a partir de los aldehídos de la fórmula general XX que se obtuvieron según los Ejemplos 14b - 14n, se sintetizaron los siguientes ácidos.

25  
25-1-75.

Ejemplo 15 b

Acido 7- $\beta$ ,3-dimetil-8- $\beta$ -heptil-3-tetra-  
hidropirani-loxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-  
-dec-7-il]-cis-4-heptenoico.

5

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm, señal ancha 4 H.

Ejemplo 15 c.

Acido 7- $\beta$ ,3-dimetil-8- $\beta$ -ciclohexil-3-te-  
trahidropirani-loxi-trans-1-propenil]-1,5-dioxaspiro[5,4]-  
-dec-7-il]-cis-4-heptenoico.

10

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm señal ancha 4 H.

Ejemplo 15 d.

Acido 7- $\beta$ ,3-dimetil-8- $\beta$ -(1,1-dimetil-3-  
-oxa-pentil)-tetrahidropirani-loxi-trans-1-propenil]-1,5-  
-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-cis-4-heptenoico.

15

Ejemplo 15 e

Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de  
propionaldehído, se preparó según el Ejemplo 14e el áci-  
do 7- $\beta$ ,3-dimetil-8-(3-cicloheptil-3-tetrahidropirani-lo-  
xi-trans-1-propenil)-1,5-dioxaspiro[5,4]-dec-7-il]-cis-  
-4-heptenoico.

20

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm señal ancha 4 H.

Ejemplo 15 f

Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de  
propionaldehído, según el Ejemplo 14f se preparó el áci-  
do 7- $\beta$ ,3-dimetil-8-(3-tetrahidropirani-loxi-trans-1-he-

25

25-1-75.

xenil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-7-il]-cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,3 ppm señal ancha 4 H.

Ejemplo 15 g

5 Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de propionaldehído, según el Ejemplo 14g se preparó el ácido 7-[7-(3-tetrahidropirani-  
loxi)-3-[1-metil]-para-(para-clorofenoxi)-fenoxi]metil]-trans-1-propenil]-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-il]-cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,3-5,7 ppm señal ancha 4 H.

10 Ejemplo 15 h

Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de propionaldehído, según el Ejemplo 14h se preparó el ácido 7-[7-(3-tetrahidropirani-  
loxi)-3-[1,1-dimetil-1]-para-(para-clorofenoxi)-fenoxi]metil]-trans-1-propenil]-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-il]-cis-4-heptenoico.

15

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm señal ancha 4-H.

Ejemplo 15 i:

20 Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de propionaldehído, se preparó de acuerdo con el Ejemplo 14i el ácido 7-[7-(3-tetrahidropirani-  
loxi)-3-fenoximetil]-trans-1-propenil]-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-il]-cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm, señal ancha 4 H.

Ejemplo 15 j.

25 Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de

25-1-75.

propionaldehido, según el Ejemplo 14j se preparó el ácido 7- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropirani-loxi)-6-(4-fluorofenoxi)-metil-trans-1-propenil $\overline{7}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-6-il $\overline{7}$ -cis-4-heptenoico.

5

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm señal ancha 4 H.

Ejemplo 15 k

Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de propionaldehido, de acuerdo con el Ejemplo 14k se preparó el ácido 7- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropirani-loxi)-3-(3-clorofenoxi)-metil-trans-1-propenil $\overline{7}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-6-il $\overline{7}$ -cis-4-heptenoico.

10

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm señal ancha 4 H.

Ejemplo 15 l

Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de propionaldehido, según el Ejemplo 14l se preparó el ácido 7- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropirani-loxi)-3-(3-trifluorometilfenoxi)-metil-trans-1-propenil $\overline{7}$ -1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-6-il $\overline{7}$ -cis-4-heptenoico.

15

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm señal ancha 4 H.

20

Ejemplo 15 m

Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de propionaldehido, se preparó de acuerdo con el Ejemplo 14 m el ácido 7- $\overline{7}$ -(3-tetrahidropirani-loxi)-3-isobutil-trans-1-propenil)-1,4-dioxaspiro $\overline{4,4}$ non-6-il $\overline{7}$ -cis-4-heptenoico.

25

25-1-75.

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm señal ancha 4 H.

Ejemplo 15 n

Análogamente al Ejemplo 15a, a partir de propionaldehído, según el Ejemplo 14 n se preparó el

5 ácido 7-7-(3-tetrahidropirani-oxi-3-(1,1-dimetilpentil-  
-trans-1-propenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-il)-cis-4-  
-heptenoico.

R.M.N. 5,3 - 5,7 ppm, señal ancha 4 H.

Ejemplo 16 a.

10 Acido 7-2-(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-  
-propenil)-5-oxo-ciclopentil-7-cis-4-heptenoico:

1ª etapa.

0,41 g (1 milimol) de ácido 7-3,3-dime-  
til-8-(3-pentil-3-tetrahidropirani-oxi-trans-1-propenil)-  
15 -1,5-dioxaspiro[5,4]dec-7-il)-cis-4-heptenoico fueron di-  
sueltos en 25 ml de alcohol etílico y agitados bajo ni-  
trógeno a la temperatura ambiente durante 20 horas con  
5 ml de solución acuosa al 2% de ácido oxálico. El di-  
solvente fue separado parcialmente por destilación en  
20 vacío, el residuo fue mezclado con 20 ml de solución sa-  
turada de sal común y extraído 2 veces con 100 ml de  
dietiléter. Los extractos en éter reunidos fueron lava-  
dos 3 veces con 20 ml de H<sub>2</sub>O cada vez, secados y con-  
centrados.

Se obtuvieron 337 mg de un aceite claro.

25-1-75.

2ª etapa.

337 mg de aceite claro procedente de la 1ª etapa fueron agitados bajo nitrógeno a 50°C durante 5 horas en 30 ml de acetona con 20 mg de ácido para-toluensulfónico monohidratado y fueron dejados reposar a la temperatura ambiente durante una noche. A continuación se concentró, el residuo se recogió en éter, se lavó con agua y se concentró. El residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice y las sustancias puras según análisis se obtuvieron por elución con una mezcla de disolventes constituida por 80 partes de ciclohexano, 20 partes de acetato de etilo y 1 parte de ácido acético glacial. Se aislaron 2 isómeros, que se diferenciaban en su valor  $R_f$  sobre gel de sílice (de acuerdo con Merck) en el disolvente ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 80/20/1 del siguiente modo:

isómero B 0,41;

isómero A 0,36.

El espectro de R.M.N. de ambos isómeros era prácticamente idéntico después de intercambio HD.

Antes del intercambio HD, 5,2 - 6,0 ppm señal ancha 6 H; 4,05 ppm señal ancha 1 H.

Después de intercambio HD 5,2 - 5,4 ppm señal ancha 2 H; 5,5 - 5,7 ppm señal ancha 2 H; 4,05 ppm señal ancha 1 H.

25  
25-1-75.

De manera análoga, a partir de los compuestos de la fórmula general XXI, que se describen en los Ejemplos 15b - 15n, se prepararon los siguientes ácidos carboxílicos de la fórmula general I, en los que  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente oxígeno.

Ejemplo 16 b.

Acido 7- $\alpha$ -(3-hidroxi-3-heptil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil- $\gamma$ -cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,0 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 c

Acido 7- $\alpha$ -(3-hidroxi-3-ciclohexil-trans-1-propenil)-5-oxociclopentil- $\gamma$ -cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,5 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 d.

Acido 7- $\alpha$ - $\beta$ -(3-hidroxi-3-(1,1-dimetil-3-oxa-pentil)-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil- $\gamma$ -cis-4-heptenoico.

5,2 - 6,0 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 e

Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15e se preparó el ácido 7- $\alpha$ -(3-hidroxi-3-cicloheptil-trans-1-propenil)-5-oxociclopentil- $\gamma$ -cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,2 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 f

Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15f se preparó el ácido 7- $\overline{2}$ -(3-hidroxi-trans-1-hexenil)-5-oxociclopentil $\overline{7}$ -  
5 -cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,5 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 g

Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15 g se preparó el  
10 ácido 7- $\overline{2}$ -(3-hidroxi-3- $\overline{1}$ -metil- $\overline{para}$ -(para-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -metil $\overline{7}$ -trans-1-propenil $\overline{7}$ -5-oxociclopentil $\overline{7}$ -  
-cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,1 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 h

15 Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15h se preparó el ácido 7- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -hidroxi-3- $\overline{1}$ ,1-dimetil-1- $\overline{para}$ -(para-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -metil $\overline{7}$ -trans-1-propenil $\overline{7}$ -5-oxociclopentil $\overline{7}$ -cis-4-heptenoico.

20

R.M.N. 5,2 - 6,0 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 i

Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15i se preparó el ácido 7- $\overline{2}$ -(3-hidroxi-3-fenoximetil-trans-1-propenil)-5-  
25 -oxociclopentil $\overline{7}$ -cis-4-heptenoico.

25-1-75.

R.M.N. 5,2 - 6,1 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 j

5 Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15j se preparó el ácido 7-2-3-hidroxi-3-(4-fluor-fenoxi)-metil-trans-1-propenil-5-oxociclopentil-7-cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,5 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 k.

10 Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15k se preparó el ácido 7-2-3-hidroxi-3-(3-clorofenoxi)-metil-trans-1-propenil-5-oxociclopentil-7-cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,0 ppm señal ancha 6 H.

Ejemplo 16 l

15 Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15 l se preparó el ácido 7-2-3-hidroxi-3-(3-trifluorometilfenoxi)-metil-trans-1-propenil-5-oxociclopentil-7-cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,3 ppm.

Ejemplo 16 m

20 Análogamente al Ejemplo 16 a a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15 m se preparó el ácido 7-2-(3-hidroxi-3-isobutil-trans-1-propenil)-5-oxociclopentil-7-cis-4-heptenoico.

25 R.M.N. 5,2 - 6,1 ppm señal ancha 6 H.

25-1-75.

Ejemplo 16 n

Análogamente al Ejemplo 16a, a partir del ácido heptenoico según el Ejemplo 15n se preparó el ácido 7-2-3-hidroxi-3-(1,1-dimetilpentil)-trans-1-propenil-5-oxociclopentil-7-cis-4-heptenoico.

R.M.N. 5,2 - 6,5 señal ancha 6 H.

Ejemplo 17 a:

Acido 7-2-(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-hidroxociclopentil-7-cis-4-heptenoico.

150 mg de ácido 7-2-(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-oxociclopentil-7-cis-4-heptenoico se disolvieron en 20 ml de metanol y en el transcurso de 1,5 horas se añadieron 3 veces cada vez 150 mg de NaBH<sub>4</sub>. La solución de reacción fue ajustada a pH 7 con ácido acético glacial, el disolvente fue separado por destilación en vacío, el residuo fue acidificado a pH 1 con HCl 2 N y extraído 3 veces con 150 ml de éter. Después de lavar, la fase orgánica fue concentrada.

I.R. 3.500 cm<sup>-1</sup>; 1720 - 1700 cm<sup>-1</sup>.

De manera análoga, a partir de los ácidos carboxílicos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan conjuntamente oxígeno y que se describen en los Ejemplos 16b - 16d, se prepararon ácidos carboxílicos de la fórmula general I, en los cuales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan en cada caso hidrógeno o el grupo hidroxilo.

25-1-75.

Ejemplo 17 b.

Acido 7- $\underline{2}$ -(3-hidroxi-3-heptil-trans-1-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil $\underline{7}$ -cis-4-heptenoico.

I. R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ; 1720 - 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

5

Ejemplo 17 c.

Acido 7- $\underline{2}$ -(3-hidroxi-3-ciclohexil-trans-1-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil $\underline{7}$ -cis-4-heptenoico.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ; 1.720 - 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 d.

10

Acido 7- $\underline{2}$ - $\underline{3}$ -hidroxi-3-(1,1-dimetil-3-oxa-pentil)-trans-1-propenil $\underline{7}$ -5-hidroxi-ciclopentil $\underline{7}$ -cis-4-heptenoico.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ . 1.720 - 1.700  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 e

15

Acido 7- $\underline{2}$ -(3-hidroxi-3-cicloheptil-trans-1-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil $\underline{7}$ -cis-4-heptenoico.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ; 1.720 - 1.700  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 f.

20

Acido 7- $\underline{2}$ -(3-hidroxi-trans-1-hexenil)-5-hidroxi-ciclopentil $\underline{7}$ -cis-4-heptenoico.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ; 1.720 - 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 g

25

Acido 7- $\underline{2}$ - $\underline{3}$ -hidroxi-3- $\underline{1}$ -metil- $\underline{7}$ para-(para-clorofenoxi)-fenoxi $\underline{7}$ -metil $\underline{7}$ -trans-1-propenil $\underline{7}$ -5-hidroxi-ciclopentil $\underline{7}$ -cis-4-heptenoico.

25-1-75.

I.R.  $3.500\text{ cm}^{-1}$ ;  $1.720 - 1.700\text{ cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 h

Acido 7- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -hidroxi-3- $\overline{1}$ ,1-dimetil-1-  
- $\overline{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi)-metil $\overline{7}$ -trans-1-propenil $\overline{7}$ -  
5-hidroxi-ciclopentil $\overline{7}$ -cis-4-heptenoico.

5

I.R.  $3.500\text{ cm}^{-1}$ ;  $1.720 - 1.700\text{ cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 i

Acido 7- $\overline{2}$ -(3-hidroxi-3-fenoximetil-trans-  
-1-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil $\overline{7}$ -cis-4-heptenoico.

10

I.R.  $3.500\text{ cm}^{-1}$ ;  $1.720 - 1.700\text{ cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 j

Acido 7- $\overline{2}$ -(3-hidroxi-3-(4-fluor-fenoxi)-  
-metil-trans-1-propenil $\overline{7}$ -5-hidroxi-ciclopentil $\overline{7}$ -cis-4-  
-heptenoico.

15

I.R.  $3.500\text{ cm}^{-1}$ ;  $1720 - 1700\text{ cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 k

Acido 7- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -hidroxi-3-(3-clorofenoxi)me  
til-trans-1-propenil $\overline{7}$ -5-hidroxi-ciclopentil $\overline{7}$ -cis-4-hep-  
tenoico.

20

I.R.  $3.500\text{ cm}^{-1}$ ;  $1720 - 1700\text{ cm}^{-1}$ .

Ejemplo 17 l

Acido 7- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -hidroxi-3-(3-trifluorometil  
fenoxi)metil-trans-1-propenil $\overline{7}$ -5-hidroxi-ciclopentil $\overline{7}$ -  
-cis-4-heptenoico.

25

I.R.  $3.500\text{ cm}^{-1}$ ;  $1720-1700\text{ cm}^{-1}$ .

25-1-75.

Ejemplo 17 m

Acido 7- $\beta$ - $\beta$ -hidroxi-3-isobutil-trans-1-propenil-5-hidroxi-ciclopentil- $\beta$ -cis-4-heptenoico.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ; 1720 - 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

5

Ejemplo 17 n

Acido 7- $\beta$ - $\beta$ -hidroxi-3-(1,1-dimetilpentil)-trans-1-propenil-5-hidroxiciclopentil- $\beta$ -cis-4-heptenoico.

I.R. 3.500  $\text{cm}^{-1}$ ; 1720 - 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

10

Ejemplo 18.

El isómero A y el isómero B del ácido 7- $\beta$ -(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-oxo-ciclopentil- $\beta$ -cis-4-heptenoico (Ejemplo 16a) se mezclaron en la proporción ponderal 1:1, se disolvieron en alcohol etílico, se diluyeron con agua destilada y se atomizaron en un nebulizador por ultrasonidos en un volumen total de 0,02 ml por minuto.

15

Para la comprobación de la actividad broncoespasmolítica se hizo uso de la medición del volumen de respiración de acuerdo con Konzett y Rössler (Arch. exp. Path. Pharmacol. 195, 71 (1940)). Como animales para ensayo sirvieron cobayas blancos machos con un peso de 400-500 g, narcotizados con 10 mg/kg i.p. de Evipan y 200 mg/kg i.p. de uretano.

20

Como agente generador de asma sirvió di-

25

25-1-75.

clorhidrato de histamina en una dosis de 1-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .  
Los datos experimentales fueron sometidos al análisis  
de regresión después de transformación Probit, y se cal  
culó la ecuación de la recta de regresión  $Y = A + B \cdot \log(X)$ . De esta manera pudo determinarse la dosis inhibi  
toria media ( $DE_{50}$ ), como la dosis que inhibe el efecto  
generador de asma en un 50% del valor de partida.

#### Resultados

Acido 7- $\beta$ -(3-hidroxi-3-pentil-trans-1-propenil)-5-oxo-  
-ciclopentil]-cis-4-heptenoico.

	i.v. media ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Dosis inhibitoria Aerosol ( $\mu\text{g}/\text{animal}$ )
Isómero A	0,08	0,01
Isómero B	0,1	0,1
Mezcla A + B 1 : 1	0,1	0,002

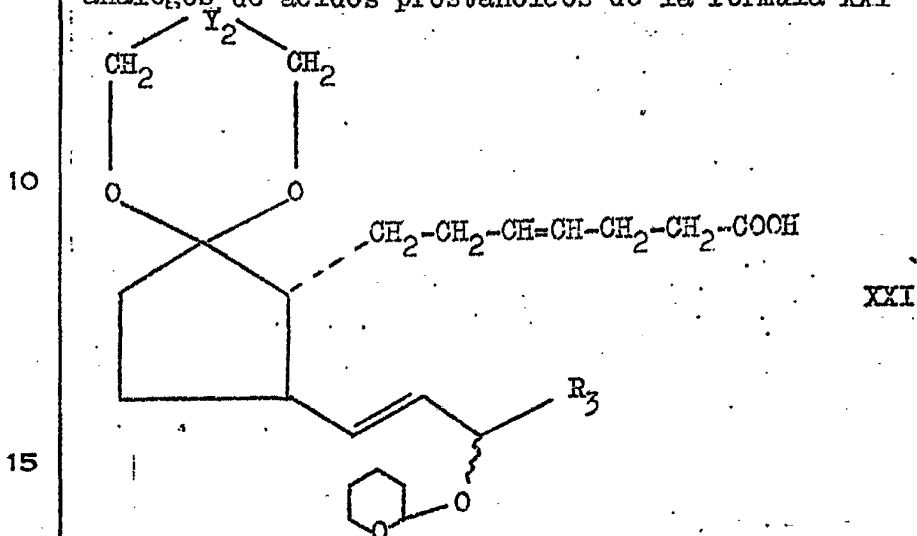
La presente solicitud que corresponde a  
las presentadas en la República Federal Alemana, el 15  
de Febrero de 1974, bajo el No P 24 07 186.1 y 24 de  
Septiembre de 1974, bajo el No P 24 45 526.3, se acoge  
a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto  
sobre Propiedad Industrial.

25-1-75.

## - REIVINDICACIONES -

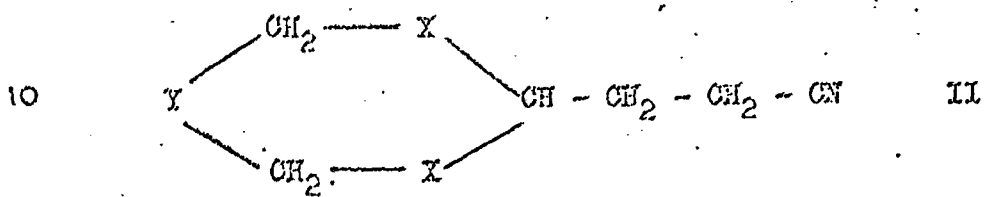
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula XXI

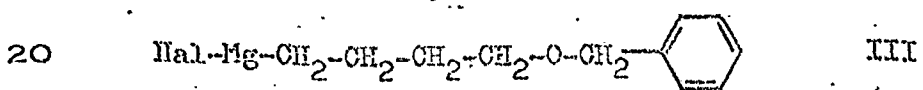


en donde Y<sub>2</sub> significa un grupo  $-\text{CH}-$  o un grupo  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$  o un enlace simple y R<sub>3</sub> significa un radical alcohilo saturado, de cadena recta o ramificada, de 1 a 10 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido con un radical O-alcohilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono en el alcohol, con un radical O-arilo, con un radical O-furilo o con un radical O-bencilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos en cada caso con uno o varios átomos de halógeno, con grupos trifluorometilo o con alcoholo de 1 a 3 átomos

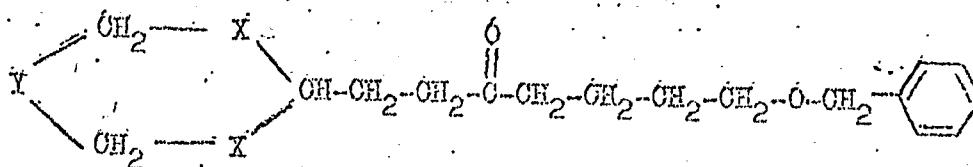
1 de carbono ó con un radical fenoxi, que puede llevar uno o  
 varios átomos de halógeno, ó un radical cicloalcoholo saturado  
 con 3 a 7 miembros en el anillo o con un radical ari-  
 lo ó furilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos  
 5 con uno o varios grupos alcoholo de 1 a 3 átomos de carbo-  
 no, caracterizado porque a) se hace reaccionar un acetal de  
 la fórmula II



en que X significa oxígeno o azufre e Y significa un grupo  
 $\text{CH}_3$   
 15  $-\text{CH}_2-$  o un grupo  $-\text{C}$  o un enlace simple, con un compues-  
 $\text{CH}_3$   
 to de Grignard de la fórmula III



en que Hal significa cloro o bromo, para formar una acetal-  
 25 -octona de la fórmula IV

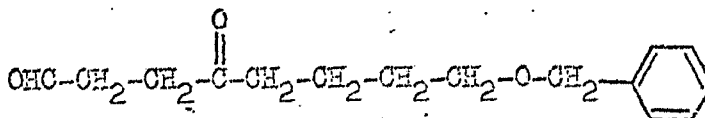


5

IV

en la que X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula III; b) la acetal-cetona de la fórmula IV, obtenida, se transforma de un modo usual para acetales o tioacetals, en la aldehidocetona de la fórmula V

10

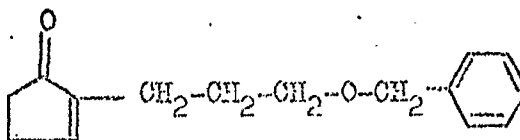


V

15

c) la aldehidocetona de la fórmula V, obtenida, se somete a una condensación aldólica catalizada con ácido o con álcali, formándose la cetona insaturada de la fórmula VI

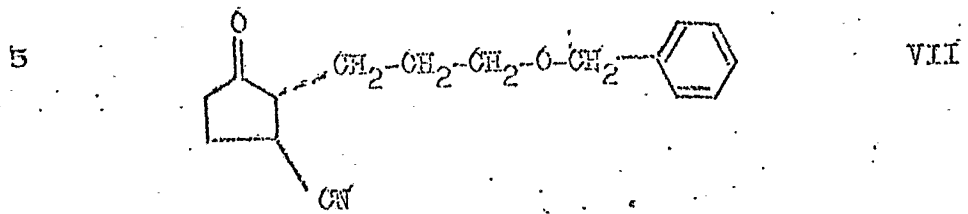
20



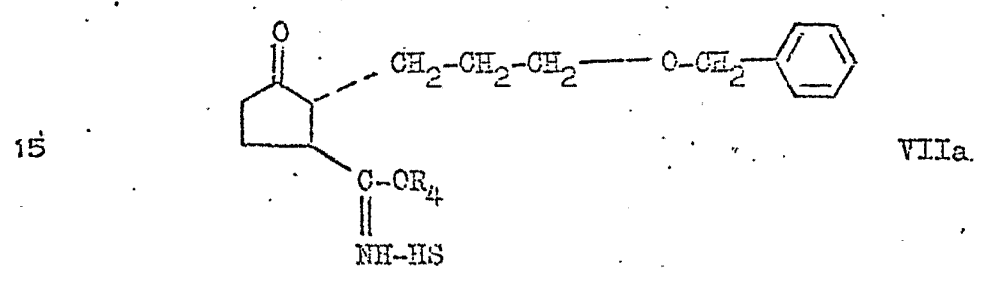
VI

25

d) la cetona insaturada de la fórmula VI, obtenida, se hace reaccionar con iones cianuro en condiciones alcalinas, obteniéndose la cianocetona de la fórmula VII



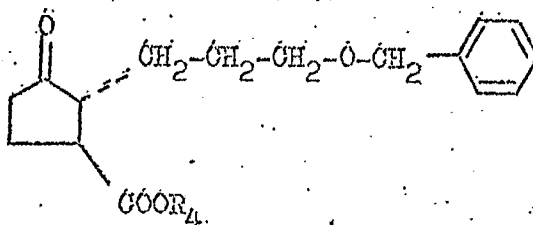
e) la cianocetona de la fórmula VII, obtenida, se transforma con un ácido alcohólico arhídrico, pasando por la sal de aminoéster de la fórmula VIIa



on donde S significa un radical de ácido inorgánico y R<sup>4</sup> significa un radical alcohilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, y por subsiguiente hidrólisis en el éster de la fórmula VIII

25

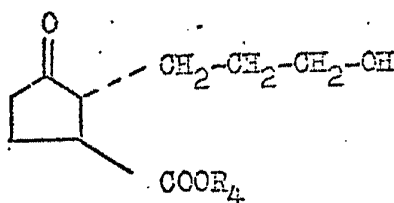
1



VIII

5

en donde R<sub>4</sub> tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VIIa; f) se hidrogena el éster obtenido de la fórmula VIII, para la separación de la agrupación benci-  
 10 lóter en presencia de catalizadores, obteniéndose un éster-alcohol de la fórmula IX

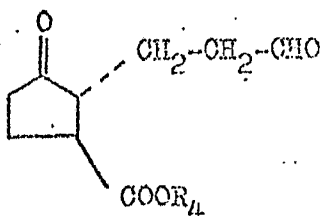


IX

15

en donde R<sub>4</sub> tiene los mismos significados que en la fórmula VIII; g) el éster-alcohol de la fórmula IX, obtenido, se oxida para formar un aldehído de la fórmula X

20



X

25

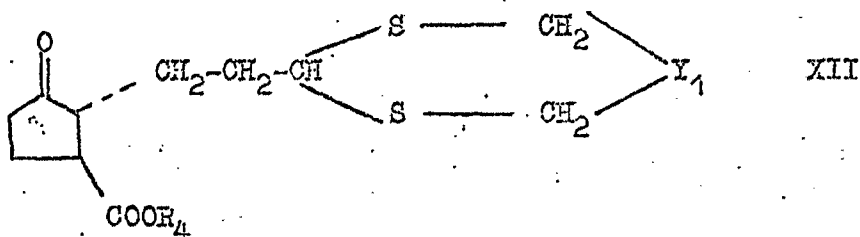
i en la que R tiene los mismos significados que en la fórmula VIII; h) <sup>4</sup> el aldehído de la fórmula X, obtenido; se hace reaccionar selectivamente con un ditiol de la fórmula XI

5



en donde Y<sub>1</sub> significa un grupo -CH<sub>2</sub>- o un grupo -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o un enlace simple en presencia de catalizadores ácidos, para formar un tioacetal de la fórmula XII

10



15

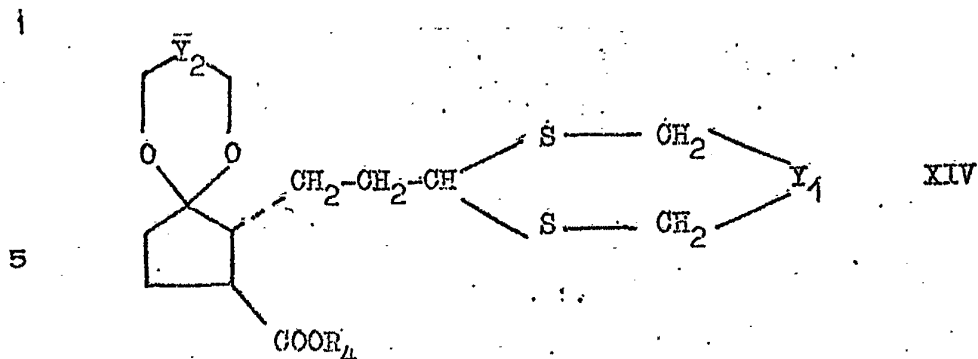
en donde R tiene los mismos significados que en la fórmula X; i) <sup>4</sup> el tioacetal de la fórmula XII, obtenido, se transforma mediante cetalización catalizada con ácido con un glicol de la fórmula XIII

20



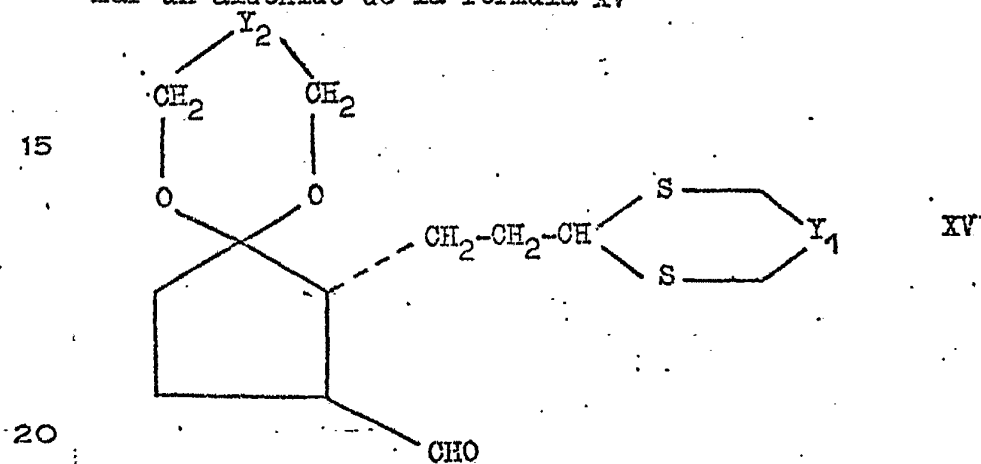
en donde Y<sub>2</sub> tiene los mismos significados que el radical Y<sub>1</sub> mencionado con ocasión de la fórmula XII, en un cetal-tioacetal de la fórmula XIV

25



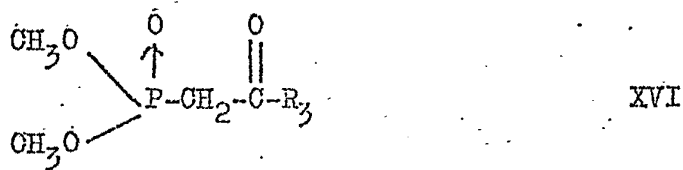
10

on donde  $Y_1$  e  $Y_2$  pueden ser iguales o diferentes, y  $R_4$  tiene los mismos significados que en la fórmula X; j) el cetal-tioacetal de la fórmula XIV, obtenido, se reduce con un hidruro metálico complejo en disolventes apróticos para formar un aldehído de la fórmula XV

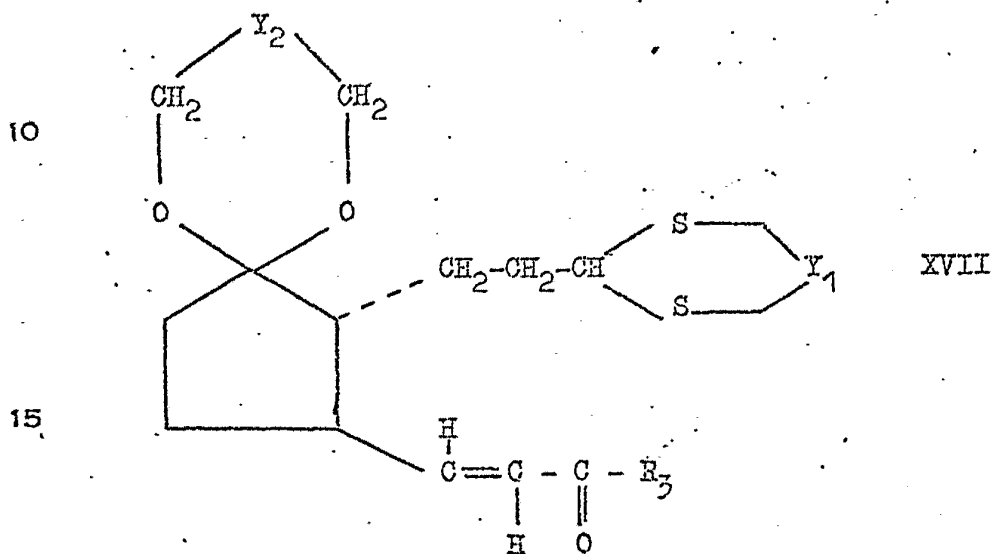


25

en donde  $Y_1$  e  $Y_2$  tienen los mismos significados que en la fórmula XIV; k) el aldehído de la fórmula XV, obtenido, se hace reaccionar con un fosfonato de la fórmula XVI

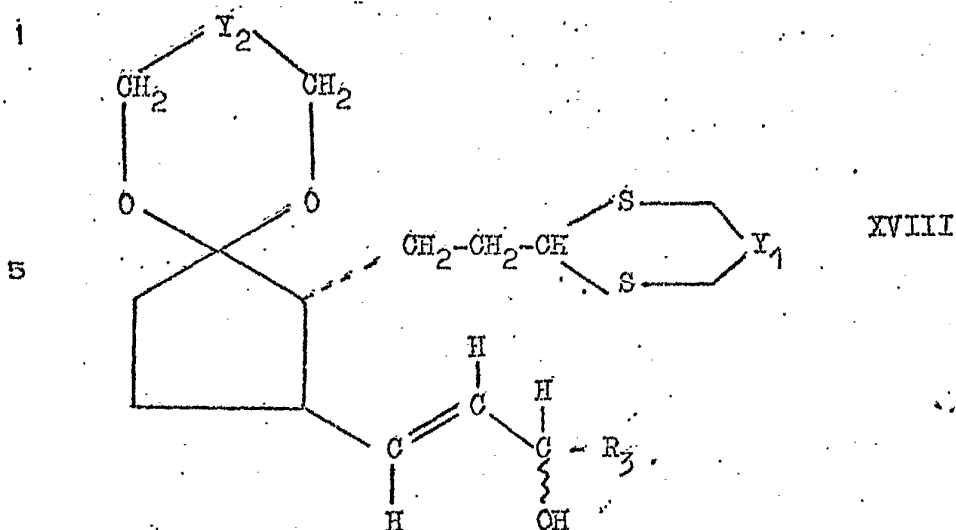


5 en donde R<sub>3</sub> tiene los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula XVII

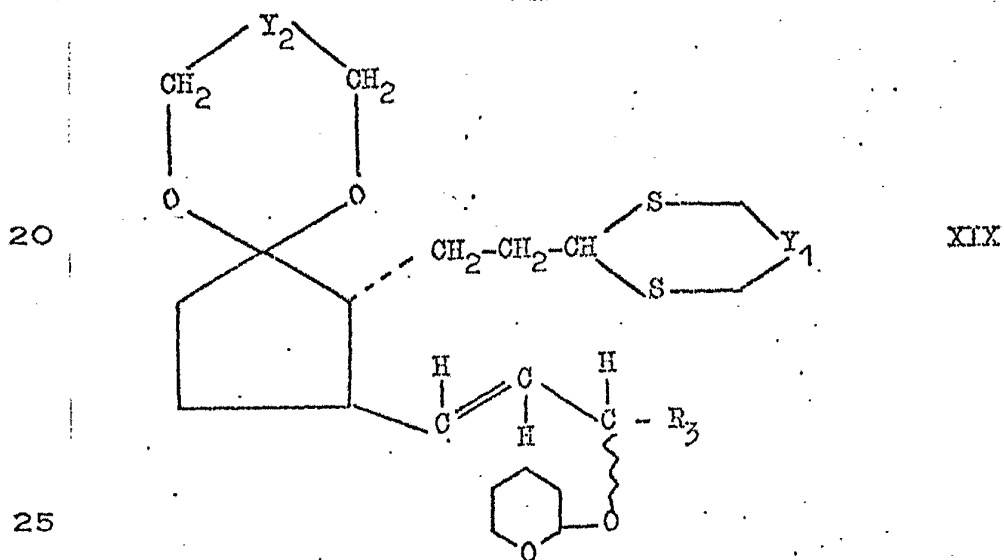


20 en donde Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> tiene los mismos significados que en la fórmula XIV y R<sub>3</sub> tiene el mismo significado que en la fórmula XXI; 1) la cetona de la fórmula XVII, obtenida, se reduce con un hidruro metálico complejo para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula XVIII

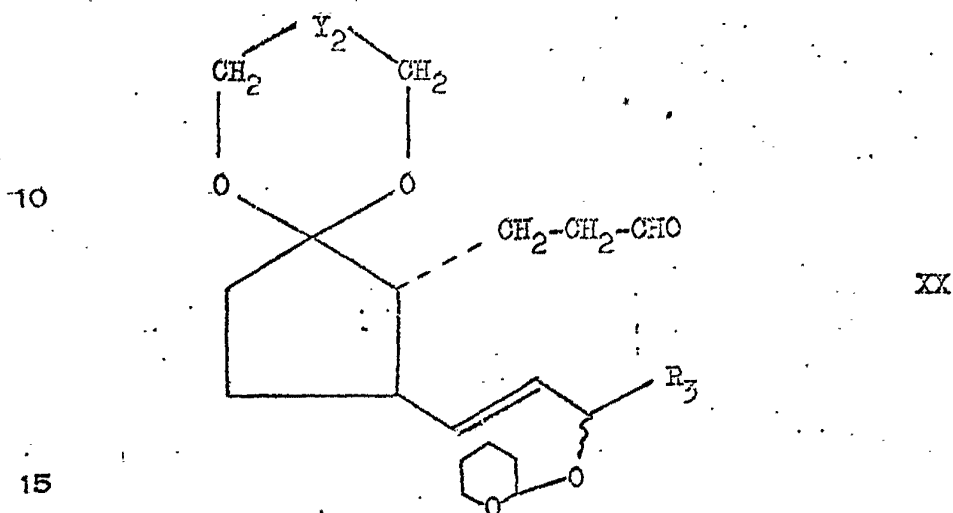
25



10 on donde  $Y_1$  e  $Y_2$  así como  $R_3$  tienen los mismos significa-  
 dos que en la fórmula XVII; m) los alcoholes de la fórmula  
 XVIII, obtenidos, en forma de mezcla de epímeros o tras des-  
 15 doblamiento de los epímeros, se transforman por reacción  
 por adición de 2,3-dihidropirano catalizada con ácido, en  
 un tetrahidopiranyléter de la fórmula XIX



i en la que  $Y_1$  e  $Y_2$  así como  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula XVII; n) el éter de la fórmula XIX, obtenido, se transforma por calentamiento con un yoduro de alcoholo  $O-C$  en un disolvente aprótico polar en presencia de un agente fijador de ácidos, en un aldehído-éter de la fórmula XX



en donde  $Y_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula XVII; y o) el aldehído-éter de la fórmula XX obtenido se hace reaccionar con la sal de bromuro de 4-carboxipropiltrifenilfosfonio en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido para formar un ácido de la fórmula XXI en donde  $Y_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula XVII.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos.

25

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

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

5

Madrid, 18. MAR 1977

P.A. Alberto de Elizáuru  
Por Pedro *[Signature]*

10

15

20

CR. 25

*[Handwritten mark]*