

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	460.608	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	11-7-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 32 097.8	16-7-76	R.F.A.
P 27 02 370.7	21-1-77	"

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

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CICLO PENTANO"

71 SOLICITANTE (ES)	(HOE 76/F 160K)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	

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

72 INVENTOR (ES)
Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Ulrich Lerch, Dr. Hermann Teufel, Dr. Bernward Schölkens y Dr. Gerhard Beck

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P-66.046)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

1 Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos,  
que se presentan en numerosos tejidos de hombres y anima-  
les. El esqueleto fundamental de las prostaglandinas natu-  
rales consta de 20 átomos de carbono, que están dispuestos  
5 en forma de un anillo de cinco miembros y dos cadenas la-  
terales lineales contiguas.

Los efectos farmacológicos de las prostaglandinas  
se extienden, entre otras cosas, en los sectores de la re-  
producción, de la tonicidad muscular bronquial, de la pre-  
sión sanguínea y de la gastroenterología. Las propiedades  
10 farmacológicas de las prostaglandinas naturales son objeto  
de numerosos artículos de visión de conjunto, por ejemplo  
en N. Andersen y P. W. Ramwell en Arch. Internal Med. 133,  
30 (1974); R. L. Jones en Pathobiology Ann. 1972, 359; J.  
Pike in Scient. American 225, 84 (1971) o M.P. L. Caton  
15 en Progress in Med. Chem., vol. 8, ed. Butterworth, Lon-  
dres, 1971.

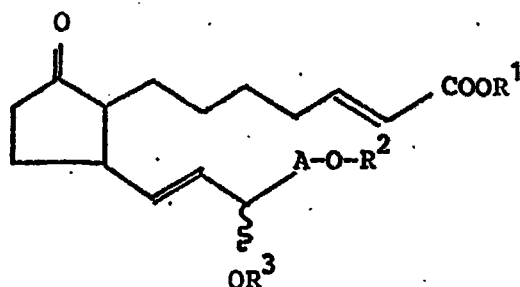
Las síntesis de compuestos análogos de ácidos prosta-  
noicos, que no se presentan en la naturaleza, en los cua-  
les están diferenciados el gran número de los efectos far-  
20 macológicos de las prostaglandinas naturales, va ganando  
crecientemente en importancia.

El presente invento concierne a nuevos derivados  
de ciclopentano análogos a prostaglandinas, de la fórmula

I

25

1



I

5

10

en la cual  $R^1$  significa hidrógeno o un radical alifático o cicloalifático de uno a ocho átomos de carbono de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado, o un radical aralifático de siete hasta nueve átomos de carbono, o un ión metálico  $NH^4$  o amonio sustituido fisiológicamente compatible, que se deriva este último de una amina primaria, secundaria o terciaria;

15

$R^2$  significa un radical hidrocarbonado alifático de 1 a 8 átomos de carbono, recto, ramificado, saturado o insaturado;

20

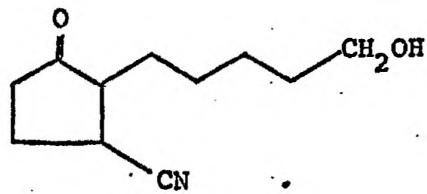
$R^3$  significa hidrógeno o un grupo  $R^4CO$ , en donde  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena recta o ramificado;

A significa un grupo alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono saturado, de cadena recta o ramificado.

25

Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de los derivados de ciclopentano de la fórmula I, que está caracterizado porque

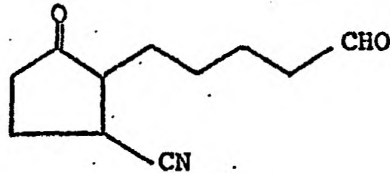
1 a) se oxida un alcohol de la fórmula II



II

5

para formar un aldehído de la fórmula III

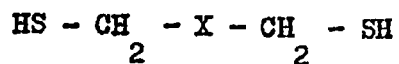


III

10

b) se transforma el aldehído de la fórmula III, con un ditiol de la fórmula IV

15



IV

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

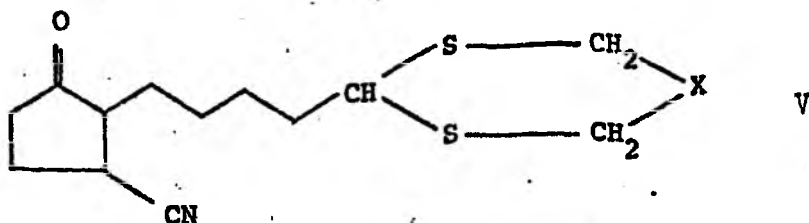
20

grupo  $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$ , en presencia de catalizadores ácidos, en un

ditioacetal de la fórmula V

25

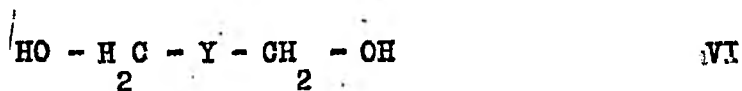
1



5

c) se hace reaccionar el ditiocetal de la fórmula V con un diol de la fórmula VI

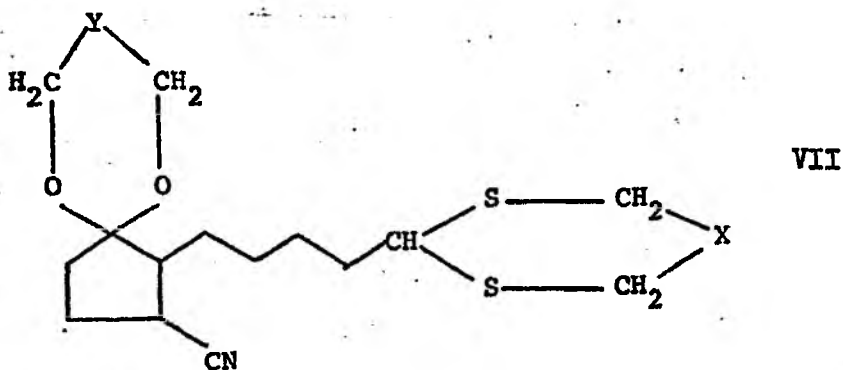
10



en donde Y significa un enlace simple, un grupo  $\text{CH}_2$  o un

grupo  $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$  en presencia de catalizadores ácidos, para formar un cetal de la fórmula VII

15

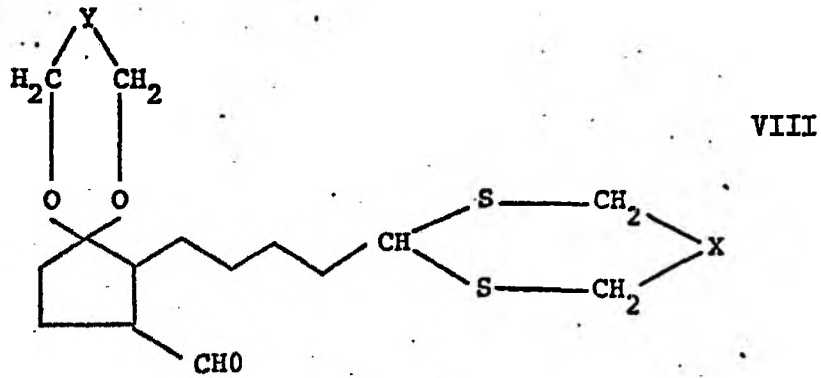


20

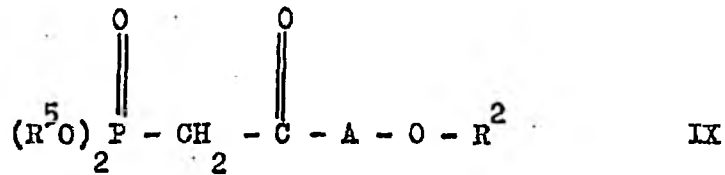
25

d) se reduce el nitrilo de la fórmula VII para formar un

1 - aldehído de la fórmula VIII



10 e) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula VIII con un fosfonato de la fórmula IX



15

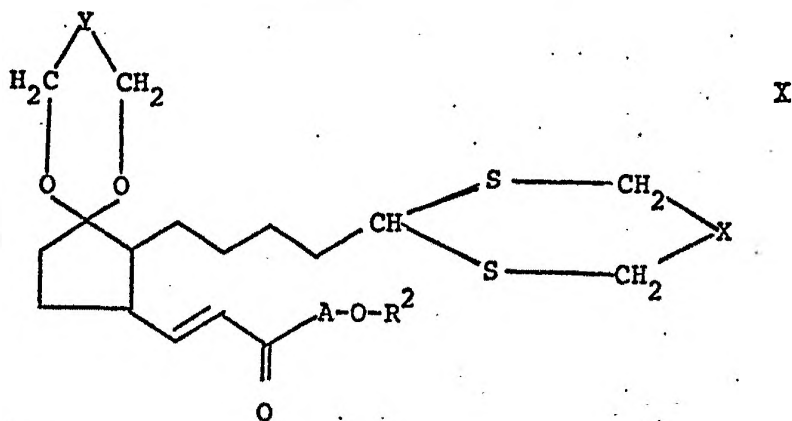
en donde A y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R<sup>5</sup> significa un radical alcoholo (C<sub>1-4</sub>-C) de cadena recta o ramificado, para formar una cetona insaturada de la fórmula X

20

25

1

5

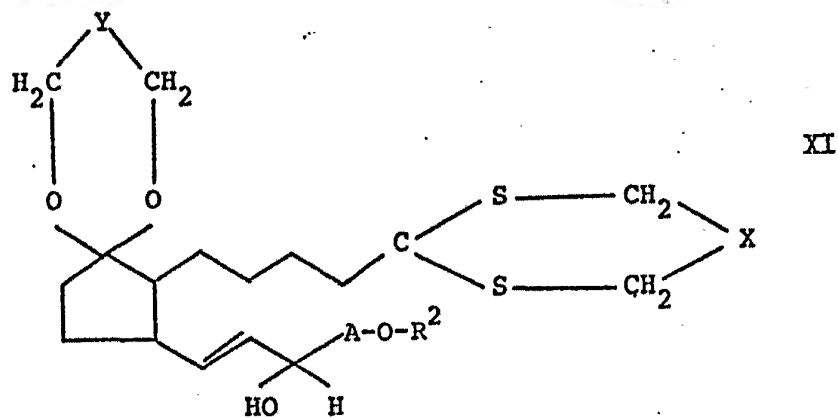


10

f) se reduce la cetona insaturada de la fórmula X para formar un alcohol de la fórmula XI

15

20

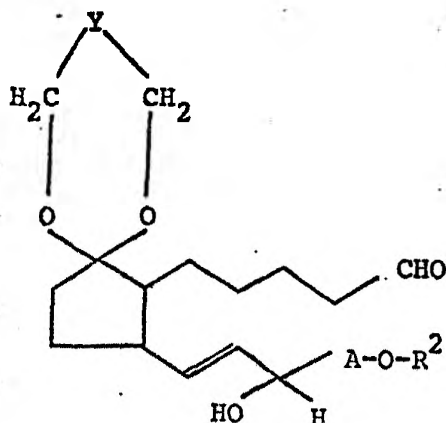


25

g) se separa cuidadosamente el grupo tioacetal del compuesto de la fórmula XI, resultando un aldehído de la fórmula

1 - XII

5

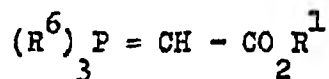


XII

10

h) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XII con una alida de la fórmula XIII

15



XIII

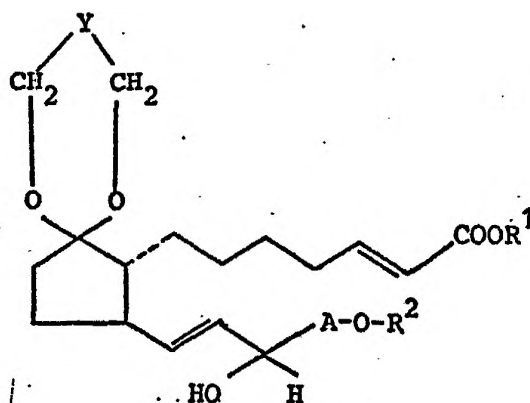
en la que los radicales  $R^6$  pueden ser iguales o diferentes y significan alcoholo C-C de cadena recta o fenilo, y  $R^1$  tiene los mismos significados que en la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula XIV

20

25

1

5



XIV

10

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y A tienen los mismos significados que en la fórmula I, pero no debiendo ser  $R^1$  igual a hidrógeno;

15

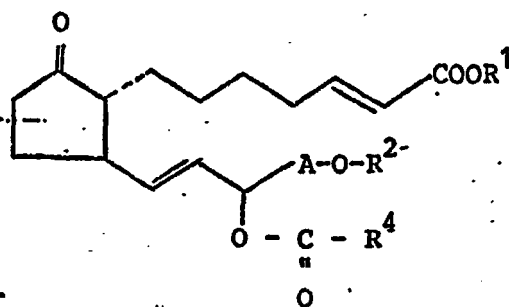
i) por solvólisis ácida en el compuesto de la fórmula XIV se elimina el grupo protector cetal, obteniéndose un compuesto de la fórmula I, en donde  $R^3$  es igual a hidrógeno y  $R^1$ ,  $R^2$  y A tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I en la reivindicación 1ª, y eventualmente

20

j) el compuesto así obtenido se transforma en una sal de metal, de NH<sup>4</sup> o de amonio sustituido, fisiológicamente tolerable, y eventualmente

25

k) se hace reaccionar el éster así obtenido o la sal con un agente de acilación para formar un compuesto de la fórmula I



en donde  $R^4$  tiene los significados indicados en la fórmula I, y eventualmente se prepara a partir de este compuesto el ácido libre con  $R^1 = H$ .

Entre los sustituyentes mencionados se prefieren los siguientes:

15 Para  $R^1$ : hidrógeno, un radical alcoholo de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificado, un radical alcoholeno de 2 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificado, un radical cicloalcoholo de 5 a 7 átomos de carbono, un radical aralcoholo de 7 u 8 átomos de carbono así como un ión metálico,  $NH_4$  o amonio sustituido fisiológicamente compatible, que se deriva este último de una amina primaria, secundaria o terciaria.

20 Para  $R^2$ : un radical hidrocarbonado de 1 a 8 átomos de carbono alifático, de cadena recta, ramificado, saturado o

25

1

insaturado.

Para  $R^3$ : hidrógeno o un grupo  $R^4CO$ , en donde  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con hasta 4 átomos de carbono, de cadena recta o ramificado.

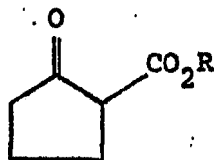
5

Para A: un grupo alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono, saturado, de cadena recta o ramificado.

10

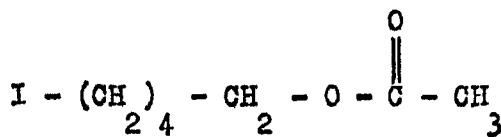
El 2-(5-hidroxipentil)-3-oxo-ciclopentilnitrilo de la fórmula II, utilizado en el procedimiento según el invento como material de partida, puede ser preparado según diferentes procedimientos. Un camino recorrido en el procedimiento según el invento consiste en que se hace reaccionar éster etílico de ácido ciclopentan-2-on-carboxílico de la fórmula

15



con yoduro de 5-acetoxi-pentilo de la fórmula

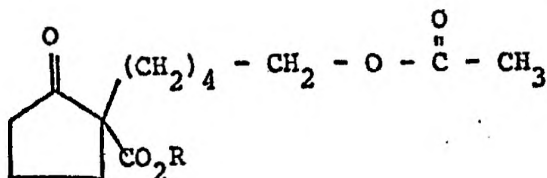
20



para formar el éster etílico de ácido ciclopentan-2-on-carboxílico sustituido en posición 1 de la fórmula

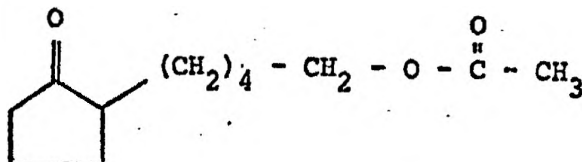
25

1



5

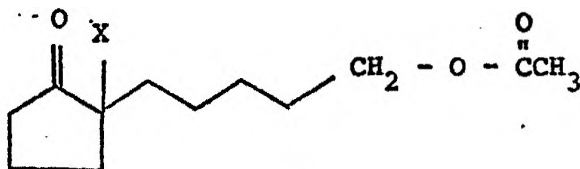
se descarboxila con ácido acético glacial/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para formar el compuesto



10

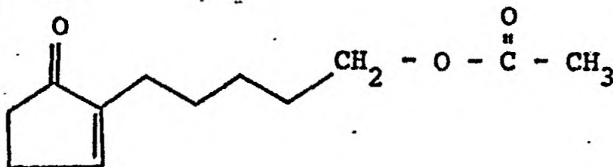
y análogamente al procedimiento descrito en la solicitud española Nº 438.728, pasando por los compuestos

15



X = Halógeno

20



se llega al compuesto II.

Por lo tanto, el procedimiento según el invento consiste en que se oxida el alcohol de la fórmula II para

25

1 formar el aldehído de la fórmula III.

5 La oxidación de II para formar III se efectúa con agentes oxidantes, que son habituales para la oxidación de alcoholes alifáticos para formar aldehídos. Algunos métodos están indicados, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen 7/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954, páginas 159 y siguientes.

10 Otros agentes oxidantes apropiados son el complejo formado a partir de tíoanisól y cloro (J. Org. Chem. 38, 1233 (1973), el complejo de trióxido de cromo y piridina (J. Org. Chem. 35, 4000 (1970) o J. Org. Chem. 26, 4814 (1961), así como dimetilsulfóxido con distintos reaccionantes conjuntos (J. Amer. Chem. Soc. 87, 5661 (1965), 88, 1762 (1966), 89, 5505 (1967) Chem. Rev. 67, 247 (1967)).

15 Un procedimiento especialmente preferido lo constituye la oxidación con el complejo formado a partir de sulfuro de dimetilo y N-clorosuccinimida. En tal caso se siguen en lo esencial las indicaciones que aparecen en J. Amer. Chem. Soc. 94, 7586 (1972).

20 El aldehído de la fórmula III puede ser purificado por destilación o por cromatografía, pero es ventajoso hacerlo reaccionar directa y selectivamente en forma bruta en presencia de catalizadores ácidos en disolventes inertes con ditióles de la fórmula IV para formar los ditioacetales de la fórmula general V.

25

1 En tal caso la protección selectiva del grupo aldehído en III antes de la protección de la función ceto también presente en III se logra trabajando con cantidades estequiométricas de ditiolos de la fórmula IV, llevándose a cabo la reacción entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $+30^{\circ}\text{C}$ .

5 Una forma preferida de realización del procedimiento según el invento consiste en que se hace reaccionar el aldehído bruto III con un pequeño exceso de un ditiol de la fórmula IV en presencia de eterato de trifloruro de boro y eventualmente de un agente fijador de agua tal como sulfato de magnesio en benceno o cloruro de metileno a temperaturas entre  $-5$  y  $+10^{\circ}\text{C}$ .

10 Los ditiocetales V formados de este modo pueden ser purificados finalmente por destilación o cromatografía o también directamente con un diol de la fórmula VI en presencia de catalizadores ácidos en disolventes inertes tales como benceno o tolueno eventualmente en presencia de agentes fijadores de agua para formar los cetales de la fórmula VII. Una forma preferida de realización del procedimiento según el invento consiste en que se calienta a ebullición el ditiocetal V con algo más de la cantidad calculada de un diol VI en benceno o tolueno con un catalizador ácido tal como por ejemplo ácido para-toluenosulfónico en el aparato separador de agua y a continuación se somete a tratamiento de modo usual.

25

1                    Los cetales de la fórmula VII pueden ser purifi-  
cados por destilación en alto vacío o cromatografía y a  
continuación pueden ser reducidos de manera en sí conoci-  
da para formar los aldehidos de la fórmula VIII. Para ello  
5                    son apropiados todos los agentes reductores conocidos pa-  
ra la reducción de nitrilos para formar aldehidos, prefe-  
riblemente hidruros metálicos complejos tales como trieto-  
xialuminiohidruro de litio. Se prefiere especialmente dii-  
sobutilaluminiohidruro en disolventes inertes tales como  
10                    hidrocarburos alifáticos o aromáticos o éteres anhidros  
tales como dietiléter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxieta-  
no.

                  La reducción se lleva a cabo a  $-40$  hasta  $+40^{\circ}\text{C}$ ,  
preferiblemente a  $-10$  hasta  $+10^{\circ}\text{C}$ .

15                    La reducción de VII se puede llevar a cabo por  
ejemplo añadiendo gota a gota a  $-5$  hasta  $+5^{\circ}\text{C}$ , a una solu-  
ción de VII en tolueno, la cantidad equimolar o un peque-  
ño exceso de diisobutilaluminiohidruro. Después de dos has-  
ta tres horas está terminada por lo general la reducción  
20                    y la aldmina puede ser hidrolizada por adición de ácido  
acético glacial y agua para formar el aldehido VIII.

                  Los aldehidos de la fórmula VIII pueden ser em-  
pleados sin purificación adicional para la siguiente etapa  
del procedimiento. Eventualmente pueden ser purificados  
25                    por cromatografía en columna. La reacción de los fosfona-

1 - tos de la fórmula IX con compuestos de la fórmula VIII  
puede llevarse a cabo en las condiciones habituales para  
la reacción según Horner, por ejemplo en éteres a la tem-  
peratura ambiente. Como éteres entran en consideración  
5 preferiblemente dietiléter, tetrahidrofurano y dimetoxie-  
tano. El fosfonato, para el mejor completamiento de la  
reacción, es empleado en exceso.

La reacción está terminada habitualmente después  
de 3 a 24 horas a temperaturas entre 20 y 50°C. Luego el  
10 producto de reacción de la fórmula general X es aislado  
a partir de la mezcla de reacción y purificado por proce-  
dimientos usuales. Detalles acerca de la realización de  
esta reacción se describen en J. Amer. Chem. Soc. 83 1733  
(1961).

15 Los fosfonatos de la fórmula IX o bien son cono-  
cidos (J. Org. Chem: 30, 680 (1965)) o bien pueden ser pre-  
parados de modo análogo a procedimientos conocidos (por  
ejemplo J. Amer. Chem. Soc. 88, 5654 (1966)).

20 Compuestos de la fórmula XI pueden ser obtenidos  
por el tratamiento de los compuestos de la fórmula X con  
un agente reductor. La reducción puede realizarse con to-  
dos los agentes reductores que hagan posible una reducción  
selectiva de un grupo ceto para formar un grupo hidroxilo  
en presencia de un doble enlace olefínico. Agentes reduc-  
25 tores preferidos son hidruros metálicos complejos, espe-

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

cialmente los borohidruros, tales como borohidruro de potasio o sodio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-bora-fenalcobalhidruro de litio (J. Amer. Chem. Soc. 92, 709 (1970)) o también hidruros de aluminio tales como, por ejemplo, bis-(2-metoxietoxi)-aluminohidruro de sodio o diisobutilaluminohidruro. Habitualmente la reducción se lleva a cabo entre -10 y 50°C en un disolvente inerte frente a los hidruros, tal como éteres, por ejemplo dietiléter, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano o dietilenglicoldimetiléter, o hidrocarburos tales como por ejemplo benceno o en una mezcla de alcohol y agua tal como por ejemplo de etanol/agua.

La liberación de los aldehidos XII a partir de los ditioacetales XI se puede efectuar en presencia de sales de metales pesados tales como  $HgCl_2$  o un halogenuro de alcoholo en una mezcla de un disolvente orgánico con agua. Como disolventes orgánicos entran en consideración especialmente los miscibles con agua, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, preferiblemente disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo o dimetilformamida. La separación del grupo protector se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un agente fijador de ácidos. Las temperaturas de reacción se encuentran en 0 hasta 100°C, preferiblemente en 10-60°C.

En una forma especialmente preferida de realiza-

1 - ción del procedimiento se agitan los ditioacetales XI en  
una mezcla de dimetilformamida y agua con yoduro de meti-  
lo en exceso y carbonato de calcio durante 2 a 5 horas a  
30-50°C. Los aldehidos formados de la fórmula XII pueden  
5 luego ser hechos reaccionar directamente o purificados  
por cromatografía, tras eliminar las sales inorgánicas y  
el disolvente.

Los aldehidos de la fórmula XII son hechos reac-  
cionar por conversión con una ilida de fosfonio de la  
fórmula XIII, en la que el radical R<sup>6</sup> significa preferi-  
blemente fenilo, en un disolvente apropiado, para formar  
10 compuestos de la fórmula XIV. Las ilidas de fosfonio y  
las sales de fosfonio que constituyen el fundamento de  
las mismas son preparadas según prescripciones análogas  
a las descritas en la bibliografía (por ejemplo, Organic  
15 Reactions, volumen 14, (1965), páginas 270 y siguientes,  
ed. John Wiley and Sons, Nueva York, Londres, Sidney).

La solución de la ilida estabilizada por resonan-  
cia de la fórmula general XIII es añadida en tal caso en  
pequeño exceso a la solución del aldehido XII y la mezcla  
20 de reacción es calentada a 40-100°C entre 2 y 12 horas.  
Como disolventes son apropiados, por ejemplo, éteres ta-  
les como dietiléter, tetrahidrofurano, dietilenglicoldi-  
metiléter, di-(alcohol inferior)-sulfóxidos tales como  
dimetilsulfóxido o amidas de ácidos carboxílicos tales  
25 como dimetilformamida, dimetilacetamida o hexametiltriame-

1 da de ácido fosfórico, o hidrocarburos, especialmente benceno, tolueno o xileno.

5 Una forma preferida de realización del procedimiento según el invento consiste en que a la solución del aldehído XII en tolueno se añade gota a gota en un pequeño exceso la solución del metoxicarbonilmetilen-trifenilfosforano en tolueno, y la mezcla de reacción se calienta a 40-80°C entre 4 y 6 horas en una atmósfera de gas inerte - por ejemplo bajo argón - y se determina el final de la reacción con ayuda de cromatografía en capa delgada. Los compuestos de la fórmula XIV, resultantes, son purificados en general después de tratamiento usual por cromatografía. No obstante, pueden ser utilizados también adicionalmente como productos brutos.

15 El grupo protector cetil puede ser separado en condiciones suaves, por ejemplo en una mezcla de alcohol y agua, que contiene aproximadamente 1% de ácido oxálico, a temperaturas entre 0 y 30°C.

20 Por regla general, la separación del grupo protector se efectúa a temperaturas entre 20 y 50°C con una duración de la reacción de 3 a 24 horas. Los ácidos cetónicos o los ésteres de ácidos cetónicos son purificados convenientemente por vía cromatográfica tras evaporar el disolvente a bajas temperaturas. No obstante, también pueden ser hechos reaccionar de modo posterior directamente tras

25

1

la eliminación del catalizador ácido, por ejemplo por reparto del producto bruto entre agua o solución saturada de sal común y un disolvente no polar tal como benceno.

5

En estas condiciones, se saponifican intensamente los ésteres  $\alpha, \beta$ -insaturados de la fórmula general I. Con el fin de llegar a compuestos de la fórmula general I, en los cuales  $R^3 = H$ , se hace seguir convenientemente una saponificación alcalina con una lejía de metal alcalino en solución acuoso-alcohólica.

10

Partiendo de compuestos de la fórmula general I, en los cuales  $R^1$  es igual a H, se pueden preparar de modo conocido ésteres correspondientes. Esto se realiza de modo sencillo por reacción de los ácidos carboxílicos con un diazoalcano en un disolvente tal como dietiléter o tetrahidrofurano. También son apropiados para estas reacciones disolventes aromáticos tales como benceno o hidrocarburos halogenados tales como cloroformo.

15

20

Otra posibilidad para la preparación de estos ésteres la ofrece la reacción de sales de los ácidos carboxílicos con un halogenuro de alcoholo. Como disolventes son apropiados para ello especialmente disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido; las temperaturas de reacción pueden encontrarse entre  $-10$  y  $+100^{\circ}C$ , y se prefieren temperaturas entre  $20$  y  $60^{\circ}C$ .

25

1 En principio, de acuerdo con estos métodos se pueden transformar todos los ácidos carboxílicos de la fórmula I en los correspondientes ésteres.

5 Los compuestos de la fórmula I, en donde  $R^1 = H$ , pueden ser transformados, por adición de la cantidad equimolar de una base, de un carbonato o de una amina, en las correspondientes sales metálicas o de amonio. Como aminas entran en consideración en tal caso aminas primarias, secundarias y terciarias fisiológicamente compatibles, tales como trietilamina, bencilamina, tris-(hidroximetil)-metilamina, piperidina o 4-etilmorfolina. Iones metálicos apropiados son los de los metales alcalinos y alcalino-térreos.

15 El éster así obtenido o la sal de la fórmula I, en la que  $R^3$  es hidrógeno, se pueden hacer reaccionar seguidamente con agentes de acilación adecuados.

20 Como agentes de acilación se consideran los ácidos carboxílicos libres así como sus derivados capaces de reaccionar. En el caso de utilizarse el ácido carboxílico la reacción se realiza preferentemente en este ácido como disolvente, a temperaturas entre 0 y 70°C. En algunos casos, es ventajoso tamponar la solución de reacción, para evitar reacciones secundarias. (véase J.E. Pike, F. H. Lincoln, W.P. Schneider, J. Org. Chem. 34, 3553 (1969).

25 Para la acilación se pueden emplear además los

1 correspondientes anhídridos de ácidos carboxílicos. La  
reacción se efectúa entonces, preferentemente, en disol-  
ventes apróticos, en presencia de una base, a temperatu-  
ras entre 0 y 80°C. Para la preparación de los compues-  
tos de acuerdo con el invento, se considera además la  
5 reacción de los alcoholes con las correspondientes ceto-  
nas. Esta reacción se realiza también en disolventes apró-  
ticos, a la temperatura ambiente.

En los compuestos II, III, V, VII, VIII, X, XI,  
XII y XIV, las cadenas laterales en posiciones 2 y 3 del  
10 anillo ciclopentano pueden encontrarse en relación cis  
o trans entre sí. Tras separar el grupo protector cetil  
en posición 1 del anillo ciclopentano se favorece, no  
obstante, la disposición trans de las dos cadenas latera-  
les, de acuerdo con las leyes termodinámicas. Por lo tan-  
15 to si se tratan compuestos de la fórmula I con bases, se  
obtienen predominantemente los compuestos trans que lo  
que se refiere a la unión de las cadenas laterales en el  
anillo de cinco miembros. La mayor parte de las veces la  
disposición trans de las cadenas laterales se obtiene ya  
20 en la preparación y purificación de estos compuestos.

Las reacciones para la introducción de los dobles  
enlaces no transcurren totalmente de modo estereoespecí-  
fico. No obstante, en general se puede partir de que, en  
la reacción de Horner, debido al modo de conducir la reac-  
25 ción, se obtiene predominantemente una unión trans y el

1 producto cis correspondiente sólo resulta en pequeño gra-  
do y es eliminado mediante etapas de purificación por cro-  
matografía. Similarmente, en el caso de la reacción según  
Wittig para la introducción de la cadena lateral carboxi-  
lo se forma predominantemente la correspondiente olefina  
5 trans. También en este caso la cis-olefina que aparece  
en pequeño grado como subproducto puede ser separada por  
adecuadas operaciones de purificación.

En el caso de la reducción de la cetona X para for-  
mar el alcohol XI se introduce en la molécula otro centro  
10 quiral. Esto tiene como consecuencia que los compuestos de  
las fórmulas XI, XII, XIV y I consistan en mezclas de los  
compuestos diastereoisómeros con relación a este centro.  
En principio, el desdoblamiento de estos diastereoisóme-  
ros puede tener lugar en cada una de las etapas indicadas.

15 No obstante, es conveniente realizar este desdo-  
blamiento de diastereoisómeros con la etapa de los alco-  
holes de la fórmula I ( $R^3 = H$ ). Para este desdoblamiento  
de los isómeros designados por  $\alpha$  (compuesto más polar) o  
 $\beta$  (compuesto menos polar), se han acreditado especialmen-  
te procedimientos cromatográficos.  
20

Los compuestos de acuerdo con el invento se ca-  
racterizan, por un lado, por propiedades espasmógenas y,  
por otro lado, por propiedades broncodilatatorias, además  
hipotensoras, inhibidoras de la secreción de jugos estoma-  
25

1 cales, luteolíticas y abortivas. Por lo tanto, pueden ser  
utilizados como medicamentos.

5 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el  
invento pueden pasar a utilizarse como ácidos libres, en  
forma de sus sales orgánicas o inorgánicas fisiológicamen-  
te compatibles, o como ésteres.

10 Los ácidos y las sales o los ésteres pueden pa-  
sar a utilizarse en forma de sus soluciones o suspensio-  
nes acuosas o también disueltos o suspendidos en disolven-  
tes orgánicos farmacológicamente inocuos tales como alcoh-  
les monovalentes o polivalentes, por ejemplo atanol, etil-  
englicol o glicerina, aceites tales como por ejemplo  
aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao; éteres  
tales como por ejemplo dietilenglicoldimetiléter o tam-  
bién poliéteres tales como por ejemplo polietilenglico-  
les que pasan a utilizarse también en presencia de otros  
15 excipientes o soportes polímeros farmacológicamente ino-  
cuos tales como por ejemplo polivinilpirrolidona.

20 Como preparados entran en consideración las solu-  
ciones para infusión o inyección galénicas usuales y ta-  
bletas, así como preparados administrables por vía local,  
tales como cremas, emulsiones, supositorios, y especial-  
mente también aerosoles.

25 Otra utilización de los nuevos compuestos se en-  
cuentra en la combinación con otras sustancias activas.

1 - Además de otras sustancias apropiadas pertenecen a ellas, por ejemplo:

5                    Hormonas reguladoras de la fertilidad u hormonas de desprendimiento tales como LH, FSH, estradiol, LH-RH, diuréticos tales como por ejemplo Furosemid, antidiabéticos tales como por ejemplo Glicodiazin, Tolbutamid, (Glibenclamid, Pheninform, Buformin, Metformin, agentes circulatorios en su sentido más amplio, por ejemplo dilatadores de la coronaria tales como Chromonar o Prenylamin, sustancias hipotensoras tales como reserpina,  $\alpha$ -metil-dopa o clonidina o agentes antiarrítmicos, hipolipidémicos, geriátricos y otros preparados activos frente al metabolismo, psicofármacos tales como por ejemplo Clorodiazepóxido, Diazepam o Meprobenato así como vitaminas, o prostaglandinas o compuestos similares a prostaglandinas así como también antagonistas de prostaglandinas e inhibidores de biosíntesis de prostaglandinas, tales como por ejemplo agentes antiflogísticos no esteroídicos.

10

15

20                    Los compuestos de las fórmulas II, III, V, VII, VIII, X, XI, XII y XIV son nuevos y valiosos productos intermedios para la preparación de compuestos de la fórmula I.

1 Ejemplo 1Ester etílico de ácido 1-(5-acetoxipentil)-2-oxo-ciclopentanocarboxílico

5 180 g [1,15 moles] de éster etílico de ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico fueron mezclados en 300 ml de dimetilformamida con 170 g [1,23 moles] de carbonato de potasio, se añadieron gota a gota 281,5 g [1,1 moles] de yoduro de 5-acetoxipentilo y la mezcla se calentó durante 4 horas a 100°C. El disolvente fue separado por destilación en vacío, el residuo fue digerido en dietiléter, el disolvente fue separado por decantación del residuo sólido, el éter fue lavado con agua, secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y separado por destilación en vacío.

10

15 Se obtuvieron 300 g de éster etílico de ácido 1-(5-acetoxipentil)-2-oxo-ciclopentanocarboxílico bruto, que fue empleado sin purificación adicional en la siguiente reacción:

20 Ejemplo 22-(5-acetoxipentil)-ciclopentanona

300 g de éster etílico de ácido 1-(5-acetoxipentil)-2-oxo-ciclopentanocarboxílico fueron puestos en ebu-

25

1 llición a reflujo en 1,5 litros de ácido acético, 600 ml  
de agua y 300 g de ácido sulfúrico durante 5 horas. Des-  
pués de ello la solución fue concentrada en vacío, mezcla  
5 da con 1 litro de solución semisaturada de sal común y  
extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lava-  
da con 500 ml de solución saturada de sal común y secada  
sobre sulfato de sodio. Se añadieron 50 ml de anhídrido  
de ácido acético y se puso en ebullición a reflujo duran-  
te 4 horas. El disolvente fue separado por destilación en  
10 vacío y el residuo fue fraccionado en vacío sobre una co-  
lumna de 30 cm de altura. Se obtuvieron 170 g de un acei-  
te de color claro de punto de ebullición a 0,7 mm 113-  
-117°C.

15 Ejemplo 3

2-(5-acetoxipentil)-cicloent-2-enona

20 161 g [0,76 moles] de 2-(5-acetoxipentil)-ciclo-  
pentanona fueron disueltos en 440 ml de tetracloruro de  
carbono, se añadió gota a gota a 10-15°C, con agitación,  
la solución de 76 ml [0,935 moles] de cloruro de sul-  
furilo en 75 ml de tetracloruro de carbono y se agitó du-  
rante 4 horas a la temperatura ambiente. El disolvente  
25 fue separado por destilación en vacío, el residuo fue di-

1  
suelto en tolueno, lavado con agua y con solución de bi-  
carbonato y secado sobre sulfato de magnesio. La solución  
filtrada fue mezclada con 150 ml [1,25 moles] de 2,4,6-  
-trimetilpiridina y agitada a reflujo durante 15 horas.  
5  
Después del enfriamiento se lavó dos veces con HCl 2 n,  
una vez con agua y una vez con solución de bicarbonato de  
sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el di-  
solvente se separó por destilación en vacío. El residuo  
10  
fue destilado en vacío a una presión de 0,5 mm sobre una  
columna de 10 cm de longitud, y se obtuvieron 106 g de  
punto de ebullición a 0,5 mm 120-125°C.

#### Ejemplo 4

#### 2-(5-acetoxipentil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo

15  
98 g [1,5 moles] de cianuro de potasio fueron  
suspendidos en 600 ml de metanol y se añadieron gota a  
gota en el espacio de 2,5 horas 105 g [0,5 moles] de  
20  
2-(5-acetoxipentil)-ciclopent-2-en-1-ona, disueltos en  
400 ml de ácido acético. Después de agitar durante 20 horas  
a la temperatura ambiente se incorporó con agitación gota  
a gota en hielo/agua, se extrajo tres veces con dietiléter,  
25  
se reunieron las fases etéreas y se lavaron con agua,  
se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El

1 residuo oleoso fue agitado a la temperatura ambiente durante 5 horas en 200 ml de piridina y 30 ml de anhídrido de ácido acético. El disolvente fue separado por destilación en vacío. El residuo fue destilado en una ampolla esférica y se obtuvieron

5 102 g de punto de ebullición a 180°/0,4 mm.

IR: 2220  $\text{cm}^{-1}$

Ejemplo 5:

10 2-(5-hidroxipentil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo

15 102 g de 2-(5-acetoxipentil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo fueron agitados a la temperatura ambiente durante 16 horas en 1 litro de metanol con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado, se incorporaron 10 g de  $\text{NaHCO}_3$ , el disolvente se concentró en vacío, el residuo oleoso se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró.

20 Resultaron 84,7 g de producto bruto, que pudieron ser empleados en la subsiguiente reacción sin purificación adicional.

Para la caracterización, una muestra de análisis fue destilada en vacío.

25 IR : 3.400  $\text{cm}^{-1}$  (OH); 2240  $\text{cm}^{-1}$  (CN).

1

Ejemplo 62-(4-formilbutil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo

5

10

15

19,5 g [0,1 moles] de 2-(5-hidroxipentil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo en 30 ml de tolueno fueron añadidos gota a gota a  $-10^{\circ} \rightarrow -15^{\circ}\text{C}$  a una suspensión de 66,8 g [0,5 moles] de N-clorosuccinimida y 43,8 ml [0,6 moles] de sulfuro de dimetilo en 200 ml de tolueno absoluto, se agitaron durante 3 horas a  $-10^{\circ} \rightarrow -15^{\circ}$ , a continuación se añadieron 75 ml  $\sim$  [0,6 moles] de trietilamina, se agitó posteriormente a  $-10^{\circ}$  durante una hora y la mezcla de reacción se añadió sobre solución saturada de sal común, enfriada con hielo. La fase orgánica fue separada, lavada a neutralidad con HCl 1 n, secada y concentrada. Se obtuvieron 17 g de aldehído.

La muestra analítica fue cromatografiada sobre gel de sílice RMN  $\delta$  9,7, señal ancha, 1 H.

20

Ejemplo 72-[4-(1,3-ditio-2-ciclopentil)-butil]-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo.

25

17 g [0,063 moles] de 2-(4-formilbutil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo fueron disueltos en 200 ml de

1  
 5  
 tolueno, se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos con [0,08 moles] = 6,7 ml de 1,2-etanoditiol y 2 ml de eterato de trifluoruro de boro, se lavó con agua y con solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 15,6 g de un aceite claro. La muestra analítica fue cromatografiada sobre gel de sílice.

10  
 RMN  $\delta$  3,2 ppm, Singulete, 4 H  
 4,3 - 4,6 ppm, Triplete, 1 H

Ejemplo 8

15  
7-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil 7-1,4-dioxaspiro-4.4 7nonan } carbonitrilo

20  
 25  
 6,8 g [0,024 moles] de 2-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil 7-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo fueron calentados a reflujo en el aparato separador de agua durante 4 horas en 200 ml de tolueno con 10 ml de 1,2-etanodiol y 3 ml de eterato de trifluoruro de boro, se añadieron 10 ml más de 1,2-etanodiol y 3 ml de eterato de trifluoruro de boro y se calentó nuevamente a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento, la solución fue vertida sobre hielo/agua, la fase orgánica fue diluida con

1 dietiléter y lavada con solución al 5% de bicarbonato de  
 sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el  
 disolvente fue separado por destilación en vacío y se  
 obtuvieron 6,4 g de un aceite de color claro. La muestra  
 analítica obtenida por cromatografía tenía en el RMN las  
 5 siguientes bandas características:

$\delta$  4,4 -4,7 ppm, Triplete, 1 H  
 3,9 ppm, Singulete, 4 H  
 3,2 ppm, Singulete, 4 H

10

### Ejemplo 9

7- { 6-[4-(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro [4,4]nonan } carbaldehido.

15

20

25

13,3 g [0,042 moles] de 7- { 6-[4-(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)butil]-1,4-dioxaspiro [4,4]nonan } carboni-  
 trilo fueron disueltos en 200 ml de tolueno, enfriados a  
 5°C y se añadieron gota a gota lentamente 9 g [0,064 mo-  
 les] ~ 53 ml de solución al 20% de diisobutilaluminio-  
 hidruro en tolueno, con una lentitud tal que la temperatu-  
 ra no excedió de 7°C. Después de un tiempo de reacción de  
 2 horas se añadieron gota a gota 15 ml de ácido acético  
 glacial en 30 ml de tolueno, a continuación se añadieron

1 50 ml de agua y se agitó posteriormente durante media  
 hora. Se filtró sobre un filtro estratificado clarifica-  
 dor, la fase orgánica se diluyó con éter y se separó del  
 agua. Después de secar sobre sulfato de sodio el disolven-  
 5 te fue separado por destilación en vacío y se obtuvieron  
 11 g de aldehído oleoso. La muestra analítica fue cromato-  
 grafiada sobre gel de sílice y tenía en la RMN las siguien-  
 tes señales características.

10  $\delta$  9,5 - 9,7 ppm, Dublete, 1 H  
 4,3 - 4,6 ppm, Triplete, 1 H  
 3,9 ppm, Singulete, 4 H  
 3,2 ppm, Singulete, 2 H

15 Ejemplo 10a:

1- { 6- $\sqrt$ 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil 7-1,4-dioxas-  
 piro  $\sqrt$ 4,47-non-7-il } -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-octen-  
 -3-ona.

20 30 milimoles  $\hat{=}$  870 mg de hidruro sódico del 80%,  
 se ponen en suspensión en 90 ml de glicoldimetiléter, se  
 mezclan con 25 milimoles  $\hat{=}$  6,3 g de fosfonato de dimetil-  
 -2-oxo-3,3-dimetil-5-oxa-heptilo y se agita durante dos  
 25 horas a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción

1

así obtenida se añade una solución de 20 milimoles  $\hat{=}$  6,32 g de 7- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditiá-2-ciclopentil})\text{butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{nonan}\right\}$ -carbaldehido en 60 ml de glicol dimetiléter, y se agita durante tres horas más a la temperatura ambiente. Después, se añade la cantidad de ácido acético glacial necesaria para que una muestra con agua tenga reacción neutra. Se clarifica con algo de carbón animal, se filtra con succión y el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 1/10. Se obtienen 6,8 g de un aceite de color amarillo claro.

5

10

15

RMN:  $\delta$  6,6 - 7,1 ppm, Doblete doble 1 H  
 6,2 - 6,6 ppm, Doblete 1 H.  
 4,6 ppm, Triplete 1 H  
 3,9 ppm, Singulete 4 H  
 3,0 - 3,7 ppm, Cuartete y 8 H  
 2 Singuletes

20

Ejemplo 10b:

25

De manera análoga se prepara 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditiá-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{non-7-il}\right\}$ -4,4-dimetil-5-oxa-1-transocten-3-ona por reacción de fog

1

fosfato de dimetil-2-oxo-3,3-dimetil-4-oxa-heptilo

RMN:  $\delta$  6,5 - 7,4 ppm, Multiplete, 2 H

3,3 ppm, Triplete, 2 H

1,3 ppm, Singulete, 6 H

5

Ejemplo 10 c.

10

De manera análoga se prepara 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-diti-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4-dimetil-7-oxa-1-trans-octen-3-ona, por reacción de fosfonato de dimetil-2-oxo-3,3-dimetil-6-oxa-heptilo.

RMN  $\delta$  6,0 - 7,2 ppm, Multiplete, 2 H

3,2 ppm, Singulete, 3 H

3,1 - 3,5 ppm, Multiplete, 2 H

1,2 ppm, Singulete, 6 H

15

Ejemplo 10 d.

20

De manera análoga se prepara 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-diti-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4-metil-7-oxa-1-transocten-3-ona, por reacción de fosfonato de dimetil-2-oxo-3-metil-6-oxa-heptilo.

25

1 RMN:  $\delta$  6,6 - 7,1 ppm, Doblete doble 1 H  
 6,0 - 6,4 ppm, Doblete 1 H  
 3,0 - 3,6 ppm, Triplete con Singulete 5 H  
 1,1 ppm, Doblete 3 H

5 Ejemplo 10 e

10 De manera análoga se prepara 1- $\left\{ 6-\left[ 4-(1,3\text{-ditia-} \right. \right.$   
 $\left. \left. -2\text{-ciclopentil})\text{-butil} \right] -1,4\text{-dioxaspiro} \left[ 4,4 \right] \text{-non-7-il} \right\} -$   
 $-4,4\text{-dimetil-6-oxa-1-transnonen-3-ona}$ , por reacción de fos-  
 fonato de dimetil-2-oxo-3,3-dimetil-5-oxa-octilo.

15 RMN:  $\delta$  6,2 - 7,3 ppm, Doblete y doblete doble 2 H  
 3,4 ppm, Singulete 2 H  
 3,3 ppm, Triplete 2 H  
 1,2 ppm, Singulete 6 H  
 0,8 ppm, Triplete 3 H

20 Ejemplo 10 f.

25 De manera análoga se preparó 1- $\left\{ 6-\left[ 4-(1,3\text{-ditia-} \right. \right.$   
 $\left. \left. -2\text{-ciclopentil})\text{-butil} \right] -1,4\text{-dioxaspiro} \left[ 4,4 \right] \text{-non-7-il} \right\} -$   
 $-4,4\text{-dimetil-6-oxa-1-transdecen-3-ona}$ , por reacción de fos-  
 fonato de dimetil-2-oxo-3,3-dimetil-5-oxa-nonilo.

1 RMN:  $\delta$ : 6,1 - 7,3 ppm, Doblete y doblete doble 2 H  
 3,2 - 3,6 ppm, Triplete y Singulete 4 H  
 1,2 ppm, Singulete 6 H  
 0,9 ppm, Triplete ancho 3 H

5 Ejemplo 10 g

De manera análoga se preparó 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-}\right.\right.$   
 -2-ciclopentil)-butil $\left.]^{-1},4\text{-dioxaspiro } \left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -  
 -4,4-dimetil-6-oxa-1-transhepten-3-ona, por reacción de  
 10 fosfonato de dimetil-2-oxo-3,3-dimetil-5-oxa-hexilo.

RMN:  $\delta$ : 6,1 - 7,3 ppm, Doblete y doblete doble 2 H  
 3,4 ppm, Singulete 2 H  
 3,3 ppm, Singulete 3 H  
 15 1,2 ppm, Singulete 6 H

Ejemplo 10 h.

De manera análoga se preparó 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-}\right.\right.$   
 -2-ciclopentil)-butil $\left.]^{-1},4\text{-dioxaspiro } \left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -  
 -4,4,8-trimetil-6-oxa-1-transnonen-3-ona, por reacción de  
 20 fosfonato de dimetil-2-oxo-3,3,7-dimetil-5-oxa-octilo.

25

1

RMN:  $\delta$ : 6,1 - 7,3 ppm, Doblete y doblete doble 2 H  
 3,4 ppm, Singulete 2 H  
 3,0 - 3,2 ppm, Doblete 2 H  
 1,2 ppm, Singulete 6 H  
 0,7 - 0,9 ppm, Doblete 6 H

5

Ejemplo 10 i

10

De manera análoga se preparó 1- { 6- [ 4-(1,3-ditia-  
 -2-ciclopentil)-butil ] -1,4-dioxaspiro [ 4,4 ] -non-7-il } -  
 -6-oxa-1-trans-octen-3-ona, por reacción de fosfonato de  
 dimetil-2-oxo-5-oxa-heptilo.

15

RMN:  $\delta$  6,0 - 7,3 ppm, Doblete y doblete doble 2 H  
 3,2 - 4,0 ppm, Multiplete 4 H  
 1,0 - 1,4 ppm, Triplete 3 H

Ejemplo 11 a

20

1- { 6- [ 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil ] -1,4-dioxaspiro  
 [ 4,4 ] -non-7-il } -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-octen-3-ol.

25

7,9 g  $\approx$  18 milimoles, de 1- { 6- [ 4-(1,3-ditia-2-  
 -ciclopentil)-butil ] -1,4-dioxaspiro [ 4,4 ] -non-7-il } -  
 -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-octen-3-ona se disuelven en

1 120 ml de metanol. Esta solución se añade, gota a gota, a  
 una solución preparada a 0°C, de 3,4 g de borohidruro só-  
 5 dico en 55 ml de metanol acuoso al 90%, y se agita des-  
 pués durante dos horas más a la temperatura ambiente. Se-  
 guidamente, se neutraliza a 0°C con algo de ácido acético  
 glacial y el metanol se separa por destilación a la tempe-  
 ratura ambiente. El residuo se recoge con éter, se lava  
 1 vez con agua y otra vez con solución de bicarbonato só-  
 dico semisaturada. Seguidamente, se seca la solución eté-  
 rea sobre sulfato magnésico y se concentra por evaporación.  
 10 Se obtienen 7,2 g de un aceite incoloro.

RMN:  $\int$  5,4 - 5,6 ppm, Multiplete 2 H  
 4,4 ppm, Triplete 1 H  
 15 3,8 - 3,0 ppm, Singulete y Multiplete 5 H  
 3,0 - 3,8 ppm, Cuartete y dos Singuletes 8 H  
 1,2 ppm, Triplete 3 H  
 0,9 ppm, Singulete 6 H

20 Ejemplo 11b.

De manera análoga se hace reaccionar 1- { 6- $\square$ 4-  
 -(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil } -1,4-dioxaspiro  $\square$ 4,4 $\square$ -  
 -non-7-il } -4,4-dimetil-5-oxa-1-trans-octen-3-ona para  
 25 formar 1- { 6- $\square$ 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil } -1,4-

1

-dioxaspiro  $\square 4,4 \square$ -non-7-il } -4,4-dimetil-5-oxa-1-trans-octen-3-ol.

IR :  $3500 \text{ cm}^{-1}$ , ninguna banda de carbonilo

5

RMN:  $\delta$  5,5 - 5,9 ppm, Multiplete, 2 H

Ejemplo 11 c

10

De manera análoga se hace reaccionar 1- { 6- $\square 4$ -  
-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil  $\square$ -1,4-dioxaspiro  $\square 4,4 \square$ -  
-non-7-il } -4,4-dimetil-7-oxa-1-trans-octen-3-ona para formar 1- { 6- $\square 4$ -  
(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil  $\square$ -1,4-dioxaspiro  $\square 4,4 \square$ -non-7-il } -4,4-dimetil-7-oxa-1-trans-octen-3-ol.

15

IR:  $3500 \text{ cm}^{-1}$ , ninguna banda de cetona

RMN:  $\delta$  5,5 - 5,9 ppm,

Ejemplo 11 d

20

De manera análoga se hace reaccionar 1- { 6- $\square 4$ -  
-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil  $\square$ -1,4-dioxaspiro  $\square 4,4 \square$ -  
-non-7-il } -4-metil-7-oxa-1-trans-octen-3-ona para formar 1- { 6- $\square 4$ -  
(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil  $\square$ -1,4-dioxaspiro  $\square 4,4 \square$ -non-7-il } -4-metil-7-oxa-1-trans-octen-3-ol.

25

1

IR:  $3500\text{ cm}^{-1}$ , ninguna banda de cetona

RMN:  $\delta$  5,5 - 5,9 ppm, 2 H

Ejemplo 11 e

5

De manera análoga se hace reaccionar 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-nonen-3-ona para formar 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-nonen-3-ol.

10

IR:  $3500\text{ cm}^{-1}$ , ninguna banda de carbono

RMN:  $\delta$  5,5 - 5,9 ppm 2 H

15

Ejemplo 11 f.

De manera análoga se hace reaccionar 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-decen-3-ona para formar 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-decen-3-ol.

20

IR:  $3500\text{ cm}^{-1}$ , ninguna banda de carbonilo

RMN:  $\delta$  5,5 - 5,5 ppm, 2 H

25

1

Ejemplo 11 g.

De manera análoga se hizo reaccionar 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-hepten-3-ona para formar 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-hepten-3-ol.

10

IR: 3500  $\text{cm}^{-1}$ , ninguna banda de carboniloRMN:  $\delta$  5,4 - 5,9 ppm, 2 HEjemplo 11 h

15

De manera análoga se hizo reaccionar 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4,8-trimetil-6-oxa-1-trans-nonen-3-ona para formar 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4,4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -4,4,8-trimetil-6-oxa-1-trans-nonen-3-ol.

20

IR: 3500  $\text{cm}^{-1}$ , ninguna banda de carboniloRMN:  $\delta$  5,3 - 5,9 ppm

25

1

Ejemplo 11 i

5

De manera análoga se hizo reaccionar 1- { 6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro [4,4]-non-7-il } -6-oxa-1-trans-octen-3-ona para formar 1- { 6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro [4,4]-non-7-il } -6-oxa-1-trans-octen-3-ol.

10

IR :  $\delta$  3500  $\text{cm}^{-1}$ , ninguna banda C = O

RMN: 5,4 - 6,0 ppm

Ejemplo 12 a

15

5-[7-(3-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-octenil)-1,4-dioxaspiro [4,4]-non-6-il]pentanaldehido

20

4,1 g de 1- { 6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)butil]-1,4-dioxaspiro [4,4]-non-7-il } -4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-octen-3-ol se disuelven en 4,1 ml de dimetilsulfóxido. Esta solución se mezcla con 7,5 g de carbonato cálcico anhidro, 9,2 g de yoduro de metilo y 2 ml de agua y se agita durante 3 horas a 60°C. Se deja enfriar, se filtra después la mezcla de reacción sobre un filtro de capas clarificadoras y el residuo del filtro se lava bien con éter.

25

La fase etérea se lava con agua y con solución de tiosulfa-

1 to sódico, se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad a la temperatura ambiente. Se obtienen 3,54 g de un aceite amarillo claro.

5 Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de etilo 1)

Rf  $\sim$  0,23 coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

10 RMN:  $\delta$  9,8 ppm, Triplete 1 H  
 5,4 - 5,8 ppm, Multiplete 2 H  
 3,8 - 4,0 ppm, Multiplete y Singulete 5 H  
 3,7 - 3,2 ppm, Cuartete y Singulete 4 H  
 1,2 ppm, Triplete  
 0,9 ppm, Singulete 6 H

15 De una manera totalmente análoga a la del Ejemplo 12a, se transformaron los tiocetales descritos en los Ejemplos 11b a 11i, en los correspondientes aldehidos 12b a 12i:

Ejemplo 12b

20 5-[7-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-oxa-1-trans-octenil)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-pentanaldehído

Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de etilo 1)

25 Rf  $\sim$  0,24, coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

1

Ejemplo 12c

5- $\left[7-(3\text{-hidroxi-4,4-dimetil-7-oxa-1-trans-octenil})\right]$ -  
-1,4-dioxaspiro- $\left[4,4\right]$ -non-6-il $\left[7\right]$ pentanaldehido.

5

Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de etilo 1)

Rf  $\sim$  0,26, coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

Ejemplo 12d

10

5- $\left[7-(3\text{-hidroxi-4-metil-7-oxa-1-trans-octenil})\right]$ -  
-1,4-dioxaspiro- $\left[4,4\right]$ -non-6-il $\left[7\right]$ pentanaldehido.

Cromatografía en capa fina (tolueno 4/acetato de etilo 1)

15

Rf  $\sim$  0,25, coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

Ejemplo 12e

20

5- $\left[7-(3\text{-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-nonenil})\right]$ -  
-1,4-dioxaspiro  $\left[4,4\right]$ -non-6-il $\left[7\right]$ pentanaldehido.

Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de etilo 1)

Rf  $\sim$  0,24, coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

25

1

Ejemplo 12 f

5- $\square$ 7-(3-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-dece-  
nil)-1,4-dioxaspiro  $\square$ 4,4 $\square$ -non-6-il $\square$ -pentanaldehído.

5

Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de  
etilo 1)

Rf  $\sim$  0,28, coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

Ejemplo 12g

10

5- $\square$ 7-(3-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-hepte-  
nil)-1,4-dioxaspiro  $\square$ 4,4 $\square$ -non-6-il $\square$ -pentanaldehído.

Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de  
etilo 1)

15

Rf  $\sim$  0,24, coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

Ejemplo 12h

20

5- $\square$ 7-(3-hidroxi-4,4,8-trimetil-6-oxa-1-trans-  
-nonenil)-1,4-dioxaspiro  $\square$ 4,4 $\square$ -non-6-il $\square$ -pentanaldehído.

Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de  
etilo 1)

25

Rf  $\sim$  0,28, coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

1

Ejemplo 12i

5- $\left[7-(3\text{-hidroxi-6-oxa-1-trans-octenil})-1,4\text{-dioxaspiro } \left[4,4\right]\text{-non-6-il}\right]$ -pentaldehído.

5

Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de etilo 1)

Rf  $\sim$  0,24, coloreable con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

Ejemplo 13a

10

Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-dienoico

15

590 mg de 5- $\left[7-(3\text{-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-octenil})-1,4\text{-dioxaspiro } \left[4,4\right]\text{-non-6-il}\right]$ -pentaldehído se disuelven en 50 ml de tolueno absoluto, se mezclan con 645 mg de metoxicarbanil-metilentrifenilfosforano, y se calientan a reflujo durante 3 1/2 horas. Después, se concentra por evaporación hasta sequedad la solución de reacción, se recoge el residuo con éter y se filtra. El producto filtrado se concentra por evaporación y se filtra a través de una columna con gel de sílice, con tolueno/acetato de etilo 4/1. Se obtienen 671 mg del producto final deseado.

20

25

1	RMN: $\delta$ 6,6 - 7,3	Multiplete	1 H
	5,3 - 5,8	Multiplete con Doblete	3 H
	3,0 - 4,0	Multiplete con 3 Singuletes	12 H
		Quartete	
5	1,1	Triplete	3 H
	0,8	Singulete	6 H

Ejemplo 13 b

10 Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-16,16-dimetil-17-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-dienoico a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 12b

15 RMN: Los protones olefínicos del nuevo doble enlace aparecen para  $\delta$  6,6 - 7,4 (triplete doble) y para  $\delta$  5,5-6,1 (doblete con una línea en común con los protones del enlace doble 13,14).

Cromatografía en capa delgada (tolueno 4/acetato de etilo 1).

Rf  $\sim$  0,29.

20

Ejemplo 13c

25

Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-16,16-dimetil-19-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-dienoico a partir del compuesto del Ejemplo 12c.

1

RMN:  $\int$  6,6 - 7,4      1 H  
          5,4 - 6,2      3 H

Ejemplo 13 d

5

Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-16-metil-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 12d.

10

RMN:  $\int$  6,5 - 7,4      1 H  
          5,4 - 6,2      3 H

Ejemplo 13e

15

Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 12e.

20

RMN:  $\int$  6,6 - 7,4      1 H  
          5,4 - 6,2      3 H

Ejemplo 13f

25

Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-bis-homo-prosta-2-trans,13-

1

-trans-dienoico a partir del compuesto descrito en el  
Ejemplo 12f.

RMN:  $\int$  6,6 - 7,4      1 H  
          5,4 - 6,2      3 H

5

Ejemplo 13 g

10

Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidro-  
xi-16,16-dimetil-18-oxa-20-nor-prosta-2-trans,13-trans-  
-dienoico a partir del compuesto descrito en el Ejemplo  
12 g.

RMN:  $\int$  6,6 - 7,4      1 H  
          5,4 - 6,2      3 H

15

Ejemplo 13h

20

Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidro-  
xi-16,16,20-trimetil-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans-13-  
-trans-dienoico a partir del compuesto descrito en el  
Ejemplo 12h.

RMN:  $\int$  6,5 - 7,4      1 H  
          5,4 - 6,2      3 H

25

1

Ejemplo 13i

Ester metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 12i.

5

RMN:  $\delta$  6,5 - 7,4      1 H  
          5,4 - 6,2      3 H

Ejemplo 14a.

10

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-16.16-dimetil-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico

15

325 mg de éster metílico de ácido 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico se disuelven en 20 ml de metanol y se mezclan con 2 ml de solución acuosa al 10% de ácido oxálico. Esta mezcla se agita durante 4 horas a 40°C. Después, la solución de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad a la temperatura ambiente y el residuo se recoge con éter. La solución etérea se lava con solución de bicarbonato sódico semiconcentrada obtenida, se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se cromatografía para el desdoblamiento de los isómeros C-15 so-

20

25

1

bre gel de sílice, con tolueno/acetato de etilo 4/1, como eluyente. Se obtienen 158 mg del isómero  $\beta$  menos polar, 127 mg del isómero  $\alpha$ , y 32 mg de una mezcla de isómeros  $\alpha, \beta$ .

5

RMN: $\int$ 6,6 - 7,3	Multiplete	1 H
5,4 - 6,0	Multiplete	3 H
3,8 - 4,0	Multiplete	1 H
3,0 - 3,8	2 Singulete y 1 Cuartete	7 H
1,2	Triplete	3 H
0,9	Singulete	6 H

10

Los datos de RMN de los isómeros C-15 coinciden.

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 14a, se prepararon:

15

Ejemplo 14 b:

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-dimetil-17-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico

20

RMN: $\int$ 6,6 - 7,3	Multiplete	1 H
5,3 - 6,0	Multiplete	3 H
3,7 - 4,1	Multiplete	1 H
3,8	Singulete	3 H
3,0 - 3,7	Triplete ancho	2 H
1,1	Singulete	6 H

25

1

Ejemplo 14c

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-  
-dimetil-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico

5

RMN: $\delta$	6,6 - 7,4	Multiplete	1 H
	5,2 - 6,0	Multiplete	3 H
	3,7 - 4,1	Multiplete	1 H
	3,7	Singulete	3 H
	3,0 - 3,7	Triplete y Singulete	5 H
	0,9	Singulete	6 H

10

Ejemplo 14d

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-16-me-  
-til-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico

15

RMN: $\delta$	6,6 - 7,4	Multiplete	1 H
	5,2 - 6,0	Multiplete	3 H
	3,7 - 4,1	Multiplete	1 H
	3,7	Singulete	3 H
	3,0 - 3,7	Triplete y Singulete	5 H
	0,8 - 1,0	Doblete ancho	

20

25

1

Ejemplo 14e

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-  
-dimetil-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico

5

PMN: $\delta$ 6,6 - 7,4	Multiplete	1 H
5,2 - 6,0	Multiplete	3 H
3,7 - 4,1	Multiplete	1 H
3,7	Singulete	3 H
3,0 - 3,7	Singulete y Triplete	4 H
0,9	Singulete	6 H

10

Ejemplo 14f

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-  
-dimetil-18-oxa-20-bis-homo-prosta-2-trans,13-trans-die-  
noico

15

PMN: $\delta$ 6,6 - 7,4	Multiplete	1 H
5,2 - 6,0	Multiplete	3 H
3,7 - 4,1	Multiplete	1 H
3,7	Singulete	3 H
3,0 - 3,7	Singulete y Triplete	4 H
0,9	Singulete	6 H

20

25

1

Ejemplo 14g

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-nor-prosta-2-trans,13-trans-dienoico

5

FMN: $\delta$	6,6 - 7,4	Multiplete	1 H
	5,2 - 6,0	Multiplete	3 H
	3,7 - 4,1	Multiplete	1 H
	3,7	Singulete	3 H
	3,3	Singulete	3 H
	3,2	Singulete	2 H
	0,9 - 1,0	Singulete	6 H

10

Ejemplo 14h

15

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-16,16,20-trimetil-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans, 13-trans-dienoico.

20

FMN: $\delta$	6,6 - 7,4	Multiplete	1 H
	5,2 - 6,0	Multiplete	3 H
	3,7 - 4,1	Multiplete	1 H
	3,7	Singulete	3 H
	3,3	Singulete	2 H
	3,1 - 3,3	Doblete	2 H
	0,7 - 1,1	Multiplete	12 H

25

1

Ejemplo 14i

Ester metílico de ácido 9-ceto-15-hidroxi-18-oxa-  
prosta-2-trans,13-trans-dienoico

5

RMN: 6,4 - 7,4 Multiplete 1 H

5,2 - 6,0 Multiplete 3 H

3,8 - 4,3 Multiplete 1 H

3,7 Singulete 3 H

3,3 - 3,8 Multiplete 4 H

10

(Triplete y Cuartete)

1,3 Triplete 3 H

Ejemplo 15a

15

Acido 9-ceto-15-hidroxi-16.16-dimetil-18-oxa-prosta-2-  
-trans,13-trans-dienoico

20

220 mg de éster metílico de ácido 9-ceto-15-hidro-  
xi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico  
se disuelven en 5 ml de metanol y se mezclan con 1 ml de  
NaOH 1 n. Esta mezcla de reacción se hierve a reflujo du-  
rante 1/2 hora. Después del enfriamiento, se elimina la  
mayor parte del metanol en vacío a la temperatura ambien-  
te, y se mezcla finalmente con 5 ml de agua. La solución  
acuosa así obtenida se extrae 2 veces con éter. La solución

25

1 así liberada de las porciones no ácidas, se acidifica con  
 ácido cítrico acuoso al 10% y se extrae con éter varias  
 veces. Las fases etéreas reunidas se secan y se concentran  
 por evaporación. El residuo se cromatografía sobre gel de  
 5 sílice con acetato de etilo/ciclohexano/ácido acético gla-  
 cial 40/60/1. Se obtienen 133 mg de producto puro.

10 RMN:  $\delta$  6,6 - 7,3 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 5 H  
 3,8 - 4,0 Multiplete 1 H  
 3,0 - 3,8 2 Singuletes 7 H  
 1 Cuartete  
 1,2 Triplete 3 H  
 0,9 Singulete 6 H

15 Ejemplo 15b

Acido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-dimetil-17-oxa-prosta-2-  
 -trans,13-trans-dienoico.

20 RMN:  $\delta$  7,3 - 7,8 Multiplete 2 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,4 - 6,0 Multiplete 3 H  
 4,1 - 4,4 Multiplete 1 H  
 3,2 - 3,7 Triplete ancho 2 H

25

1

Ejemplo 15 c

Acido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-dimetil-19-oxa-prosta-2-  
-trans,13-trans-dienoico.

5

RMN:  $\int$  7,3 - 7,8 Multiplete 2 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,2 - 6,0 Multiplete 3 H  
 3,8 - 4,1 Multiplete 1 H  
 3,0 - 3,5 Singulete y triplete ancho 5 H

10

Ejemplo 15d

Acido 9-ceto-15-hidroxi-16-metil-19-oxa-prosta-2-trans,13-  
-trans-dienoico.

15

RMN: 7,3 - 7,8 Multiplete 2 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,2 - 6,0 Multiplete 3 H  
 3,0 - 3,7 Singulete y Triplete 5 H  
 3,9 - 4,2 Multiplete 1 H  
 0,8 - 1,0 Dobleto ancho 3 H

20

Ejemplo 15e

Acido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-homo-pros-  
ta-2-trans,13-trans-dienoico.

25

1

RMN:  $\delta$  7,3 - 7,8 Multiplete 2 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,2 - 6,0 Multiplete 3 H  
 3,9 - 4,1 Multiplete 1 H  
 3,2 - 3,8 Singulete y Triplete 4 H  
 0,9 Singulete 6 H

5

Ejemplo 15f

10

Acido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-bis-homoprosta-2-trans,13-trans-dienoico

15

RMN:  $\delta$  7,3 - 7,8 Multiplete 2 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,2 - 6,0 Multiplete 3 H  
 3,8 - 4,1 Multiplete 1 H.  
 3,1 - 3,8 Singulete y triplete 4 H  
 0,9 Singulete 6 H

20

Ejemplo 15g

Acido 9-ceto-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-nor-proستا-2-trans,13-trans-dienoico

25

1

RMN:  $\delta$  7,3 - 7,8 Multiplete 2 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,2 - 6,0 Multiplete 3 H  
 3,9 - 4,1 Multiplete 1 H  
 3,4 Singulete 3 H  
 3,3 Singulete 2 H  
 0,9 Singulete 6 H

5

Ejemplo 15h

10

Acido 9-ceto-15-hidroxi-16,16,20-trimetil-18-oxa-20-homo-  
 prosta-2-trans,13-trans-dienoico

15

RMN:  $\delta$  7,4 - 7,8 Multiplete 2 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,2 - 6,0 Multiplete 3 H  
 3,7 - 4,1 Multiplete 1 H  
 3,0 - 3,4 Singulete con Doblete 4 H  
 0,7 - 1,1 Multiplete 12 H

20

Ejemplo 15i

Acido 9-ceto-15-hidroxi-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-  
 -dienoico

25

1

RMN: 7,2 - 7,9 Multiplete 2 H  
6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
5,2 - 6,0 Multiplete 3 H  
4,2 - 4,6 Multiplete 1 H  
3,3 - 3,9 2 Cuartetos 4 H

5

Ejemplo 16a

10

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-  
-18-oxa-prosta-2,13-dienoico

15

100 mg de éster metílico de ácido 9-ceto-15 $\alpha$ -  
-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-2,13-dienoico se di-  
suelven en 2 ml de dimetoxietano absoluto y se añaden,  
gota a gota, a una mezcla, preparada a 0°C, de 5 ml de di-  
metoxietano, 2 ml de piridina y 1 ml de cloruro de aceti-  
lo. Se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente.  
Seguidamente, la mezcla de reacción se concentra amplia-  
mente por evaporación vacío a la temperatura ambiente, el  
residuo se recoge con éter y la solución etérea se lava,  
sucesivamente, con 5 ml de ácido cítrico acuoso al 10% y  
5 ml de solución de bicarbonato sódico semisaturada. Se  
seca sobre sulfato magnésico y se concentra por evapora-  
ción.

20

Rendimiento : 96 mg.

25

Cromatografía en capa delgada: (tolueno/acetato de etilo

1

1/1) : Rf  $\sim$  0,406.

RMN:  $\int$  7,2 - 6,6 ppm 1 H Multiplete  
 6,0 - 5,0 ppm 4 H Multiplete  
 3,7 ppm 3 H Singulete  
 3,3 ppm 2 H Cuartete  
 3,1 ppm 2 H Singulete  
 2,5 - 0,7 ppm H residual, Multiplete con singuletes para 2,0 ppm, 0,8 y 0,9 ppm, triplete para 1,1 ppm

5

De manera totalmente análoga se prepararon:

10

Ejemplo 16b:

Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-2,13-dienoico,

15

A partir del éster metílico de ácido 9-ceto-15  $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-2,13-dienoico.

Cromatografía en capa delgada: (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60/40/1)

20

Rf  $\sim$  0,53

Los datos de RMN coinciden totalmente con los del isómero  $\alpha$ .

Según el método descrito en el Ejemplo 16a, se prepararon, además, los siguientes ésteres metílicos de ácidos

25

J

1

15- $\alpha$ -acetilprosta-dienoicos

Ejemplo 16c:

5

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-17-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\alpha$  del compuesto preparado en el Ejemplo 14b.

10

RMN:  $\delta$  6,6 - 7,2 Multiplete 1 H  
5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
3,7 Singulete 3 H  
3,0 - 3,7 Triplete ancho 2 H  
2,0 Singulete 3 H

Ejemplo 16d:

15

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\beta$ -acetoxi-16,16-dimetil-17-oxa-prosta-2-trans,13-dienoico a partir del isómero  $\beta$  del compuesto preparado en el Ejemplo 14b. Los datos de RMN de este compuesto coinciden con los del isómero  $\alpha$ .

20

Ejemplo 16e:

25

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir

1 del isómero  $\alpha$  del compuesto descrito en el Ejemplo 14c.

RMN:  $\int$  6,6 - 7,2 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
 3,7 Singulete 3 H  
 5 3,0 - 3,7 Triplete y Singulete 5 H  
 2,0 Singulete 3 H

Ejemplo 16f

10 Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-  
 -16,16-dimetil-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico  
 a partir del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el  
 Ejemplo 14c. Los datos de RMN de este compuesto coinciden  
 con los del isómero  $\alpha$ .

15

Ejemplo 16g

20 Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16-  
 -metil-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico, a partir  
 del isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo  
 14d.

25 RMN:  $\int$  6,6 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
 3,7 Singulete 3 H  
 3,0 - 3,7 Singulete y Triplete 5 H  
 2,0 Singulete 3 H

1 Ejemplo 16h

Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-16-  
-metil-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir  
del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo  
5 14d.

Los datos de RMN de este compuesto coinciden con  
los del isómero 15  $\alpha$ .

10 Ejemplo 16i

Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16-  
-dimetil-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico  
a partir del isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el  
15 Ejemplo 14e.

RMN:  $\int$  6,6 - 7,4 Multiplete 1 H  
5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
3,7 Singulete 3 H  
3,0 - 3,8 Singulete y Triplete 4 H

20 Ejemplo 16j

Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-16,16-  
-dimetil-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a  
partir del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el  
25 Ejemplo 14e.

1

Los datos de RMN de este compuesto coinciden con los del isómero  $\alpha$ .

Ejemplo 16k

5

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-bis-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienolico a partir del isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 14f.

10

RMN:  $\delta$  6,6 - 7,2 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
 3,7 Singulete 3 H  
 3,0 - 3,7 Singulete y Triplete 4 H  
 2,0 Singulete 3 H

15

Ejemplo 16l

20

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\beta$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-bis-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienolico a partir del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 14f.

Los datos de RMN de este compuesto coinciden con los del correspondiente isómero 15  $\alpha$ .

25

1

Ejemplo 16m

5

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-nor-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 14g.

10

RMN:  $\delta$  6,6 - 7,2 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
 3,7 Singulete 3 H  
 3,1 - 3,3 2 Singulete 5 H  
 2,0 Singulete 3 H

Ejemplo 16n

15

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\beta$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-20-nor-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 14g.

20

Los datos de RMN de este compuesto coinciden con los del isómero 15 $\alpha$  correspondiente.

Ejemplo 16o

25

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 $\alpha$ -acetoxi-16,16,20-trimetil-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico

1

co a partir del isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 14h.

5

RMN:  $\delta$  6,6 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
 3,7 Singulete 3 H  
 3,0 - 3,4 Singulete con Doblete 4 H  
 2,0 Singulete 3 H

10

Ejemplo 16p

Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-15,16,20-trimetil-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 14h.

15

Los datos de RMN coinciden con los del isómero  $\alpha$ .

Ejemplo 16q

20

Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 14i.

25

RMN:  $\delta$  6,6 - 7,2 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
 3,7 Singulete 3 H  
 3,2 - 3,8 Multiplete 4 H  
 2,0 Singulete 3 H

1 Ejemplo 16r

Ester metílico de ácido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-18-  
-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  
5  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 14i.

Los datos de RMN coinciden con los del isómero  $\alpha$ .

Ejemplo 17a

10 Ácido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-  
-2,13-dienoico

128,5 mg de ácido 9-ceto-15  $\alpha$ -hidroxi-16,16-dime-  
til-18-oxa-prosta-2,13-dienoico se disuelven en 1 ml de  
piridina absoluta. Esta solución se agrega a una mezcla,  
15 preparada a 0°C, de 1 ml de piridina y 1 ml de anhídrido  
de ácido acético. Se deja en reposo durante 24 horas a la  
temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recoge con  
5 ml de tolueno y se concentra por evaporación en un evapo-  
rator rotatorio. Se mezcla con éter, se le agrega una solu-  
20 ción de ácido cítrico al 10% y se agita a fondo. La fase  
etérea se seca y concentra por evaporación. El residuo se  
purificó por cromatografía sobre gel de sílice, con tolueno-  
-acetato de etilo 4/1. Se obtuvieron 43,5 mg de material  
homogéneo según cromatografía en capa delgada.

25

1 Cromatografía en capa delgada (tolueno/acetato de etilo  
1/10) Rf  $\sim$  0,47.

RMN (CDCl<sub>3</sub>/60 MHz)

5	δ 7,4 - 8,2	1 H	señal muy ancha, reconocible sólo en la integración
	7,4 - 6,8	1 H	Multiplete
	6,0 - 5,3	3 H	Multiplete
	5,3 - 5,1	1 H	Multiplete
	3,4	2 H	Cuartete
10	3,1	2 H	Singulete
	2,6 - 0,7	H	residual con
	2,0		Singulete
	1,1		Triplete
	0,9 y 0,8		Singuletes

15

Ejemplo 17b

20

Acido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-  
-prosta-2,13-dienico se preparó de manera totalmente aná-  
loga a partir de ácido 9-ceto-15  $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetil-  
-18-oxa-prosta-2,13-dienico.

El espectro de RMN coincide con el del isómero  $\alpha$ .

25

1

Ejemplo 17c

Acido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-17-  
-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isóme  
ro  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 15b.

5

RMN	:	$\int$	7,5 - 8,1	Multiplete	1 H
			6,7 - 7,4	Multiplete	1 H
			5,0 - 6,0	Multiplete	4 H
			3,2 - 3,7	Triplete ancho	2 H
			2,0	Singulete	3 H

10

Ejemplo 17d

15

Acido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-16,16-dimetil-17-oxa-  
-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\beta$   
de los compuestos descritos en el Ejemplo 15b.

Los datos de RMN de este compuesto concuerdan con  
los del isómero 15  $\alpha$ .

20

Ejemplo 17e

Acido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-19-oxa-  
-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\alpha$   
de los compuestos descritos en el Ejemplo 15c.

25

1	RMN: $\delta$	7,5 - 7,9	Multiplete	1 H
		6,7 - 7,4	Multiplete	1 H
		5,0 - 6,0	Multiplete	4 H
		3,0 - 3,5	Singulete y triplete ancho	5 H
5		2,0	Singulete	3 H

Ejemplo 17f

10 Acido 9-ceto-15  $\beta$  -acetoxi-16,16-dimetil-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 15c.

Los datos de RMN concuerdan con los del isómero 15  $\alpha$ .

Ejemplo 17g

15

Acido 9-ceto-15  $\alpha$  -acetoxi-16-metil-19-oxa-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 15d.

20	RMN : $\delta$	8,1 - 8,6	Multiplete	1 H
		6,7 - 7,4	Multiplete	1 H
		5,0 - 6,0	Multiplete	4 H
		3,0 - 3,7	Triplete y Singulete	5 H
		2,0	Singulete	3 H

25

1 Ejemplo 17h

Acido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-16-metil-17-oxa-prosta-  
-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isómero  $\beta$  de los  
compuestos descritos en el Ejemplo 15e.

5 Los datos de RMN concuerdan con los del isómero  
15  $\alpha$ .

Ejemplo 17i

10 Acido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-  
-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del  
isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 15e.

15 RMN:  $\int$  7,7 - 8,2 Multiplete 1 H  
6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
3,2 - 3,8 Singulete y Triplete 4 H  
2,0 Singulete 3 H

20 Ejemplo 17j

Acido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-  
-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del  
isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 15e.

25 Los datos de RMN concuerdan con los del isómero  
15  $\alpha$ .

1

Ejemplo 17k

Acido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-  
-20-bis-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir  
del isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo  
15f.

5

RMN: $\delta$	7,8 - 8,1	Multiplete	1 H
	6,7 - 7,4	Multiplete	1 H
	5,0 - 6,0	Multiplete	4 H
	3,2 - 3,8	Singulete y Triplete	4 H
	2,0	Singulete	3 H

10

Ejemplo 17l

Acido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-  
-20-bis-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir  
del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo  
15f.

15

Los datos de RMN concuerdan con los del isómero  
15  $\alpha$ .

20

Ejemplo 17m

Acido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-  
-20-nor-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del  
isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 15g.

25

1  
 RMN:  $\delta$  7,8 - 8,4 Multiplete 1 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 3 H  
 3,1 - 3,4 2 Singulete 5 H  
 5  
 2,0 Singulete 3 H

Ejemplo 17n

10  
 Acido 9-ceto-15  $\beta$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-  
 -20-nor-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del isó-  
 mero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 15g.

Los datos de RMN coinciden con los del isómero  $\alpha$ .

Ejemplo 17o

15  
 Acido 9-ceto-15  $\alpha$ -acetoxi-16,16,20-trimetil-18-  
 -oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir del  
 isómero  $\alpha$  de los compuestos descritos en el Ejemplo 15h.

20  
 RMN:  $\delta$  8,0 - 8,4 Multiplete 1 H  
 6,7 - 7,4 Multiplete 1 H  
 5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
 3,0 - 3,4 Singulete con Doblete 4 H  
 25  
 2,0 Singulete 3 H

1

Ejemplo 17p

5

Acido 9-ceto-15  $\beta$  -acetoxi-16,16,20-trimetil-18-  
-oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-dienoico a partir  
del isómero  $\beta$  de los compuestos descritos en el Ejemplo  
15h.

Los datos de RMN concuerdan con los del isómero  
15  $\alpha$ .

10

Ejemplo 17q

Acido 9-ceto-15  $\alpha$  -acetoxi-18-oxa-prosta-2-trans,  
13-trans-dienoico a partir del isómero  $\alpha$  de los com-  
puestos descritos en el Ejemplo 15i.

15

RMN:  $\delta$  7,9 -8,4 Multiplete 1 H  
6,4 - 7,4 Multiplete 1 H  
5,0 - 6,0 Multiplete 4 H  
3,1 - 3,8 2 Cuartetes 4 H  
2,0 Singulete 3 H

20

Ejemplo 17r

25

Acido 9-ceto-15  $\beta$  -acetoxi-18-oxa-prosta-2-trans,  
13-trans-dienoico a partir del isómero  $\beta$  de los compues-  
tos descritos en el Ejemplo 15i.

1 Los datos de RMN concuerdan con los del isómero  $\alpha$ .

Ejemplo 18a

5 110 mg de éster metílico de ácido 9-ceto-15  $\alpha$ -  
-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-  
-dienoico se disuelven en 5 ml de ácido fórmico absoluto,  
en los que se habían disuelto previamente 130 ml de car-  
bonato de potasio. Se deja en reposo esta solución duran  
10 te la noche a 0°C. A la siguiente mañana se concentra  
por evaporación ampliamente la solución de reacción a  
20°C en vacío. El residuo se recoge en 100 ml de agua y  
10 ml de éter. Se agita a fondo, se separa la fase etérea  
15 y se extrae la fase acuosa nuevamente varias veces con  
éter. Las fases etéreas reunidas se lavan con solución  
de bicarbonato sódico semisaturada, se secan y se concen-  
tran por evaporación. Se obtienen 106 mg del material  
deseado.

20 Cromatografía en capa delgada: (tolueno/acetato de  
etilo 4/1)

Rf: 0,34

25

1 - RMN (60MH / CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  8,1 ppm 1 H Singulete  
 7,3 - 6,6 ppm 1 H Multiplete  
 6,0 - 5,1 ppm 4 H Multiplete  
 5 3,7 ppm 3 H Singulete  
 3,4 ppm 2 H Cuartete  
 3,1 ppm 2 H Singulete  
 2,9 - 0,7 ppm Multiplete H residuales

10 Ejemplo 18b

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 (2)-formil-16,16-dimetil-  
-18-oxa-prosta-2,13-dienoico

15 Los datos de RMN de este compuesto preparado con-  
 20 fuerdan con los del correspondiente isómero  $\alpha$ .

25

1

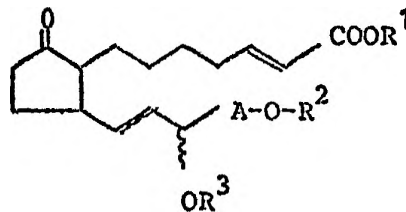
REIVINDICACIONES

5

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

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

10



I

15

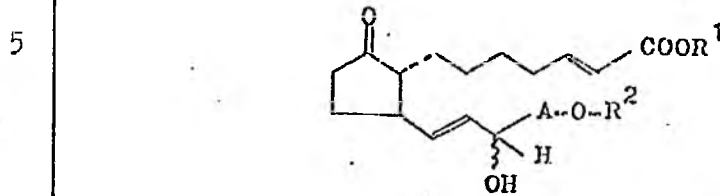
en la cual R<sup>1</sup> significa hidrógeno o un radical alifático o cicloalifático de uno a ocho átomos de carbono de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado, o un radical aralifático de siete a nueve átomos de carbono, o un ión metálico, NH<sub>4</sub> o amonio sustituido, fisiológicamente compatible, que se deriva este último de una amina primaria, secundaria o terciaria; R<sup>2</sup> significa un radical hidrocarbonado alifático de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado; R<sup>3</sup> significa hidrógeno o un grupo R<sup>4</sup>CO, en el que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol de cadena recta o ramificado con hasta 10 átomos de carbono; A es un grupo

20

25

m/c

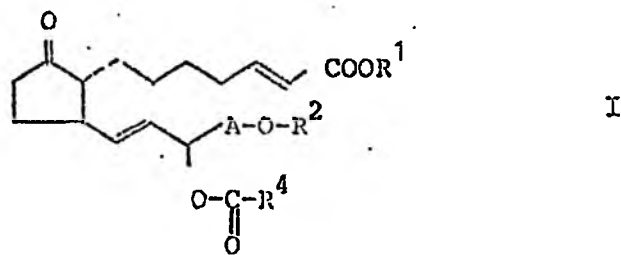
1 -alcoholeno saturado de cadena recta o ramificado con 2 a  
5 átomos de carbono, caracterizado porque un compuesto de  
la fórmula



10

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y A tienen los significados citados con  
ocasión de la fórmula I, es hecho reaccionar con un agen-  
te de acilación para formar un compuesto de la fórmula J

15



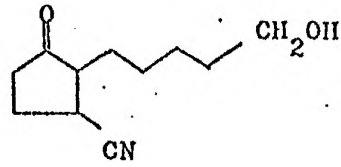
20 teniendo  $R^4$  los significados indicados en relación con  
la fórmula I.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque a) se oxida un alcohol de la fórmu-  
la II

01028

mG

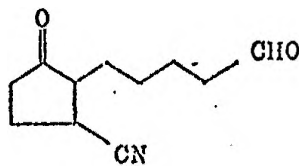
1



II

5

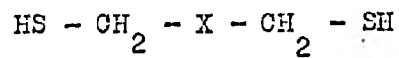
para formar un aldehído de la fórmula III



III

10

b) se transforma el aldehído de la fórmula III con un ditiol de la fórmula IV



IV

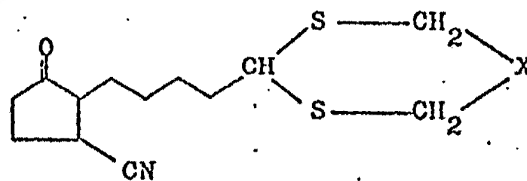
15

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

grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , en presencia de catalizadores ácidos, en un

20

ditiocetal de la fórmula V

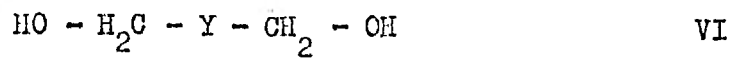


V

25

m/e

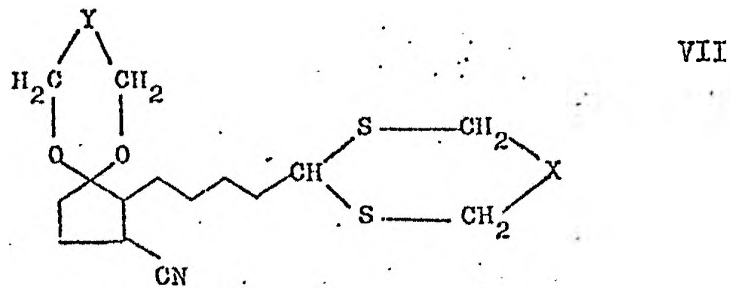
1 c) se hace reaccionar el ditiacetil de la fórmula V con un diol de la fórmula VI



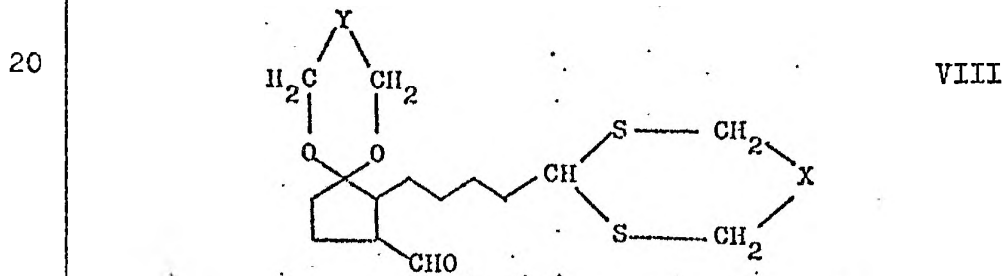
5 en donde Y significa un enlace simple, un grupo  $\text{CH}_2$  o un

grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , en presencia de catalizadores ácidos, para

10 formar un cetal de la fórmula VII



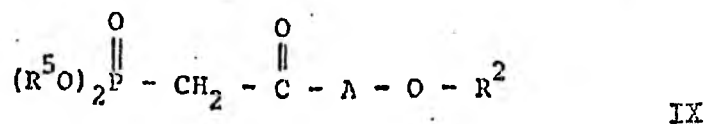
d) se reduce el nitrilo de la fórmula VII para formar un aldehído de la fórmula VIII



01028

m/e

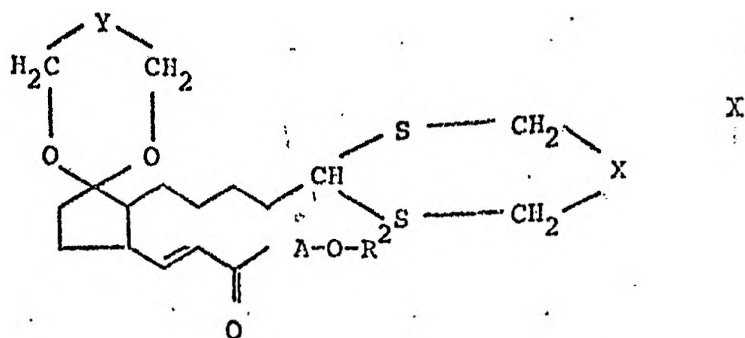
- 1 e) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula VIII con un fosfonato de la fórmula IX



5

en donde A y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R<sup>5</sup> significa un radical alcoholo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena recta o ramificado, para formar una cetona insaturada de la fórmula X

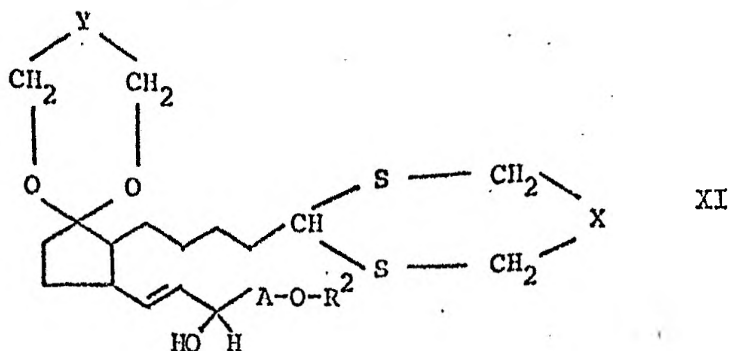
10



15

- f) se reduce la cetona insaturada de la fórmula X para formar un alcohol de la fórmula XI

20

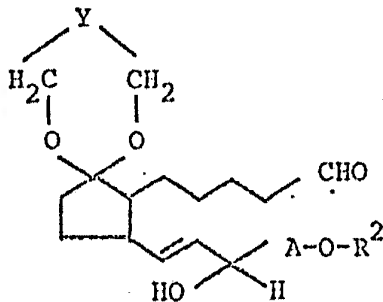


25

01028

m/e

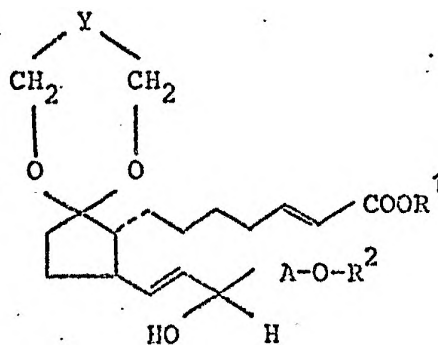
- 1 g) se separa cuidadosamente el grupo tioxetal del compuesto de la fórmula XI, formándose un aldehído de la fórmula XII



- 10 h) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XII con una éster de la fórmula XIII



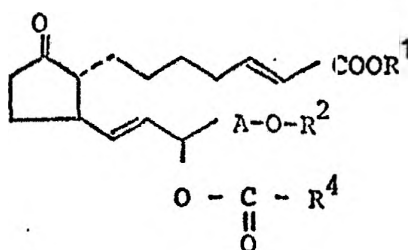
- en la que los radicales  $R^6$  pueden ser iguales o diferentes y significan alcoholo  $C_1-C_4$  de cadena recta o fenilo y  $R^1$  tiene los mismos significados que en la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula XIV



01028

mG

1 - teniendo  $R^1$ ,  $R^2$  y A los mismos significados que en la  
 fórmula I, pero no debiendo ser  $R^1 = \text{hidrógeno}$ ; i) por  
 solvólisis ácida en el compuesto de la fórmula XIV se eli-  
 mina el grupo protector acetal, obteniéndose un compuesto  
 de la fórmula I, en donde  $R^3 = \text{hidrógeno}$  y  $R^1$ ,  $R^2$  y A tie-  
 5 nen los significados indicados con ocasión de la fórmula  
 I en la reivindicación 1ª, pero no debiendo ser  $R^1 = \text{hi-}$   
 drógeno, y eventualmente j) se transforma el compuesto  
 así obtenido en una sal de metal, de  $\text{NH}_4$  o de amonio sus-  
 tituido, fisiológicamente tolerable, y eventualmente k)  
 10 se hace reaccionar el éster así obtenido o la sal con un  
 agente de acilación para formar un compuesto de la fórmu-  
 la I



I

15

en la que  $R^4$  tiene los significados indicados en la fór-  
 20 mula I, y eventualmente se prepara de él el ácido libre  
 con  $R^1 = \text{H}$ .

3ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
 DERIVADOS DE CICLOPENTANO.

25

01028

mte

1

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 cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

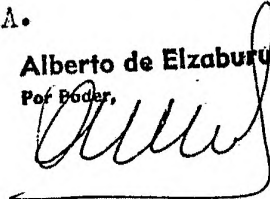
5

Madrid,

07.FEB.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,



10

15

20

25

CR. 01028

*onle*