

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11	460623	10 A1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		
	11-7-77		

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
P 26 32 097.8	16-7-76	Rep.Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7c/A61K	

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

71 SOLICITANTE (S)	(HOE 76/F 160)
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.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 66.454)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

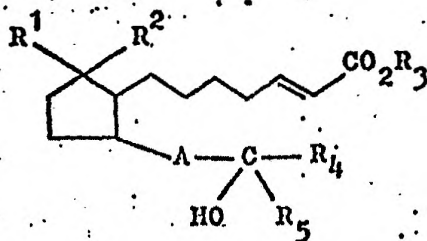
lfg

1 Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos,
que se presentan en numerosos tejidos y órganos de hombres
y animales. El esqueleto fundamental de las prostaglandi-
nas naturales consta de 20 átomos de carbono, que están dis-
5 puestos en forma de un anillo de cinco miembros y dos cade-
nas laterales 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-
10 sión sanguínea y de la gastroenterología. Las propiedades
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.
15 Pike in Scient. American 225, 84 (1971) o M. P. L. Caton
en Progress in Med. Chem., vol. 8, ed. Butterworth, Londres,
1971.

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

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



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

R^3 significa hidrógeno o un radical alifático o cicloalifático de uno a ocho átomos de carbono de cadena recta, 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;

R^4 significa un radical hidrocarbonado alifático de 1 a 10 átomos de carbono, recto, ramificado, saturado o insaturado, o un radical hidrocarbonado cicloalifático de 3 a 7 átomos de carbono, pudiendo cada uno de los radicales mencionados estar a su vez sustituido

a) con un radical alcohílico o alque-

nítico de cadena recta o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono o caso de ser $R^5 \neq H$ y/o A un grupo $-CH_2-CH_2-$ y/o R^1 y R^2 distintos significando cada vez hidrógeno o un

grupo hidroxilo, con un grupo alcoxi o alqueni-
loxi de 1 a 7 átomos de carbono de cadena recta o ramificado,

1 b) con un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosus-
tituido o disustituido con un grupo alcoholo eventualmente
sustituido con halógeno de 1 a 3 átomos de carbono, con
átomos de halógeno, con un radical fenoxi eventualmente
5 sustituido con halógeno, o con un radical alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser iguales
o diferentes en el caso de la disustitución;

c) con un radical furiloxi, tieniloxi o benciloxi, que en
cada caso pueden estar monosustituidos o disustituidos con
10 un grupo alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, el cual a
su vez puede estar sustituido con halógeno, con átomos de
halógeno, o con un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbo-
no, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en
el caso de la disustitución.

15 d) uno o dos átomos de flúor, un grupo trifluorometilo o
pentafluoroetilo;

e) un radical cicloalcoholo de 3 a 7 átomos de carbono;

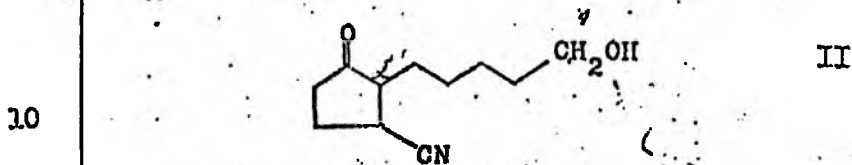
f) un radical fenilo, tienilo o furilo, que en cada caso
pueden estar monosustituidos o disustituidos con un grupo
20 alcoholo eventualmente sustituido con halógeno de 1 a 3
átomos de carbono, con átomos de halógeno o con un grupo
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo los sustituyen-
tes ser iguales o diferentes en el caso de la disustitución;

A significa un grupo trans $-\text{CH}=\text{CH}$ o un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$;

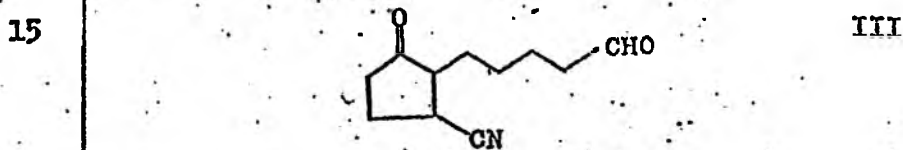
25 R^5 significa hidrógeno, alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono

1 o alquenoilo o alquínulo de 2 a 5 átomos de carbono, pudiendo R⁵ solamente ser hidrógeno o alcohol caso de que A signifique un grupo -CH₂-CH₂-.

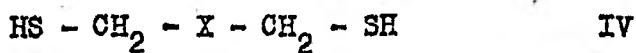
5 Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de los derivados de ciclopentano de la fórmula I, que está caracterizado porque a) se oxida un alcohol de la fórmula II



para formar un aldehído de la fórmula III

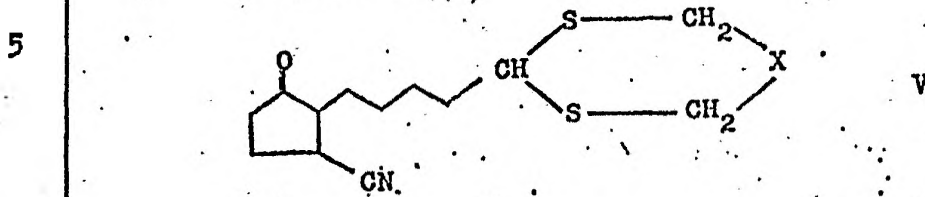


20 b) se transforma selectivamente el aldehído de la fórmula III, con un ditiol de la fórmula IV



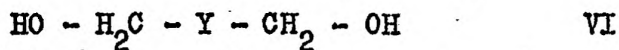
en donde X significa un enlace simple, un grupo CH₂ o un

1 grupo $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, en presencia de catalizadores ácidos, en un di-
 5 tioacetal de la fórmula V.



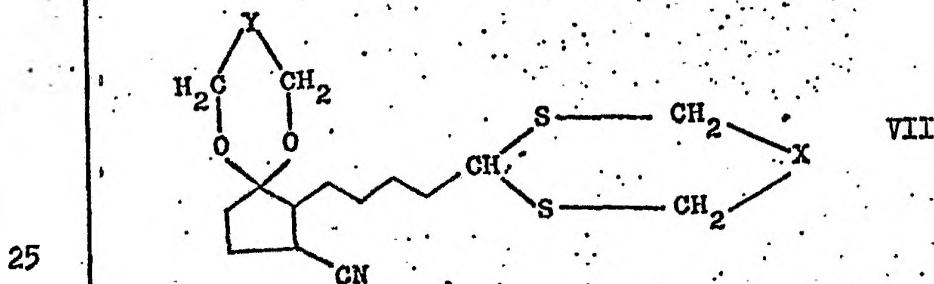
10 en donde X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV;

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



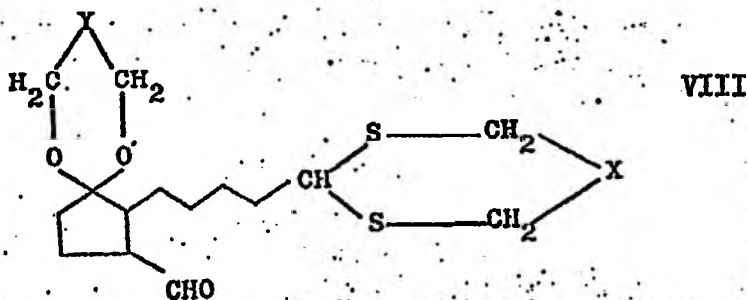
en donde Y significa un enlace simple, un grupo CH_2 o un

20 grupo $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ en presencia de catalizadores ácidos, para formar un cetal de la fórmula VII



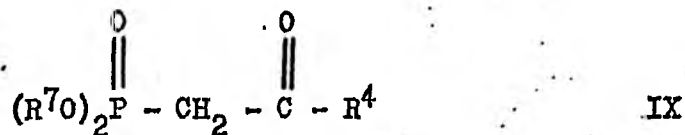
1 en donde X tiene los significados mencionados con ocasión
de la fórmula IV e Y tiene los significados mencionados
con ocasión de la fórmula VI;

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



en donde X tiene los significados mencionados con ocasión
de la fórmula IV e Y tiene los significados mencionados
con ocasión de la fórmula VI;

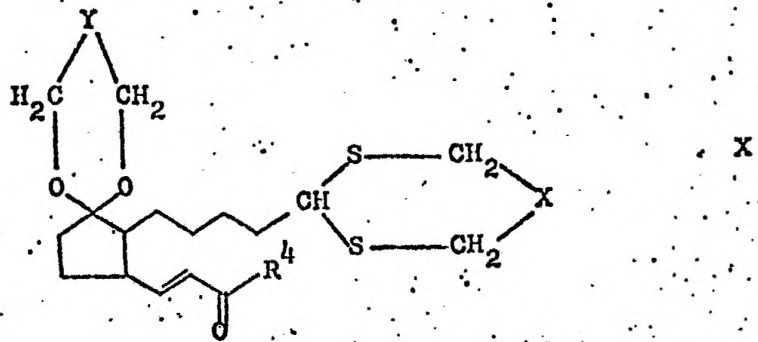
15 e) se hace reaccionar el aldehido de la fórmula VIII con
un fosfonato de la fórmula IX



en donde R^4 tiene los significados indicados con ocasión
de la fórmula I y R^7 significa un radical alcohilo (C_1-C_4)
no ramificado, para formar una cetona insaturada de la fórmula X

1

5



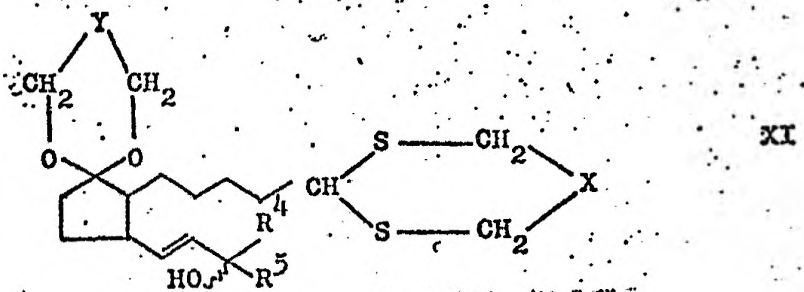
10

en donde X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV e Y tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula VI,

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

15

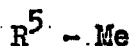
20



en donde R⁴ tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI y R⁵ significa hidrógeno; o

25

1 g) se hace reaccionar la cetona insaturada de la fórmula X
 con un compuesto organometálico de la fórmula XII



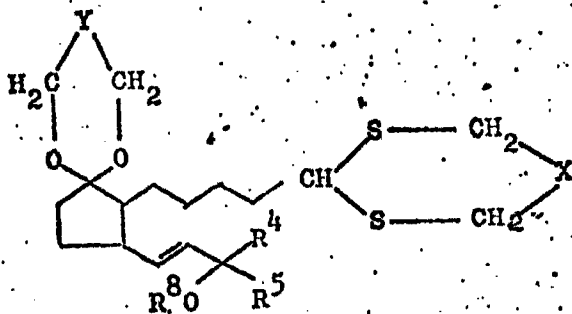
XII

5

en donde R^5 significa alcohol de uno a cinco átomos de
 carbono o alquénilo o bien alquinilo de dos a cinco átomos
 de carbono y Me significa un metal alcalino o $HalMg$, pu-
 diendo Hal ser cloro, bromo o yodo, para formar un compues-
 10 to de la fórmula XI, en donde R^4 tiene los significados in-
 dicados con ocasión de la fórmula I, R^5 tiene los signifi-
 cados indicados con ocasión de la fórmula XII, X tiene los
 significados indicados con ocasión de la fórmula IV e Y
 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula
 15 VI;

h) se protege la función alcohol del compuesto de la fórmu-
 la XI con un grupo fácilmente separable en condiciones áci-
 das, formándose un compuesto de la fórmula XIII

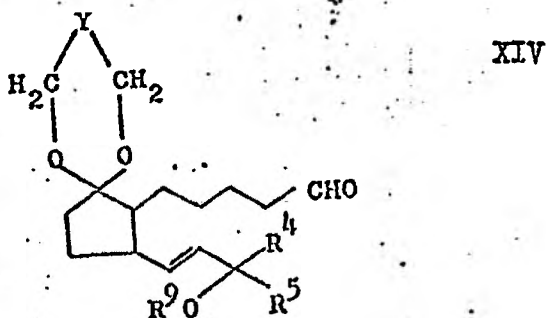
20



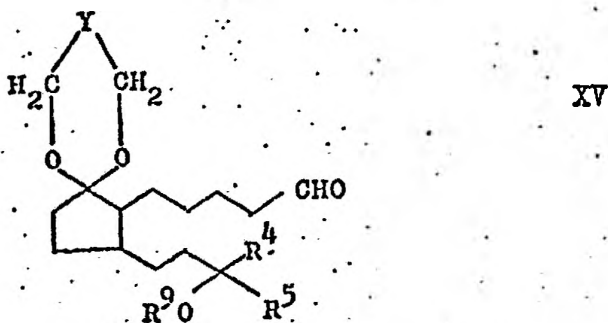
XIII

25

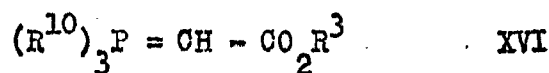
- 1 en donde R^4 y R^5 tienen los significados indicados con ocasi-
 ón de la fórmula I, X tiene los significados indicados
 con ocasión de la fórmula IV, Y tiene los significados in-
 dicados con ocasión de la fórmula VI y R^8 significa un gru-
 5 po protector fácilmente separable;
 j) se separa cuidadosamente el grupo tioacetal del compues-
 to de las fórmulas XI ó XIII, resultando un aldehído de la
 fórmula XIV



- 15 en donde R^4 y R^5 tienen los significados mencionados con
 ocasión de la fórmula I, Y tiene los significados menciona-
 dos con ocasión de la fórmula VI y R^9 significa hidrógeno
 o un grupo protector fácilmente separable; eventualmente
 j') se hidrogena el aldehído de la fórmula XIV obtenido, en
 20 presencia de catalizadores apropiados, para formar un com-
 puesto de la fórmula XV



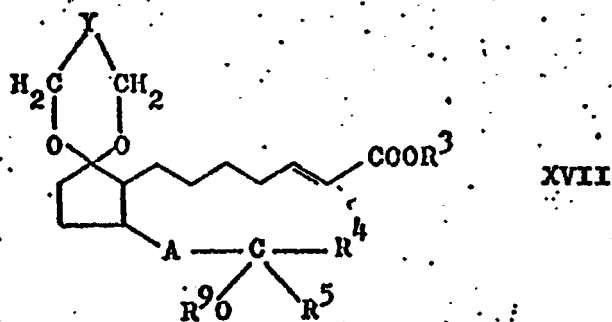
1 en donde R^4 tiene los significados mencionados con ocasión
 de la fórmula I, R^9 tiene los significados mencionados con
 ocasión de la fórmula XIV, Y tiene los significados mencio-
 5 nados con ocasión de la fórmula VI, y R^5 significa alcoholi-
 lo de uno a cinco átomos de carbono;
 k) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XIV ó XV
 con una ilida de la fórmula XVI



10

en la que los radicales R^{10} pueden ser iguales o diferen-
 tes y significan alcoholo C_1-C_4 de cadena recta o fenilo,
 y R^3 puede tener los mismos significados que en la fórmula
 I, para formar un compuesto de la fórmula XVII

15



20

en donde R^3 , R^4 , R^5 y A tienen los significados mencionados
 con ocasión de la fórmula I, R^9 tiene los significados men-
 cionados con ocasión de la fórmula XIV, e Y tiene los signi-
 25 ficados mencionados con ocasión de la fórmula VI;

- 1) eventualmente a partir del compuesto de la fórmula XVII en que R^9 significa un grupo protector fácilmente separable, se obtiene por hidrólisis ácida cuidadosa un compuesto de la fórmula XVIII, en donde R^9 significa hidrógeno;
- 5 m) por solvólisis ácida en el compuesto de la fórmula XVII se elimina el grupo protector cetil y, si R^9 no significa hidrógeno, se elimina al mismo tiempo también el grupo protector R^9 , obteniéndose un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno y R^3 , R^4 , R^5 y A tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I en la reivindicación 1ª, y eventualmente
- 10 n) se esterifica un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno y R^3 significa hidrógeno y R^4 , R^5 y A tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I en la reivindicación 1ª, para
- 15 formar un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno y R^3 significa un radical alifático o cicloalifático de uno a ocho átomos de carbono, de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado, o
- 20 un radical aralifático de siete a nueve átomos de carbono, y R^4 , R^5 y A tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I en la reivindicación 1ª, y eventualmente
- o) se reduce un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, y R^3 , R^4 , R^5 , n y A
- 25 tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula

1 I en la reivindicación 1ª, para formar un compuesto de la
fórmula I, en donde R^1 y R^2 son diferentes y significan hi-
drógeno o un grupo hidroxilo, y R^3 , R^4 , R^5 y A tienen los
5 significados indicados con ocasión de la fórmula I en la
reivindicación 1ª, y en caso deseado

m₃) se transforma un compuesto de la fórmula I, en donde
 R^3 significa hidrógeno y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y A tienen los sig-
nificados indicados con ocasión de la fórmula I en la rei-
vindicación 1ª, en una sal metálica o amínica fisiológica-
mente compatible.

10

Entre los sustituyentes mencionados se prefieren
los siguientes:

Para R^3 : hidrógeno, un radical alcohilo de 1 a 8 átomos de
carbono de cadena recta o ramificado, un radical alquenilo
de 2 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificado,
15 un radical cicloalcohilo de 5 a 7 átomos de carbono, un
radical aralcohilo de 7 u 8 átomos de carbono así como un
ión metálico, NH_4 o amonio sustituido fisiológicamente com-
patible, que se deriva este último de una amina primaria,
20 secundaria o terciaria.

20

Para R^4 : un radical hidrocarbonado de 1 a 8 átomos de car-
bono alifático, de cadena recta, ramificado, saturado o in-
saturado, o un radical hidrocarbonado cicloalifático de 5
a 7 átomos de carbono, pudiendo cada uno de los radicales
25 mencionados estar sustituido a su vez

25

- 1 a) con un radical alcoxi, alcoholtilio, alquenciloxi o alquencilitio de 1 a 5 átomos de carbono, recto o ramificado;
- b) con un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosustituido o disustituido con un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, con el grupo trifluorometilo, con átomos de halógeno, con un radical fenoxi eventualmente sustituido con halógeno o con un radical alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la disustitución;
- 5
- c) con un radical tieniloxi o benciloxi, que a su vez pueden estar monosustituídos o disustituídos con un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, con el grupo trifluorometilo, con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la disustitución;
- 10
- d) con uno o dos átomos de flúor o con un grupo trifluorometilo;
- e) con un radical cicloalcoholiló de 5 a 7 átomos de carbono;
- f) con un radical fenilo o tienilo, que en cada caso pueden estar monosustituídos o disustituídos con un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, con el grupo trifluorometilo, con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la disustitución.
- 15
- 20
- 25 Para R⁵: alcoholilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquencilo o

1 alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

Especialmente, se prefieren los siguientes susti-
tuyentes:

5 Para R^3 : hidrógeno, un radical alcoholo de 1 a 6 átomos de
carbono de cadena recta, un radical alcoholo de 3 a 5 áto-
mos de carbono ramificado, un radical alquenilo de 2 a 4
átomos de carbono de cadena recta, los radicales ciclopenti-
tilo, ciclohexilo, bencilo, feniléter y xililo así como un
ión metálico, amonio, o amonio sustituido fisiológicamente
10 compatible, que se deriva este último de una amina prima-
ria, secundaria o terciaria.

15 Para R^4 : un radical alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono de
cadena recta o ramificado, un radical alquenilo de 3 a 5
átomos de carbono de cadena recta o ramificado o un radi-
cal cicloalcoholo de 5 a 7 átomos de carbono, pudiendo ca-
da uno de los radicales mencionados estar a su vez susti-
tuido

20 a) con un radical alcoxi, alcoholitio, alqueniloxi o alque-
niltio de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena recta o rami-
ficado;

b) con un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosus-
tituido o disustituido con un grupo metilo, trifluorometilo
o metoxi, con cloro o flúor, o con un radical fenoxi even-
tualmente sustituido con cloro o flúor, pudiendo los susti-
25 tuyentes ser iguales o diferentes en el caso de la disus-

1 titución,

c) con un radical tieniloxi o benciloxi, que en el núcleo pueden estar monosustituídos o disustituídos en cada caso con un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, con cloro
5 o flúor, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la disustitución;

d) con uno o dos átomos de flúor o con un grupo trifluorometilo,

e) con un radical cicloalcohilo de 5 a 7 átomos de carbono,
10

f) con un radical fenilo o tienilo, que en cada caso pueden estar monosustituídos o disustituídos con un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, con cloro o flúor, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de
15 la disustitución.

Entre los sustituyentes para R^4 se prefieren por ejemplo muy especialmente los expuestos en lo que sigue:

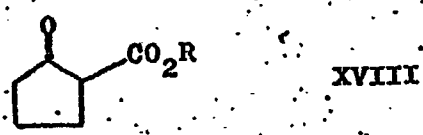
2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4-dimetilhexilo, 3-etilpentilo, 1-dimetil-4-pentenilo, 5-metil-4-hexenilo,
20 -hexenilo, 1-metil-5-ciclohexilpentilo, 4-cicloheptilidénbutilo, 4-trifluorometilbutilo, 5-trifluorometilheptilo, 1,1-dimetil-6-trifluorometilhexilo, 1-metil-5-trifluorometilpentilo, 1,1-difluoro-4,4-dimetilpentilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, 3-trifluorometilciclohexilo,
25 ciclohexilo, 2-trifluorometilcicloheptilo, 3-trifluorome-

1 tilciclopentilo, 3,3-dimetil-2-oxapentilo, 3-metil-2-oxa
hexilo, 4,4-dimetil-2-oxapentilo, 1,1,4-trimetil-2-oxapen-
tilo, 3,4-dimetil-2-oxapentilo, 5-metil-2-oxa-4-hexenilo,
2,2-dimetil-3-oxaheptilo, 1,1-dimetil-3-oxahexilo, 1,1-di-
5 metil-3-oxaoctilo, 1,1,5,5-tetrametil-3-oxahexilo, 1-me-
til-3-oxahexilo, 1-metil-3-oxaoctilo, 1,1,6-trimetil-3-
-oxa-5-heptenilo, 1,1,6-trimetil-3-oxaheptilo, 7-metil-4-
-oxaoctilo, 1,1-dimetil-4-oxa-6-heptenilo, 4-metoxiciclo-
hexilo, 3-butoxiciclohexilo, 2-etoxiciclohexilo, 3-étoxi-
10 ciclopentilo, 4-metoxicicloheptilo, 2-tiapentilo, 2-tia-
hexilo, 2-tiaheptilo, 4,4-dimetil-2-tiapentilo, 5-metil-
-2-tia-4-hexenilo, 3-tiapentilo, 3-tiahexilo, 5,5-dimetil-
-3-tiahexilo, 1,1-dimetil-3-tiapentilo, 1,1-dimetil-4-tia-
pentilo, 4-clorofenoximetilo, 2-clorofenoximetilo, 2,3-
15 diclorofenoximetilo, 2,4-diclorofenoximetilo, 2,5-dicloro-
fenoximetilo, 2,6-diclorofenoximetilo, 3,4-diclorofenoxi-
metilo, 3,5-diclorofenoximetilo, 2-cloro-6-metilfenoxime-
tilo, 2-cloro-4-metilfenoximetilo, 3-cloro-2-metilfenoxi-
metilo, 4-cloro-2-metilfenoximetilo, 5-cloro-2-metilfenoxi-
20 metilo, 4-trifluorometilfenoximetilo, 2-trifluorometilfeno-
ximetilo, 2-metil-5-trifluorometilfenoximetilo, 3-metil-5-
-trifluorometilfenoximetilo, 3-fluorofenoximetilo, 2-fluo-
rofenoximetilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenoximetilo,
3,4-difluorofenoximetilo, 4-fluoro-2-metilfenoximetilo,
25 4-fenoxifenoximetilo, 3-para-clorofenoxifenoximetilo, 4-

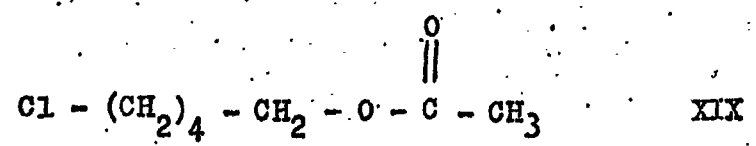
- 1 -metoxifenoximetilo, 3-metoxifenoximetilo, 4-cloro-3-metoxifenoximetilo, 3-cloro-4-metoxifenoximetilo, 4-metoxi-3-metilfenoximetilo, 4-metoxi-2-metilfenoximetilo, 3-metoxi-5-metilfenoximetilo, 3-clorofenoxietilo, 4-clorofenoxietilo, 3-trifluorometilfenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo, 3-metilfenoxietilo, 4-fluorofenoxietilo, 3-cloro-5-metilfenoxietilo, 1-(3-trifluorometilfenoxi)-propilo-2, 1-(3-clorofenoxi)-propilo-2, 1-(4-fluorofenoxi)-propilo-2, 1-(4-cloro-3-metilfenoxi)-propilo-2, 1-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-propilo-2, 1-(3-trifluorometilfenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(3-clorofenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(4-fluorofenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(3-cloro-4-metilfenoxi)-2-metilpropilo, 1-(3-cloro-4-fenoxifenoxi)-2-metilpropilo, 1,1-dimetil-4-fenoxibutilo, 1,1-dimetil-4-(3-trifluorometilfenoxi)-butilo, 15 benciloximetilo, 3-clorobenciloximetilo, 3-trifluorometilbenciloximetilo, 4-metoxibenciloximetilo, 3-fenoxibenciloximetilo, 2-metilbenciloximetilo, 4-cloro-3-metoxibenciloximetilo, 3-metoxi-5-metilbenciloximetilo, 1-(3-clorobenciloxi)-2-metilpropilo-2, 1-(4-trifluorometilbenciloxi)-propilo-2, 4-fluorobenciloxipropilo, 4-(3-clorofenoxi)-ciclohexilo, 4-(3-trifluorometilfenoxi)-ciclohexilo, 2-fenoxiciclohexilo, 4-(2-clorobenciloxi)-ciclohexilo, bencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-metilbencilo, 3-clorofeniletilo, 25 4-fluorofeniletilo, 2-metil-1-fenilpropilo-2, 1,1-dimetil-

1 -4-fenilo, 2-metil-3-tieniloximetilo, 2-cloro-3-tieniloxi
 metilo, 2-cloro-4-tieniloximetilo, 3-cloro-4-tieniloxime-
 5 tilo, 2,5-dimetil-3-tieniloximetilo, 2-cloro-3-metil-4-
 -tieniloximetilo, 2-tieniloximetilo, 4-metil-2-tieniloxime-
 tilo, 5-cloro-2-tieniloximetilo, 5-cloro-3-metil-2-tienilo-
 ximetilo, *3,5-dimetil-2-tieniloximetilo, 1-(3-tienil)-2-
 -metilpropilo-2, 3-(3-tienil)-1-metilpropilo, (2-metoxitie-
 10 nil-4)-propilo, 3-tenilo, 2-cloro-4-tenilo, 2-metil-5-te-
 nilo, tienilbutilo, 1,1-dimetil-3-tienilpropilo, (4-metoxi-
 -2-tienil)-etilo.

El 2-(1-hidroxipentil)-3-oxo-ciclopentilnitrilo
 de la fórmula II, utilizado en el procedimiento según el
 invento como material de partida, puede ser preparado se-
 15 gún diferentes procedimientos. Un camino recorrido en el
 procedimiento según el invento consiste en que se hace
 reaccionar éster etílico de ácido ciclopentan-2-on-carbo-
 xílico de la fórmula XVIII

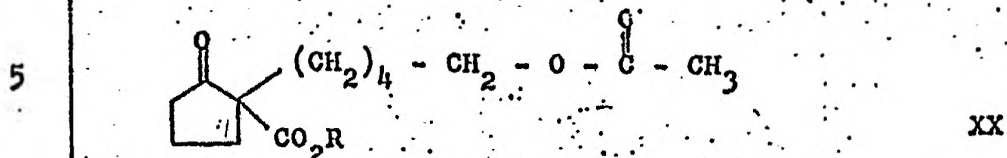


con cloruro de 5-acetoxi-pentilo de la fórmula XIX

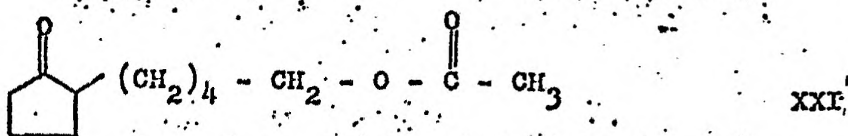


* 5-cloro-3-metil-2-tieniloximetilo.

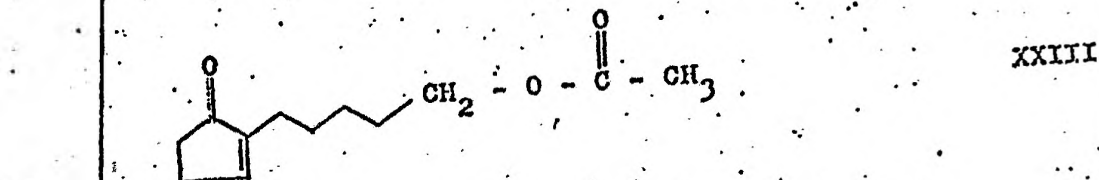
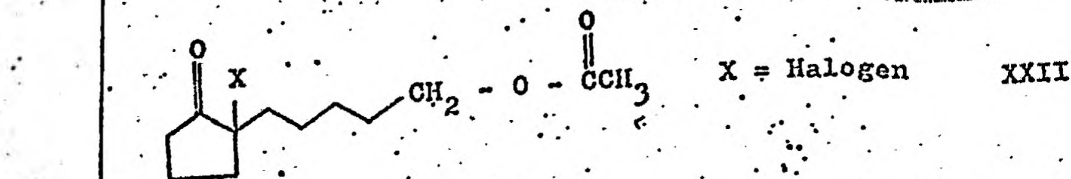
1 para formar el éster etílico de ácido ciclopentan-2-on-carboxílico sustituido en posición 1 de la fórmula XX



10 se descarboxila con ácido acético glacial/H₂SO₄ para formar el compuesto XXI



15 y análogamente al procedimiento descrito en la DT-OS 24 30 700 (HOE 74/F 178), pasando por los compuestos



1 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 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 tioanisol 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

25

1 en presencia de catalizadores ácidos en disolventes inertes con ditióles de la fórmula IV para formar los ditioacetales de la fórmula general V.

5 En tal caso la protección selectiva del grupo aldehído en III antes de la función ceto también presente en III se logra trabajando con cantidades estequiométricas de ditióles de la fórmula IV, llevándose a cabo la reacción entre -10°C y -30°C .

10 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 trifluoruro de boro y eventualmente de un agente fijador de agua tal como sulfato de magnesio en benceno o cloruro de metileno
15 a temperaturas entre -5 y $+10^{\circ}\text{C}$.

20 Los ditioacetales 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
25 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 ditioacetal V con algo más de la cantidad calculada de un diol VI en benceno o tolueno con un cata-

1 lizador ácido tal como por ejemplo ácido para-toluenosul-
fónico en el aparato separador de agua y a continuación se
somete a tratamiento de modo usual.

5 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
son apropiados todos los agentes reductores conocidos pa-
ra la reducción de nitrilos para formar aldehidos, prefe-
10 riblemente hidruros metálicos complejos tales como trieto-
xialuminiohidruro de litio. Se prefiere especialmente di-
sobutilaluminiohidruro en disolventes inertes tales como
hidrocarburos alifáticos o aromáticos o éteres anhidros
tales como dietiléter, tetrahidrofuranó o 1,2-dimetoxieta-
15 no.

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

20 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
y la aldimina puede ser hidrolizada por adición de ácido
acético glacial y agua para formar el aldehido VIII.

25 Los aldehidos de la fórmula VIII pueden ser em-

1 pleados sin purificación adicional para la siguiente etapa
del procedimiento. Eventualmente pueden ser purificados
por cromatografía en columna. La reacción de los fosfona-
tos de la fórmula IX con compuestos de la fórmula VIII pue
5 de llevarse a cabo en las condiciones habituales para la
reacción según Horner, por ejemplo en éteres a la tempera-
tura ambiente. Como éteres entran en consideración prefe-
riblemente dietiléter, tetrahidrofurano y dimetoxietano.
El fosfonato, para el mejor completamiento de la reacción,
10 es empleado en exceso.

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

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

Compuestos de la fórmula XI ($R^5 = H$) pueden ser
obtenidos por el tratamiento de los compuestos de la fórmu-
la XIV con un agente reductor. La reducción puede realizarse
25 se con todos los agentes reductores que hagan posible una

1 reducción selectiva de un grupo ceto para formar un grupo
hidroxilo en presencia de un doble enlace olefínico. Agen-
tes reductores preferidos son hidruros metálicos comple-
jos, especialmente los borohidruros, tales como borohidru-
5 ro de potasio o sodio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-
-bora-fenalcóhilhidruro de litio (J. Amer. Chem. Soc. 92,
709 (1970)) o también hidruros de aluminio tales como, por
ejemplo, bis-(2-metoxietoxi)-aluminiohidruro de sodio o
diisobutilaluminiohidruro. Habitualmente la reducción se
10 lleva a cabo entre -10 y 50°C en un disolvente inerte fren-
te a los hidruros, tal como éteres, por ejemplo dietiléter,
dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano o dietilenglicol
dimetiléter, o hidrocarburos tales como por ejemplo bence-
no o en una mezcla de alcohol y agua tal como por ejemplo
15 de etanol/agua.

Para la preparación de compuestos alquilados
de la fórmula XI (R^5 = alcoholo, alquénilo o alquinilo) se
hacen reaccionar cetonas de la fórmula X con compuestos
organometálicos de la fórmula XII. Como compuestos organo-
20 metálicos son apropiados especialmente compuestos organo-
líticos u organomagnésicos (de Grignard).

Esta reacción se lleva a cabo en disolventes,
que son inertes en las condiciones de reacción, por ejem-
plo en hidrocarburos o preferiblemente en éteres, tales
25 como dietiléter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano. En

1 tal caso se puede trabajar a temperaturas entre -60 y $+30^{\circ}\text{C}$,
preferiblemente a -30 hasta -10°C . Los compuestos α - y
5 β -hidroxílicos XV isómeros, que se forman en la reducción
o en la reacción organometálica pueden ser desdoblados en
los dos isómeros con ayuda de los métodos de cromatografía
usuales. Las subsiguientes reacciones se hacen posibles
también con una mezcla de estos dos isómeros, de manera
que un desdoblamiento en compuestos α - y β -hidroxílicos
se puede llevar a cabo en cualquier etapa que siga a la
10 reducción. En principio la función alcohol en compuestos
de la fórmula XI puede ser protegida con todos los grupos
protectores susceptibles de ser separados de nuevo con fa-
cilidad. Especialmente, para la transformación de compues-
tos de la fórmula XI en compuestos de la fórmula XIII son
15 apropiados los que son introducidos por catálisis ácida,
principalmente por reacción con un enoléter. Como enoléte-
res son apropiados especialmente 2,3-dihidropirano, etil-
viniléter o metilisopropeniléter, y como catalizadores áci-
dos son apropiados, por ejemplo, ácido para-toluenosulfó-
20 nico o ácido sulfúrico. La reacción se lleva a cabo conve-
nientemente en un disolvente aprótico tal como, por ejem-
plo, dietiléter, dioxano o benceno, manteniéndose tempera-
turas entre -20 y $+40^{\circ}\text{C}$.

25 La liberación de los aldehidos XIV a partir de
los ditioacetales XI ó XIII se puede efectuar en presencia

1 de sales de metales pesados tales como $HgCl_2$ o un haloge-
nuro de alcohol en una mezcla de un disolvente orgánico
con agua. Como disolventes orgánicos entran en considera-
5 ción especialmente los miscibles con agua, por ejemplo te-
trahidrofurano o dioxano, preferiblemente disolventes apró-
ticos dipolares tales como acetonitrilo o dimetilformamida.
La separación del grupo protector se lleva a cabo ventajo-
samente en presencia de un agente fijador de ácidos. Las
10 temperaturas de reacción se encuentran en 0 hasta 100°C,
preferiblemente en 10-60°C.

En una forma especialmente preferida de realiza-
ción del procedimiento se agitan los ditioacetales XI ó
XII en una mezcla de dimetilformamida y agua con yoduro
de metilo en exceso y carbonato de calcio durante 2 a 5
15 horas a 30-50°C. Los aldehidos formados de la fórmula XIV
pueden luego ser hechos reaccionar directamente o purifi-
cados por cromatografía, tras eliminar las sales inorgáni-
cas y el disolvente.

20 Los aldehidos insaturados XIV pueden ser hidroge-
nados eventualmente para formar aldehidos saturados de la
fórmula XV. Son apropiados todos los procedimientos cono-
cidos que reduzcan selectivamente un doble enlace olefíni-
co aislado, sin atacar a la función aldehido.

25 Es especialmente apropiada para ello la hidroge-
nación catalítica con catalizadores de níquel, paladio o

1 platino, eventualmente sobre un material de soporte tal
como carbón activo o CaCO_3 . Como disolventes son apropia-
dos los habituales para hidrogenaciones catalíticas, tales
5 como alcoholes de bajo peso molecular, ésteres o éteres,
por ejemplo metanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o
dimetoxietano, de modo que los compuestos XIV se hidrogenan en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano,
dioxano, dimetoxietano, acetato de etilo o acetona con ní-
quel Raney o paladio sobre carbón activo, manteniéndose
10 temperaturas entre 20 y 80°C y presiones de hidrógeno de
1 a 20 atmósferas. Si el radical R^5 contiene un enlace múltiple, éste también es hidrogenado.

Los aldehidos de las fórmulas XIV ó XV son hechos reaccionar por conversión con una ilida de fosfonio de la
15 fórmula XVI, en la que el radical R^{10} significa preferiblemente fenilo, en un disolvente apropiado, para formar compuestos de la fórmula XVII. Las ilidas de fosfonio y las sales de fosfonio que constituyen el fundamento de las mismas son preparadas según prescripciones análogas a las des-
critas en la bibliografía (por ejemplo, Organic Reactions,
20 volumen 14, (1965), páginas 270 y siguientes, ed. John Wiley and Sons, Nueva York, Londres, Sidney).

La solución de la ilida estabilizada por resonancia de la fórmula general XVI es añadida en tal caso en
25 pequeño exceso a la solución de los aldehidos XIV ó XV y

1 la mezcla de reacción es calentada a 40-100°C entre 2 y 12
horas. Como disolventes son apropiados, por ejemplo, éte-
res tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dietilengli-
coldimetiléter, di-(alcohol inferior)-sulfóxidos tales
5 como dimetilsulfóxido o amidas de ácidos carboxílicos ta-
les como dimetilformamida, dimetilacetamida o hexametil-
triamida de ácido fosfórico, o hidrocarburos, especialmen-
te benceno, tolueno o xileno.

10 Una forma preferida de realización del procedi-
miento según el invento consiste en que a la solución del
aldehído XIV ó XV en tolueno se añade gota a gota en un
pequeño exceso la solución del metoxicarbonilmetilen-tri-
fenilfosforano en tolueno, y la mezcla de reacción se ca-
lienta a 40-80°C entre 4 y 6 horas en una atmósfera de
15 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 XVIII, resultantes,
son purificados en general después de tratamiento usual
por cromatografía. No obstante, pueden ser utilizados tan
20 bién adicionalmente como productos brutos.

Los grupos protectores, para la función hidroxil
($R^9 \neq H$) y el grupo protector cetil pueden ser separados
sucesiva o conjuntamente en una reacción sin aislamiento
del producto intermedio. En condiciones suaves, por ejem-
plo en una mezcla de alcohol y agua, que contiene aproxi-
25

1 madamente 1% de ácido oxálico, preferiblemente en etilen-
glicol en presencia de un catalizador ácido tal como áci-
do dicloroacético, eterato de trifluoruro de boro o ácido
5 oxálico, se obtienen a temperaturas entre 0 y 30°C predo-
minantemente compuestos de la fórmula XXI ($R^9 = H$).

En condiciones de hidrólisis agudizadas, además
del grupo protector R^9 (si $R^9 \neq H$) se separa también el
grupo protector cetil de los compuestos XXI y se obtienen
los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula I
10 (R^1 y R^2 conjuntamente oxígeno, $R^3 = H$). En particular,
se puede proceder en tal caso disolviendo compuestos de la
fórmula XXI en una mezcla de etanol y agua, que contiene
1-3% de ácido oxálico. La separación de los grupos protec-
tores se efectúa a temperaturas entre 20 y 50°C con una
15 duración de la reacción de 3-24 horas. Los ácidos cetóni-
cos son purificados convenientemente por vía cromatográfi-
ca tras evaporar el disolvente a bajas temperaturas. No
obstante, también pueden ser hechos reaccionar de modo pos-
terior directamente tras la eliminación del catalizador
20 ácido, por ejemplo por reparto del producto bruto entre
agua o solución saturada de sal común y un disolvente no
polar tal como benceno.

En general, se saponifican difícilmente en estas
condiciones los ésteres α,β -insaturados de la fórmula ge-
25 neral I (R^1 y R^2 conjuntamente oxígeno, $R^3 \neq H$ y A, R^4 y

1 R⁵ como se ha indicado). Con el fin de llegar a compuestos de la fórmula general I, en los cuales R³ = H, se hace seguir convenientemente una saponificación alcalina con una lejía de metal alcalino en solución acuoso-alcohólica.

5 Partiendo de compuestos de la fórmula general I, en los cuales R¹ y R² significan conjuntamente oxígeno y R³ 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
10 un disolvente tal como dietiléter o tetrahidrofurano. También son apropiados para estas reacciones disolventes aromáticos tales como benceno o hidrocarburos halogenados tales como cloroformo.

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°C, y se prefieren temperaturas entre 20 y 60°C.
15 20

En principio, de acuerdo con estos métodos se pueden transformar todos los ácidos carboxílicos de la fórmula I (R³=H) en los correspondientes ésteres.

25 Por reducción del grupo ceto en los compuestos I

1 (R¹ y R² conjuntamente oxígeno) se pueden preparar los co-
rrespondientes alcoholes de la fórmula I (R¹ y R² = H, OH,
5 en que R¹ ≠ R²). Como agentes reductores entran en consi-
deración los que reducen preferentemente una función ceto
antes de una función éster o ácido, y no atacan a los do-
bles enlaces olefínicos. Se prefieren hidruros metálicos
complejos tales como borohidruro de sodio, borohidruro de
zinc o perhidro-9b-borafenalcoholhidruro de litio. No obs-
tante, también agentes reductores tales como aluminiohidru-
10 ro de litio, que son capaces de reducir una función carboxi-
lo, son útiles para esta reducción, si no se utiliza nin-
gún exceso y se emplean bajas temperaturas. En lo esencial
sirven las condiciones de reacción descritas para la pre-
paración de XI a partir de X.

15 La reducción de la función ceto en posición 1
del anillo ciclopentano transcurre habitualmente de modo
no estereoespecífico. Se forma una mezcla de isómeros α
y β en lo que se refiere a la posición del grupo hidroxil-
lo resultante.

20 Lo mismo ocurre tanto para la reducción de la
función ceto en posición 3 de las cadenas laterales infe-
riores (reacción X → XI) como para su reacción con com-
puestos organometálicos (reacciones X → XI y XIV →
XV).

25 Los correspondientes estereoisómeros pueden ser

1 desdoblados directamente después de su formación o también
después de cualquier etapa de reacción subsiguiente. Esto
significa que se pueden llevar a cabo todas las reacciones
descritas con los isómeros α ó β puros, pero también con
5 mezclas de isómeros α y β .

Los compuestos de la fórmula I, en donde $R^3=H$,
pueden ser transformados, por adición de la cantidad equi-
molar de una base, de un carbonato o de una amina, en las
correspondientes sales metálicas o de amonio. Como aminas
10 entran en consideración en tal caso aminas primarias, se-
cundarias y terciarias fisiológicamente compatibles, tales
como trietilamina, bencilamina, tris-(hidroximetil)-metil-
amina, piperidina o 4-etilmorfolina. Iones metálicos apro-
piados son los de los metales alcalinos y alcalino-térreos.

15 En los compuestos II-V, VII, VIII, X, XI, XIII,
XIV, XV y XVII las cadenas laterales en posiciones 2 y 3
del anillo ciclopentano pueden encontrarse en relación
cis o trans entre sí. Tras separar el grupo protector ce-
tal en posición 1 del anillo ciclopentano se favorece, no
20 obstante, la disposición trans de las dos cadenas latera-
les, de acuerdo con las leyes termodinámicas. Por lo tan-
to si se tratan compuestos de la fórmula I, en donde R^1 y
 R^2 significan conjuntamente oxígeno, o de la fórmula XIII
con bases, se obtienen predominantemente los compuestos
25 trans en lo que se refiere a la unión de las cadenas la-

1 terales en el anillo de cinco miembros. La mayor parte de las veces la disposición trans de las cadenas laterales se obtiene ya en la preparación y purificación de estos compuestos.

5 Las reacciones para la introducción de los dobles enlaces no transcurren totalmente de modo estereoespecífico. No obstante, en general se puede partir de que, en la reacción de Horner, debido al modo de conducir la reacción, se obtiene predominantemente una unión trans y el producto cis correspondiente sólo resulta en pequeño grado y es eliminado mediante etapas de purificación por cromatografía. Similarmente, en el caso de la reacción según Wittig para la introducción de la cadena lateral carboxilo se forma predominantemente la correspondiente olefina trans. También en este caso la cis-olefina que aparece en pequeño grado como subproducto puede ser separada por adecuadas operaciones de purificación.

10

15

Si los productos de reacción individuales no resultan ya en forma suficientemente pura, de manera que puedan ser empleados para la siguiente etapa de reacción, se aconseja una purificación por ejemplo mediante cromatografía en columna, en capa delgada o también a través de líquido a alta presión.

20

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento se obtienen habitualmente en forma de los racema-

25

1 tos. Estos pueden ser obtenidos eventualmente según los métodos usuales de desdoblamiento de racematos en forma de los antípodos ópticamente activos.

5 De acuerdo con los modos de procedimiento de acuerdo con el invento, aparte de los mencionados en los ejemplos, se pueden preparar especialmente también los siguientes compuestos:

- Ester bencílico de ácido 7- $\left[3-(3\text{-hidroxi-(E)-1-octeno-1-il})\text{-ciclopentan-1-on-2-il}\right]$ -(E)-2-heptenóico
- 10 Ester feniletílico de ácido 7- $\left[3-(3\text{-hidroxi-(E)-1-octen-1-il})\text{-ciclopentan-1-on-2-il}\right]$ -2-(E)-heptenoico
- Ester butílico de ácido 7- $\left[3-(3\text{-hidroxi-(E)-1-octen-1-il})\text{-ciclopentan-1-on-2-il}\right]$ -2-(E)-heptenoico
- 15 Ester propílico de ácido 7- $\left[3-(4,4\text{-dimetil-3-hidroxi-6-oxa-(E)-1-octen-1-il})\text{-ciclopentan-1-on-2-il}\right]$ -2-(E)-heptenoico
- Ester hexílico de ácido 7- $\left[3-(3\text{-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il})\text{-ciclopentan-1-on-2-il}\right]$ -2-(E)-heptenoico
- 20 Ester etílico de ácido 7- $\left[3-(3\text{-hidroxi-3-vinil-(E)-1-octen-1-il})\text{-ciclopentan-1-on-2-il}\right]$ -2-(E)-heptenoico
- Ester heptílico de ácido 7- $\left[3-(4,4\text{-dimetil-3-hidroxi-5-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-penten-1-il})\text{-ciclopentan-1-on-2-il}\right]$ -2-(E)-heptenoico.
- 25 Ester metílico de ácido 9- $\left\{1\text{-hidroxi-3-(3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-1-il)}\text{-ciclopent-2-il}\right\}$ -2-(E)-hep-

1 tenoico.

Ester metílico de ácido 7-[1-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-nonen-1-il)-ciclopent-2-il]-2-(E)-heptenoico.

ácido 7-[3-(3-hidroxi-3-metil-6-oxa-(E)-1-octen-1-il)ciclopentan-1-on-2-il]-2-(E)-heptenoico

5 Los compuestos de acuerdo con el invento se caracterizan, por un lado, por propiedades espasmógenas y, por otro lado, por propiedades broncodilatatorias, además hipotensoras, inhibidoras de la secreción de jugos estomacales, luteolíticas y abortivas. Por lo tanto, pueden ser utilizados como medicamentos.

10 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 fisiológicamente compatibles, o como ésteres.

15 Los ácidos y las sales o los ésteres pueden pasar a utilizarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o también disueltos o suspendidos en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos tales como alcoholes monovalentes o polivalentes, por ejemplo etanol, etilenglicol o glicerina, aceites tales como por ejemplo aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao; éteres tales como por ejemplo dietilenglicoldimetiléter o también poliéte

20

res tales como por ejemplo polietilenglicoles que pasan a utilizarse también en presencia de otros excipientes o soportes polímeros farmacológicamente inocuos tales como por ejemplo polivinilpirrolidona.

25

1

Como preparados entran en consideración las soluciones para infusión o inyección galénicas usuales y tabletas, así como preparados administrables por vía local, tales como cremas, emulsiones, supositorios, y especialmente también aerosoles.

5

Otra utilización de los nuevos compuestos se encuentra en la combinación con otras sustancias activas. Además de otras sustancias apropiadas pertenecen a ellas, por ejemplo:

10

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, α -metil-dopa o clonidina o agentes antiarrítmicos, hipolipidémicos, geriátricos y otros preparados activos frente al metabolismo, psicofármacos tales como por ejemplo Clordiazepóxido, Diazepam o Meprobamato 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.

15

20

25

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

5 Ejemplo 1

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

10 180 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
.15 disolvente fue separado por decantación del residuo sólido, el éter fue lavado con agua, secado sobre Na_2SO_4 y separado por destilación en vacío.

20 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:

Ejemplo 2

2-(5-acetoxipentil)-ciclopentanona

25 300 g de éster etílico de ácido 1-(5-acetoxipentil)-2-oxo-ciclopentanocarboxílico fueron puestos en ebulli-

1 ción a reflujo en 1,5 litros de ácido acético, 600 ml de
agua y 300 g de ácido sulfúrico durante 5 horas. Después
de ello la solución fue concentrada en vacío, mezclada con
5 1 litro de solución semisaturada de sal común y extraída
con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada 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 durante 4 horas. El
disolvente fue separado por destilación en vacío y el resi-
10 duo fue fraccionado en vacío sobre una columna de 30 cm de
altura. Se obtuvieron 170 g de un aceite de color claro de
punto de ebullición a 0,7 mm 113-117°C.

Ejemplo 3

2-(5-acetoxipentil)-ciclohex-2-enona

15 161 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 sulfu-
20 rilo en 75 ml de tetracloruro de carbono y se agitó duran-
te 4 horas a la temperatura ambiente. El disolvente fue se-
parado por destilación en vacío, el residuo fue disuelto
en tolueno, lavado con agua y con solución de bicarbonato
y secado sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada
fue mezclada con 150 ml [1,25 moles] de 2,4,6-trimetilpi-
25 ridina y agitada a reflujo durante 15 horas. Después del

1 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 disolvente
se separó por destilación en vacío. El residuo fue desti-
5 lado 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-cicloentanocarbonitrilo

10 98 g [1,5 moles] de cianuro de potasio fueron
suspendidos en 600 ml de metanol y se añadieron gota a go-
ta en el espacio de 2,5 horas 105 g [0,5 moles] de 2-
15 --(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,
se reunieron las fases etéreas y se lavaron con agua, se
secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El resi-
20 duo oleoso fue agitado a la temperatura ambiente durante
5 horas en 200 ml de piridina y 30 ml de anhídrido de áci-
do acético. El disolvente fue separado por destilación en
vacío. El residuo fue destilado en una ampolla esférica
y se obtuvieron

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

25 IR: 2220 cm^{-1}

1 Ejemplo 5:

2-(5-hidroxiptil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo

102 g de 2-(5-acetoxiptil)-3-oxo-ciclopentano-
carbonitrilo fueron agitados a la temperatura ambiente du-
5 rante 16 horas en 1 litro de metanol con 5 ml de ácido sul-
fúrico concentrado, se incorporaron 10 g de NaHCO_3 , el di-
solvente se concentró en vacío, el residuo oleoso se reco-
gió en acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró.

Resultaron 84,7 g de producto bruto, que pudie-
10 ron ser empleados en la subsiguiente reacción sin purifi-
cación adicional.

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

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

15 Ejemplo 6

2-(4-formilbutil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo

19,5 g [0,1 moles] de 2-(5-hidroxiptil)-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
20 66,8 g [0,5 moles] de N-clorósuccinimida 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 [0,6 moles] de trietil
amina, se agitó posteriormente a -10° durante una hora y
25 la mezcla de reacción se añadió sobre solución saturada de

1 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.

5 La muestra analítica fue cromatografiada sobre gel de sílice. RMN δ 9,7; señal ancha, 1 H.

Ejemplo 7

2-[4-(1,3-ditio-2-ciclopentil)-butil 7-3-oxo-ciclopentano-
carbonitrilo.

10 17 g [0,063 moles] de 2-(4-formilbutil)-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo fueron disueltos en 200 ml de 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
15 aceite claro. La muestra analítica fue cromatografiada sobre gel de sílice.

RMN δ 3,2 ppm, Singulete, 4 H
4,3 - 4,6 ppm, Triplete, 1 H

20 Ejemplo 8

7-{6-[4-(1,3-ditio-2-ciclopentil)-butil 7-1,4-dioxaspir-
[4.4 7nonan] carbonitrilo

25 6,8 g [0,024 moles] de 2-[4-(1,3-ditio-2-ciclopentil)-butil 7-3-oxo-ciclopentanocarbonitrilo fueron calentados a reflujo en el aparato separador de agua du-

1 rante 4 horas en 200 ml de tolueno con 10 ml de 1,2-etano
 diol y 3 ml de eterato de trifluoruro de boro, se añadie-
 ron 10 ml más de 1,2-etanodiol y 3 ml de eterato de trifluo-
 5 ruro 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 dietil-
 éter 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
 10 g de un aceite de color claro. La muestra analítica obteni-
 da por cromatografía tenía en el RMN las siguientes bandas
 características:

15 δ 4,4 - 4,7 ppm, Triplete, 1 H
 3,9 ppm, Singulete, 4 H
 3,2 ppm, Singulete, 4 H

Ejemplo 9

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

13,3 g [0,042 moles] de 7- {6- [4-(1,3-ditiaz-
 20 -2-ciclopentil)]butil 7-1,4-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 diisobutilaluminiohi-
 25 druro en tolueno, con una lentitud tal que la temperatura
 no excedió de 7°C. Después de un tiempo de reacción de 2 ho

1 ras se añadieron gota a gota 15 ml de ácido acético gla-
 cial en 30 ml de tolueno, a continuación se añadieron 50
 ml de agua y se agitó posteriormente durante media hora.
 Se filtró sobre un filtro estratificado clarificador, la
 5 fase orgánica se diluyó con éter y se separó del agua. Des-
 pués de secar sobre sulfato de sodio el disolvente fue se-
 parado por destilación en vacío y se obtuvieron 11 g de
 aldehído oleoso. La muestra analítica fue cromatografiada
 sobre gel de sílice y tenía en la RMN las siguientes seña-
 10 les características.

δ 9,5 - 9,7 ppm, Duplete, 1 H

4,3 - 4,6 ppm, Triplete, 1 H

3,9 ppm, Singulete, 4 H

3,2 ppm, Singulete, 2H

15 Ejemplo 10a:

1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-cicloentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\right.$
 $\left[4,4\right]$ on-7-il $\left.\right\}$ -1-trans-octen-3-ona.

870 mg $\left[30\text{ milimoles}\right]$ de hidruro de sodio al
 80% fueron suspendidos en 90 ml de glicoldimetiléter y se
 20 mezclaron gota a gota con 5,55 g $\left[25\text{ milimoles}\right]$ de dime-
 til-2-oxoheptilfosfonato en 100 ml de glicoldimetiléter y
 se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después
 de este tiempo había resultado una emulsión blanca, a la
 que se añadió gota a gota la solución de 6,32 g $\left[20\text{ mili-}\right.$
 25 $\left.\text{moles}\right]$ de 7- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-cicloentil})\text{-butil}\right]-1,4-\right.$

1 -dioxaspiro[4.4]nonan} -carbaldehído en 60 ml de glicoldi-
 metiléter y se agitó durante 3 horas a la temperatura am-
 biente. La solución ligeramente turbia fue mezclada con
 5 ácido acético, hasta que una muestra reaccionó de modo neu-
 tro en agua. Se agregaron dos pizcas de carbón animal y se
 filtró sobre un filtro estratificado clarificador. El pro-
 ducto filtrado fue concentrado en vacío y proporcionó 6,7
 g de un aceite de color amarillo claro.

10 La muestra analítica fue cromatografiada sobre
 gel de sílice y se obtuvo por elución con tolueno/acetato
 de etilo en la proporción 9:1.

Tenia los siguientes datos de RMN

15 \int 5,8 - 7,0 ppm, Multiplete, 2 H
 4,4 ppm, Triplete, 1 H
 3,9 ppm, Singulete, 4 H
 3,2 ppm, Singulete, 4 H

De manera enteramente análoga a partir de 7- $\left\{ \begin{array}{l} 6- \\ -[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]- \\ -nonan \end{array} \right\}$ -carbaldehído, por reacción:

20 Ejemplo 10 b:

con dimetil-2-oxo-nonil-fosfonato se preparó la 1- $\left\{ \begin{array}{l} 6-[4- \\ -(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non- \\ -7-il \end{array} \right\}$ -1-trans-decen-3-ona.

RMN \int 5,8 - 7,0 ppm: Multiplete, 2 H.

25 Ejemplo 10 c:

1 con dimetil-2-ciclohexil-2-oxo-etilfosfonato, se preparó la 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-3-ciclohexil-1-trans-propen-3-ona.
RMN: δ 5,8 - 7,1 ppm, Multiplete, 2 H.

5 Ejemplo 10 d:

con dimetil-2-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-1-trans-propen-3-ona.

10 RMN: δ 5,8 - 7,0 ppm, Multiplete, 2 H.

Ejemplo 10 e:

con dimetil-2-cicloheptil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-3-cicloheptil-1-trans-propen-3-ona.

15 RMN: δ 5,8 - 7,0 ppm, Multiplete, 2 H.

Ejemplo 10 f

con dimetil-2-oxo-pentilfosfonato se prepara la 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-1-trans-hexen-3-ona.

20 RMN: δ 5,8 - 7,0 ppm, Multiplete, 2 H.

Ejemplo 10 g

Análogamente, por reacción con dimetil-2-{1-metil-1-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]metil}-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-4-metil-4-[4-(4-clorofe-

25

1 noxi)fenoxi γ -1-trans-buten-3-ona.

RMN: 6,3 - 7,4 ppm, Multiplete, 10 H

4,5 ppm, Triplete, 1 H

3,9 ppm, Singulete, 4 H

5 3,15 ppm, Singulete, 4 H

Ejemplo 10 h:

Análogamente, por reacción con dimetil-2-{1,1-dimetil-1- γ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi γ -metil}-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6- γ -4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)butil γ -1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-4,4-dimetil-4- γ -4-(4-clorofenoxi)fenoxi γ -1-trans-buten-3-ona.

10

RMN: 6,8 - 7,4 ppm, Multiplete 10 H

4,5 ppm, Triplete 1 H

3,9 ppm, Singulete 4 H

15 3,15 ppm, Singulete 4 H

Ejemplo 10 i

Análogamente, por reacción con dimetil-2-fenoximetil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6- γ -4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil γ -1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-4-fenoxi-1-trans-buten-3-ona.

20

RMN: 6,8 - 7,5 ppm, Multiplete 5 H.

Ejemplo 10 j

Análogamente, por reacción con dimetil-2-(4-fluorofenoxi)-metil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6- γ -4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil γ -1,4-dioxaspiro[4.4]

25

1 non-7-il} -4-(4-fluorofenoxi)-1-trans-buten-3-ona.

RMN: 6,9 - 7,3 ppm, Multiplete, 4 H.

Ejemplo 10 k

5 Análogamente, por reacción con dimetil-2-(3-clorofenoxi)-metil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6-
-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]-
non-7-il} -4-(3-clorofenoxi)-1-trans-buten-3-ona.

RMN: 6,7 - 7,5 ppm, Multiplete, 4 H.

Ejemplo 10 l

10 Análogamente, por reacción con dimetil-2-(3-trifluorometilfenoxi)-metil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la
1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro
[4.4]non-7-il} -4-(3-trifluorometilfenoxi)-1-trans-buten-
-3-ona.

15 RMN: 7,0 - 7,6 ppm, Multiplete, 4 H.

Ejemplo 10 m

20 Análogamente, por reacción con dimetil-2-isobutil-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6-[4-(1,3-ditia-
-2-ciclopentil)butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-5,5-
-dimetil-1-trans-penten-3-ona.

RMN: 5,9 - 7 ppm, Multiplete 2 H

4,5 ppm, Triplete 1 H

3,95 ppm, Singulete 4 H

3,2 ppm, Singulete 4 H

25 Ejemplo 10 n

1 Análogamente, por reacción con dimetil-2-(1,1-
-dimetilpentil)-2-oxo-etilfosfonato se preparó la 1-{6-
-[4-(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]
non-7-il}-4,4-dimetil-1-trans-octen-3-ona.

5 RMN: δ 5,9 - 7 ppm, Multiplete, 2 H.

Ejemplo 11 a

1-{6-[4-(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-butil]-1,4-
-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-1-trans-octen-3-ol.

10 6,2 g [15 milimoles] de 1-{6-[4-(1,3-ditiaz-2-
-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-1-trans-
-octen-3-ona fueron disueltos en 90 ml de etanol, enfria-
dos a 0°C y mezclados gota a gota con una solución de 2,7
g [75 milimoles] de borohidruro de sodio en 30 ml de me-
tanol y con 3 ml de agua, que también habían sido enfria-
15 dos a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada posteriormen-
te durante 3 horas a la temperatura ambiente, fue neutrali-
zada con ácido acético y concentrada en vacío de trompa de
agua. El residuo fue disuelto en dietiléter y agua y la fa-
se orgánica fue lavada varias veces con agua. Tras evapo-
20 rar el disolvente en vacío quedaron como residuo 6 g de un
aceite de color amarillo.

I. R. = 3.500 cm^{-1} , ninguna banda de carbonilo

RMN: 5,5 - 5,9 ppm, Multiplete, 2 H

4,4 ppm, Triplete, 2 H

3,9 ppm, Singulete, 4 H

3,2 ppm, Singulete, 4 H

1 De manera enteramente análoga;

Ejemplo 11 b:

5 A partir de 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-
butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-1-trans-decen-3-on
se preparó el 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)butil]-
-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-1-trans-decen-3-ol.
I. R. 3.500 cm⁻¹;

RMN: 5,5 - 5,9 ppm, Multiplete, 2 H.

Ejemplo 11 c

10 A partir de 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)bu-
til]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-3-ciclohexil-1-trans-
-propen-3-ona se preparó el 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopen-
til)butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-3-ciclohexil-1-
-trans-propen-3-ol.

15 I. R. 3.500 cm⁻¹

RMN: 5,5 - 5,9 ppm, Multiplete, 2 H.

Ejemplo 11 d:

20 A partir de 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-
-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-3-(1,1-dimetil-3-
-oxapentil)-1-trans-propen-3-ona se preparó el 1-{6-[4-
-(1,3-ditia-2-ciclopentil)butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-
-7-il}-3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-1-trans-propen-3-ol.
I. R. 3500 cm⁻¹.

Ejemplo 11 e

25 A partir de 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-

1 -butil \int -1,4-dioxaspiro \int 4.4 \int non-7-il $\}$ -3-cicloheptil-1-
 -trans-propen-3-ona se preparó el 1- $\{$ 6- \int 4-(1,3-ditia-2-
 -ciclopentil)-butil \int -1,4-dioxaspiro \int 4.4 \int non-7-il $\}$ -3-
 -cicloheptil-1-trans-propen-3-ol.

5 I. R. 3.500 cm^{-1} .

Ejemplo 11 f:

A partir de 1- $\{$ 6- \int 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-
 -butil \int -1,4-dioxaspiro \int 4.4 \int non-7-il $\}$ -1-trans-hexen-3-
 -ona se preparó el 1- $\{$ 6- \int 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)bu-
 10 til \int -1,4-dioxaspiro \int 4.4 \int non-7-il $\}$ -1-trans-hexen-3-ol.
 I. R. 3.500 cm^{-1} .

Ejemplo 11 g

Análogamente al Ejemplo 11a, a partir de 1- $\{$ 6-
 - \int 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)butil \int -1,4-dioxaspiro \int 4.4 \int -
 15 non-7-il $\}$ -4-metil-4- \int 4-(4-clorofenoxi)fenoxi \int -1-trans-
 -buten-3-ona se preparó el 1- $\{$ 6- \int 4-(1,3-ditia-2-ciclopen-
 til)-butil \int -1,4-dioxaspiro \int 4.4 \int non-7-il $\}$ -4-metil-4- \int 4-
 -(4-clorofenoxi)-fenoxi \int -1-trans-buten-3-ol.

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

20 Ejemplo 11 h:

Análogamente al Ejemplo 11a, a partir de 1- $\{$ 6-
 - \int 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil \int -1,4-dioxaspiro \int 4.4 \int -
 non-7-il $\}$ -4,4-dimetil-4- \int 4-(4-clorofenoxi)-fenoxi \int -1-
 -trans-buten-3-ona se preparó el 1- $\{$ 6- \int 4-(1,3-ditia-2-ci-
 25 clopentil)-butil \int -1,4-dioxaspiro \int 4.4 \int non-7-il $\}$ -4,4-dime

1 til-4- \square 4-(4-clorofenoxi)fenoxi γ -1-trans-buten-3-ol.

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

Ejemplo 11 i:

5 Análogamente al Ejemplo 11a, a partir de 1- $\{6-$
 \square 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil γ -1,4-dioxaspiro \square 4.4 $\}$
 non-7-il $\}$ -4-fenoxi-1-trans-buten-3-ona se preparó el 1-
 $\{6-\square$ 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil γ -1,4-dioxaspiro
 \square 4.4 $\}$ non-7-il $\}$ -4-fenoxi-1-trans-buten-3-ol.

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

10 Ejemplo 11 j

Análogamente al Ejemplo 11a, a partir de 1- $\{6-$
 \square 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil γ -1,4-dioxaspiro \square 4.4 $\}$
 non-7-il $\}$ -4-(4-fluorofenoxi)-1-trans-buten-3-ona se prepa-
 ró el 1- $\{6-\square$ 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil γ -1,4-dio-
 15 xaspiro \square 4.4 $\}$ non-7-il $\}$ -4-(4-fluorofenoxi)-1-trans-buten-
 -3-ol.

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

Ejemplo 11 k

20 Análogamente al Ejemplo 11a, a partir de 1- $\{6-$
 \square 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil γ -1,4-dioxaspiro \square 4.4 $\}$
 non-7-il $\}$ -4-(3-clorofenoxi)-1-trans-buten-3-ona se preparó
 el 1- $\{6-\square$ 4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil γ -1,4-dioxaspi-
 ro \square 4.4 $\}$ non-7-il $\}$ -4-(3-clorofenoxi)-1-trans-buten-3-ol.

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

25 Ejemplo 11 l

1 Análogamente al Ejemplo 11a, a partir de 1-{6-
 2 [4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]
 3 non-7-il}-4-(3-trifluorometilfenoxi)-1-trans-buten-3-ona
 4 se preparó el 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-
 5 -1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-4-(3-trifluorometilfenoxi)-
 -1-trans-buten-3-ol.

I. R. 3.500 cm⁻¹.

Ejemplo 11 m

10 Análogamente al Ejemplo 11a, a partir de 1-{6-
 -[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]
 non-7-il}-5,5-dimetil-1-trans-penten-3-ona se preparó el
 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro
 [4.4]non-7-il}-5,5-dimetil-1-trans-penten-3-ol.

I. R. 3.500 cm⁻¹.

15 Ejemplo 11 n

Análogamente al Ejemplo 11a, a partir de 1-{6-
 -[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]
 non-7-il}-4,4-dimetil-1-trans-octen-3-ona se preparó el
 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro
 20 [4.4]non-7-il}-4,4-dimetil-1-trans-octen-3-on.

I. R. 3.500 cm⁻¹.

RMN: 5,3 - 5,7 ppm, Multiplete, 2 H.

Ejemplo 12 a:

25 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)butil]-1,4-dioxaspiro
[4.4]non-7-il}-1-trans-octen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

1 3,82 g [9,2 milimoles] de 1-{6-[4-(1,3-ditia-
 -2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il}-1-
 -trans-octen-3-ol fueron agitados a la temperatura ambiente
 5 durante 4 horas en 75 ml de dietiléter con 4,2 ml de 2,3-
 -dihidropirano y 80 mg de ácido para-toluenosulfónico. A
 continuación se agitó durante 15 minutos con 1 g de carbo-
 nato de sodio sólido. Después de filtración, el producto
 filtrado fue concentrado en vacío y se obtuvieron 3,9 g
 de un aceite de color amarillo claro.

10 La muestra pura según análisis se obtuvo por cro-
 matografía en gel de sílice y elución con tolueno/acetato
 de etilo en la proporción 9:1.

 RMN: δ 5,4 - 5,7 ppm, Multiplete, 4 H

 4,4 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H

15 3,9 ppm, Singulete, 4 H

 3,2 ppm, Singulete, 4 H

A partir de los alcoholes según los Ejemplos 11b
 - 11n se prepararon de modo enteramente análogo al Ejemplo
 12a los siguientes tetrahidropiranyléteres.

20 Ejemplo 12b

 1-{6-[4-(1,3-ditia-2-ciclopentil)-butil]-1,4-
 -dioxaspiro[4.4]non-7-il}-1-trans-decen-3-ol-tetrahydro-
 piranyléter.

 RMN: 4,5 - 4,8, Multiplete, 2 H.

25 Ejemplo 12 c

1 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{non-7-il}\right\}$ -3-ciclohexil-1-trans-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

5 Ejemplo 12 d

1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{non-7-il}\right\}$ -3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-1-trans-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

10 Ejemplo 12 e:

1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{non-7-il}\right\}$ -3-cicloheptil-1-trans-propen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

15 Ejemplo 12 f:

1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{-non-7-il}\right\}$ -1-trans-hexen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete 2 H.

20 Ejemplo 12 g:

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-metil-4- $\left[4-(4\text{-clorofenoxi})\text{fenoxi}\right]$ -1-trans-buten-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete 2 H.

25 Ejemplo 12 h

1 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-4- $\left[4-(4\text{-clorofenoxi})\text{-fenoxi}\right]-1\text{-trans-buten-3-ol-tetrahidropiraniéter}$.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

5 Ejemplo 12 i:

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-fenoxi-1-trans-buten-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

10 Ejemplo 12 j:

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-fluorofenoxi)-1-trans-buten-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete 2 H.

15 Ejemplo 12 k

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-(3-clorofenoxi)-1-trans-buten-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

20 Ejemplo 12 l

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-(3-trifluorometilfenoxi)-1-trans-buten-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

25 Ejemplo 12 m

1 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-}2\text{-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{non-}7\text{-il}\right\}$ -5,5-dimetil-1-trans-penten-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

5 Ejemplo 12 n

1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-}2\text{-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{non-}7\text{-il}\right\}$ -4,4-dimetil-1-trans-octen-3-ol-tetrahidropiraniéter.

RMN: 4,5 - 4,8 ppm, Multiplete, 2 H.

10 Ejemplo 13 a:

5-[7-(3-tetrahidropirani-loxi-1-trans-octenil)]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il pentanaldehido.

15 3,9 g $\left[7,8\text{ milimoles}\right]$ de 1- $\left\{6-\left[4-(1,3\text{-ditia-}2\text{-ciclopentil})\text{-butil}\right]-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{non-}7\text{-il}\right\}$ -1-trans-octen-3-ol-tetrahidropiraniéter fueron disueltos en 40 ml de dimetilformamida, se añadieron 62,4 milimoles = 6,24 g de CaCO_3 y 1,1 ml de H_2O y tras añadir 6,93 g $\left[54,6\text{ milimoles}\right]$ se agitó durante 3 horas a 50°C . Tras enfriar, la solución fue mezclada con acetona y se filtró.

20 El producto filtrado fue evaporado hasta sequedad en vacío y el residuo fue recogido en éter, lavado con agua, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y el disolvente fue separado por destilación en vacío. Se obtuvieron 3,2 g de un aceite de color pardo.

25

La muestra analítica fue filtrada sobre una co-

1 columna de gel de sílice en estado disuelto en dietiléter.

RMN: δ 5,3 - 5,7 ppm, Multiplete, 2 H

8,7 ppm (c), señal ancha, 1 H.

I. R.: 1730 cm^{-1} .

5 De modo enteramente análogo al Ejemplo 13a, a partir de los tetrahidropiraniéteres según los Ejemplos 12b - 12n se obtuvieron los siguientes aldehidos.

Ejemplo 13 b:

10 5-[7-(3-tetrahidropirani-1-oxi-1-trans-decenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il]-pentanaldehido.

I. R. 1.730 cm^{-1} .

Ejemplo 13 c:

15 5-[7-(3-ciclohexil-3-tetrahidropirani-1-oxi-1-trans-propenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il]-pentanaldehido.

I. R. 1.730 cm^{-1} .

Ejemplo 13 d:

20 5-[7-[3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-3-tetrahidropirani-1-oxi-1-trans-propenil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il]-pentanaldehido.

I. R. 1.730 cm^{-1} .

Ejemplo 13 e:

25 5-[7-(3-cicloheptil-3-tetrahidropirani-1-oxi-1-trans-propenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il]-pentanaldehido.

1

I. R. 1.730 cm^{-1} .Ejemplo 13 f:

5- $\left[7-(3\text{-tetrahidropirani-oxi-1-trans-hexenil})-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{-non-6-il}\right]$ -pentanaldehido.

5

I. R. 1.730 cm^{-1} .Ejemplo 13 g:

Análogamente al Ejemplo 13a, a partir del tetrahidropiraniéter según el Ejemplo 12g se preparó el 5- $\left\{7-\left\{3\text{-tetrahidropirani-oxi-4-metil-4-}\left[4-(4\text{-clorofenoxi})\text{-feno-}\right.\right.\right.$
 10 $\left.\left.\left.\text{xi}\right]-1\text{-trans-butenil}\right\}-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{-non-6-il}\right\}$ -pentanaldehido.

I. R. 1.730 cm^{-1} .Ejemplo 13 h:

15

5- $\left\{7-\left\{3\text{-tetrahidropirani-oxi-4,4-dimetil-4-}\left[4-(4\text{-clorofenoxi})\text{-feno-}\right.\right.\right.$
 $\left.\left.\left.\text{xi}\right]-1\text{-trans-butenil}\right\}-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{-non-6-il}\right\}$ -pentanaldehido.

I. R. : 1.730 cm^{-1} .Ejemplo 13 i:

20

Análogamente al Ejemplo 13a, a partir del tetrahidropiraniéter según el Ejemplo 12 i se preparó el 5- $\left[7-(3\text{-tetrahidropirani-oxi-4-feno-}\right.$
 $\left.\left.\left.\text{xi-1-trans-butenil})-1,4\text{-dioxaspiro}\left[4.4\right]\text{-non-6-il}\right]\right]$ -pentanaldehido.

I. R. 1.730 cm^{-1} .Ejemplo 13 j:

25

5- $\left[7-\left[3\text{-tetrahidropirani-oxi-4-(4-fluorofenoxi})\right.\right.$

1 -1-trans-butenil γ -1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il} -pentanal
dehído.

I. R.: 1.730 cm^{-1} .

Ejemplo 13 k:

5 5-{7-[3-tetrahidropirani-loxi-4-(3-clorofenoxi)-
-1-trans-butenil γ -1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il} -pentanal
dehído.

I. R. 1.730 cm^{-1} .

Ejemplo 13 l:

10 Análogamente al Ejemplo 13a, a partir del tetra-
hidropirani-léter según el Ejemplo 121 se preparó el 5-{7-
-[3-tetrahidropirani-loxi-4-(3-trifluorometil)-1-trans-
-butenil γ -1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il} -pentanaldehído.

I. R.: 1.730 cm^{-1} .

15 Ejemplo 13 m:

5-[7-(3-tetrahidropirani-loxi-5,5-dimetil-1-
-trans-pentenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il] -pentanal
dehído.

I. R. 1.730 cm^{-1} .

20 Ejemplo 13 n:

5-[7-(3-tetrahidropirani-loxi-4,4-dimetil-1-
-trans-octenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-il] -pentanalde-
hído.

I. R.: 1.730 cm^{-1} .

25 Ejemplo 14 a:

1 Ester metílico de ácido 7-[7-(3-tetrahidropirani-
-trans-octenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il 7-2-trans-
-heptenoico

5 2,78 g [6,6 milimoles] de 5-[7-(3-tetrahidro-
pirani-oxi)-1-trans-octenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-
-il]-pentanaldehído fueron puestos en ebullición a reflujo
durante 8 horas con 2,88 g [8,6 milimoles] de metoxicar-
bonilmetilentrifenilfosforano en 200 ml de tolueno. El di-
solvente fue separado por destilación en vacío y el resi-
10 duc fue filtrado sobre una columna de gel de sílice en es-
tado disuelto en dietiléter. El éter fue evaporado y se ob-
tuvieron 2,6 g de un aceite de color claro.

RMN: δ 5,2 - 7,2 ppm, Multiplete ancho, 4 H
3,9 ppm, Singulete, 4 H
15 3,7 ppm, Singulete, 3 H

De modo análogo al Ejemplo 14a, a partir de los
pentanaldehídos, que se obtienen según los Ejemplos 13b -
13n, se sintetizan los siguientes ésteres.

Ejemplo 14 b

20 Ester metílico de ácido 7-[7-(3-tetrahidropira-
niloxi-1-trans-decenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il]-2-
-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H
3,7 ppm, Singulete, 3 H

25 Ejemplo 14 c:

1 Ester metílico de ácido 7- \square 7-(3-ciclohexil-3-
-tetrahidropirani-oxi-1-trans-propenil)-1,4-dioxaspiro \square 4.4 \square -
non-7-il \square -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H

5 3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 d:

Ester metílico de ácido 7- $\{$ 7- \square 3-(1,1-dimetil-3-
-oxapentil)-3-tetrahidropirani-oxi-1-trans-propenil \square -1,4-
-dioxaspiro \square 4.4 \square non-6-il $\}$ -2-trans-heptenoico.

10 RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H

3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 e:

15 Ester metílico de ácido 7- \square 7-(3-cicloheptil-3-
-tetrahidropirani-oxi-1-trans-propenil)-1,4-dioxaspiro
 \square 4.4 \square non-6-il \square -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H

3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 f:

20 Ester metílico de ácido 7- \square 7-(3-tetrahidropira-
niloxi-1-trans-hexenil)-1,4-dioxaspiro \square 4.4 \square non-6-il \square -2-
-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H

3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 g:

25 Ester metílico de ácido 7- $\{$ $\{$ 7- $\{$ 3-tetrahidropi-

1 raniloxi-4-metil-4-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-1-trans-
-butenil}-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il}}-2-trans-hepte-
noico.

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H

5 3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 h

Ester metílico de ácido 7-{{7-{3-tetrahidropira-
niloxi-4,4-dimetil-4-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-1-trans-
-1-butenil}-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il}}}-2-trans-hepte-
noico.

10

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H

3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 i

15

Ester metílico de ácido 7-[7-(3-tetrahidropira-
niloxi-4-fenoxi-1-trans-butenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-
-6-il]-2-trans-heptenoico.

RMN: 3,9 ppm, Singulete, 4 H

3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 j:

20

Análogamente al Ejemplo 14a, a partir del alde-
hido de acuerdo con el Ejemplo 13 j se prepara el éster
metílico de ácido 7-{7-[3-tetrahidropirani-
niloxi-4-(4-fluoro-
rofenoxi)-1-trans-butenil]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-il}}-
-2-trans-heptenoico.

25

1

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H
3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 k:

5

Ester metílico de ácido 7- $\{7-\text{[3-tetrahidropirani-} \\ \text{niloxi-4-(3-clorofenoxi)-1-trans-butenil]-1,4-dioxaspiro} \\ \text{[4.4]non-6-il}\}$ -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H
3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 14 l.

10

Ester metílico de ácido 7- $\{7-\text{[3-tetrahidropira-} \\ \text{niloxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-1-trans-butenil]-1,4-} \\ \text{-dioxaspiro[4.4]non-6-il}\}$ -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H
3,7 ppm, Singulete, 3 H

15

Ejemplo 14 m.

Ester metílico de ácido 7- $\{7-(3-tetrahidropira-} \\ \text{niloxi-5,5-dimetil-1-trans-pentenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]} \\ \text{non-6-il}\}$ -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,9 ppm, Singulete, 4 H
3,7 ppm, Singulete, 3 H

20

Ejemplo 14 n:

Ester metílico de ácido 7- $\{7-(3-tetrahidropira-} \\ \text{niloxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]} \\ \text{non-7-il}\}$ -2-trans-heptenoico.

25

1 RMN: 3,9 ppm, Singulete, 4 H
3,7 ppm, Singulete, 3 H

Ejemplo 15 a:

5 Ester metílico de ácido 7-[2-(3-hidroxi-1-trans-octenil)-5-oxo-ciclopentil 7-2-trans-heptenoico.

2 g [4,2 milimoles] de éster metílico de ácido 7-[7-(3-tetrahidropirani-oxi-1-trans-octenil)-1,4-dioxapiro[4.4]non-6-il] 7-2-trans-heptenoico fueron agitados a 40°C durante 8 horas en 200 ml de etanol con 20 ml de ácido oxálico acuoso al 10%, y a continuación se concentró el disolvente en vacío. El residuo fue disuelto en dietiléter y agua, la fase orgánica fue lavada varias veces con agua y después de secar sobre sulfato de magnesio se eliminó el disolvente en vacío. Resultaron 1,3 g de un aceite de color claro.

10

15

RMN: δ 3,7 ppm, 3H, Singulete.

600 mg de este aceite fueron cromatografiados sobre gel de sílice y con ciclohexano-acetato de etilo en la proporción 9:1 se obtuvieron 240 mg de un isómero que se desplazaba más rápidamente = isómero B y 160 mg de un isómero que se desplazaba más lentamente = isómero A. De modo enteramente análogo al Ejemplo 15a, a partir de los ésteres de ácidos heptenoicos sustituidos, tal como se obtuvieron según los Ejemplos 14b - 14 n, se obtienen los siguientes ésteres de ácidos heptenoicos.

20

25

1 Ejemplo 15 b:

Ester metílico de ácido 7- \int 2-(3-hidroxi-1-trans-decenil)-5-oxo-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

5 Ejemplo 15 c:

Ester metílico de ácido 7- \int 2-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-trans-propenil)-5-oxo-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

10 Ejemplo 15 d:

Ester metílico de ácido 7- \int 2- \int 3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-3-hidroxi-1-trans-propenil \int -5-oxa-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

15 Ejemplo 15 e:

Ester metílico de ácido 7- \int 2-(3-cicloheptil-3-hidroxi-1-trans-propenil)-5-oxo-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

20 Ejemplo 15 f:

Ester metílico de ácido 7- \int 2-(3-hidroxi-1-trans-hexenil)-5-oxo-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

25 Ejemplo 15 g:

Ester metílico de ácido 7- \int 2- \int 3- \int 3-hidroxi-4-me-

1 til-4-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-1-trans-butenil}-5-oxo-ciclopentil}}-2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

Ejemplo 15 h

5 Ester metílico de ácido 7-{{2-{3-hidroxi-4,4-dimetil-4-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-1-trans-butenil}}-5-oxo-ciclopentil}}-2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

Ejemplo 15 i:

10 Ester metílico de ácido 7-[2-(3-hidroxi-4-fenoxi-1-trans-butenil)-5-oxo-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

Ejemplo 15 j:

15 Ester metílico de ácido 7-{2-[3-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-1-trans-butenil]-5-oxo-ciclopentil}}-2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

Ejemplo 15 k:

20 Ester metílico de ácido 7-{2-[3-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-1-trans-butenil]-5-oxo-ciclopentil}}-2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm., Singulete, 3 H.

Ejemplo 15 l:

25 Ester metílico de ácido 7-{2-[3-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-1-trans-butenil]-5-oxo-ciclopentil}}-2-trans-heptenoico.

1 til}-2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

Ejemplo 15 m:

5 Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 2-(3-hidroxi-5,5-dimetil-1-trans-pentenil)-5-oxo-ciclopentil \sphericalangle 2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

Ejemplo 15 n:

10 Ester metílico de ácido 7- \sphericalangle 2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil)-5-oxo-ciclopentil \sphericalangle 2-trans-heptenoico.

RMN: δ 3,7 ppm, Singulete, 3 H.

Ejemplo 16 a:

15 Ácido 7- \sphericalangle 2-(3-hidroxi-1-trans-octenil)-5-oxo-ciclopentil \sphericalangle 2-trans-heptenoico.

340 mg de éster metílico de ácido 7- \sphericalangle 2-(3-hidroxi-1-trans-octenil)-5-oxo-ciclopentil \sphericalangle 2-trans-heptenoico isómero B, fueron agitados a la temperatura ambiente durante 60 horas con NaOH 1 n en solución metanólico-acuosa y se aislaron 280 mg de ácido bruto por acidificación y extracción con éter.

La sustancia pura según análisis tenía los siguientes datos analíticos:

RMN: δ 5,5 - 7,2 varios Multipletes, 6 H

4,2 (c) Multiplete, 1 H

25

1 De modo enteramente análogo al Ejemplo 16a, a partir de los ácidos heptenoicos sustituidos que se obtuvieron según los Ejemplos 15b - 15n, se obtienen los siguientes ácidos heptenoicos.

5 Ejemplo 16 b:

Acido 7-[2-(3-hidroxi-1-trans-decenil)-5-oxo-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.

RMN 6,7 - 7,8 Multiplete, 3 H

5,5 - 6,0 Multiplete, 3 H

10 3,8 - 4,2 Multiplete, 1 H

Ejemplo 16 c:

Acido 7-[2-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-trans-propenil)-5-oxo-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.

RMN: 6,7 - 7,8 Multiplete, 3 H

15 5,5 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,8 - 4,1 Multiplete, 1 H

Ejemplo 16 d:

Acido 7-{2-[3-(1,1-dimetil-3-oxapentil)-3-hidroxi-1-trans-propenil]-5-oxo-ciclopentil}-2-trans-heptenoico.

20 RMN: 6,7 - 7,8 Multiplete, 3 H

5,5 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,9 - 4,1 Multiplete, 1 H

3,5 Cuartete, 2 H

25 3,3 Singulete, 2 H

1,2 Triplete, 3 H

0,9 Singulete, 6 H

1 Ejemplo 16 e:

Acido 7- \int 2-(3-cicloheptil-3-hidroxi-1-trans-
-propenil)-5-oxo-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

RMN: 6,7 - 7,9 Multiplete, 3 H

5 5,5 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,8 - 4,1 Multiplete, 1 H

Ejemplo 16 f:

Acido 7- \int 2-(3-hidroxi-1-trans-hexenil)-5-oxo-
-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

10 RMN: 6,7 - 8,0 Multiplete, 3 H

5,5 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,8 - 4,1 Multiplete, 1 H

Ejemplo 16 g

15 Acido 7- $\left\{ \left\{ 2-\left\{ 3\text{-hidroxi-4-etil-4-}\int\text{-4-(4-cloro-}\right. \right. \right.$
fenoxi)-fenoxi \int -1-trans-butenil $\left. \right\} -5\text{-oxo-ciclopentil} \left. \right\} -2\text{-}$
-trans-heptenoico.

RMN: 6,7 - 7,9 Multiplete, 11 H

5,5 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,8 - 4,1 Multiplete, 1 H

20 Ejemplo 16 h.

Acido 7- $\left\{ \left\{ 2-\left\{ 3\text{-hidroxi-4,4-dimetil-4-}\int\text{-4-(4-clo-}\right. \right. \right.$
rofenoxi)-fenoxi \int -1-trans-butenil $\left. \right\} -5\text{-oxo-ciclopentil} \left. \right\} -2\text{-}$
-trans-heptenoico.

RMN: 6,7 - 8,0 Multiplete, 11 H

25 5,4 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,9 - 4,2 Multiplete, 1 H

1 Ejemplo 16 i:

Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup 2-(3\text{-hidroxi-4-fenoxi-1-trans-butenil}) \\ \diagdown 5\text{-oxo-ciclopentil} \end{array} \right]$ -2-trans-heptenoico.

RMN: 6,7 - 8,1 Multiplete, 8 H

5 5,4 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,8 - 4,2 Multiplete, 3 H

Ejemplo 16 j:

Acido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup 2-\left[\begin{array}{l} \diagup 3\text{-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-1-} \\ \diagdown 5\text{-oxo-ciclopentil} \end{array} \right] \\ \diagdown 2\text{-trans-heptenoico.} \end{array} \right\}$ -2-trans-heptenoico.

10 RMN: 6,6 - 8,0 Multiplete, 7 H

5,4 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,7 - 4,2 Multiplete, 3 H

Ejemplo 16 k:

15 Acido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup 2-\left[\begin{array}{l} \diagup 3\text{-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-1-trans-} \\ \diagdown 5\text{-oxo-ciclopentil} \end{array} \right] \\ \diagdown 2\text{-trans-heptenoico.} \end{array} \right\}$ -2-trans-heptenoico.

RMN: 6,4 - 8,1 Multiplete, 7 H

5,4 - 6,1 Multiplete, 3 H

3,7 - 4,2 Multiplete, 3 H

Ejemplo 16 l:

20 Acido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup 2-\left[\begin{array}{l} \diagup 3\text{-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-} \\ \diagdown 5\text{-oxo-ciclopentil} \end{array} \right] \\ \diagdown 2\text{-trans-heptenoico.} \end{array} \right\}$ -2-trans-heptenoico.

RMN: 5,5 - 7,5 varios Multipletes

+ Singulete 10 H

4,5 Multiplete, 1 H

25 Ejemplo 16 m:

1 Acido 7- \int 2-(3-hidroxi-5,5-dimetil-1-trans-pent-
tenil)-5-oxo-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

RMN: 6,7 - 7,8 Multiplete, 3 H

5,5 - 6,0 Multiplete, 3 H

5 3,7 - 4,2 Multiplete, 1 H

Ejemplo 16 n:

Acido 7- \int 2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octe-
nil)-5-oxo-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico.

RMN: 6,7 - 7,8 Multiplete, 3 H

10 5,5 - 6,0 Multiplete, 3 H

3,6 - 3,8 Multiplete, 1 H

0,8 - 0,9 2 Singuletes, 6 H

Ejemplo 17a:

15 Acido 7- \int 2-(3-hidroxi-1-trans-octenil)-5-hidroxi-cilopen-
til \int -2-trans-heptenoico.

140 mg de ácido 7- \int 2-(3-hidroxi-1-trans-octe-
nil)-5-oxo-ciclopentil \int -2-trans-heptenoico fueron disuel-
tos en 10 ml de metanol y se agitaron durante la noche a
la temperatura ambiente en estado mezclado con 400 mg de
20 NaBH₄, se mezclaron con ácido acético glacial y con solu-
ción saturada de sal común y se extrajeron 3 veces con
50 ml de dietiléter. Los extractos etéreos reunidos fueron
lavados con agua, secados y concentrados y se obtuvieron
25 118 mg de aceite de color claro.

1 RMN: δ 5 - 7 ppm, varios Multipletes, 7 H
I. R. banda ancha a 3.500 cm^{-1} .

Ejemplo 17 b

5 Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-heptil-1-trans-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.
I. R. 3.500 cm^{-1} .

Ejemplo 17 c.

10 Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-ciclohexil-1-trans-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.
I. R. 3.500 cm^{-1} .

Ejemplo 17 d.

Acido 7-[2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxa-1-trans-octenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.
I. R. 3.500 cm^{-1} .

15 Ejemplo 17 e:

Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-cicloheptil-1-trans-propenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.
I. R. 3.500 cm^{-1} .

Ejemplo 17 f:

20 Acido 7-[2-(3-hidroxi-1-trans-hexenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.
I. R. 3.500 cm^{-1} .

Ejemplo 17 g:

25 Acido 7- $\left\{ \left\{ 2-\left\{ 3\text{-hidroxi-4-metil-4-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-1-trans-butenil} \right\} \right\} \right\}$ -5-hidroxi-ciclopentil $\left. \right\}$ -2-

1 -trans-heptenoico.

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

Ejemplo 17 h:

5 Acido 7- $\left\{2-\left\{3\text{-hidroxi-4,4-dimetil-4-}\left[4-(4\text{-cloro-}\right.\right.\right.$
 fenoxi)-fenoxi]-1-trans-butenil}-5-hidroxi-ciclopentil}\}-
 -2-trans-heptenoico.

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

Ejemplo 17 i:

10 Acido 7- $\left[2-(3\text{-hidroxi-4-fenoxi-1-trans-butenil})-\right.$
 -5-hidroxi-ciclopentil]-2-trans-heptenoico.

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

Ejemplo 17 j:

15 Acido 7- $\left\{2-\left[3\text{-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-1-}\right.\right.$
 -trans-butenil]-5-hidroxi-ciclopentil}\}-2-trans-heptenoico.

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

Ejemplo 17 k

20 Acido 7- $\left\{2-\left[3\text{-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-1-}\right.\right.$
 -trans-butenil]-5-hidroxi-ciclopentil}\}-2-trans-heptenoico.

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

Ejemplo 17 1 :

Acido 7-[2-(3-hidroxi-5,5-dimetil-1-trans-pentenil)-5-hidroxi-ciclopentil]-2-trans-heptenoico

U.R. 3500 cm^{-1}

Ejemplo 17m:

Acido 7-[2-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-trans-octenil-5-hidroxi-ciclopentil)-2-trans-heptenoico.

U.R. 3500 cm^{-1}

Ejemplo 18

Acido 7-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-trans-octenil)-5-oxo-ciclopentil]-2-trans-heptenoico

a) 1-[6-[4-(1,3-ditio-2-ciclopentil)-butil]-1,4-dioxaespiro [4,4] non-7-il]-3-hidroxi-3-metil-1-trans-octeno

2,0 g del preparado obtenido en el ejemplo 10a se disolvieron en 100 ml de éter absoluto y se mezclaron bajo argon y a la temperatura ambiente con una solución de metililitio etéreo (10ml) 2 veces molar introducida gota a gota. Tras una media hora se enfrió a 10°C y se añadieron gota a gota 20 ml de agua/hielo. Luego se separó la fase etérea, la fase acuosa se saturó con sal común y se extrajo varias veces con éter. Las fases etéreas reunidas se lavaron con una solución de sal común, se secaron y se evaporaron. A fines de purificación se cromatografió en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo en la proporción de 9/1. Resultaron 1,03 g del alcohol deseado.

Cromatografía en capa delgada (placas acabadas de Merck, ciclohexano/acetato de etilo 1/1):

Rf ~ 0,55

b) 5-[7-(hidroxi-3-metil-1-trans-octenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-6-il]-pentaldehido

se obtuvo a partir del producto descrito bajo a) mediante destiocietalización selectiva. Para ello se disolvieron 1,03 g del producto mencionado en 15 ml de dimetilsulfoxido absoluto, se incorporaron 2.15 g de carbonato de calcio, 0,5 ml de agua y 1,1 ml de yoduro de metilo calentando después a 65°C. La reacción era terminada tras 2 horas y media. Se separó por succión el carbonato de calcio y se lavó el residuo del filtrado con éter. Se sacudió el filtrado con agua/hielo y éter. Se separó la fase etérea, se lavó con tiosulfato sódico, se secó y se evaporó. Resultaron 656 mg del aldehido deseado.

Cromatografía en capa delgada como bajo a) Rf ~ 0,35 colorable con 2,4-dinitrofenilhidracina - dimetilaminobenzaldehido

c) ester metílico de ácido 7-[7-(3-hidroxi-3-metil-1-trans-octenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-6-il]-2-transheptenoico

656 mg del aldehido preparado como descrito bajo b) se disolvieron en 25 ml de benceno y se calentaron a reflujo con 1,25 g de carbometoximetilentrifenilfosforano por 2 horas y media. Luego se evaporó la solución reaccional, el residuo se trituró intensamente con éter y se separó por filtración la sustancia insoluble. El filtrado fue evaporado y cromatografiado en gel de sílice con ciclohexano/ acetato de etilo en la proporción de 8/2 como eluyente. Se obtuvieron 453 mg del producto final deseado.

d) ester metílico de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(3-hidroxi-3-metil-1-trans-octenil)-5-oxo-ciclopentil-2-trans-heptenoico

Para separar el grupo etilenocetálico se disolvió el producto obtenido bajo c) en 7,5 ml de dimetoxietano agitando después por 2 horas a la temperatura ambiente con 7,5 ml de metanol, 4,5 ml de ácido oxálico acuoso al 10% y 4,5 ml de agua. Se puso sobre agua/hielo y se extrajo varias veces con cloroformo. Los extractos orgánicos fueron reunidos, secados y evaporados y el residuo cromatografiado en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo en la proporción de 9/1. Resultaron 287 mg del ester deseado.

Cromatografía en capa delgada (eluyente como bajo a): $R_f \sim 0,42$

RMN (60 MHz, $CDCl_3$):

datos δ (ppm)	6,7 - 7,3	1H	dT	$\underline{CH=CH-CO_2CH_3}$
	5,6 - 6,0	3H	m+d	$\underline{CH=CH-}, =CH-CO_2CH_3$
	3,7	3H	s	$CO_2\underline{CH_3}$
	0,9 - 2,6	demás H		

e) ácido 7- $\sqrt{2}$ -(3-hidroxi-3-metil-1-trans-octenil)-5-oxo-ciclopentil-2-trans-heptenoico

se obtuvo mediante saponificación del ester preparado de modo descrito bajo d). Para ello se disolvieron 160 mg del ester mencionado en 10 ml de dimetiletano, se añadió 1 ml de NaOH 1N y 1 ml de agua y se dejó reposar durante la noche. Para el tratamiento se vertió sobre agua/hielo, se acidificó con HCl 1N hasta lograr el pH de ~ 1 y la solución así obtenida se extrajo varias veces con cloroformo. Los extractos reunidos obtenidos con cloroformo fueron secados y evaporados y el residuo se cromatografió en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo/ ácido acético glaciar (cristalizable) como eluyente. Se obtuvieron 101 mg del pro-

ducto final deseado.

RMN 6,7 - 7,4 1H dT $\text{-CH=CH-CO}_2\text{H}$

5,1 - 6,0 5H D+ $\text{=CH-CO}_2\text{H, -CH=CH-,}$

2 multipletes OH

1

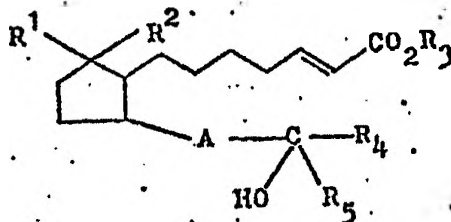
REIVINDICACIONES

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 R¹ y R² significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R¹ y R² diferentes; R³ significa hidrógeno o un radical alifático o cicloalifático de uno a ocho átomos de carbono de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado, un radical aralifático de siete a nueve átomos de carbono, o un ión metálico, NH₄ o amonio sustituido, fisiológicamente compatible, que se deriva este último de una amina primaria, secundaria o terciaria; R⁴ significa un radical hidrocarbonado alifático de 1 a 10 átomos de carbono de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado o un radical hidrocarbonado cicloalifático de 3 a 7 átomos de carbono, pudiendo cada uno

20

25

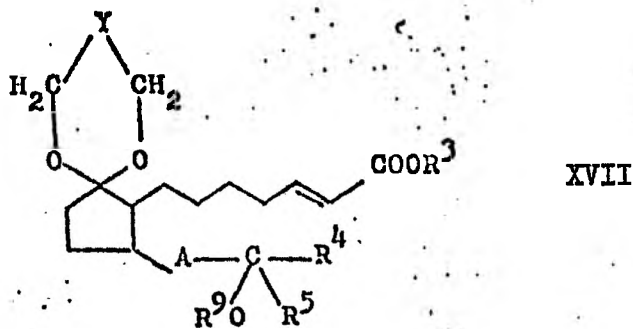
mG

1 -de los radicales mencionados estar a su vez sustituido a)
con un radical alcoxi, alcoholitio, alqueniloxi o alquenil
tio de cadena recta o ramificado de 1 a 7 átomos de carbo-
no; b) con un radical fenoxi, que a su vez puede estar mo-
nosustituido o disustituido con un grupo alcoholo eventual
5 mente sustituido con halógeno de 1 a 3 átomos de carbono,
con átomos de halógeno, con un radical fenoxi eventualmen
te sustituido con halógeno, o con un radical alcoxi de 1
a 4 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser igua
les o diferentes en el caso de la disustitución; c) con un
10 radical furiloxi, tieniloxi o benciloxi que pueden estar
monosustituidos o disustituidos en cada caso con un grupo
alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, que a su vez puede es
tar sustituido con halógeno, con átomos de halógeno o con
un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo los
15 sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de la
disustitución; d) con uno o dos átomos de flúor, con un
grupo trifluorometilo o pentafluoroetilo; e) con un radi-
cal cicloalcoholo de 3 a 7 átomos de carbono; f) con un
radical fenilo, tienilo o furilo que en cada caso pueden
20 estar monosustituidos o disustituidos con un grupo alcoholo
eventualmente sustituido con halógeno de 1 a 3 átomos
de carbono, con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi
de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes ser
25 iguales o diferentes en el caso de la disustitución; A sig

01028

m/c

- 1 -nifica un grupo trans-CH=CH- o un grupo -CH₂-CH₂; R⁵ signi-
 fica hidrógeno, alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono o al-
 quenilo o bien alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono, pu-
 diendo R⁵ ser solo hidrógeno o alcoholo en el caso de que
 A signifique un grupo CH₂-CH₂, caracterizado porque en un
 5 compuesto de la fórmula XVII

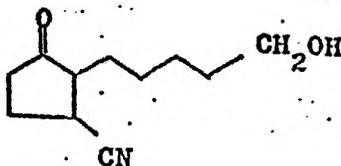


- 15 en donde R³, R⁴, R⁵ y A tienen los significados indicados
 anteriormente, R⁹ tiene los significados indicados con oca-
 sión de la fórmula XV e Y tiene los significados indicados
 con ocasión de la fórmula VII, caso de que A signifique un
 grupo CH₂-CH₂, R⁵ sólo puede ser hidrógeno o alcoholo de
 uno a cinco átomos de carbono, por solvólisis ácida se eli-
 20 mina el grupo protector cetal y si R⁹ ≠ H, se elimina al
 mismo tiempo también el grupo protector R⁹ y en caso desea-
 do se esterifica un compuesto de la fórmula I, en donde
 R¹ y R² significan conjuntamente oxígeno y R³ significa
 25 hidrógeno y R⁴, R⁵ y A tienen los significados menciona-

1 dos anteriormente, y en caso deseado se reduce un compues-
to de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjunta-
mente oxígeno y R^3 , R^4 , R^5 y A tienen los significados men-
cionados anteriormente, para formar un compuesto de la fórmu-
la I, en donde R^1 y R^2 son diferentes y significan hidró-
5 geno o un grupo hidroxilo, y en caso deseado se transforma
un compuesto de la fórmula I, en donde R^3 significa hidró-
geno y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y A tienen los significados indica-
dos anteriormente, en una sal metálica o amínica fisioló-
gicamente compatible.

10

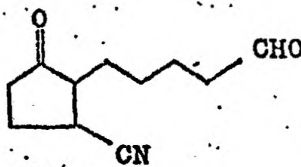
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque a) se oxida un alcohol de la fórmula II



II

15

para formar un aldehido de la fórmula III



III

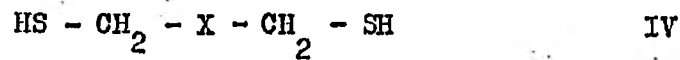
20

25

01028

mle

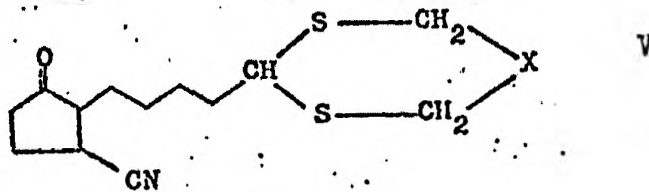
- 1 b) se transforma selectivamente el aldehído de la fórmula III con un ditiol de la fórmula IV



- 5 en donde X significa un enlace simple, un grupo 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 ditiocetal de la fórmula V

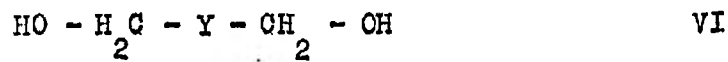
10



15

en donde X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV; c) se hace reaccionar el ditiocetal de la fórmula V con un diol de la fórmula VI

20



en donde Y significa un enlace simple, un grupo CH_2 o un

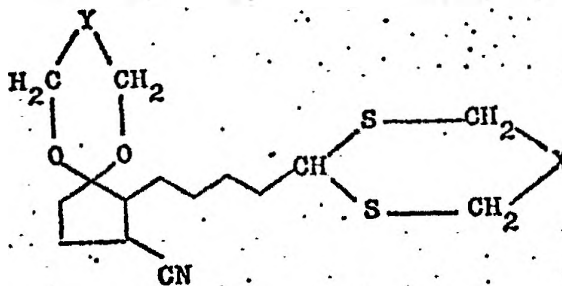
grupo $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, en presencia de catalizadores ácidos, para for

25

01028

m Ce

1 -mar un cetal de la fórmula VII

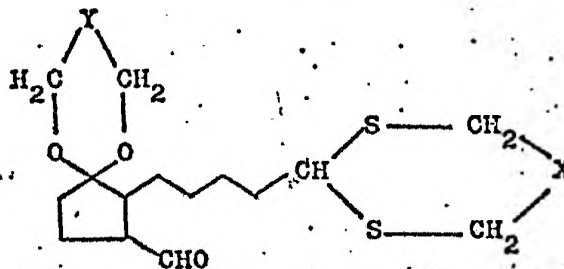


VII

5

en donde X tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula IV e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI; d) se reduce el nitrilo de la fórmula VII para formar un aldehído de la fórmula VIII...

10

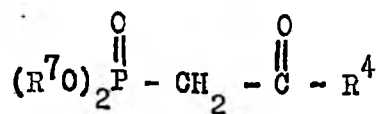


VIII

15

en donde X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula IV e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI; e) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula VIII con un fosfonato de la fórmula IX

20



IX

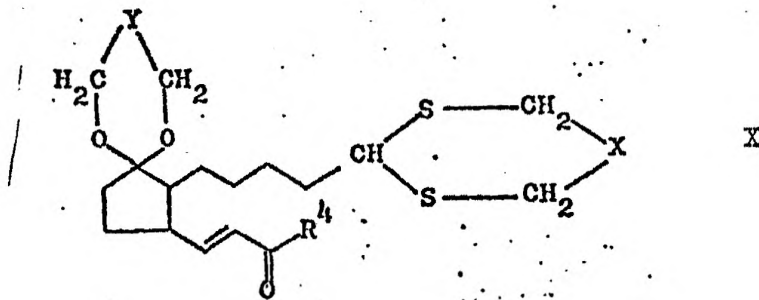
25

01028

m Ca

1 en donde R^4 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R^7 significa un radical alcohilo (C_1-C_4) no ramificado, para formar una cetona insaturada de la fórmula X

5

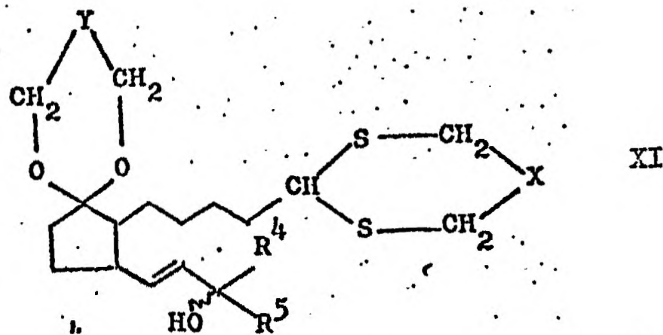


10

en donde X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula IV e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI; f) se reduce la cetona insaturada de la fórmula X para formar un alcohol de la fórmula XI

15

20

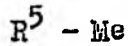


25

01028

mCe

1 -en donde R^4 tiene los significados indicados con ocasión
 de la fórmula I, X tiene los significados indicados con
 ocasión de la fórmula IV e Y tiene los significados indi-
 cados con ocasión de la fórmula VI y R^5 significa hidróge-
 no; o g) se hace reaccionar la cetona insaturada de la
 5 fórmula X con un compuesto organometálico de la fórmula
 XII



XII

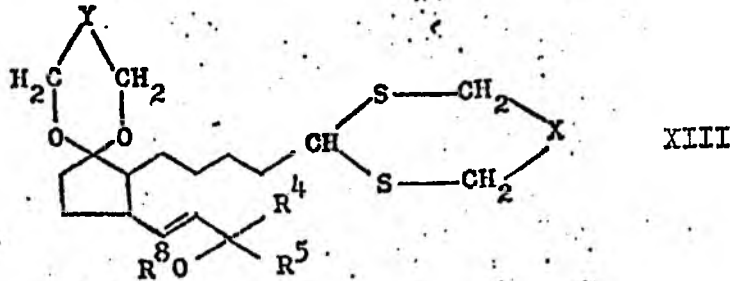
10 en que R^5 significa alcohol de uno a cinco átomos de car-
 bono o alquenoilo o bien alquinilo de dos a cinco átomos de
 carbono y Me significa un metal alcalino o HalMg, pudiendo
 Hal ser cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de
 la fórmula XI, en donde R^4 tiene los significados indica-
 dos con ocasión de la fórmula I, R^5 tiene los significados
 15 indicados con ocasión de la fórmula XII, X tiene los sig-
 nificados indicados con ocasión de la fórmula IV e Y tie-
 ne los significados indicados con ocasión de la fórmula VI
 h) se protege la función alcohol del compuesto de la fórmu-
 la XI con un grupo fácilmente separable en condiciones áci-
 20 das, formándose un compuesto de la fórmula XIII

 -
 -

01028

mCe

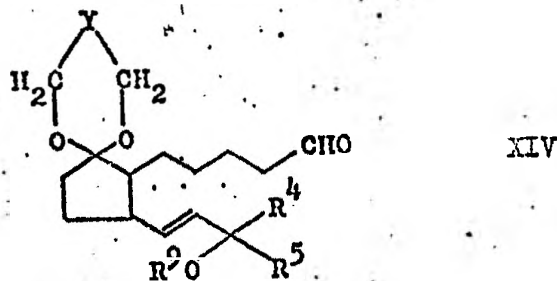
1



5

en donde R^4 y R^5 tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, X tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula IV, Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI y R^8 significa un grupo protector fácilmente separable; j) se separa cuidadosamente el grupo tioacetal del compuesto de las fórmulas XI ó XIII, formándose un aldehído de la fórmula XIV

15



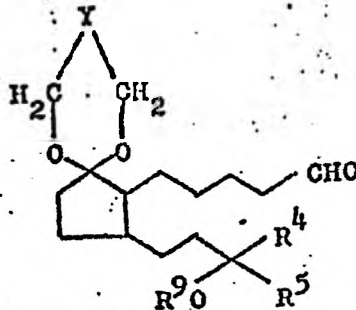
20

en donde R^4 y R^5 tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI y R^9 significa hidrógeno o un

25

mCe

1 grupo protector fácilmente separable; eventualmente j') se hidrogena el aldehído de la fórmula XIV, obtenido, en presencia de catalizadores apropiados, para formar un compuesto de la fórmula XV

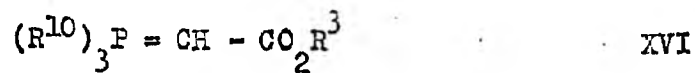


10

en donde R^4 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I, R^9 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula XIV, Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI y R^5 significa alcohol de uno a cinco átomos de carbono; k) se hace reaccionar un compuesto de las fórmulas XIV ó XV con una ilida de la fórmula XVI

15

20



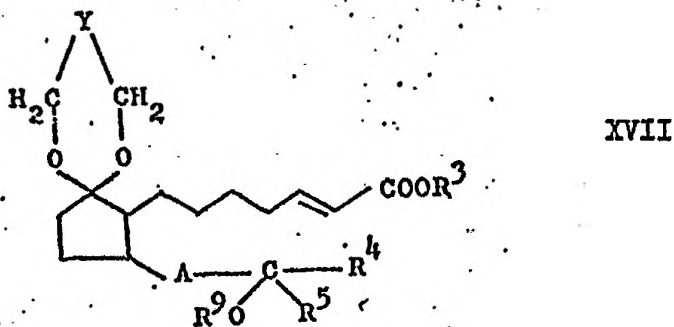
25

en la que los radicales R^{10} pueden ser iguales o diferentes y significan alcohol C_1-C_4 de cadena recta o fenilo y R^3 puede tener los mismos significados que en la fórmula I,

01028

mCe

1 para formar un compuesto de la fórmula XVII



5
10 en donde R^3 , R^4 y A tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I, R^9 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula XV e Y tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula VI; l) eventualmente a partir del compuesto de la fórmula XVII, en la que R^9 significa un grupo protector fácilmente separable, se
15 obtiene por hidrólisis ácida cuidadosa un compuesto de la fórmula XVIII, en donde R^9 significa hidrógeno; m) por solvólisis ácida en el compuesto de la fórmula XVII se elimina el grupo protector cetal y, si R^9 no significa hidrógeno, se elimina al mismo tiempo también el grupo protector
20 R^9 , obteniéndose un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno y R^3 , R^4 , R^5 y A tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I en la reivindicación 1ª, y eventualmente n) se esterifica un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 sig-

25

mGe

1 -nifican conjuntamente oxígeno y R³ significa hidrógeno y
R⁴, R⁵ y A tienen los significados indicados con ocasión
de la fórmula I en la reivindicación 1ª, para formar un
compuesto de la fórmula I, en donde R¹ y R² signifiquen con
5 juntamente oxígeno y R³ significa un radical alifático o
cicloalifático de uno a ocho átomos de carbono, de cadena
recta, ramificado, saturado o insaturado, o un radical ara
lifático de siete a nueve átomos de carbono y R⁴, R⁵ y A
tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula
I en la reivindicación 1ª, y eventualmente o) se reduce un
10 compuesto de la fórmula I, en donde R¹ y R² significan con
juntamente oxígeno y R³, R⁴, R⁵ y A tienen los significa-
dos indicados con ocasión de la fórmula I en la reivindi-
cación 1ª, para formar un compuesto de la fórmula I, en don
de R¹ y R² son distintos y significan hidrógeno o un grupo
15 hidróxilo y R³, R⁴, R⁵ y A tienen los significados indica-
dos con ocasión de la fórmula I en la reivindicación 1ª y
en caso deseado p) se transforma un compuesto de la fórmu-
la I, en donde R³ significa hidrógeno y R¹, R², R⁴, R⁵ y A
tienen los significados indicados con ocasión de la fórmu-
20 la I en la reivindicación 1ª, en una sal metálica o amíni-
ca fisiológicamente compatible.

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de ciclopentano.

25

01028

m/e

P-

Hoja núm. 91

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

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

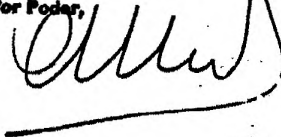
5

Madrid, 08.FEB.1978

P.A.

10

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



15

20

25

CR. 01028

mfe