

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	473381		
		22	15-9-78		

20 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
P 27 42 407.3	21-9-77	Rep. Federal Alemana
67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	C07C // A61K	
70 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PROSTAGLANDINAS QUE CONTIENEN FLUOR".		
71 SOLICITANTE (S)		(HOE 77/F 189)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck, Dr. Ulrich Lerch y Dr. Bernward Schölkens		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 69.700)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

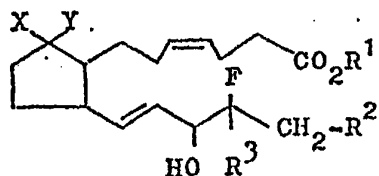
1 Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos
que se presentan en numerosos tejidos y órganos de seres
humanos y animales. La estructura básica de las prostaglan-
dinas naturales consta de 20 átomos de carbono, que están
5 dispuestos en forma de un anillo de cinco miembros, y de
dos cadenas laterales lineales contiguas.

Los efectos farmacológicos de las prostaglandi-
nas se extienden, entre otras cosas, a los sectores de la
reproducción, de la tonicidad de los músculos bronquiales,
10 de la tensión sanguínea y de la gastroenterología. Las pro-
piedades farmacológicas de las prostaglandinas naturales
son objeto de numerosos artículos sinópticos, por ejemplo
N.H. Andersen y P.W. Ramwell en Arch. Internal Med. 133,
30 (1974); R.L. Jones en Pathobiology Ann. 1972, 359; J. Pi-
15 ke en Scient. American 225, 84 (1971) o M.P.L. Caton en Pro-
gress in Med. Chem. volumen 8, edición: Butterworth, Lon-
dres, 1971.

Las síntesis de compuestos análogos, que no se
presentan en la naturaleza, de ácidos prostanoicos en los
20 que estén diferenciados el gran número de los efectos farma-
cológicos de las prostaglandinas naturales, adquiere cada
vez más importancia.

La presente invención se refiere a nuevos compues-
tos, que contienen flúor, de la fórmula I

1



I

5

que están relacionados estructuralmente con las prostaglan-
dinas naturales y en que

10

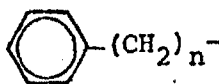
X e Y juntamente significan oxígeno o en cada caso hidróge-
no o un grupo hidroxilo, siendo diferentes X e Y

15

R¹ a) significa hidrógeno o un radical alifático o ciclo-
alifático de cadena recta, ramificado, saturado o
insaturado, con uno a diez átomos de carbono, en el
que un grupo CH₂ puede estar reemplazado por un áto-
mo de oxígeno o un átomo de hidrógeno puede estar
reemplazado por un grupo hidroxilo, estando separada
la función oxígeno, por medio de por lo menos dos
átomos de carbono, respecto del grupo carboxilo de
la prostaglandina, o significa un radical cicloalco-
hilo con 3 a 7 átomos de carbono

20

b) significa un radical aralifático II



II

25

1 significando n el número uno a seis, y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, si este átomo de oxígeno está separado respecto del grupo carboxilo de la prostaglandina por medio de por lo menos dos átomos de carbono

5 c) significa un ión metálico, NH_4 o amonio, fisiológicamente compatible, que se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria

10 R^2 significa un radical alifático recto, ramificado, saturado o insaturado, con tres a seis átomos de carbono, o significa un radical cicloalcoholo con tres a siete átomos de carbono

R^3 significa hidrógeno, un radical alcoholo con uno a cuatro átomos de carbono o un átomo de flúor.

15 Preferentemente la presente invención abarca compuestos de la fórmula I, en la que

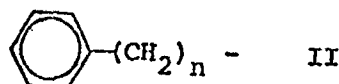
X e Y juntamente significan oxígeno o en cada caso hidrógeno y un grupo hidroxilo, siendo diferentes X e Y

20 R^1 a) significa hidrógeno o un radical alifático o cicloalifático de cadena recta o ramificado, saturado, con uno a ocho átomos de carbono, en el que un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por un grupo hidroxilo, estando separada la función oxígeno respecto del grupo carboxilo de la prostaglandina por medio de por lo menos dos

25

- 1 átomos de carbono, o significa un radical cicloalcoholo con tres a siete átomos de carbono
- b) significa un radical aralifático II

5



10

significando n el número uno a cinco y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, si este átomo de oxígeno está separado respecto del grupo carboxilo de la prostaglandina por medio de por lo menos dos átomos de carbono

15

- c) significa un ión metálico, NH_4 o amonio, fisiológicamente compatible, que se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria,

R^2 significa un radical alifático de cadena recta o ramificado, saturado, con tres a cinco átomos de carbono, significa un radical cicloalcoholo con cinco a siete átomos de carbono

20

R^3 significa hidrógeno, un grupo metilo o etilo o un átomo de flúor.

Entre los sustituyentes R^1 son especialmente preferidos los expuestos a continuación:

25

Metilo, alcoholo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hepti-

1 lo, n-octilo, 2-propilo, 2-butilo, 2-pentilo, 2-hexilo,
2-heptilo, 2-octilo, 3-pentilo, 3-hexilo, 3-heptilo, 3-oc-
tilo, 4-octilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbu-
tilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3-
5 -metilhexilo, 5-metilhexilo, 4,4-dimetilpentilo, 6-metil-
heptilo, 4-étilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, ciclobutilo, ci-
clopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-(pent-3-iloxi)-
-etilo, 2-(etoxi)-etilo, 2-(propoxi)-etilo, 2-(butoxi)-éti-
lo, 2-(pentiloxi)-etilo, 3-(metoxi)-propilo, 3-(etoxi)-pro-
10 pilo, 3-(propoxi)-propilo, 3-(butoxi)-propilo, 3-(metilpro-
poxi)-propilo, 3-(2-butoxi)-propilo, 4-(metoxi)-butilo,
4-(etoxi)-butilo, 4-(propoxi)-butilo, 5-(metoxi)-pentilo,
5-(etoxi)-pentilo, 6-(metoxi)-hexilo, bencilo, 2-feniletí-
lo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 2-feno-
15 xietilo, 3-fenoxipropilo, 4-fenoxibutilo, 5-fenoxipentilo,
3-(benciloxi)-propilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo,
4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 4-hi-
droxipentilo, 6-hidroxihexilo, 5-hidroxihexilo, 4-hidroxi-
hexilo, 3-hidroxihexilo, 7-hidroxiheptilo, 8-hidroxioc-
tilo.

20 Entre los sustituyentes R² son especialmente pre-
feridos los expuestos a continuación:

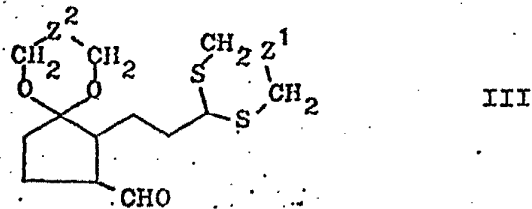
n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, ter-butilo, n-pen-
tilo, 3-pentilo, 3-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-
-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, ciclopen-
25 tilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

1

Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, que se caracteriza porque

a) se hace reaccionar un aldehído de la fórmula III

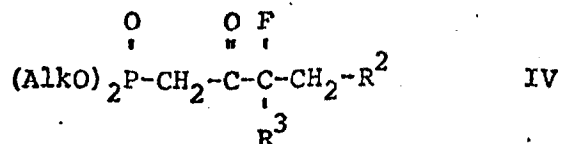
5



10

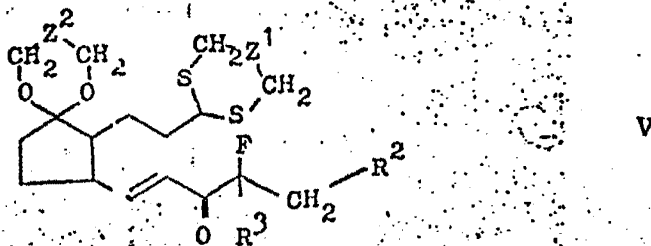
en la que Z^1 y Z^2 significan un grupo CH_2 , un grupo $-C(CH_3)_2$ o un enlace simple, con un fosfonato de la fórmula IV

15



en la que Alk significa un grupo alcoholilo con uno a cuatro átomos de carbono y R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula V

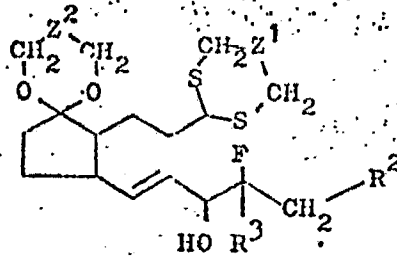
20



25

1 en que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la
 fórmula I y Z^1 y Z^2 tienen los significados indicados para
 la fórmula III,

5 b) la cetona obtenida de la fórmula V se reduce para formar un alcohol de la fórmula VI

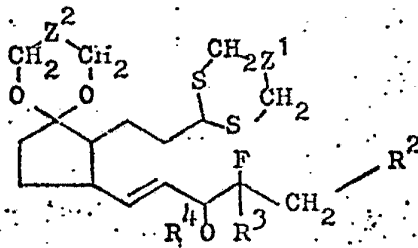


VI

10

en que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la
 fórmula I y Z^1 y Z^2 tienen los significados indicados para
 la fórmula III,

15 c) la función alcohol del compuesto VI se protege con un grupo fácilmente separable en condiciones ácidas, resultando un compuesto de la fórmula VII



VII

20

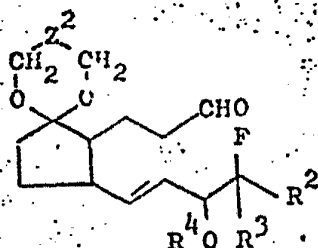
25

16028

1 en la que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para
la fórmula I, Z^1 y Z^2 tienen los significados indicados pa-
ra la fórmula III, y R^4 significa un grupo protector fácil-
mente separable,

5 d) se separa cuidadosamente el grupo ditioacetal a partir
de un compuesto de la fórmula VII, resultando un aldehído
de la fórmula VIII

10

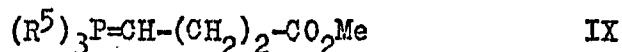


VIII

15

en que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la
fórmula I, R^4 tiene el significado indicado para la fórmula
VII y Z^2 tiene el significado indicado para la fórmula III
e) un compuesto de la fórmula VIII se hace reaccionar con
una ilida de la fórmula IX

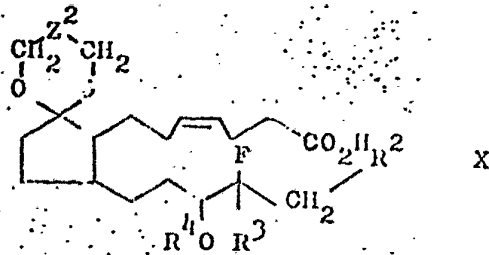
20



en la que los R^5 pueden ser iguales o diferentes y signifi-
can alcoholo (C_1-C_4) de cadena recta o fenilo, y Me signifi-
fica un átomo de metal alcalino, para formar un compuesto
de la fórmula X

25

1



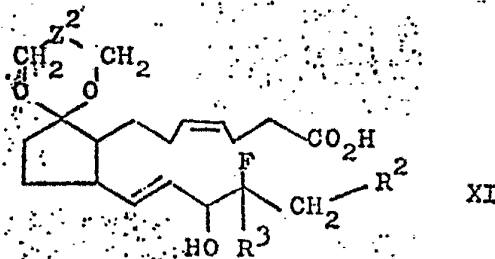
5

en que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la fórmula I, R^4 tiene el significado indicado para la fórmula VII y Z^2 tiene el significado indicado para la fórmula III,

10

f) se elimina eventualmente el grupo protector R^4 mediante hidrólisis ácida cuidadosa a partir de un compuesto de la fórmula X, formándose un compuesto de la fórmula XI

15



20

en que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la fórmula I y Z^2 tiene el significado indicado para la fórmula III,

25

g) mediante hidrólisis ácida de un compuesto de la fórmula XI se elimina el grupo protector de cetal o a partir de un compuesto de la fórmula X se eliminan al mismo tiempo el

- 1 grupo protector R^4 y el grupo protector de cetil, resultan-
do compuestos de la fórmula I, en que X e Y significan jun-
tamente oxígeno y R^1 significa hidrógeno y R^2 y R^3 tienen
los significados indicados para la fórmula I,
- 5 h) un compuesto de la fórmula I, en que X e Y significan
juntamente oxígeno, y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados
indicados para la fórmula I en la reivindicación 1ª, se re-
duce eventualmente para formar un compuesto de la fórmula
I, en que X e Y son diferentes y significan hidrógeno o un
10 grupo hidroxilo y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indi-
cados para la fórmula I en la reivindicación 1ª,
- i) un compuesto de la fórmula I, en que X, Y, R^2 y R^3 tie-
nen los significados indicados para la fórmula I en la rei-
vindicación 1ª y R^1 significa hidrógeno, se esterifica even-
15 tualmente para formar un compuesto de la fórmula I, en que
X, Y, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados para
la fórmula I en la reivindicación 1ª, pero no significando
 R^1 hidrógeno,
- j) y eventualmente un compuesto de la fórmula I, en que R^2 ,
20 R^3 , X e Y tienen los significados indicados para la fórmu-
la I en la reivindicación 1ª y R^1 significa hidrógeno, se
transforma en una sal amínica o metálica fisiológicamente
compatible.

25 Las etapas de procedimiento para la preparación
de compuestos de la fórmula I ($R^1=H$) pueden realizarse por

1 analogía con el procedimiento descrito en la DT-OS 2 546 313 (HOE 75/F 270). La esterificación de compuestos de la fórmula I ($R^1=H$) se efectúa según métodos, tal como están descritos en la DT-OS 26 28 564 (HOE 76/F 149).

5 Los compuestos según la invención de la fórmula I se obtienen habitualmente en forma de sus racematos. Estos pueden obtenerse eventualmente según los métodos usuales del desdoblamiento de racematos en forma de los antipodas ópticamente activos.

10 Los compuestos de partida de la fórmula III pueden prepararse según la DT-OS 2 430 700 (HOE 74/F 178).

Además de los compuestos mencionados en los ejemplos, pueden prepararse especialmente también los siguientes:

15 Ester 3-metoxipropílico de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-20-homo-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

Acido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-19-metil-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

20 Acido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-20,20-dimetil-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

Ester 4-metoxibutílico de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-20-(propil-2)-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

Acido 17-ciclohexil-16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-18,19,20-trinor-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

25 Ester 3-hidroxipropílico de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-

- 1 (Z)-4, (E)-prostadienoico
Ester 2-isopropoxietílico de ácido 17-ciclopentil-16-fluor-
-15-hidroxi-9-oxo-18,19,20-trinor-(Z)-4, (E)-13-prostadie
noico .
- 5 Ester 4-fenoxibutílico de ácido 9,15-dihidroxi-16-fluor-16-
-metil-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico
Ester ciclopentílico de ácido 19-etil-9,15-dihidroxi-16-
-fluor-19-metil-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico
Ester 3-fenilpropílico de ácido 16,16-difluor-9,15-dihidro
10 xi-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico.

Los compuestos según la invención se distinguen
por una parte por propiedades espasmógenas, y por otra por
propiedades broncodilatatorias, además por propiedades hipotensoras,
inhibidoras de la secreción de jugos gástricos,
15 luteolíticas y abortivas, estando en un primer plano el
efecto broncodilatador. Comparados con los compuestos no
fluorados tienen una eficacia más intensa y más prolongada-
mente conservada, como se determinó en ensayos en animales,
por ejemplo en el gato y en la cobaya. Los compuestos pue-
den por ello utilizarse como medicamentos.

20 Como unidad de dosificación entran en considera-
ción 0,001 hasta 1 mg, como dosis diaria 0,005 hasta 5 mg.

Los compuestos según la invención de la fórmula
I pueden pasar a utilizarse como ácidos libres, en forma de
sus sales inorgánicas u orgánicas, fisiológicamente ino-
25 cuas, o como ésteres.

1 Los ácidos y sales o ésteres pueden pasar a utili-
zarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o
también disueltos o suspendidos en disolventes orgánicos,
farmacológicamente inocuos, tales como alcoholes monovalen-
tes o polivalentes, tales como por ejemplo etanol, etilen-
5 glicol o glicerina, aceites, tales como por ejemplo aceite
de girasol o aceite de hígado de bacalao, éteres, tales co-
mo por ejemplo dietilenglicoldimetiléter, o también poliéter-
res, tales como por ejemplo polietilenglicoles, o también
en presencia de otros soportes polímeros, farmacológicamen-
te inocuos, tales como por ejemplo polivinilpirrolidona.

10 Como preparados pueden entrar en consideración
las soluciones galénicas usuales para infusión o para inyec-
ción y tabletas, así como preparados administrables local-
mente, tales como cremas, emulsiones, supositorios, espe-
cialmente también aerosoles.

15 Otra utilización de los nuevos compuestos está en
la combinación con otras sustancias activas. Junto a otras
sustancias adecuadas se cuentan entre éstas, sobre todo:
Agentes secretolíticos, tales como por ejemplo Bisolvon,
-simpatomiméticos, tales como por ejemplo Salbutamol o
20 Aludrin o antitusivos, tales como por ejemplo codeína,
hormonas reguladoras de la fertilidad, u hormonas de libera-
ción, tales como LH, FSH, estradiol, LH-RH, diuréticos, ta-
les como por ejemplo Furosemida, antidiabéticos, tales como
por ejemplo Glicodiazina, Tolbutamida, Glibenclamida, Fen-
25 formina, Buformina, Met-formina, agentes circulatorios en

1 el sentido más amplio, por ejemplo dilatadores de corona-
ria, tales como Cromonar o Prenilamina, sustancias hipoten-
soras, tales como reserpina, α -Metil-dopa o Clonidina o
antiarrítmicos, hipolipidémicos, geriátricos y otros pre-
5 parados con efecto sobre el metabolismo, psicofármacos,
tales como por ejemplo Clorodiazepóxido, Diazepam o Mepro-
bamato así como vitaminas, o prostaglandinas o compuestos
similares a prostaglandinas, así como también compuestos
antagonistas de prostaglandinas e inhibidores de biosínte-
10 sis de prostaglandinas, tales como, por ejemplo, antiflo-
gísticos no esteroideos.

Para el empleo de los compuestos según la inven-
ción entran en consideración como dosis individual

0,001 mg - 1 mg
15 preferentemente 0,01 mg - 0,5 mg
y como dosis diaria 0,01 mg - 10 mg
preferentemente 0,1 mg - 5 mg

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

Ejemplo 1 a:

1- { 6- [(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil] -1,4-dioxaspiro
[4,4] non-7-il } -4-fluor- (E)-1-octen-3-ona (V)

A 2,26 g de una suspensión al 60% de hidruro de
sodio en aceite mineral se añaden 120 ml de dimetoxietano
25 absoluto y se hacen seguir bajo una atmósfera de nitrógeno

1 a temperatura ambiente 16,8 g de dimetil-3-fluor-2-oxoheptilfosfonato en 160 ml de dimetoxietano seco. Se agita hasta la terminación del desprendimiento de hidrógeno y después de esto se añade una solución de 10,6 g de 6-[1,3-

5 -ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4] non-7-il-carbaldehído en 200 ml de dimetoxietano seco. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas, se lleva a pH 6 con ácido acético glacial y después de la adición de carbón activo se aspira a través de un filtro de capas de clarificación. El filtrado se concentra por evaporación en vacío y el residuo se cromatografía sobre 250 g de SiO₂ (1.000 ml de CHCl₃ y en cada caso 500 ml de mezcla de CHCl₃/acetato de etilo en la proporción de 95:5 y 90:10).

10 RMN: \int 6,2 - 7, 3 (m, 2) protones olefínicos
3,9 (s, 4) CH₂-O; 3,2 (s, 4) CH₂-S

15 Ejemplo 1 b:

1- { 6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4] non-7-il } -4-fluor-4-metil- (E)-1-octen-3-ona

20 Reacción análogamente al ejemplo 1 a a partir de 6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4] non-7-il-carbaldehído y dimetil-3-fluor-3-metil-2-oxoheptilfosfonato

RMN: \int 4,4 (t, 1) S-CH-S ; 0,9 (t, 3) CH₂-CH₃

25 Ejemplo 1 c:

1 1- { 6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro
[4,4]non-7-il } -7,7-dimetil-4-fluor-(E)-1-octen-3-ona

Reacción análogamente al ejemplo 1 a a partir de

5 6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]
non-7-ilcarbaldehido y dimetil-6,6-dimetil-3-fluor-2-oxo-
heptilfosfonato

RMN: δ 6,25 - 7,3 (m,2) CH = CH

3,2 (s,4) CH₂-S; 0,9 (s,9) CH₃

Ejemplo 1 d:

10 1- { 6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro
[4,4]non-7-il } -5-ciclopentil-4-fluor- (E)-1-penten-3-ona

Reacción análogamente al ejemplo 1 a a partir de

15 6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]
non-7-ilcarbaldehido y dimetil-4-ciclopentil-3-fluor-2-oxo
butilfosfonato

RMN: δ 6,2 - 7,3 (m,2) CH = CH; 3,95 (s,4) CH₂-O

3,2 (s,4) CH₂-S

Ejemplo 1 e:

20 1- { 6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro
[4,4]non-7-il } -4-etil-4-fluor- (E)-1-decen-3-ona

Reacción análogamente al ejemplo 1 a a partir de

25 6-[(1,3-ditiaz-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]
non-7-il-carbaldehido y dimetil-3-etil-3-fluor-2-oxononil
fosfonato.

1 RMN: \int 3,15 (s,4) CH₂-S : 3,95 (s,4) CH₂O
 4,4 (t,1) S-CH₂-S

Ejemplo 1 f:

5 1- { 6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro
 [4,4]non-7-il } 4,4-difluor- (E)-1-octen-3-ona

Reacción análogamente al ejemplo 1 a a partir de
 6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]
 non-7-ilcarbaldehído y dimetil-3,3-difluor-2-oxoheptilfos-
 fonato.

10 RMN: \int 0,9 (t,3) CH₃ ; 3,95 (s,4) CH₂-O

Ejemplo 2 a:

1- { 6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro
 [4,4]non-7-il } -4-fluor- (E)-1-octen-3-ol (VI)

15 0,2 moles de cloruro de zinc anhidro se suspenden
 en 300 ml de dimetoxietano seco y se añaden 0,8 moles de
 borohidruro de sodio en porciones, bajo argón. A continua-
 ción se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se
 filtra con exclusión de la humedad y se añaden gota a gota
 20 a la solución obtenida 0,08 moles de 1- { 6-[(1,3-ditia-2-
 -ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il } -4-
 -fluor-(E)-1-octen-3-ona en 50 ml de dimetoxietano seco. Se
 agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se descompo-
 ne a continuación el cloruro de zinc en exceso con ácido
 25 acético glacial. Eventualmente se neutraliza con trietilami

1 na, el disolvente se concentra por evaporación en vacío y el residuo se reparte entre cloroformo y agua. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se concentra y eventualmente se cromatografía sobre gel de sílice.

5 RMN: δ 5,3 - 5,9 (m,2) CH=CH ; 0,95 (t,3) CH₃

Ejemplo 2 b:

1- { 6-[(1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il } -4-fluor-4-metil- (E)-1-octen-3-ol

10 La reacción análogamente al ejemplo 2 a a partir de 1- { 6-[(1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il } -4-fluor-4-metil-(E)-1-octen-3-ona
RMN: δ 5,3 - 5,9 (m,2) CH=CH ; 4,4 (t,1) S-CH-S
3,2 (s,4) CH₂-S

Ejemplo 2 c:

15 1- { 6-[(1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il } -7,7-dimetil-4-fluor- (E)-1-octen-3-ol

20 La reacción análogamente al ejemplo 2 a a partir de 1- { 6-[(1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il } -7,7-dimetil-4-fluor- (E)-1-octen-3-ona
RMN: δ 5,3 - 5,7 (m,2) CH=CH ; 3,95 (s,4) CH₂O
0,9 (s,9) CH₃

Ejemplo 2 d:

25 1- { 6-[(1,3-ditio-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il } -5-ciclopentil-4-fluor- (E)-1-penten-3-ol

1

La reacción análogamente al ejemplo 2 a a partir de 1- $\left\{6-\left[1,3\text{-ditia-2-ciclopentil}\right]\text{-etil}\right\}$ -1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ non-7-il $\left\{5\text{-ciclopentil-4-fluor- (E)-1-penten-3-ona}\right.$
 RMN: δ 5,3 - 5,8 (m,2) CH=CH; 3,95 (s,4) CH₂O
 3,2 (s,4) CH₂S

5

Ejemplo 2 e:

1- $\left\{6-\left[1,3\text{-ditia-2-ciclopentil}\right]\text{-etil}\right\}$ -1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ non-7-il $\left\{4\text{-etil-4-fluor- (E)-1-decen-3-ol}\right.$

10

La reacción análogamente al ejemplo 2 a a partir de 1- $\left\{6-\left[1,3\text{-ditia-2-ciclopentil}\right]\text{-etil}\right\}$ -1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ non-7-il $\left\{4\text{-etil-4-fluor-(E)-1-decen-3-ona}\right.$
 RMN: δ 5,3 - 5,9 (m,2) CH=CH ; 4,4 (t,1) S-CH-S
 3,95 (s,4) CH₂O

15

Ejemplo 2 f:

1- $\left\{6-\left[1,3\text{-ditia-2-ciclopentil}\right]\text{-etil}\right\}$ -1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ non-7-il $\left\{4,4\text{-difluor-(E)-1-octen-3-ol}\right.$

20

La reacción análogamente al ejemplo 2 a a partir de 1- $\left\{6-\left[1,3\text{-ditia-2-ciclopentil}\right]\text{-etil}\right\}$ -1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ non-7-il $\left\{4,4\text{-difluor-}\left[E\right]\text{-1-octen-3-ona}\right.$
 RMN: δ 5,3 - 5,9 (m,2) CH = CH; 3,9 (s,4) CH₂O

25

Ejemplo 3 a:

1- $\left\{6-\left[1,3\text{-ditia-2-ciclopentil}\right]\text{-etil}\right\}$ -1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ non-7-il $\left\{4\text{-fluor-3-tetrahidropirani-loxi-(E)-1-octeno (VII)}\right.$

1 A una solución de 4,05 g (10 milimoles) de 1-
2 {6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-
3 non-7-il }-4-fluor- (E)-1-octen-3-ol en 20 ml de éter abso-
4 luto se añaden bajo argón y con exclusión de la humedad a
5 0,2 ml de 2,3-dihidropirano y 250 mg de ácido para-toluen-
6 sulfónico. Después de 10 minutos se hace llegar a la tempe-
7 ratura ambiente y se agita adicionalmente durante otras 4
8 horas. Se añaden 0,3 ml de trietilamina y 30 ml de éter, se
9 lava con agua, se seca y se concentra por evaporación en
10 vacío. El residuo puede hacerse reaccionar adicionalmente
11 de manera directa o purificarse cromatográficamente sobre
12 200 g de SiO₂. Agente eluyente: cloroformo (250 ml), cloro-
13 formo/acetato de etilo 95 : 5 (250 ml), 9 : 1 (500 ml) y
14 finalmente 8 : 2. Rendimiento 86% de producto puro.

15 RMN: δ 4,7 (m,1) O-CH-O ; 5,3 - 5,9 (m,2) CH = CH
16 3,95 (s,4) CH₂O ; 3,2 (s,4) CH₂S

Ejemplo 3 b:

17 1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro[4,4]-
18 non-7-il }-4-fluor-4-metil-3-tetrahidropirani-oxi- (E)-1-oc-
19 teno

20 La reacción análogamente al ejemplo 3 a a partir
21 de 1-{6-[(1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro
22 [4,4]-non-7-il }-4-fluor-4-metil- (E)-1-octen-3-ol

23 RMN: δ 4,7 (m,1) O-CH-O ; 4,4 (t,1) S-CH-S
24 3,95 (s,4) CH₂O

1 Ejemplo 3 c:

1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-dithia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4\right]\text{non-7-il} \right\}$ -7,7-dimetil-4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi - (E)-1-octeno

5

La reacción análogamente al ejemplo 3 a a partir
de 1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-dithia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4\right]\text{non-7-il} \right\}$ -7,7-dimetil-4-fluor- (E)-1-octen-3-ol
RMN: 4,65 (m,1) O-CH-O ; 5,3 - 5,9 (m,2)

CH = CH ; 0,9 (s,9) CH₃

10

Ejemplo 3 d:

1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-dithia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4\right]\text{non-7-il} \right\}$ -5-ciclopentil-4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi - (E)-1-penteno

15

La reacción análogamente al ejemplo 3 a a partir
de 1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-dithia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4\right]\text{non-7-il} \right\}$ -5-ciclopentil-4-fluor-(E)-1-penten-3-ol

RMN: \int 4,7 (m,1) O-CHO ; 3,95 (s,4) CH₂O

Ejemplo 3 e:

20

1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-dithia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4\right]\text{non-7-il} \right\}$ -4-etil-4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi - (E)-1-de-
ceno

25

16028

La reacción análogamente al ejemplo 3 a a partir
de 1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-dithia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4\right]\text{non-7-il} \right\}$ -4-etil-4-fluor-(E)-1-decen-3-ol

Ejemplo 3 f:

1 1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4 \right] \text{non-7-il} \right\}$ -4,4-difluor-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-
-octeno

5 La reacción análogamente al ejemplo 3 a a partir
de 1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4 \right] \text{non-7-il} \right\}$ -4,4-difluor-(E)-1-octen-3-ol.
RMN: δ 5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH; 4,7 (m,1) O-CH-O
4,4 (t,1) S-CH-S

Ejemplo 4 a:

10 3- $\left[7-(4\text{-fluor-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il})\text{-} \right.$
 $\left. -1,4\text{-dioxaspiro} \left[4,4 \right] \text{non-6-il} \right]$ -propionaldehído (VIII)

15 Se agitan bajo una atmósfera de argón 4,2 g de
1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-ditia-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \right.$
 $\left. \left[4,4 \right] \text{non-7-il} \right\}$ -4-fluor-3-tetrahidropirani-oxi -(E)-1-oc-
teno, 8,5 g de yoduro de metilo y 6,8 g de carbonato de cal-
cio en 40 ml de dimetilformamida (DMF) y 1,2 ml de agua a
50°. Después de 4 a 5 horas se elimina el disolvente en va-
cío y el residuo se reparte entre agua y éter. La fase or-
gánica se libera de la porción no disuelta, se lava con so-
20 lución al 2% de tiosulfato de sodio y con agua y finalmente
se elimina el disolvente en vacío. El residuo puede utili-
zarse sin purificación adicional para la reacción siguien-
te o, disuelto en ciclohexano/acetato de etilo 7:3, puede
25 filtrarse a través de aproximadamente 60 a 70 g de SiO₂. Se
obtiene el producto puro con un rendimiento de 50 a 70%.

1

RMN: δ 9,8 (1) CH = O; 5,3 - 5,9 (m,2) CH = CH
 3,95 (s,4) CH₂O

Ejemplo 4 b:

5

3-[7-(4-fluor-4-metil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-propionaldehido

La reacción análogamente al ejemplo 4 a a partir de 1-{6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il}-4-fluor-4-metil-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octeno.

10

RMN: δ 9,7 (1) CH = O ; 3,95 (s,4) CH₂O
 5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH

Ejemplo 4 c:

15

3-[7-(7,7-dimetil-4-fluor-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-propionaldehido

La reacción análogamente al ejemplo 4 a a partir de 1-{6-[1,3-ditia-2-ciclopentil)-etil]-1,4-dioxaspiro [4,4]non-7-il}-7,7-dimetil-4-fluor-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octeno.

20

RMN: δ 9,85 (1) CH = O ; 5,3 - 5,8 (m,2) CH = CH
 0,9 (s,9) CH₃

Ejemplo 4 d:

25

3-[7-(5-ciclopentil-4-fluor-3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-penten-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-propionaldehido

1

La reacción análogamente al ejemplo 4 a a partir de 1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-ditiá-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \left[4,4 \right] \text{non-7-il} \right\}$ -5-ciclopentil-4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi-(E)-1-penteno

5

RMN: \int 9,7 (1) CH = O ; 4,65 (m,1) O-CH-O
3,95 (s,4) CH₂O

Ejemplo 4 e:

3- $\left[7-(4\text{-etil-4-fluor-3-tetrahidropirani-loxi-(E)-1-decen-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro} \left[4,4 \right] \text{non-6-il} \right]$ -propionaldehído

10

La reacción análogamente al ejemplo 4 a a partir de 1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-ditiá-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \left[4,4 \right] \text{non-7-il} \right\}$ -4-etil-4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi-(E)-1-deceno

15

RMN: \int 9,85 (1) CH = O ; 4,7 (m,1) O-CH-O
5,3 - 5,8 (m,2) CH=CH

Ejemplo 4 f:

3- $\left[7-(4,4\text{-difluor-3-tetrahidropirani-loxi-(E)-1-octen-1-il})-1,4\text{-dioxaspiro} \left[4,4 \right] \text{non-6-il} \right]$ -propionaldehído

20

La reacción análogamente al ejemplo 4 a a partir de 1- $\left\{6-\left[(1,3\text{-ditiá-2-ciclopentil})\text{-etil} \right]-1,4\text{-dioxaspiro} \left[4,4 \right] \text{non-7-il} \right\}$ -4,4-difluor-3-tetrahidropirani-
loxi-(E)-1-octeno.

RMN: \int 0,97 (1) CHO ; 4,7 (m,1) O-CH-O
0,9 (3) CH₃

25

Ejemplo 5 a:

1. Acido 7-[7-(4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-il]-
-(Z)-4-heptenoico (X)

5. Bajo una atmósfera de argón se hacen reaccionar a 70° 4 g (0,1 moles) de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral con 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Después de terminarse el desprendimiento de hidrógeno, se enfría con hielo/agua y en el espacio de 5 minutos se añaden con agitación 21,5 g (0,05 moles) de bromuro de 3-carboxipropiltripenilfosfonio seco, pulverizado, y se agita adicionalmente durante 15 minutos a temperatura ambiente. A la solución roja de la fosfonio-ilida se añade gota a gota a continuación una solución de 10,3 g de 3-[7-(4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-propionaldehído en 15 ml de dimetil sulfóxido absoluto. Después de una hora se neutraliza con solución de NaHSO₄ al 5%, se añaden 100 ml de solución saturada de NaCl y se cubre con 200 ml de éter. Con agitación intensa y enfriamiento a 0 hasta -5° se acidifica a pH 3 con solución de NaHSO₄ al 5%, se separa inmediatamente la fase acuosa y se extrae ésta otras dos veces con éter. Los extractos en éter reunidos se lavan tres veces con un poco de agua, se secan y se concentran por evaporación en vacío. Al reposar en un poco de éter a -20° pueden llevarse a cristalización eventualmente productos secundarios y separarse. El producto bruto puede hacerse reaccionar adi-

1 cionalmente de manera directa o purificarse cromatográfica-
mente, por ejemplo sobre 200 g de SiO₂ con ciclohexano/ace-
tato de etilo/ácido acético glacial 90 : 10 : 1 (500 ml)
y 80 : 20 : 1 (1.000 ml).

5 Rendimiento 60 a 70%

RMN: δ 10,3 (s,1) COOH, 5,2 - 5,6 (m,2) y
5,6 - 5,9 (m,2) protones olefínicos
3,95 (s, 4) CH₂O

Ejemplo 5 b:

10 Acido 7- $\left[7-(4\text{-fluor-4-metil-3-tetrahidropirani-} \right]$ loxi-(E)-1-
-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ -non-6-il $\left[7-(Z)-4\text{-hepte-} \right]$ -
noico.

La reacción análogamente al ejemplo 5 a a partir
de 3- $\left[7-(4\text{-fluor-4-metil-3-tetrahidropirani-} \right]$ loxi-(E)-1-
15 -octen-1-il)-1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ -non-6-il $\left[7\text{-propionaldehi-} \right]$ -
do.

RMN: δ 10,6 (s,1) COOH, 5,2 - 5,6 (m,2) y
5,6 - 5,9 (m,2) protones olefínicos, 4,7 (m,1)
O-CH-O

20 Ejemplo 5 c:

Acido 7- $\left[7-(7,7\text{-dimetil-4-fluor-3-tetrahidropirani-} \right]$ loxi-(E)-
-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro $\left[4,4\right]$ -non-6-il $\left[7-(Z)-4\text{-hepte-} \right]$ -
noico

La reacción análogamente al ejemplo 5 a a partir
de 3- $\left[7-(7,7\text{-dimetil-4-fluor-3-tetrahidropirani-} \right]$ loxi-(E)-
25

1 -1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-propionaldehido.

RMN: δ 9,8 (s,1) CO₂H, 5,2 - 5,9 (m,4) protones olefinicos.

Ejemplo 5 d:

5 Acido 7-[7-(5-ciclopentil-4-fluor-3-tetrahidropiraniiloxi)-(E)-1-penten-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-(Z)-4-heptenoico.

La reacción análogamente al ejemplo 5 a a partir de 3-[7-(5-ciclopentil-4-fluor-3-tetrahidropiraniiloxi)-(E)-1-penten-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-propionaldehido.

10

RMN: δ 5,2 - 5,6 (m,2) y 5,2 - 5,6 (m,2) CH = CH

Ejemplo 5 e:

15 Acido 7-[7-(4-etil-4-fluor-3-tetrahidropiraniiloxi)-(E)-1-decen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-(Z)-4-heptenoico

La reacción análogamente al ejemplo 5 a a partir de 3-[7-(4-etil-4-fluor-3-tetrahidropiraniiloxi)-(E)-1-decen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-propionaldehido.

20

RMN: δ 10,4 (s,1) CO₂H ; 5,2 - 5,9 (m,4) CH = CH

Ejemplo 5 f:

Acido 7-[7-(4,4-difluor-3-tetrahidropiraniiloxi)-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-(Z)-4-heptenoico

La reacción análogamente al ejemplo 5 a a partir de 3-[7-(4,4-difluor-3-tetrahidropiraniiloxi)-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]-propionaldehido.

25

1 RMN: \int 5,2 - 5,6 (m,2) y 5,7 - 6,0 (m,2) protones olefinicos

Ejemplo 6 a:

Acido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo(2)-4, (E)-13-prostadienoi-
co (I)

5 Se disuelven 3,7 g de ácido 7- \int 7-(4-fluor-3-ter-
trahidro-pirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro \int 4,4 \int
non-6-il \int -(Z) -4-heptenoico en 150 ml de etanol y 38 ml de
solución acuosa al 10% de ácido oxálico, se agita durante
10 1 1/2 horas a 50° y se deja reposar a continuación, a la
temperatura ambiente a lo largo de la noche. El disolvente
se evapora en vacío y el residuo se reparte entre agua y
éter. La fase acuosa se extrae dos veces más con éter, las
fases etéreas reunidas se lavan con solución saturada de
sal común y se concentran por evaporación. El residuo se
15 cromatografía sobre 130 g de gel de sílice. Como agente
eluyente sirve ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético
glacial 90: 10 : 1 (500 ml), 80 : 20 : 1 (500 ml), después
de esto 70 : 30 : 1.

Se obtienen dos isómeros con valores R_F
20 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 50 : 50
: 1) de 0,30 (isómero β y 0,25 (isómero α)

RMN: (α): \int 7,8 (s,2) OH ; 5,2 - 5,55 (m,2)

5,55 - 5,9 (m,2) CH = CH

(β): \int 7,6 (s,2) OH ; 5,25 - 5,55 (m,2)

y 5,55 - 5,8 (m,2) CH = CH

25

1 Ejemplo 6 b:

Acido 16-fluor-15-hidroxi-16-metil-9-oxo-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

5 La reacción análogamente al ejemplo 6a a partir de ácido 7-[7-(4-fluor-4-metil-3-tetrahidropirani-
loxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]- (Z)-4-heptenoico.

RMN: δ 7,3 (s,2) OH; 5,2 - 5,6 (m,2) ; 5,6 - 5,9 (m,2)
protones olefinicos

10 Ejemplo 6 c:

Acido 19,19-dimetil-16-fluor-15-hidroxi-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

15 La reacción análogamente al ejemplo 6 a a partir de ácido 7-[7-(7,7-dimetil-4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]- (Z)-4-heptenoico.

RMN: δ 7,7 (s,2) OH; 5,2 - 5,9 (m,4) CH = CH
0,9 (s,9) CH₃

Ejemplo 6 d:

20 Acido 17-ciclopentil-16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-18,19,20-trinor- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

25 La reacción análogamente al ejemplo 6 a a partir de ácido 7-[7-(5-ciclopentil-4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi-(E)-1-penten-1-il)-1,4-dioxaspiro [4,4]non-6-il]- (Z)-4-heptenoico

1 RMN: δ 5,2 - 5,6 (m,2) 5,6 - 5,9 (m,2) CH = CH

Ejemplo 6 e:

Acido 16-etil-16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-20-dihomo- (Z)-4,
(E)-13-prostadienoico

5 La reacción análogamente al ejemplo 6 a a partir
de ácido 7- \square 7-(4-etil-4-fluor-3-tetrahidropirani-
loxi- (E)-1-decen-1-il)-1,4-dioxaspiro \square 4,4 \square non-6-il \square -(Z)-4-hep-
tenoico.

RMN: δ 7,1 (s,2) OH; 5,2 - 5,9 (m,4) CH = CH

10 Ejemplo 6 f:

Acido 16,16-difluor-15-hidroxi-9-oxo-(Z)-4, (E)-13-prosta-
dienoico

15 La reacción análogamente al ejemplo 6 a a partir
de ácido 7- \square 7-(4,4-difluor-3-tetrahidropirani-
loxi- (E)-1-
-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro \square 4,4 \square -non-6-il \square -(Z)-4-hepte-
noico.

RMN: δ 7,6 (s, 2) OH ; 5,2 - 5,6 (m,2) y 5,6 - 6,0 (m,2)

CH = CH

Ejemplo 7 a:

20 Acido 9,15-dihidroxi-16-fluor- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico
1,55 g de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-(Z)-4, (E)-13-pros-
tadienoico (isómero β apolar) se disuelven en 50 ml de eta-
nol absoluto y con enfriamiento por hielo se añaden en por-
ciones 1,93 g de borohidruro de sodio. Después de 5 horas
25 se elimina el disolvente en vacío, el residuo se mezcla con

1 100 ml de solución saturada de sal común y se acidifica a pH 3 - 4 con solución de NaH_2PO_4 . El producto se extrae con éter, la fase etérea se lava con solución de sal común, se seca y se concentra por evaporación.

5 El producto se desdobra, mediante cromatografía sobre 60 g de SiO_2 , en los dos isómeros (agente eluyente: ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 80 : 20 : 1 (500 ml), después de esto 70 : 30 : 1).

RMN: \int 5,2 - 5,8 (m,4) CH = CH, superpuesto por 5,5 (s,3)

10 OH

3,95 (m,2) HC-OH

De la misma manera y modo se reduce el isómero (α) polar del ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico.

15 RMN: \int 5,0 - 5,8 (m,7) CH = CH y OH, 0,9 (3) CH_3

Ejemplo 7 b:

Acido 9,15-dihidroxi-16-fluor-16-metil- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

20 La reacción análogamente al ejemplo 7 a a partir de ácido 16-fluor-15-hidroxi-16-metil-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

RMN: \int 5,2 - 5,8 (m,4 y s,3) CH = CH y OH

3,95 (m,2) HC-OH

Ejemplo 7 c:

25 Acido 17-ciclopentil-9,15-dihidroxi-16-fluor-18,19,20-tri-

1 nor- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

La reacción análogamente al ejemplo 7 a a partir de ácido 17-ciclopentil-16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-18,19,20--trinor- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

5 RMN: \int 5,2 - 5,8 (m,4) CH = CH, superpuesto por
5,3 (s,3) OH

Ejemplo 8 a:

Sal sódica de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo- (Z)-4, (E)-
-13-prostadienoico (I)

10 177,3 mg de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-(Z)-
-4, (E)-13-prostadienoico se disuelven en 2 ml de etanol
y se añaden 5 ml de una solución 0,1 molar de hidróxido
de sodio en etanol. Mediante evaporación del disolvente se
obtiene la sal sódica en forma de aceite viscoso.

15 Ejemplo 8 b:

Sal trometamínica de ácido 9,15-dihidroxi-16-fluor-
(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

20 Una solución de 71,3 mg de ácido 9,15-dihidroxi-
-16-fluor- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico en 2 ml de etanol
se mezcla con una solución etanólica de 24,2 mg de trometa-
mina y se elimina el disolvente por evaporación, finalmen-
te en alto vacío.

Ejemplo 9 a:

25 Ester metílico de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-(Z)-4,
(E)-13-prostadienoico (I)

1 Una solución de 67 mg de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico en 3 ml de éter se mezcla con enfriamiento por hielo con 1 ml de una solución
5 0,7 M de diazometano en éter. Se agita durante otros 30 minutos y se evapora el disolvente con el diazometano en exceso, en vacío. El producto es cromatográficamente puro.
RMN: 3,65 (s,3) CO₂CH₃ 5,2 - 5,6 (m,2) y 5,6 - 5,9 (m,2) CH = CH

Ejemplo 9 b:

10 Ester 4-etoxibutílico de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

 100 mg de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico se disuelven en 2 ml de dimetilformamida absoluta, se mezclan con 19 mg de metilato de sodio y
15 90 mg de yoduro de 4-etoxibutilo y se agita bajo argón durante 6 horas a 50°. Eventualmente si la solución de reacción reacciona de forma neutra y todavía hay presente material de partida (cromatografía en capa delgada), se añade nuevamente metilato de sodio y yoduro de 4-etoxibutilo. La
20 solución de reacción se reparte entre tolueno y agua, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación. Mediante cromatografía sobre 6 g de gel de sílice se obtiene el éster puro (agente eluyente tetracloruro de carbono/acetona 9 : 1).

25 RMN: \int 5,2 - 5,5 (m,2) y 5,5 - 5,8 (m,2) CH = CH

1 3,2 - 3,7 (m,4) $\underline{\text{CH}_2}\text{-O-}\underline{\text{CH}_2}$

Ejemplo 9 c:

5 Ester 6-hidroxihexílico de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-
(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

La reacción análogamente al ejemplo 9 b a partir
de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prosta-
dienoico y 6-yodohexanol

10 RMN: \int 5,2 - 5,5 (m,2) y 5,5 - 5,8 (m,2) CH = CH
 4,1 (m,1 y t,2) $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$ y CO_2CH_2
 3,65 $\underline{\text{CH}_2}\text{-OH}$

Ejemplo 9 d:

15 Ester 2-etoxietílico de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-
-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

La reacción análogamente al ejemplo 9 a a partir
de ácido 16-fluor-15-hidroxi-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prostadi-
enoico y 2-etoxidiazoetano.

RMN: \int 3,9 - 4,25 (m,3) CO_2CH_2 y $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$
 3,4 - 3,7 (m,4) $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$

20 Ejemplo 9 e:

Ester bencílico de ácido 19,19-dimetil-16-fluor-15-hidroxi-
-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

25 La reacción análogamente al ejemplo 9 b a partir
de ácido 19,19-dimetil-16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-(Z)-4,
(E)-13-prostadienoico y bromuro de bencilo.

1 RMN: \int 5,2 - 5,8 (m,4) CH = CH
7,3 (5) protones aromáticos

Ejemplo 9 f:

5 Ester ciclohexílico de ácido 16-fluor-15-hidroxi-16-metil-
-9-oxo-(Z)-4, (E)-13-prostadienoico

a) A partir de ácido 16-fluor-15-hidroxi-16-metil-9-oxo-
(Z)-4, (E)-13-prostadienoico y diazometano se prepara, aná-
logamente al ejemplo 9a, el éster metílico de ácido 16-
-fluor-15-hidroxi-16-metil-9-oxo- (Z)-4, (E)-13-prostadie-
10 noico.

b) 74 mg del éster metílico bruto se calientan durante 2
horas a 30 hasta 35° con una solución de 50 mg de sodio en
1 ml de ciclohexanol anhidro. Después de esto se neutrali-
za con ácido acético glacial, se reparte entre agua y to-
15 lueno, y la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio.
Después de concentrar por evaporación se obtiene un aceite
amarillento, que se purifica cromatográficamente sobre 5 g
de gel de sílice con tetracloruro de carbono/acetona 97 : 3
como agente eluyente.

20 RMN: \int 4,75 (m, 1H) CO₂-CH
5,2 - 5,5 (m,2) y 5,5 - 5,8 (m,2) CH = CH

Ejemplo 9 g:

Ester 3-fenoxipropílico de ácido 17-ciclopentil-16-fluor-15-
-hidroxi-9-oxo-18,19,20-trinor- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

25 La reacción análogamente al ejemplo 9 b a partir

1 de ácido 17-ciclopentil-16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-18,19,20-
-trinor-(Z)-4, (E)-prostadienoico y yoduro de 3-fenoxipro-
pilo.

RMN: \int 3,8 - 4,3 (m,5) O-CH₂ y CH - OH

5 Ejemplo 9 h:

Ester 4,4-dimetilpentílico de ácido 16-etil-16-fluor-15-hi-
droxi-9-oxo-20-dihomo- (Z)-4, (E)-13-prostadienoico

10 La reacción análogamente al ejemplo 9 b a partir
de ácido 16-etil-16-fluor-15-hidroxi-9-oxo-20-dihomo- (Z)-
-4, (E)-13-prostadienoico y 4,4-dimetil-yodopentano.

RMN: \int 4,1 (t,2) OCH₂ 0,9 (12) CH₃

Ejemplo 9 i:

Ester metílico de ácido 9,15-dihidroxi-16-fluor-(Z)-4,
(E)-13-prostadienoico

15 La reacción análogamente al ejemplo 9 a a partir
de ácido 9,15-dihidroxi-16-fluor- (Z)-4, (E)-13-prostadie-
noico y diazometano.

RMN: \int 3,7 (s,3) CO₂CH₃ ; 5,2 - 5,8 (m,4) CH = CH

Ejemplo 9 k:

20 Ester n-hexílico de ácido 9,15-dihidroxi-16-fluor- (Z)-4,
(E)-13-prostadienoico

La reacción análogamente al ejemplo 9 b a partir
de ácido 9,15-dihidroxi-16-fluor- (Z)-4, (E)-13-prostadie-
noico y yoduro de n-hexilo.

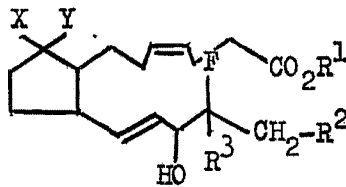
RMN: \int 4,1 (t,2) CO₂CH₂, superpuesto por 3,9 - 4,4 (m,2)

25 CH-OH, 5,2 - 5,7 (m,4) CH = CH

REIVINDICACIONES

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

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaglandinas que contienen flúor de la fórmula I

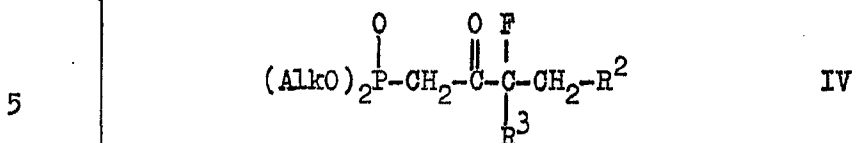


I

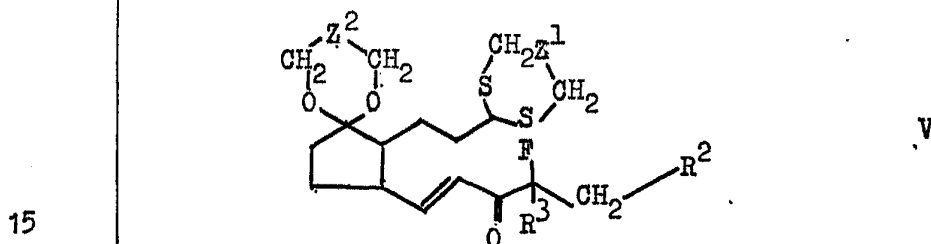
que están relacionados estructuralmente con las prostaglandinas naturales y en que X e Y significan juntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes X e Y, R¹ a) significa hidrógeno o un radical alifático o cicloalifático de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado, con uno a diez átomos de carbono, en el que un grupo CH₂ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado

041078

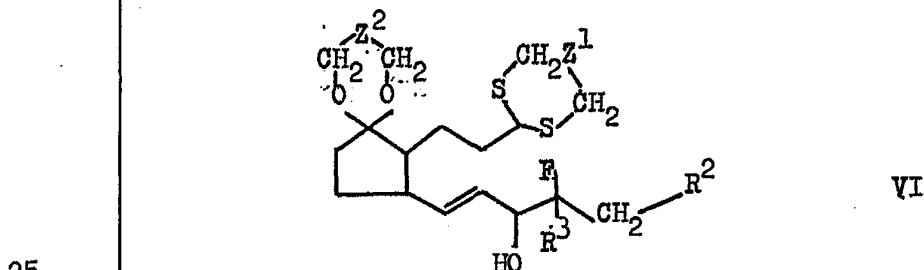
1 en la que Z^1 y Z^2 significan un grupo CH_2 , un grupo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 o un enlace simple, con un fosfonato de la fórmula IV



en la que Alk significa un grupo alcoholo con uno a cuatro
 átomos de carbono y R^2 y R^3 tienen los significados indica-
 dos para la fórmula I, para formar una cetona insaturada
 10 de la fórmula V,

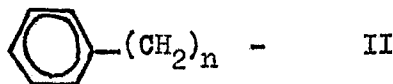


en la que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para
 la fórmula I y Z^1 y Z^2 tienen los significados indicados
 para la fórmula III, b) la cetona obtenida de la fórmula V
 20 se reduce para formar un alcohol de la fórmula VI

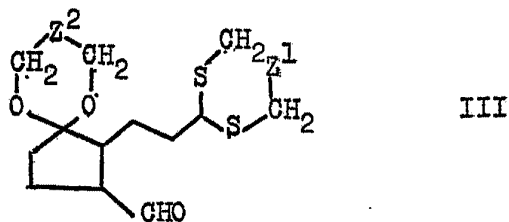


[Handwritten signature]

1 por un grupo hidroxilo, estando separada la función oxígeno respecto del grupo carboxilo de la prostaglandina por medio de por lo menos dos átomos de carbono, o significa un radical cicloalcohilo con tres a siete átomos de carbono, b) significa un radical aralifático II



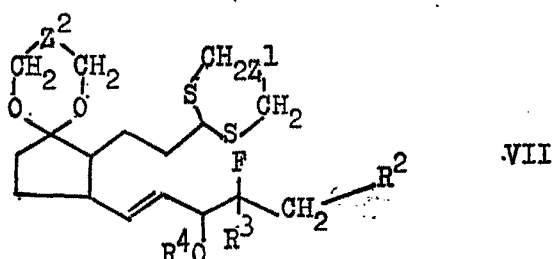
10 significando n el número uno a seis, y pudiendo estar reemplazado un grupo CH_2 por un átomo de oxígeno, si este átomo de oxígeno está separado respecto del grupo carboxilo de la prostaglandina por medio de por lo menos dos átomos de carbono, c) significa un ión metálico, NH_4 o amonio fisiológicamente compatible, que se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria; R^2 significa un radical alifático de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado con tres a seis átomos de carbono o significa un radical cicloalcohilo con 3 a 7 átomos de carbono; R^3 significa hidrógeno, un radical alcoholo con uno a cuatro átomos de carbono o significa un átomo de flúor, que se caracteriza porque a) se hace reaccionar un aldehído de la fórmula III



25

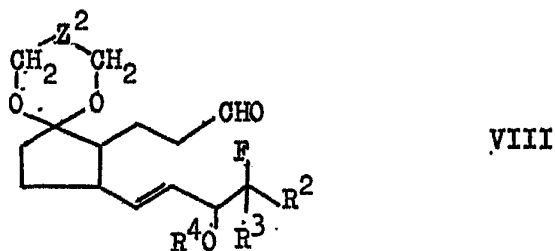
041078

1 en la que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para
 la fórmula I y Z^1 y Z^2 tienen los significados indicados
 para la fórmula III, c) la función alcohol del compuesto
 VI se protege con un grupo fácilmente separable en condi-
 5 ciones ácidas, resultando un compuesto de la fórmula VII



1 10

en la que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para
 la fórmula I, Z^1 y Z^2 tienen los significados indicados
 para la fórmula III y R^4 significa un grupo protector fácil-
 15 mente separable, d) el grupo ditioacetal se separa cuida-
 dosamente a partir de un compuesto de la fórmula VII, re-
 sultando un aldehído de la fórmula VIII.



20

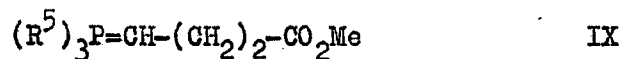
25

en la que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para

041078

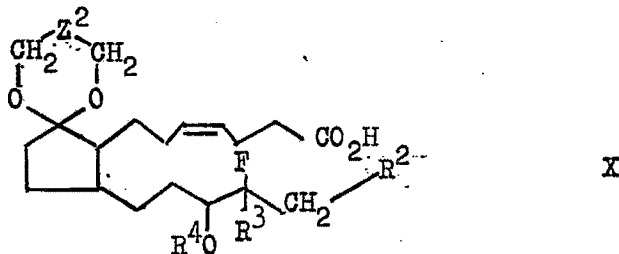
1 la fórmula I, R^4 tiene el significado indicado para la fórmula VII y Z^2 tiene el significado indicado para la fórmula III, e) un compuesto de la fórmula VIII se hace reaccionar con una ilida de la fórmula IX

5



en la que los R^5 pueden ser iguales o diferentes y significan alcoholo (C_1-C_4) de cadena recta o fenilo y Me significa un átomo de metal alcalino, para formar un compuesto de la fórmula X

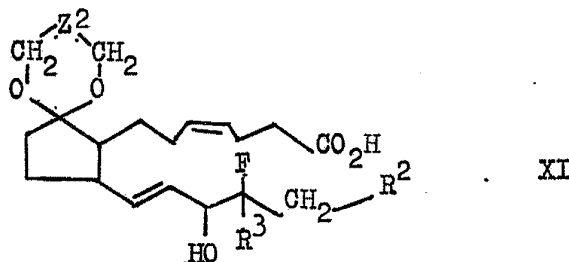
10



15

en la que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la fórmula I, R^4 tiene el significado indicado para la fórmula VII, y Z^2 tiene el significado indicado para la fórmula III, f) mediante hidrólisis ácida cuidadosa se elimina eventualmente a partir de un compuesto de la fórmula X el grupo protector R^4 , formándose un compuesto de la fórmula XI

20



25

041078

MS

1 en la que R^2 y R^3 tienen los significados indicados para
la fórmula I y Z^2 tiene el significado indicado para la
fórmula III, g) mediante hidrólisis ácida de un compuesto
de la fórmula XI se elimina el grupo protector de cetál o
5 a partir de un compuesto de la fórmula X se eliminan al mis-
mo tiempo el grupo protector R^4 y el grupo protector de ce-
tal, resultando compuestos de la fórmula I, en que X e Y
significan juntamente oxígeno y R^1 significa hidrógeno y
 R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la fórmula
10 I, h) un compuesto de la fórmula I, en que X e Y significan
juntamente oxígeno y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados in-
dicados para la fórmula I en la reivindicación 1ª, se redu-
ce eventualmente para formar un compuesto de la fórmula I,
en la que X e Y son diferentes y significan hidrógeno o un
15 grupo hidroxilo y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indi-
cados para la fórmula I en la reivindicación 1ª, i) un com-
puesto de la fórmula I, en que X, Y, R^2 y R^3 tienen los
significados indicados para la fórmula I en la reivindica-
ción 1ª, y R^1 significa hidrógeno, se esterifica eventual-
20 mente para formar un compuesto de la fórmula I, en que X,
Y, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la
fórmula I en la reivindicación 1ª, pero no significando R^1
hidrógeno, j) y eventualmente un compuesto de la fórmula I,
en que R^2 , R^3 , X e Y tienen los significados indicados pa-
25 ra la fórmula I en la reivindicación 1ª y R^1 significa hi-

1 drógeno, se transforma en una sal metálica o amínica, fisiológicamente compatible.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaglandinas que contienen flúor.

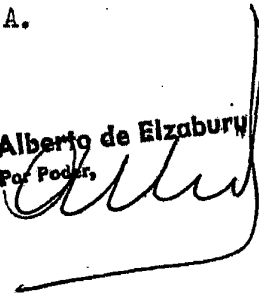
5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CUARENTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11.OCT.1978

P.A.

Alberto de Elzabury
Por Poder,



10

15

20

25

041078

VAL

