

415611



26 SEP 1974

415611

P.- 54.694

B 26.266

Case 5376 A

F.c. 5-17.75

Int. Cl.: C07C11A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York 17,
Nueva York, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA PROSTAGLANDINA"

(Clase Internacional C07c)

415611

26 SET 1971

5 El presente invento se refiere a la preparación de ciertos análogos novedosos de las prostaglandinas naturales. En particular, se refiere a la preparación de novedosas carboxamidas de prostaglandinas N-subs-
tituidas. La substitución en estos compuestos novedosos incluye alcanofilo, cicloalcanofilo, arofilo y arofilo subs-
tituido, alquilsulfonilo o arilsulfonilo y arilsulfoni-
lo substituido.

10 Las prostaglandinas son ácidos grasos G-20 in-
saturados que manifiestan diversos efectos fisiológi-
cos. Por ejemplo, las prostaglandinas de las series E y
A son potentes vasodilatadores (Bergstrom y colaborado-
res, Acta Physiol. Scand. 64:332-33, 1965 y Bergstrom y
colaboradores, Life Sci. 6:449-455, 1967) y abatidores
15 de la presión arterial (vasodepresión) cuando se admi-
nistran por vía intravenosa (Weeks y King, Federation
Proc. 23:327, 1964; Bergstrom y colaboradores, 1965,
op.cit.; Carlson y colaboradores, Acta Med. Scand.
183:423-430, 1968; y Carlson y colaboradores, Acta
20 Physiol. Scand. 75:161-169, 1969). Otra acción bien cono-
cida fisiológica de la PGE₁ y de la PGE₂ es la de que
funcionan como broncodilatadores (Othbert, Brit. Med.
J. 4:723-726, 1969).

25 Otro papel fisiológico importante de las pros-
taglandinas naturales se refiere al ciclo reproductor.



26

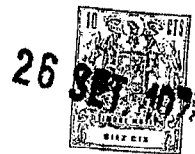
415611

Se sabe que la PGE_2 posee la capacidad de provocar el parto (Karim y colaboradores, J. Obstet Gynaec. Brit. Cwlth. 77:200-210, 1970), de inducir el aborto terapéutico (Bydeman y colaboradores, Contraception, 4, 293 (1971) y que es útil para controlar la fecundación (Karim, Contraception, 3, 173 (1971)). Se han obtenido patentes que amparan varias prostaglandinas de las series E y F como provocadoras del parto en mamíferos (patente belga 754,158 y patente alemana occidental 2.034,641) y a las PGF_1 , F_2 y F_3 para el control del ciclo reproductor (patente sudafricana 69/6089).

Otras acciones fisiológicas de la PGE_1 que se conocen residen en la inhibición de la secreción de los ácidos gástricos (Shaw y Ramwell, en: Worcester Symp. on Prostaglandins, Nueva York, Wiley, 1968, pp. 55-64) y de la acumulación de plaquetas (Emmons y colaboradores, Brit. Med. J. 2:468-472, 1967).

Se sabe ahora que dichos efectos fisiológicos se producen in vivo sólo por un breve lapso, después de administrar una prostaglandina. Un conjunto considerable de pruebas indica que la razón de esta rápida interrupción de la actividad consiste en que las prostaglandinas naturales son desactivadas metabólicamente, de un modo rápido y eficaz, por la beta-oxidación de la cadena lateral del ácido carboxílico y por la oxidación del grupo

415611



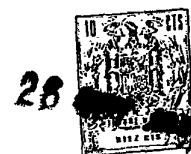
15alfa-hidroxilo (Anggard y colaboradores, Acta. Physiol. Scand., 81, 396 (1971) y las referencias citadas en ésta).

5 Naturalmente, se consideró conveniente crear análogos de las prostaglandinas que tuvieran actividades fisiológicas equivalentes a las de los compuestos naturales, pero en los cuales se incrementara la selectividad de la acción y la duración de la actividad. Era de esperarse que el aumento de la selectividad atenuara los
10 severos efectos colaterales, en particular, los efectos colaterales gastrointestinales frecuentemente observados después de la administración sistémica de las prostaglandinas naturales (véase Lancet, 536, 1971).

15 SUMARIO DEL INVENTO

Los novedosos compuestos preparados por el procedimiento del presente invento, o sea, las carboxamidas de prostaglandina N-sustituidas, en las cuales la mitad de ácido carboxílico es substituida con una carboxamida N-sustituida, y en las cuales el 15betahidrógeno
20 puede ser substituido por un grupo 15beta-alquilo inferior, si así conviene, satisfacen de manera singular los requisitos mencionados. Es decir, poseen perfiles de actividad sumamente selectivos en comparación con las prostaglandinas originales y, en muchos casos, muestran una
25

415611



5 duración más prolongada de acción. Un ejemplo primordial de la importancia terapéutica de estos análogos de prostaglandina consiste en la eficacia de la carboxamida de la N-acetil prostaglandina E₂ como broncodilatadora selectiva en aerosol.

10 El presente invento incluye a las 2-des-carboxi-2-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas y a sus epímeros C₁₅ que tienen, en la posición 15-, un substituyente hidroxilo, un átomo de hidrógeno o un alquilo substituyente que tiene de 5 a 11 átomos de carbono, y sus ésteres C₉, C₁₁ y C₁₅, en los cuales el grupo esterificador es formilo, un alcanofilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o benzoílo; dicho 2-substituyente tiene la fórmula:

15



20 en la cual: R es un alcanofilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono o un cicloalcanofilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; ariofilo o ariofilo substituido que tiene de 7 a 11 átomos de carbono, en la cual dicho substituyente es metilo, halógeno o metoxi; un alquilsulfonilo que
25 tiene de 1 a 7 átomos de carbono; heteroarilsulfonilo,

415611



arilsulfonilo o arilsulfonilo sustituido, en el cual dicho sustituyente es metilo, halógeno o metoxi.

5 Los compuestos que se prefieren son las 2-des
carboxi-2-sustituidas-w-pentano^rprostaglandinas de las
series E o F y sus epímeros C₁₅ que tienen, en la posi
ción 15-, un sustituyente hidroxilo, un átomo de hi-
drógeno o un alquilo sustituyente que tiene de 1 a 3
átomos de carbono y un alquilo sustituyente que tiene
de 5 a 11 átomos de carbono y sus ésteres C₉, C₁₁ y C₁₅
10 en los cuales el grupo esterificador es formilo, un al
canoílo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o benzoílo;
el 2-sustituyente tiene la fórmula:

15



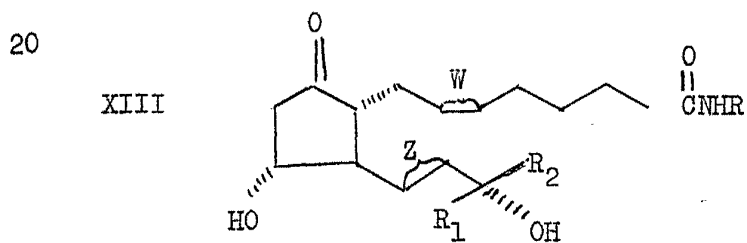
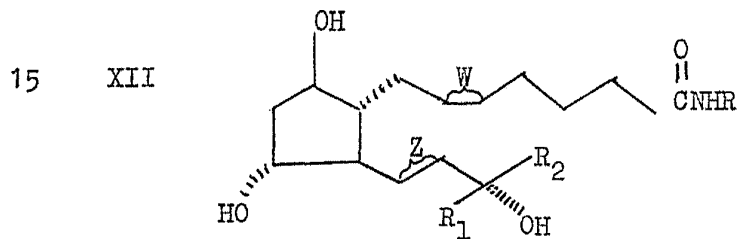
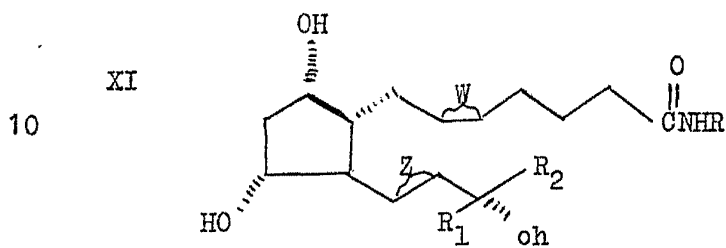
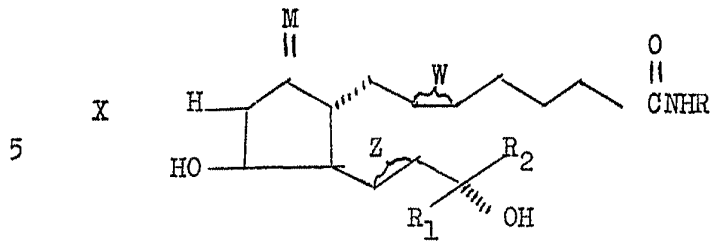
20 en la cual: R es un alcanoiló que tiene de 2 a 8 átomos
de carbono, un cicloalcanoiló que tiene de 4 a 8 átomos
de carbono; arioiló o arioiló sustituido que tiene de 7
a 11 átomos de carbono; en el cual dicho sustituyente
es metilo, halógeno o metoxi; alquilsulfonilo que tiene
25 de 1 a 7 átomos de carbono; heteroarilsulfonilo, arilsul
fonilo o arilsulfonilo sustituido, en el cual el subs
tituyente es metilo, halógeno o metoxi.

11.9.74

415611

26 SET 1974

Los compuestos que se prefieren en especial son los de las fórmulas:



25

11.9.74



26 SET. 1974

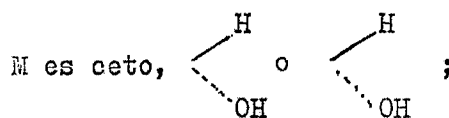
5 en la cual: R es un alcanofilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un cicloalcanofilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; ariofilo o ariofilo substituido que tiene de 7 a 11 átomos de carbono, en el cual el substituyente es metilo, halógeno o metoxi; un alquilsulfonilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; heteroaril sulfonilo, arilsulfonilo o arilsulfonilo substituido, en el cual el substituyente es metilo, halógeno o metoxi;

10 R_1 es hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 es un alquilo que tiene de 5 a 11 átomos de carbono;

15 W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis;

Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans;



20

y sus ésteres C_9 , C_{11} y C_{15} , en los cuales el grupo esterificador es formilo, un alcanofilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o benzofilo.

25 Las prostaglandinas novedosas que se prefieren en especial incluyen a aquellas en las cuales:

415611



R es acetilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es n-penti
lo, W es una doble ligadura cis y Z es una doble liga-
dura trans;

5 R es propionilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es n-pen
tilo, W es una doble ligadura cis y Z es una doble li-
gadura trans;

R es ciclopropilcarbonilo, R_1 es hidrógeno,
 R_2 es n-pentilo, W es una doble ligadura cis y Z es una
doble ligadura trans;

10 R es pivaloilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es n-pen-
tilo, W es una doble ligadura cis y Z es una doble liga-
dura trans;

15 R es metanosulfonilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es
n-pentilo, W es una doble ligadura cis y Z es una doble
ligadura trans;

R es acetilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es 1,1-dime-
tilpent-1-il, W es una doble ligadura cis y Z es una do-
ble ligadura trans;

20 R es metanosulfonilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es
1,1-dimetil-pent-1-ilo, W es una doble ligadura cis y Z
es una doble ligadura trans;

R es metanosulfonilo, R_1 es metilo, R_2 es n-pen-
tilo, W es una doble ligadura cis y Z es una doble li-
gadura trans;

25 R es 2-tiofenosulfonilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es

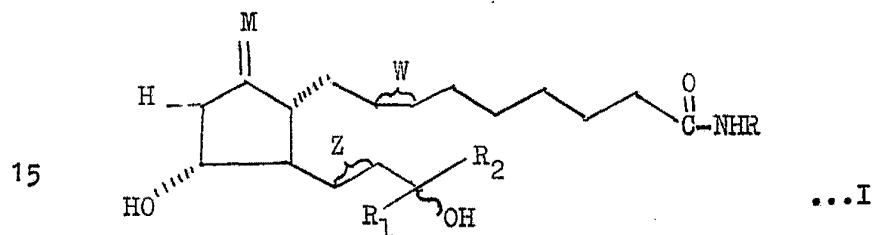
415611

26 SEP 1974

n-pentilo, W es una doble ligadura cis y Z es una doble ligadura trans.

Por razones de conveniencia, los novedosos
análogos de prostaglandina, del presente invento, se men
cionan como carboxamidas de prostaglandina o como car-
boxamidas PGA-, E-, F₂alfa-, etc., sin que importe lo
que sea el sustituyente "R", mientras esté de acuerdo
con la definición hecha previamente.

Un aspecto del invento reside en un procedi-
miento para preparar un compuesto de la estructura:



en la cual: R es un alcanofilo que tiene de 2 a 8 átomos
de carbono o un cicloalcanofilo que tiene de 4 a 8 átomos
de carbono; ariofilo o un ariofilo sustituido que tiene
de 7 a 11 átomos de carbono, en el cual el sustituyente
es metilo, halógeno o metoxi; alquilsulfonilo que tiene
de 1 a 7 átomos de carbono; heteroarilsulfonilo, arilsul
fonilo o arilsulfonilo en el cual el sustituyente es me
tilo, halógeno o metoxi;

415611

26 SET 1974

R₁ es hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

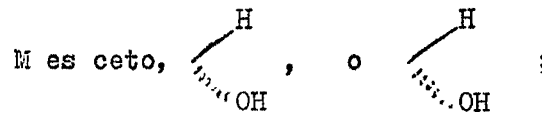
R₂ es un alquilo que tiene de 5 a 11 átomos de carbono;

5 R₃ y R₄ son hidrógeno o tetrahidropirranilo;

W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis;

Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans;

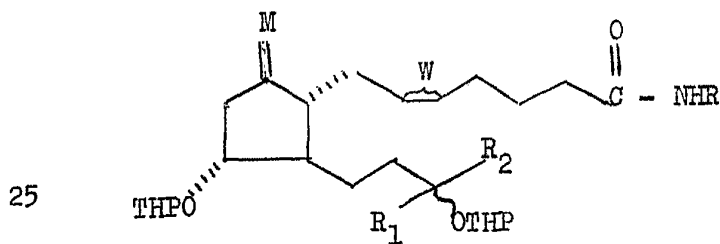
10



15

y sus ésteres C₉, C₁₁ y C₁₅, en los cuales el grupo éster es formilo, un alcanofilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, o benzoílo;

20 caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula



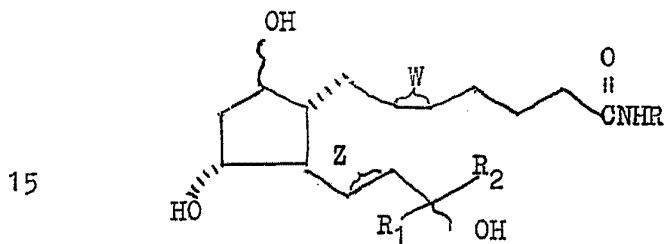
415611

26
1974

en donde THP es tetrahidropiraniolo, y en donde R, R₁, R₂, M, W y Z son tal como se han definido anteriormente; se trata con ácido acético acuoso;

5 y, cuando se requiera esterificar cualesquiera grupos hidroxilo de C₉, C₁₁ y C₁₅ por tratamiento del producto resultante con los agentes de acilación apropiados.

Más específicamente, otro aspecto del invento reside en un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la estructura:



,...II

en la cual: R es un alcanofilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono o un cicloalcanofilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; ariofilo o ariofilo sustituido que tiene de 7 a 11 átomos de carbono, en el cual el sustituyente es metilo; halógeno o metoxi; un alquilsulfonilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo o arilsulfonilo sustituido en el cual el sustituyente es metilo, halógeno o metoxi;

25

415611

26 SET. 1974



R_1 es hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 es un alquilo que tiene de 5 a 11 átomos de carbono;

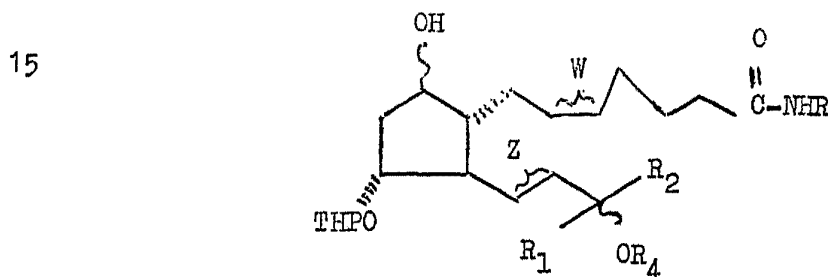
5 W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis;

Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans;

10 y sus ésteres C_9 , C_{11} y C_{15} en los cuales el grupo éster es formilo, un alcanofilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, o benzoílo;

caracterizado por:

a) el tratamiento de un compuesto de fórmula:



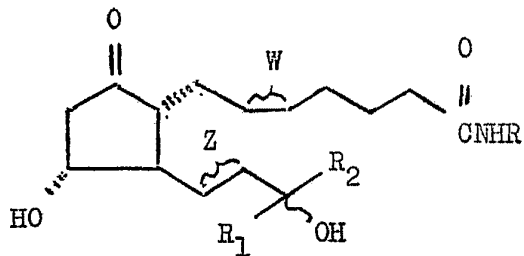
20 en la cual: R, R_1 y R_2 representan lo que se indica antes; W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cuando Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura cuando R_4 es THP, o W es una ligadura sencilla y W es una doble ligadura cuando R_4 es hidrógeno y THP es tetrahidropirani-
25 lo; con ácido acético acuoso;

415611

26 SET. 1974

Otro aspecto específico del invento estriba en un procedimiento para preparar un compuesto de la estructura:

5



...III

10

en la cual: R es un alcanofilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono o un cicloalcanofilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; ariofilo o un ariofilo sustituido que tiene de 7 a 11 átomos de carbono en el cual el sustituyente es metilo, halógeno o metoxi; un alquilsulfonilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo o aril sulfonilo sustituido en el cual el sustituyente es metilo, halógeno o metoxi;

20

R_1 es hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 es un alquilo que tiene de 5 a 11 átomos de carbono;

25

W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis;

11.9.74

- 14 -

415611

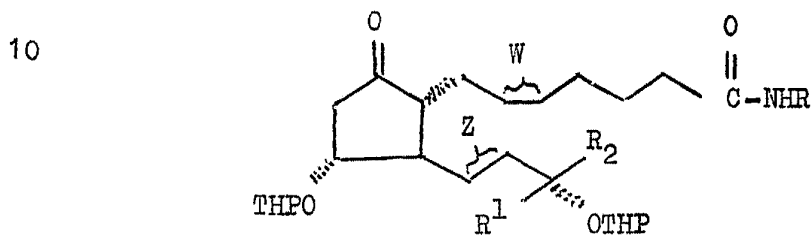


Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans;

5 y sus ésteres C₁₁ y C₁₅, en los cuales el grupo éster es formilo, un alcanóilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, o benzoílo;

caracterizado por:

hidrólisis de un compuesto de fórmula:



15 en la cual: R, R₁, R₂, W y Z representan lo que se indica antes y TH P es tetrahidropiraniolo; con ácido acético acuoso;

20 y, cuando se requiera, la esterificación de los grupos hidroxilo C₁₁ y C₁₅ por un tratamiento con agentes de acilación apropiados.

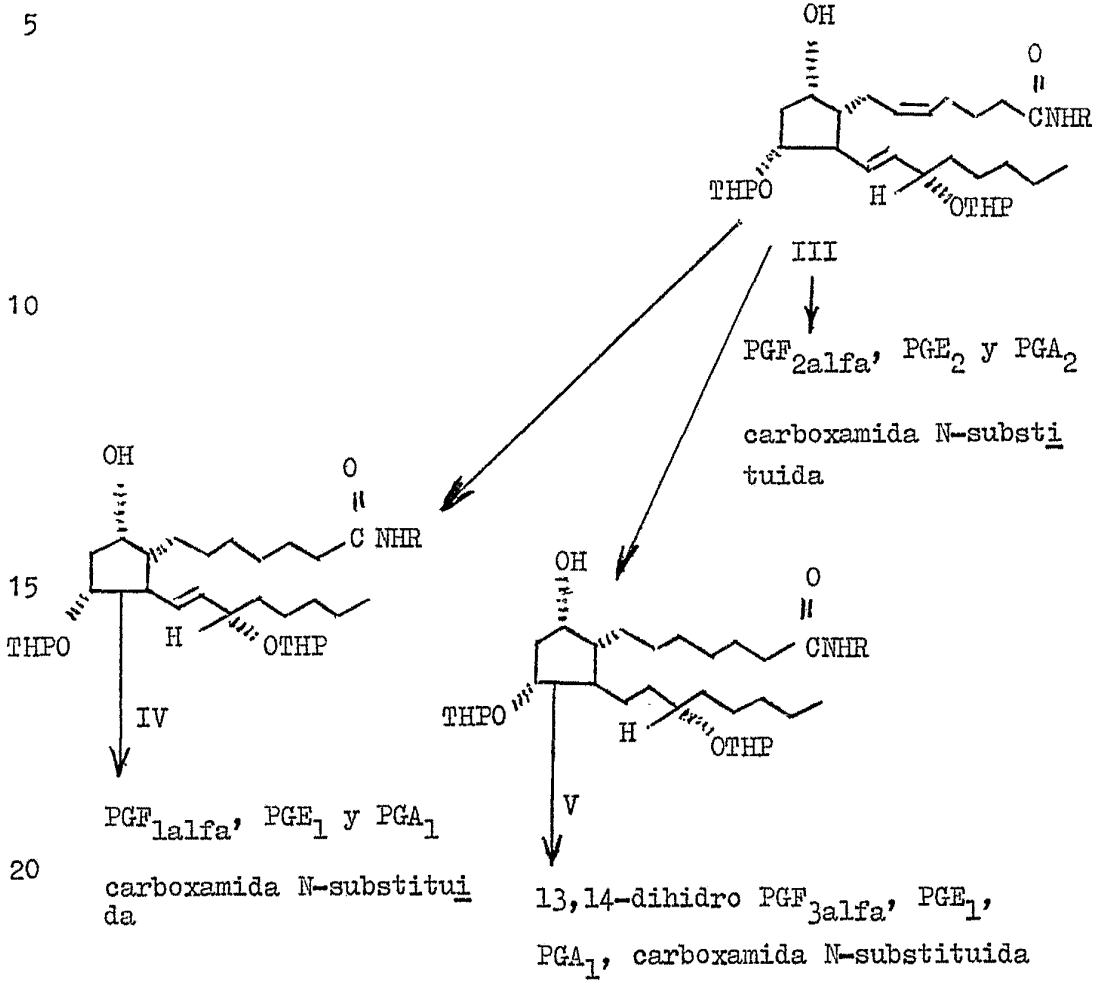
Debe entenderse que, tal como se emplea en la presente, el término "alquilo" incluye formas ramificadas así como radicales alquilo de cadena recta.

25

415611

26  1972

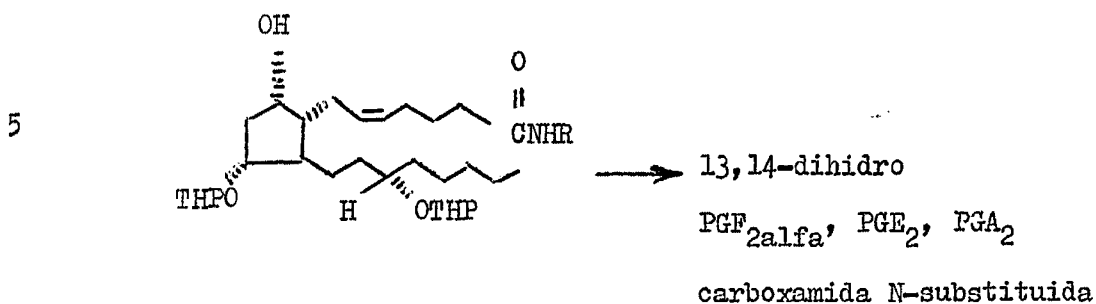
ESQUEMA DE REACCION A



415611



ESQUEMA DE REACCION B



VII

10

Como se muestra en el Esquema de Reacción A, de III a PGF₂alpha-carboxamida N-substituida implica la hidrólisis con ácido acético acuoso, concentración y pu
rificación mediante una cromatografía en columna.

15

De III a PGE₂-carboxamida N-substituida requiere un tratamiento con un reactivo Jones, para formar un segundo producto intermedio antes del tratamiento ácido y de la purificación que se mencionan antes.

20

La PGF₂beta-carboxamida N-substituida se obtiene tratando la PGE₂-carboxamida N-substituida con borohidruro de sodio, hidrólisis, concentración y purificación por cromatografía en columna.

25

De III a PGF₁alpha-carboxamida N-substituida requiere una reducción selectiva con paladio sobre carbón

415611



y metanol, para obtener el producto IV el cual puede hidrolizarse entonces con ácido acético acuoso y purificarse como se ha mencionado antes.

5 De III a PGE_1 -carboxamida N-substituida se sigue exactamente el mismo método que se ha reseñado antes.

10 De III a 13,14-dihidro $\text{PGF}_{1\alpha}$ -carboxamida N-substituida, requiere una reducción con paladio sobre carbón y metanol, para obtener el producto V el cual se hidroliza en seguida con ácido acético acuoso y se purifica como antes.

Para producir los otros derivados 13,14-dihidro se siguen los procedimientos aludidos.

15 Refiriéndonos ahora al Esquema de Reacción B, de VII a 13,14-dihidro $\text{PGF}_{2\alpha}$ -carboxamida N-substituida implica una hidrólisis con ácido acético acuoso, concentración y purificación por cromatografía en columna.

20 De VII a 13,14-dihidro PGE_2 -carboxamida N-substituida requiere un tratamiento con un reactivo Jones para formar un segundo intermedio antes del tratamiento ácido y de la purificación como antes.

Para obtener la 13,14-dihidro $\text{PGF}_{2\beta}$ -carboxamida se sigue la secuencia anterior para PGE_2 $\text{PGF}_{2\beta}$

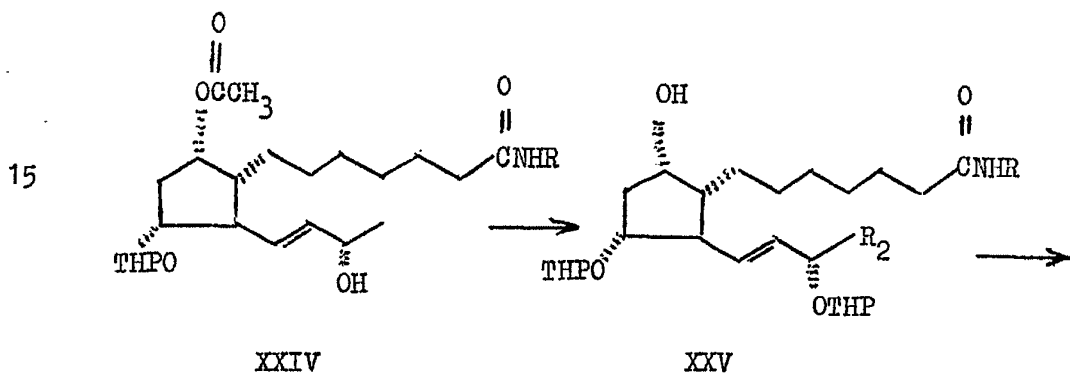
25 Los novedosos alcanosatos, formatos y benzoatos de las series E, F y A de carboxamidas de prostaglandina se preparan por la reacción de la prostaglandina apropiada con

415611



un cloruro ácido. Por ejemplo, cuando la acetilcarboxamida PGE_2 reacciona con cloruro de benzóilo, en presencia de una amina en un disolvente inerte para la reacción, produce la acetilcarboxamida de 11,15-dibenzóil- PGE_2 y, del mismo modo, la pivalóil-carboxamida $OGF_{2\alpha}$ cuando reacciona con cloruro de pivalóilo produce la pivalóil-carboxamida de 9,11,15-tripivalóil $PGF_{2\alpha}$. Una amina apropiada es la piridina y un disolvente adecuado es el cloruro de metileno.

10

ESQUEMA C

20

Carboxamidas N-sustituidas $PGF_{1\alpha}$, PGE_1 y PGA_1 .

Las carboxamidas N-sustituidas de prostaglandina antes mencionadas, de la serie "ona" pueden prepararse por la vía sintética que se reseña en el Esquema C.

De XXIV a XXV implica un tratamiento con dihidropirano con un catalizador ácido, seguido de una hidrólisis

25

415611

26 SEP 1974

sis moderada con una base acuosa.

De XXV a las carboxamidas N-substituidas $\text{PGF}_{1\alpha}$, y PGE_1 se sigue exactamente el mismo método reseñado para las series $\text{PGF}_{2\alpha}$ y PGE_2 .

5 En numerosas pruebas practicadas in vivo y también in vitro hemos demostrado que los análogos de carboxamida N-substituida de prostaglandina poseen las mismas actividades fisiológicas que muestran las prostaglandinas naturales. Estas pruebas incluyen, entre otras, un experimento en cuanto al efecto producido en el músculo liso
10 aislado del útero de cobayos, del colon de roedores, del íleo de cobayos y del útero de la rata, la inhibición del espasmo bronquial provocado por histamina en el cobayo, sobre los efectos en la presión arterial de los perros y
15 la prevención de la fecundación en hamsters (una especie de ratas).

Las reacciones fisiológicas observadas en estas pruebas son útiles para predecir la utilidad potencia de la sustancia experimental en el tratamiento de varios es-
20 tados naturales y patológicos. La utilidad potencial se amplifica cuando la sustancia experimental muestra un perfil de actividad selectiva en comparación con las prostaglandinas naturales E_2 y $\text{F}_{2\alpha}$ (véase la Tabla I).

Por ejemplo, la carboxamida 13,14-dihidroprosta-
25 glandin E_1 de N-acetilo muestra efectos hipotensores

415611



26 SET. 1974

equipotentes en perros con una duración de acción más prolongada que la de la PGE₂. Además, los efectos espasmogénicos en diversos preparados de músculo liso fueron considerablemente inferiores tratándose de la carboxamida 13,14-dihidroprostaglandin E₁ de N-acetilo que los producidos por la PGE₂. Así pues, la carboxamida 13,14-dihidroprostaglandin E₁ de N-acetilo manifiesta un potencial superior a la PGE₂ como agentes hipotensores selectivos.

10

TABLA I

	Compuesto Experimentado	R	Dosis de Umbral para el Efecto Espasmogénico en el Músculo Liso Aislado ng/ml.			
			Utero de la rata	Utero del cobayo	Ileo del cobayo	Colon del gerbil
15	Prostaglandina					
	1. PGE ₂	-	10-30	0.1-1.0	10-30	1030
	2. PGF ₂ alfa	-	10-30	1-10	10-30	25-50
	3. PGF ₂	Acetilo	500-1000	3	100-500	>1000
20	4. 13,14-dihidro PGE ₁	Acetilo	1000	-	>1000	>1000
	5. PGF ₂ alfa	Acetilo	-	30-100	600-1000	-
	6. PGA ₂	Acetilo	-	-	-	-
	7. PGE ₂	Propionilo	1000	1	10	-
25	8. PGE ₂	Ciclopropil carbonilo	250-500	-	500	-

415611


 26 SET 1974

TABLA I (Cont.)

Compuesto Experimen tado	Prostaglan dina	R	Dosis de Umbral para el Efecto Espasmogénico en el Músculo Liso Aislado ng/ml.			
			Utero de la rata	Utero del cobayo	Ileo del cobayo	Colon del gerbil
9. PGF ₂ alfa	Ciclopropil carbonilo		1000	-	1000	-
10. PGE ₂	Pivalofilo		50-100	1-3	500	-
11. PGE ₂	Metanosul fonilo		10-30	3-6	30-60	30-60
12. PGF ₂ alfa	Metanosul fonilo		≥1000	1000	≥1000	≥1000
13. PGE ₂	p-tolueno- sulfonilo		100-500	-	≥1000	-
14. PGF ₂ alfa	p-tolueno- sulfonilo		100	-	≥1000	-
15. PGE ₂	bencenosul fonilo		100-300	-	100	-
16. PGF ₂ alfa	bencenosul fonilo		100	-	100	-
17. PGE ₀	metanosul- fonilo		-	100-300	30-100	-
18. 15-metil PGE ₂	metanosul- fonilo		100-300	0.3-1	30	-
19. PGE ₂	2-Tiofeno- sulfonilo		-	600-1000	60-100	-
20. PGF ₂ alfa	2-Tiofeno- sulfonilo		-	600-1000	600-1000	-
21. PGF ₂	Metanosul- fonilo		1000	3-10	1000	-
22. 16,16-di metil PGE ₂	Metanosulfo nilo		30	0.3	-	-
23. 16,16-di metil PGE ₂	Acetilo		300-1000	0.3	-	-

415611

26 OCT 1974



<u>Compuesto Experimentado*</u> <u>Prostaglandina</u>	<u>Broncoes</u> <u>pasmo</u> <u>provoca-</u> <u>do por</u> <u>histami-</u> <u>na en co</u> <u>bayos, %</u> <u>de pro-</u> <u>tección</u> <u>por 100</u> <u>g/ml.</u> <u>Dosis en</u> <u>aerosol.</u>	<u>Dosis de Umbral</u> <u>para el Efecto</u> <u>en la presión</u> <u>arterial de pe-</u> <u>rros anestesia-</u> <u>dos- g/kg i.v.</u> { - } - depresor { + } - presor	<u>Potencia</u> <u>relativa</u> <u>(PGE₂ =</u> <u>100) pa</u> <u>ra provo</u> <u>car dia-</u> <u>rrea en</u> <u>ratones</u> <u>ED₅₀</u> <u>para PGE₂</u> <u>= 0.5 mg</u> <u>kg i.v.</u>
1.	75-85	0,16 (-)	100
2.	-	1,2,4 (+) 10 (-)	10
3.	65-75	0.16 (-)	150
4.	30-35	0.08 (-)	-
5.	-	-	80
6.	-	0.1 (-)	
7.	74	-	
8.	59	10 (+)	
9.	-	10 (+)	
10.	0	No hay respues- ta a dosis de ≤ 20	
11.	0	10 (-)	10-20
12.	-	No hay respuesta a dosis de ≤ 20	33
13.	19	No hay respuesta a dosis de ≤ 20	
14.	-	No hay respuesta a dosis de ≤ 20	
15.	0	No hay respuesta a dosis de ≤ 20	
16.	-	No hay respuesta a dosis de ≤ 10	
17.	0	-	-
18.	43	-	900
19.	0	-	-
20.	-	+	-
21.	0	No hay respuesta a dosis de ≤ 40	No hay res- puesta a 1 mg.
22.	28	-	2700
23.	24	-	1100

11.9.74

415611

26 SET. 1974



* Los números de los compuestos y de los substituyentes R corresponden a los que aparecen en la página 21.

La carboxamida prostaglandina E_2 de N-acetilo, la prostaglandina E_2 de N-propionilo y la carboxamida
5 prostaglandina E_2 de N-ciclopropilcarbonilo muestran una potencia semejante a la PGE_2 (70 y 59 vs. 80%) en la protección de los cobayos contra el espasmo bronquial provocado por histamina. Sin embargo, estos análogos de carboxamida muestran efectos espasmogénicos considerablemente
10 inferiores a los de la PGE_2 en varios preparados de músculo liso. Además, la carboxamida prostaglandina E_2 de N-acetilo y la carboxamida prostaglandina E_2 de N-ciclopropilcarbonilo son marcadamente menos potentes que la PGE_2 para bajar la presión arterial en cobayos y perros,
15 respectivamente. En consecuencia, los compuestos son broncodilatadores más selectivos que las prostaglandinas naturales y producen efectos colaterales menos inconvenientes.

La carboxamida prostaglandina E_2 de N-trimetilacetilo, la carboxamida prostaglandina E_2 de N-metanosulfonilo y la carboxamida prostaglandina $F_{2\alpha}$ de N-p-toluenosulfonilo muestran efectos espasmogénicos en el útero de ratas estrogenizadas de potencia comparable a los
20 de la PGE_2 . En comparación, estos análogos de carboxamida son considerablemente menos potentes que la PGE_2 en otros
25

415611



26 SET. 1974

preparados de músculo liso, en cuanto a sus efectos en la presión arterial de los perros, y por lo que se refiere a la protección contra el espasmo bronquial provocada por histamina en los cobayos. Los perfiles biológicos desplegados por la carboxamida prostaglandina E₂ de N-trimetilacetilo, la carboxamida prostaglandina E₂ de N-metanosulfonilo y la carboxamida prostaglandina F₂alfa de N-p-toluenosulfonilo indican un potencial superior al de la PGE₂ para inducir el parto, para provocar el aborto y para controlar la fecundación, ya que se espera que produzcan una menor incidencia de efectos colaterales inconvenientes que la PGE₂. Se demostró in vivo la actividad contra la fecundación de una magnitud comparable a la PGE₂ y la PGF₂alfa, en las ratas, tanto con la carboxamida prostaglandina de N-metanosulfonilo como con la carboxamida prostaglandina F₂alfa de N-metanosulfonilo. El hecho de que este último compuesto mostrara una actividad insignificante como estimulante del útero, a la dosis experimentadas (Tabla I) sugiere que sus efectos contra la fecundación se deben a un mecanismo luteolítico de acción que no implica el estímulo del músculo liso.

Los novedosos compuestos preparados por el procedimiento del presente invento pueden usarse en una variedad de preparaciones farmacéuticas que contienen el

415611



compuesto o una sal de éste, y pueden administrarse en una variedad de vías, v.gr.: intravenosa, oral y tópica que incluyen el aerosol, la intravaginal y la intranasal, entre otras.

5 Las prostaglandinas naturales son agentes bien conocidos para inducir el aborto, y las carboxamidas prostaglandinas N-substituidas de las series E y F comparten esta aplicación. Para dicho tratamiento, una suspensión acuosa de una carboxamida PGE substituida o de una
10 carboxamida PGF N-substituida se administra a un nivel de 0.2-5.0 mg/dosis en cuanto a la carboxamida PGE N-substituida o de 30-50 mg/dosis para la carboxamida PGF N-substituida, empleándose en cualquiera de estos casos de 1 a 7 dosis orales por día.

15 Si conviene un tratamiento intravaginal para provocar el aborto, un agente adecuado es una solución etanólica estéril de cualquiera de estas dos carboxamidas prostaglandinas N-substituidas, o tabletas de lactosa de los mismos dos agentes. En dichos tratamientos,
20 las dosis adecuadas son las de 15-200 mg/dosis de carboxamidas PGE N-substituidas, o de 35-500 mg/dosis de carboxamidas PGF N-substituidas, empleándose 1 ó 2 dosis.

25 En los casos en que sea necesario practicar un aborto a medio plazo, un agente efectivo es una solu-

415611



26 SET 1974

5 ción en etanol y dextrosa de la carboxamida PGE_2 N-
-substituida, que se administra como infusión intrá-
venosa. Una dosis apropiada es la de 5-500 $\mu g/min$, ad-
ministrada en un lapso de 1 a 48 horas. Alternativa-
mente, para un aborto a medio término, un agente efec-
tivo es una solución en etanol y dextrosa de la carbo-
xamida $PGF_{2\alpha}$ N-substituida, administrada como in-
yección intraamniótica. Una dosis apropiada es la de
1-50 mg/inyección, empleándose de 1 a 12 dosis con un
10 intervalo entre ellas de 3 a 24 horas. Para una admi-
nistración intrauterina, extraamniótica, se inyectan
dosis de 0.1 a 5 mg de carboxamida PGE_2 N-substituida
hasta 12 veces en un lapso de 24 horas.

15 Otra aplicación de las carboxamidas de pros-
taglandina N-substituida se refiere a la inducción del
parto. A este fin, se emplea una solución en etanol y
suero salino del análogo PGE_2 como infusión intraveno-
sa, en la cantidad de 3-100 $\mu g/kg/min$, de 1 a 24 horas.

20 Otro uso de las carboxamidas de prostaglandi-
na N-substituida se refiere al control de la fecundidad.
A este propósito, se emplea una tableta de lactosa im-
pregnada con una solución estéril al 95% de PGE_2 o de
 $PGF_{2\alpha}$, en administración intravaginal, en la canti-
dad de 5-500 mg/dosis, empleándose 1 ó 2 dosis de 2 a 7
25 días después de que ha pasado el día en que se espera
la menstruación.

415611



26 SET 1974

Otro uso conocido de las prostaglandinas naturales consiste en que regulan el ritmo del corazón. Las carboxamidas de prostaglandina, en particular las de la serie E, comparten esta propiedad.

5 Quizás la aplicación más importante de las carboxamidas de prostaglandina N-substituida, basándose en los usos conocidos de las prostaglandinas naturales, consiste en producir la broncodilatación o en aumentar la patencia nasal. A este respecto, una forma apropiada de dosificación es una solución etanólica
10 acuosa de la carboxamida PGE₂ de N-acetilo que se emplea como un aerosol que utiliza hidrocarburos fluorados como impulsores, en la cantidad de 10 a 500 µg/dosis.

15 Los alcanatoos, formatos y benzoatos 9, 11 y 15 de las carboxamidas PGE, y F tienen la misma utilidad que los compuestos no esterificados. Con frecuencia demuestran una reducción adicional en los efectos colaterales inconvenientes.

20 Las carboxamidas PGE, y F substituidas con 15-alquilo inferior tienen la misma utilidad que las prostaglandinas no substituidas, pero son de menor duración de acción.

25 Las carboxamidas PGF_{beta} tienen las mismas utilidades que las carboxamidas PGF_{alfa}; además de tener aplicaciones como broncodilatadores.

415611



5 Las novedosas prostaglandinas que tienen un beta-OH en la posición 15 son generalmente menos potentes, aunque a menudo más selectivas que los epímeros alfa-hidroxilo correspondientes. De modo adicional, las prostaglandinas que tienen un beta-hidroxilo en el carbono 15 son valiosos intermedios para obtener prostaglandinas que tienen un alfa-hidroxilo en el carbono 15, mediante un procedimiento de reciclaje que implica una oxidación y una reducción en el carbono 15.

10 Para preparar cualquiera de las formas de dosificación aludidas, o cualquiera de las numerosas otras formas posibles, pueden emplearse varios diluyentes, excipientes o vehículos inertes para la reacción. Dichas sustancias incluyen, por ejemplo, agua, etanol, gelatinas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, glicoles de polialquileno, jalea de petróleo, colesterol y otros vehículos conocidos para medicamentos. Si se estima conveniente, estas composiciones farmacéuticas pueden contener sustancias auxiliares como por ejemplo agentes de preservación, agentes humectantes, agentes estabilizantes u otros agentes terapéuticos como los antibióticos.

25 Los ejemplos siguientes son meramente ilustrativos y en forma alguna limitan el alcance de las reivindicaciones anexas. Todas las temperaturas se indican

415611



en grados centígrados, y no se han corregido los puntos de fusión y de ebullición.

EJEMPLO I (MATERIAL DE PARTIDA)

5 A una solución de 5.82 g (12.0 milimoles) del bromuro de \lceil 4-(Acetil-aminocarbonil)butil \rceil trifenilfosfonio en 6.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco se incorporan, a gotas, 9.8 ml (23.5 milimoles) de una solución 2.4 M de metilsulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorporan, a gotas, una solución de 1.32 g (3.00 mcles) del gama-hemiacetal de 2- \lceil 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetra-hidropirán-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetra-hidropirán-2-iloxi)--trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il \rceil -acetaldehído, en 3.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, en un lapso de media hora. Después de agitarse durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se vierte en agua helada. La solución acuosa se cubre con éter y la mezcla vigorosamente agitada se acidifica a un pH de 3 por la incorporación de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La capa acuosa acidificada se extrae con éter (2x). Los extractos etéricos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para deparar un semisólido que pesa 4.0 g. Este semisólido se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker

10

15

20

25

415611



"Analyzed", de malla 60-200), utilizando cloroformo y luego acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar impurezas de alto R_f , se colectan 1.15 g (rendimiento del 67.8%) de la N-acetil-9alfa-hidroxi-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-
5 -prostadienamida, en forma de un aceite viscoso e incoloro.

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) del producto muestra una fuerte absorción a 5.80μ (carbonilos). El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra un múltiplo en 5.27-5.68 delta para los protones oelfínicos, una banda sencilla amplia en 4.60-4.80 delta para OH y NH , múltiplos en 3.25-4.30 delta para $-\text{CHO}$ y $-\text{CH}_2\text{O}-$, una banda sencilla en 2.37
10 delta para el $-\text{COCH}_3$ y múltiplos en 0.68-2.37 delta para los protones restantes.
15

EJEMPLO II

Una solución de 108 mg (0.192 milimoles) del producto del Ejemplo I en 2 ml de una mezcla al 65:35 de ácido acético y agua se agita bajo nitrógeno, a 42° y durante 3 horas. En seguida, el disolvente se separa a presión reducida y el aceite resultante se purifica por una cromatografía en columna (Mallinckrodt CC-4) utilizando cloroformo, acetato de etilo y luego una mezcla
20
25

415611



(9:1) de cloruro de metileno y metanol como eluyentes. Después de eliminar las impurezas menos polares, se co-
lecta la N-acetil-9alfa,11alfa,15alfa-hidroxi-5-cis-13-
-trans-prostadienamida como un aceite viscoso e inco-
5 loro que pesa 42 mgs (rendimiento del 89%).

El espectro de resonancia magnética nuclear
(en $CDCl_3$) del producto muestra un múltiplo en 5.65-5.22
delta (4H) para los protones olefinicos, un múltiplo
en 4.31-3.80 delta (3H) para el CHO, un secillo amplio
10 en 3.20-2.73 delta (4H) para el OH y NH, un sencillo en
2.41 delta (3H) para el $COCH_3$, y múltiplos en 2.60-0.71
delta (23H) para los protones restantes.

EJEMPLO III (MATERIAL DE PARTIDA).

15 A una solución, enfriada a -10° bajo nitró-
geno, de 1.15 g (2.04 milimoles) de la N-acetil-9alfa-
-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-
-cis-5-trans-13-prostadienamida, que se prepara en el
Ejemplo II, en 30 ml de acetona de calidad reactiva, se
20 incorporan a gotas 0.90 ml de un reactivo Jones. Des-
pués de 30 minutos la reacción se enfría por la incorpo-
ración de 0.90 ml de isopropanol. La mezcla se agita
en frío durante 10 minutos y luego se diluye con aceta-
to de etilo. La capa orgánica se lava con agua (2x) y
25 con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de mag-

415611



nesio anhidro y se concentra para dar lugar a la N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida cruda y oleosa que pesa 1.12 g (rendimiento del 97.5%).

5 El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) del producto muestra una fuerte absorción a 5.67 μ (carbonilo de cetona) y a 5.95 μ (carbonilos de imida).

Una solución de 5.0 g (8.89 milimoles) del producto del Ejemplo I, 5.45 g (26.5 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida y 1.71 g (8.89 milimoles) de trifluoroacetato de piridinio en 75 ml de benceno se agita, bajo nitrógeno, a temperatura ambiente por 4.0 horas. En seguida, la solución se diluye con acetato de etilo (150 ml), de dicitclohexilurea que precipita se colecta por filtración, la solución se lava con agua (3x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para deparar la N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida cruda y oleosa que pesa 6.56 g (rendimiento del >100%).

10

15

20

EJEMPLO IV

Una solución de 1.12 g (0.20 milimoles) de la N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida del Ejemplo III,

25

415611



5 en 14,0 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 18 horas; en seguida, se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo que resulta se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Mallinckrodt GC-7),
10 utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eluir las impurezas menores polares, se colecta la N-acetil-9-oxollalfa, 15alfa-dihidroxi-cis-5-trans-13-prostadienamida, o sea, la carboxamida prostaglandina E₂ de N-acetilo, con un peso de 407 mg (rendimiento del 51.8%), que funde a 86-86.5° en acetato de etilo y hexano.

15 El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) del producto muestra fuertes absorciones a 5.78 μ (carbonilo de cetona) y a 5.92 μ (carbonilos de imida). El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) del producto muestra dos múltiplos en 5.26-5.72 delta para los protones olefínicos, en múltiplo en 3.85-4.28 delta para el -CHO, un sencillo en 2.35 delta para el -COCH₂, y múltiplos en 0.68-2.82 delta para los protones restantes.

EJEMPLO V

25 A una solución de 2.03 g (4.00 milimoles) del bromuro de [4-propionilaminocarbonilbutil]-fosfonio (secado al vacío durante la noche a 110°) en 5 ml de sulfó-

415611



xido de dimetilo se incorporan 8.97 ml (17.0 milimoles) de una solución 1.89 M de metilsulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A la solución roja de iluro resultante se incorpora a gotas una solución de 876 mgs (2.00 milimoles) del conocido gama-hemiacetal de 2- α -5 α -fa-hidroxi-3 α -fa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2 β -3 α -fa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-trans-octen-1-il/ciclopent-1 α -il/acetaldhido, en 2.0 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agita durante 2.5 horas bajo nitrógeno y luego se vierte en una mezcla agitada de agua helada y éter. La capa acuosa se acidifica (pH \sim 3) con ácido clorhídrico al 10%, y la capa acuosa acidificada se extrae con éter (2x). Los extractos etéricos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para dar lugar a un aceite crudo. El aceite se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice (Baker, malla de 60-200) utilizando benceno, cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas menos polares, se colecta la N-propionoil-4 α -fa-hidroxi-11 α -fa, 15 α -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13 β -prostadienamida incolora o oleosa que pesa 507 mgs. (rendimiento del 43.6%).

El espectro de la resonancia magnética nuclear (CDCl₃) del producto oleoso muestra un múltiplo a 5.66-5.27delta para los protones olefínicos, un sencillo amplio

415611



a 4.70 delta para el $-O-\underline{CH}-O-$, múltiplos a 4.26-3.22 delta para el $-\underline{CHO}$ y para el \underline{CH}_2O , un sencillo amplio a 9.10 para el \underline{NH} , un cuarteto centrado a 2.63 delta para el

5
$$\begin{array}{c} O \\ || \\ NHC\underline{CH}_2 \end{array}$$
, un triplete centrado a 1.20 delta para el \underline{CH}_3 y múltiplos a 2.83-0.67 delta para los protones restantes.

EJEMPLO VI

10 A una solución, enfriada a -15° , de 749 mgs (1.3 milimoles) del alcohol cromatografiado del Ejemplo IX, en 8.0 ml de acetona, se incorporan 0.56 ml de un reactivo Jones. La mezcla se agita en frío durante 15 minutos y luego se enfría incorporándole 0.56 ml de 2-propanol. La mezcla enfriada se diluye con acetato de etilo, se lava
15 con agua (2X) y con salmuera saturada (IX), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar lugar a un aceite crudo que se purifica por una cromatografía en columna (Baker "Analyzed", malla 60-200), utilizando cloroformo como eluyente. La concentración de las prime-
20 ras cuatro fracciones deparan el producto que es la N-propionoil-9-oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-
-cis-5-trans-13-prostadienamida, como un aceite incoloro que pesa 416 mg (rendimiento del 55.6%).

EJEMPLO VII

25 Una solución de 416 mg de la cetona cromatogra

415611

26



fiada del Ejemplo VI y 5.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua se agita en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La concentración de la mezcla produce un aceite que se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (Mallinckrodt CC-4), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas menos polares, se colecta la N-propionoil-9-oxo-lalfa,15alfa-dihidroxi-cis-5-trans-13-prostadienamida cristalina, o sea, la carboxamida de N-propionilprostaglandina E₂, con un peso de 76 mg, que funde a 49-51° en acetato de etilo y hexano.

El espectro a los rayos infrarrojos (CHCl₃) del producto muestra fuertes adsorciones a 1735 y 1695 cm⁻¹ para los grupos carbonilo, y una adsorción media a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) del producto muestra un múltiplo a 5.70-5.43 delta para la doble ligadura trans, un múltiplo a 5.43-5.10 delta para la doble ligadura cis, un múltiplo a 4.30-3.69 delta para el CHO, un sencill_o amplio a 3.42-2.80 delta para el OH y el NH, un cuarteto centrado a 2.60 delta para el COCH₂, un triplete centrado a 1.13 delta para el -CH₃, y múltiplos a 2.72-0.60 delta para los protones restantes.

EJEMPLO VIII

A una solución de 1.53 g (3.00 milimoles) del

415611



26 SET. 1974

bromuro de 4-(ciclopropanocarbonilaminocarbonil)butil
trifenil-fosfonio (secada al vacío durante la noche a
110°), en 40 ml de sulfóxido de dimetilo, se incorporan
3.38 ml (6.93 milimoles) de una solución 2.05 M de metil
5 sulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A la
solución roja de color resultante se incorpora a gotas
una solución de 438 mgs (1.00 milimol) del conocido gama-
hemiacetal de 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-beta-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-trans-octen
10 -1-il/7ciclopent-1alfa-il/7acetaldehido, en 2.0 ml de sul-
fóxido de dimetilo. La mezcla se agita durante la noche
bajo nitrógeno, y luego se vierte en una mezcla agitada
de agua helada y éter. La capa acuosa se acidifica (pH~3)
con ácido clorhídrico al 10% y la capa acuosa acidificada
15 se extrae con éter (2X). Los extractos etéricos combina-
dos se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concen-
tran para preparar un aceite crudo. El aceite se purifica
en una cromatografía de columna en gel de sílice (Baker,
malla 60-200), utilizando benceno al 10% en cloroformo
20 como eluyente. Después de eliminar las impurezas menos
polares, se colecta la N-ciclopropanocarbonil-4alfa-hiro-
xi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-
trans-13-prostadienamida incolora y oleosa, con un peso
de 289 mgs (rendimiento del 49.0%).

El espectro del producto oleoso a los rayos in-
25 frarrojos (en CHCl₃) muestra fuertes absorciones a 1670
y 1720 cm⁻¹, atribuibles a los grupos carbonilo y a

415611

26 SEP 1974

970 cm^{-1} atribuibles a la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) del producto oleoso muestra un múltiplo a 5.66-5.27 delta para los protones olefínicos, un sencillo amplio a 4.70 delta para el =O-CH-O-, múltiplos a 4.26-3.22 delta para el -CHO y el CH_2 -O, un sencillo amplio a 9.10 para el NH, y múltiplos a 2.83-0.63 delta para los protones restantes.

EJEMPLO IX

Una solución del alcohol cromatografiado del Ejemplo VIII (90 mgs) en 2.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita a 42° durante 4.5 horas bajo nitrógeno. La concentración de la mezcla de reacción produce un aceite que se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (SilicAR CC-4). Después de eluir las impurezas menos polares con una mezcla (2:1) de acetato de etilo y benceno, la elución con una mezcla (9:1) de cloruro de metileno y metanol da el semisólido incoloro que es la N-ciclopropano-carbonil-9alfa, 11alfa, 15alfa-trihidroxi-cis-5-trans-13-prostadienamida, con un peso de 39 mg (rendimiento del 60.7%), que funde a 99-102° (en éter).

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) del producto oleoso muestra absorciones fuertes a 1680 y a 1720 cm^{-1} atribuibles a los grupos carbonilo y a 970 cm^{-1}

415611



atribuibles a la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra un sencillo amplio a 9.36 delta para el NH , un múltiplo a 5.70-5.10 delta para los protones olefinicos, múltiplos a 4.27-3.00 delta para el $-\text{CHO}$, y múltiplos a 2.84-0.56 delta para los protones restantes.

EJEMPLO X (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución, enfriada a -15° , de 200 mgs del alcohol cromatografiado del Ejemplo VIII, en 3.0 ml de acetona, se incorporan 82 μl de un reactivo Jones. La mezcla se agita en frío durante 20 minutos y luego se enfría incorporándole 82 μl de 2-propanol. La mezcla enfriada se diluye con acetato de etilo, se lava con agua (2X) y con salmuera saturada (IX), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar lugar al producto, o sea, la N-ciclopropanocarbonil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamina, como un aceite incoloro que pesa 184 mg (rendimiento del 92.0%). El producto crudo se usa sin purificación.

EJEMPLO XI

Una solución de 184 mg de la cetona cruda del Ejemplo X y 4.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético

415611

26 SEP 1974

y agua se calienta, bajo nitrógeno, a 42° durante 4.5 horas. La concentración de la mezcla depara un aceite que se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (SilicAR CC-4). Después de eluir con una mezcla (2:1) de acetato de etilo y benceno para eliminar las impurezas menos polares, la elución con acetato de etilo da lugar al producto oleoso e incoloro que es la N-ciclopropanocarbonil-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi--cis-5-trans-13-prostadienamida, o sea, la carboxamida de N-ciclopropanocarbonil-prostaglandina E₂, con un peso de 83 mg (rendimiento del 63.5%).

El espectro a los rayos infrarrojos (CHCl₃) del producto oleoso muestra fuertes absorciones a 1730 cm⁻¹ para el carbonilo de cetona, a 1680 y 1730 cm⁻¹ para los carbonilos de imida y a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) del producto oleoso muestra un sencillo a 9.17 delta para el NH, un múltiplo a 5.70-5.49 delta para la trans olefina, un múltiplo a 5.49-5.17 delta para la cis olefina, un múltiplo a 4.30-3.77 delta para el CH-O, un sencillo a 3.50 delta y múltiplos a 3.04-0.63 delta para los protones restantes.

EJEMPLO XII (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución de 1.22 g (2.32 milimoles) del

415611



26

bromuro de 4-trimetil-acetilaminocarbonilbutil/trifosfonio, en 4.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 2.22 ml (4.54 milimoles) de una solución 2.05 M de metilsulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de color se incorpora a gotas una solución de 0.219 g (0.5 milimoles) del gamma-hemiacetal de 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-ilacetaldehído, en 1.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco. Después de agitar a temperatura ambiente, bajo nitrógeno y durante 20 horas, la reacción se vierte en agua helada. La solución acuosa se cubre con éter y se acidifica a un pH de 3 por la incorporación de ácido clorhídrico al 10%. La mezcla acuosa se extrae con éter (3X); los extractos etéricos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para producir un aceite viscoso. La purificación del producto crudo se efectúa mediante una cromatografía de columna en gel de sílice, utilizando cloroformo como eluyente. El semisólido resultante se tritura con éter y hexano para producir la N-trimetilacetil-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida oleosa que pesa 401 mg.

El espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) muestra un sexteto a 1.20 delta para el $C(CH_3)_3$,

415611



un sencillo amplio a 4.48-4.73 delta para el OCHO y un múltiplo a 51.15-5.60 delta para los protones olefinicos, como absorciones distintas.

5 EJEMPLO XIII (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución, enfriada a -20° bajo nitrógeno, de 0.401 g de la N-trimetilacetil-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida del Ejemplo XII, en 4.0 ml de acetona de
10 calidad reactiva, se incorporan 0.165 ml de un reactivo Jones. La mezcla se agita en frío por 20 minutos y, en seguida, se enfría incorporándole 0.165 ml de isopropanol. La mezcla se agita durante 5 minutos y luego se diluye con acetato de etilo; la solución diluida se lava
15 con agua (2X) y con salmuera saturada (1X), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar la N-trimetilacetil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida cruda y oleosa, con un peso de 352 mg, que se utiliza sin purificación.
20 ción.

EJEMPLO XIV

Una solución de 352 mg de la N-trimetilacetil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida cruda del Ejemplo XIII, en
25 4.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se

415611

26 SEP 1974

5 agita bajo nitrógeno durante 4.5 horas a $40 \pm 2^\circ$ y luego se concentra. El aceite resultante se somete a una cromatografía de columna en gel de sílice (SilicAR CC-4) utilizando benceno y acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de R_f elevado, se eluye el producto oleoso, o sea la carboxamida de N-trimetil-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-cis-5-trans-13-prostadienamida, que es la carboxamida de N-trimetilacetil-prostaglandina E_2 , con un peso de 45 mg.

10 El espectro a los rayos infrarrojos ($CHCl_3$) del producto muestra fuertes absorciones a 1680 y 1730 cm^{-1} , atribuibles a los grupos de carbonilo, y a 965 cm^{-1} , atribuibles a la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) muestra un sencillo a 1.22 delta para el $C(CH_3)_3$, un sencillo amplio a 3.31 delta para el OH , un múltiplo a 3.90-4.23 delta para el CHO , un múltiplo a 5.23-5.22 delta para la olefina cis, un múltiplo a 5.52-5.76 delta para la olefina trans, un sencillo amplio a 8.20 delta para el $N-H$, y múltiplos a 20 0.70-3.05 delta para los protones restantes. El espectro a los rayos ultravioleta (MeOH) después del tratamiento con una base (KOH) muestra la absorción PGB característica a 278 m μ .

EJEMPLO XV

25 A una solución del bromuro de ζ (4-metanosul-

415611



fonilaminocarbonil)butil/trifenilfosfonio del Ejemplo
XXX (10.4 g., 20.0 milimoles), en 12.0 ml de sulfóxido
de dimetilo seco, se incorporan a gotas 21.8 ml (39.0
milimoles) de una solución 1.8 M de metilsulfinilmetida
5 de sodio en sulfóxido de dimetilo seco. La solución roja
de iluro que resulta se agita bajo nitrógeno durante 5
minutos; en seguida, una solución de 2.9 g (5.0 milimo
les) del conocido gama-hemiacetal del 2-[5alfa-hidroxi-
-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-[3alfa-(tetrahi
10 dropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il/ciclopent-1alfa-il/
acetaldehido, en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se
incorpora a gotas en un lapso de 30 minutos. La solución
se agita durante la noche y después se vierte en una mez
cla de éter y agua helada. La solución vigorosamente agi
15 tada se acidifica a un pH de 3 con ácido clorhídrico acuo
so al 10%. La capa acuosa acidificada se extrae con éter
y los extractos etéricos combinados se secan en sulfato
de magnesio anhidro y se concentran para dar lugar a un
aceite amarillo crudo. El aceite se purifica por una cro
20 matografía de columna en gel de sílice (Mallinckrodt
CC-4) que utiliza mezclas de benceno y cloroformo como elu
yentes. Después de eliminar las impurezas menos polares,
se colecta la N-metanosulfonil-9alfa-hidroxi-11alfa,15al
fa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prosta
25 dienamida oleosa e incolora, con un peso de 2.59 g (ren
dimiento del 86.4%).

415611



El espectro de la resonancia magnética nuclear (CDCl₃) del producto muestra un múltiplo a 5.70-5.13 delta, atribuible a los protones olefínicos, un sencillo amplio a 4.80-4.52 delta, atribuible al OCHO, múltiplos a 4.30-3.00 delta, atribuibles al CHO y al CH₂O, un sencillo a 3.22 delta, atribuible al SO₂CH₃ y múltiplos a 2.75-0.68 delta para los protones restantes.

EJEMPLO XVI

Una solución de 3.16 g del éter bis-THP del Ejemplo XV y 32 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua se agita a temperatura ambiente, durante la noche y bajo nitrógeno. En seguida, la solución se concentra y el aceite resultante se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice (SilicAR CC-7) utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas menos polares, se colecta la carboxamida de N-metanosulfonil-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxí-cis-5-trans-13-prostadienamida cristalina, o sea, la carboxamida de N-metanosulfonilprostaglandina F₂alfa, con un peso de 1.14 g, la cual funde a 121-121.5° (en acetato de etilo y éter).

El espectro a los rayos infrarrojos (CHCl₃) muestra fuertes absorciones a 1720 cm⁻¹ para los grupos de carbonilo y a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans. El espectro de masa muestra picos por la pérdida de una,

415611

26 SET 1974



dos y tres moléculas de agua, y un pico por la pérdida de $H_2O + C_5H_{11}$.

EJEMPLO XVII (MATERIAL DE PARTIDA)

5 A una solución de 2.48 g del alcohol del Ejem-
plo XV, en 14 ml de acetona, enfriada a -15° bajo ni-
trógeno, se incorporan 1.70 ml de un reactivo Jones. La
mezcla se agita en frío durante 20 minutos, incorporando
le 1.70 ml de isopropanol. La mezcla se diluye con ace-
tato de etilo; la solución diluida se lava con agua (2X)
10 y con salmuera saturada (1X), se seca en sulfato de mag-
nesio anhidro y se concentra para producir la N-metano-
sulfonil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-ilo-
xi)-cis-5-trans-13-prostadienamida incolora y oleosa, con
15 un peso de 2.45 g (rendimiento de 98.6%), que se usa sin
purificación.

EJEMPLO XVIII

20 Una solución de 2.45 g del éter bis-THP del Ejem-
plo XVII, en 24 ml de una mezcla (65:35) de ácido acéti-
co y agua, se calienta a $40 \pm 2^\circ$ bajo nitrógeno durante 6
horas. En seguida, la mezcla se concentra y el producto
oleoso que resulta se purifica por una cromatografía de
columna en gel de sílice (SilicAR CC-4), utilizando mez-
25 clas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Des

415611

26 SET 1974

pués de eliminar las impurezas menos polares, se obtiene la carboxamida sólida de N-metanosulfonilprostaglandina E₂, con un peso de 865 mg (rendimiento de 49.2%), que funde a 118.5-119° (en acetona y hexano).

5 El espectro a los rayos infrarrojos (CHCl₃) del producto cristalino muestra absorciones a 1720 cm⁻¹ para el carbonilo de imida, a 1730 cm⁻¹ para el carbonilo de cetona y a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) del
10 producto cristalino muestra un múltiplo a 5.70-5.44 delta para la olefina trans, un múltiplo a 5.44-5.18 delta para la olefina cis, un múltiplo a 4.33-3.80 delta para el CH-OH, un sencillo a 3.23 delta para el SO₂CH₃ y múltiplos a 2.78-1.65 delta para los protones restantes.

15 Análisis: Calculado para C, 58.72; H, 8.21;
N, 3.26; S, 7.46
Encontrado : C, 59.01; H, 8.12;
N, 3.19; S, 7.54.

20 EJEMPLO XIX

A una solución del bromuro de [4-(metanosulfonilaminocarbonil)butil]fosfonio (2.68 g., 5,1 milimoles, que se ha secado durante la noche a 144°), en 5 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan a gotas 6,22
25 ml (9,7 milimoles) de una solución 1,56 M de metilsul-

26 SET. 1974

415611

finilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo seco. La solución roja de iluro que resulta se agita bajo nitrógeno por 15 minutos y luego se incorpora una solución de 770 mg (1,50 milimoles) de gamma-hemiacetal de 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il7acetaldehido, y gamma-hemiacetal de 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-metil-3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il7acetaldehido, en 2 ml de sulfóxido de dimetilo seco. La mezcla se agita luego en nitrógeno durante una noche y después se vierte en una mezcla de agua helada y éter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 10%, y luego se extrae con acetato de etilo (3X). Los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para dar lugar a un aceite amarillo crudo que se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Baker 'Analyzed', malla 60-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colectan los productos oleosos: N-metanosulfonil-9alfa-hidroxi-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15beta-metil-cis-5-trans-13-prostadienamida y N-metanosulfonil-9alfa-hidroxi-11alfa, 15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15alfa-metil-cis-5-trans-13-prostadienamida, con un peso de 300 mg.

11.9.74

415611



El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) del producto cromatografiado muestra un múltiplo a 5.60-5.09 delta para los protones olefínicos, un sencillo amplio a 4.74-4.44 delta para el OCHO, múltiplos a 4.21-3.92 delta para el CH₂O y CHO, un sencillo a 3.24 delta para el SO₂CH₃, dos sencillos a 1.30 y 1.11 delta para el C-CH₃ y múltiplos a 2.67-0.56 delta para los protones restantes.

10 EJEMPLO XX (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución, enfriada a -15°, de 0.600 g (0.98 milimoles) de los éteres bis-THP del Ejemplo XIX, en 11 ml de acetona, se incorporan 0.83 ml de un reactivo Jones. La mezcla se agita en nitrógeno, en frío, durante 20 minutos y luego se enfría incorporándole 0.83 ml de isopropanol. La mezcla se agita durante 5 minutos más y, en seguida, se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (2X) y con salmuera saturada (1X), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar lugar a la N-metanosulfonil-9-oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15beta-metil-cis-5--trans-13-prostadienamida y a la N-metanosulfonil-9-oxo-11alfa, 15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15alfa-metil--cis-5--trans-13-prostadienamida crudas y oleosas, con un peso de 523 mg (87.1%), que se utilizan sin purificación.

415611

26 SET 1974

EJEMPLO XXI

Una solución de 523 mg (0.855 milimoles) de los éteres bis-THP crudos del Ejemplo XX, en 5.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua se agita en nitrógeno, a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentra. El producto oleoso crudo se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Mallikrodt CC-7), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta la N-metanosulfonil-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15beta-metil-5-cis-13-trans-prostadienamida y la N-metanosulfonil-9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-15alfa-metil-5-cis-13-trans-prostadienamida oleosas e incoloras, con un peso de 159 mg (rendimiento de 42.0%).

El espectro de resonancia magnética nuclear del producto (en $CDCl_3$) muestra un múltiplo a 5.72-5.49 delta para la doble ligadura trans, un múltiplo a 5.49-5.12 delta para la doble ligadura cis, un múltiplo a 4.37-3.48 delta para el CHO, un sencillo a 3.26 delta para el SO_2CH_3 y múltiplos a 2.74-0.63 delta para los protones restantes.

El espectro de masa muestra un m/e a 443 para la molécula original, un m/e a 425 para $M-H_2O$ y un m/e a 407 para $m-2H_2O$.

415611

26 SET 1974

EJEMPLO XXII (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución de 835 mg (1.61 milimoles) de bromuro de \lceil (4-metanosulfonilamino)butil \rceil trifenilfosfonio en 2.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco se incorporan a gotas 1.42 ml (2.72 milimoles) de una solución

5 1.91 M de metilsulfonilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de hierro se incorpora a gotas una solución de 250 mg (0.54 milimoles) del producto hemiacetal del Ejemplo XLIX en 1.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, en un lapso de 5 minutos. Después

10 de agitarse durante 20 horas a temperatura ambiente la reacción se vierte en agua helada. La solución acuosa se cubre con acetato de etilo y la mezcla vigorosamente agitada se acidifica a un pH de 3 por la incorporación de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La capa acuosa

15 acidificada se extrae con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para preparar un aceite crudo, el cual se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analyzed", malla 60-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas menos polares, se colecta la conveniente N-metanosulfonil-9 α -hidroxi-11 α ,15 α -bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-16,16-dimetil-cis-5-trans-13-prostadienamida, como un aceite incoloro que pesa 249 mg (rendi-

20

25

415611



26 SET. 1974

miento de 75.5%).

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) del producto cromatografiado muestra un múltiplo a 5.70-5.13 delta para los protones de vinilo, un múltiplo a 4.80-4.46 delta para el OCHO, un sencillo a 3.24 delta para el SO₂CH₃, múltiplos a 4.26-3.05 delta para el CH₂O y CHO, un sencillo a 0.80 delta para los grupos gem dimetilo y múltiplos a 2.71-0.50 delta para los protones restantes.

EJEMPLO XXIII (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución enfriada a -20° en nitrógeno de 249 mg (0.403 milimoles) de la N-metanosulfonil-9-alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-cis-5-trans-13-prostadienamida, que se prepara en el Ejemplo XXII, en 5 ml de una acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.202 ml de un reactivo Jones. Después de 15 minutos, la reacción se enfría incorporándole 0.202 ml de isopropanol. La mezcla se agita en frío durante 5 minutos y luego se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (2x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para producir la conveniente N-metanosulfonil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-cis-5-trans-13-prostadienamida como un aceite que pesa

415611

26 SET. 1974



220 mg. (rendimiento de 88.4%), el cual se utiliza sin purificación.

EJEMPLO XXIV

5 Una solución de 220 mg (0.36 milimoles) de la N-metanosulfonil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-16,16-dimetil-cis-5-trans-13-prostadienamida
10 da del Ejemplo XXIII, en 5 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche; en seguida, se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Mallinckrodt CC-7), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta la N-metanosulfonilo-9-
15 -oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16,16-dimetil-cis-5-trans-13-prostadienamida como un aceite viscoso incoloro que pesa 73 mg (rendimiento de 44.5%).

20 El espectro a los rayos infrarrojos (CHCl_3) del producto cromatografiado muestra absorciones fuertes a 1735 cm^{-1} y a 1720 cm^{-1} para los grupos de carbonilo y a 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) del producto muestra un múltiplo a 5.78-5.50 delta la doble ligadura trans, un
25 múltiplo a 5.50-5.20 delta para la doble ligadura cis, múltiplos a 4.29-3.70 delta para el CHO , un sencillo a 3.27

415611

26 SET



delta para el SO_2CH_3 , un sencillo a 0.86 delta para los grupos gem dimetilo y múltiplos a 2.80-0.56 delta para los protones restantes.

5

EJEMPLO XXV

A una solución de 2.60 g (5.36 milimoles) de bromuro de 4-(acetilaminocarbonil)butil7trifenilfosfonio, en 20 ml de sulfóxido de dimetilo seco se incorporan a gotas 5.45 ml (10.22 milimoles) de una solución 1.38 M de metilsulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo.

10 A esta solución roja de iluro se incorpora a gotas una solución de 250 mg (0.54 milimoles) del gamma-hemiacetal de 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4,4-dimetil-trans-1-octen-1-il7ciclopent-1alfa-il7acetaldehido en 1.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco en un lapso de 5 minutos. Después de agitar por 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se vierte en agua helada. La solución acuosa se cubre con acetato de etilo y la mezcla vigorosamente agitada se acidifi

15 fica a un pH de 3 por la incorporación de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La capa acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para dar un producto crudo, el cual se purifica en cromatografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analyzed",

20

25

11.9.74

- 55 -

415611

26 SET. 1974

5 malla 60-200), utilizando mezclas de benceno y cloroformo como eluyentes. Después de separar las impurezas menos polares, se colecta la conveniente N-acetil-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-cis-5-trans-13-prostadienamida como un aceite viscoso incoloro que pesa 250 mg (rendimiento de 78.5%).

10 El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) del producto cromatografiado muestra un sencillo a 9.3 delta para el NH, un múltiplo a 5.65-5.22 delta para los protones olefínicos, un sencillo amplio a 4.65 delta para el OCHO , múltiplos a 4.20-3.20 delta para el CHO y CH_2O , un sencillo a 2.32 delta para el COCH_3 , un sencillo a 0.80 delta para los grupos gem dimetilo y múltiplos a 2.69-0.61 delta para los protones restantes.

15

EJEMPLO XXVI (MATERIAL DE PARTIDA)

20 A una solución, enfriada a -20° en nitrógeno, de 250 mg (0.424 milimoles) de la N-acetil-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-cis-5-trans-13-prostadienamida, preparada en el Ejemplo XXV, en 7 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.212 ml de un reactivo Jones. Después de 15 minutos la reacción se enfría incorporándole 0.212 ml de isopropanol. La mezcla se agita en frío durante 10 minutos y luego se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava

25

11.9.74

415611

26 SET 1974

5 con agua (2x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para deparar la conveniente N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahi
dripiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-cis-5-trans-13-prostadie
namida como un aceite viscoso incoloro que pesa 226 mg
(rendimiento de 90.4%). El producto crudo se usa sin puri-
ficación.

EJEMPLO XXVII

10 Una solución de 226 mg de la N-acetil-9-oxo-11al-
fa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-cis-
5-trans-13-prostadienamida del Ejemplo XXVI, en 5.0 ml de
una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita en
15 nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche y luego
se concentra por una evaporación giratoria. El aceite crudo
resultante se purifica por una cromatografía de columna en
gel de sílice (Mallinckrodt CC-7), utilizando mezclas de
cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de
20 eluir las impurezas menos polares, se colecta la convenien-
te N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16,16-dimetil-
cis-5-trans-13-prostadienamida como un aceite viscoso e
incoloro que pesa 57 mg.

25 El espectro del producto a los rayos infrarrojos
(CHCl₃) muestra absorciones fuertes a 1745 y 1710 cm⁻¹ pa-
ra los grupos de carbonilo y una adsorción media a 975 cm⁻¹
para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia

415611

26



magnética nuclear (CDCl_3) muestra un múltiplo a 5.75-5.48 delta para la doble ligadura trans, un múltiplo a 5.48-5.20 delta para la doble ligadura cis, un múltiplo a 4.16-3.68 delta para el CHO , un sencillo a 2.26 delta para el COCH_3 , un sencillo a 0.88 delta para los grupos gem dimetilo, y múltiplos a 2.62-0.60 delta para los protones restantes.

EJEMPLO XXVIII (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución de 2.42 g (5.00 milimoles) del bromuro de 4-(acetilaminocarbonil)butilgamma-hemiacetal de 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il/acetaldéhid y gamma-hemiacetal de 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-metil-3 beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il/acetaldéhid en 2.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, en un lapso de media hora. Después de agitar por 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se vierte en agua helada. La solución acuosa se cubre con acetato de etilo y la mezcla vigorosamente agitada se acidifica a un pH de 3 por la

415611

26 SEP 1974

incorporación de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La
capa acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para preparar un producto crudo, el cual se purifica por una cromatografía en columna, para dar lugar a la conveniente N-acetil-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15beta-metil-cis-5-trans-13-prostadienamida y la N-acetil-9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15alfa-metil-cis-5-trans-13-prostadienamida.

EJEMPLO XXIX (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución, enfriada a -20° en nitrógeno, de 139 mg (0.24 milimoles) de los productos epiméricos que se preparan en el Ejemplo XXVIII, en 4 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.080 ml (0.213 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 15 minutos, la reacción se enfría por la incorporación de 0.080 ml de isopropanol. La mezcla se agita en frío durante 10 minutos y luego se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (2x) y salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro, y se concentra para dar lugar a la mezcla epimérica cruda de N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15beta-metil-cis-5-trans-13-prostadienamida y N-acetil-9-oxo-11alfa,15beta-

415611

26 SET. 1974

bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15alfa-metil-cis-5-trans-13-prostadienamida, que se usa sin purificación ulterior.

EJEMPLO XXX

5 Una solución de 65 mg (0.11 milimoles) de la mezcla epimérica del Ejemplo XXIX, en 2.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche y, en seguida, se centra por evaporación giratoria. El aceite crudo
10 resultante se purifica por una cromatografía de columna en capa delgada o de líquido-líquido, para separar la N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15beta-metil-cis-5-trans-13-prostadienamida y la N-acetil-9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-15alfa-metil-cis-5-trans-13-prostadienamida.

15

EJEMPLO XXXI (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución del bromuro de 4-bencenosulfonil amino carbonilbutil/trifenilfosfonio (2.53 g., 4.36 milimoles) en 3.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan a gotas 5.05 ml (8.72 milimoles) de una solución 1.73 M de metilsulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo
20 seco. La solución roja de color resultante se agita en nitrógeno durante 5 minutos y, en seguida, se incorpora a gotas una solución de 0.476 g (1.09 milimoles) del conocido gamma-hemiacetal del d-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-il/ciclopent-1alfa-il/acetil-

25

415611



dehido, en 2,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco. La solución se agita durante 2.75 horas y luego se vierte en una mezcla de acetato de etilo y agua helada. La solución vigorosamente agitada se agita a un pH de ~3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La capa acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para dar un aceite crudo amarillo, el cual se purifica en cromatografía de columna en gel de sílice, utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas menos polares, se colecta la conveniente N-bencenosulfonil-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida, como un aceite incoloro que pesa 294 ml (rendimiento de 40.8%).

EJEMPLO XXXII

Una solución de 104 mg del éter bis-THP del Ejemplo XXXI, y 5.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua se calienta a $40 \pm 2^\circ$ durante 2.5 horas en nitrógeno. En seguida, la solución se concentra y el aceite resultante se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice (SilicAR CC-4). Después de eliminar las impurezas de R_f elevado con cloroformo, la elución con metanol al 10% en cloruro de metileno produce la convenient-

415611



te N-bencenosulfonil-9alfa,11alfa,15alfa-trihidrox-i-cis-
-5-trans-1 3-prostadienamida en forma de una espuma blan
ca que pesa 30 mg (rendimiento de 38.0%).

5 El espectro de resonancia magnética nuclear
(CDCl_3) del producto cromatografiado muestra múltiples
a 8.10-7.88 delta y a 7.60-7.36 delta para los protones
aromáticos, múltiples a 5.60-5.37 delta y a 5.37-5.08
delta para los protones de vinilo, múltiples a 4.24-3.73
delta para el CHO, y múltiples a 2.52-0.69 delta para los
10 protones remanentes. El espectro a los rayos infrarrojos
(CHCl_3) del producto muestra absorciones fuertes a 1720
 cm^{-1} para el grupo carbonilo y a 965 cm^{-1} para la doble
ligadura trans.

15 EJEMPLO XXXIII (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución de 187 mg (0.283 milimoles) del
alcohol del Ejemplo XXXI, en 3 ml de acetona enfriada a
-15° en nitrógeno, se incorporan 0.10 ml de un reactivo
20 Jones. La mezcla se agita en frío durante 15 minutos y
luego se enfría incorporándole 0.10 ml de isopropanol.
La mezcla se diluye con acetato de etilo; la solución
diluida se lava con agua (2X) y con salmuera saturada
(1X), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concen-
25 tra para deparar la N-bencenosulfonil-9-oxo-11alfa,15alfa-

415611

26 SET 1974

bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadie-
namida oleosa e incolora, con un peso de 175 mg (rendi-
miento de 93.5%), que se usa sin purificación.

5 EJEMPLO XXXIV

Una solución de 175 mg (0.266 milimoles) del
éter bis-THP del Ejemplo XXXIII, en 3 ml de una mezcla
(65:35) de ácido acético y agua, se calienta a $40 \pm 2^\circ$
en nitrógeno durante 6 horas. En seguida, la mezcla se
10 concentra y el producto oleoso resultante se purifica
por cromatografía de columna en gel de sílice (Mallinckrodt
CC-4). Después de eliminar las impurezas de R_f elevado con
cloroformo, la elución con una mezcla (1:1) de cloroformo
y acetato de etilo da lugar a la conveniente N-bencenosul-
15 fonil-9-oxo-11alfa-15alfa-dihidroxi-cis-5-trans-13-prosta-
dienamida como una espuma que pesa 3.5 mg (rendimiento de
26.8%).

El espectro a los rayos infrarrojos (CHCl_3) del
producto cromatografiado muestra absorciones fuertes a
20 1735 y a 1720 cm^{-1} para los grupos de carbonilo, y una
absorción media a 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans.
El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) del
producto muestra múltiplos a 8.10-7.88 delta y 7.67-7.40
delta para los protones aromáticos, en múltiplo a 5.72-
25 5.50 delta para la doble ligadura trans y a 5.39-5.10

415611

SET. 1974
20 SET. 1974

delta para doble ligadura cis, un múltiplo a 4.27-3.888 delta para el CHO, y múltiplos a 2.68-0.68 delta para los protones restantes.

5 EJEMPLO XXXV (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución del bromuro de 4-(p-toluensul
fonilaminocarbonil)butil7-trifenilfosfonio (2.68 g., 4.50
milimoles, que se seca durante la noche a 144°) en 2.0 ml
de sulfóxido de dimetil seco, se incorporan a gotas 4.65
10 ml (9.00 milimoles) de una solución 1.94 M de metilsul
finilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo seco. La
solución roja de iluro resultante se agita en nitrógeno
durante 15 minutos y luego se incorpora una solución de
15 653 mg (1.50 milimoles) del conocido gamma-hemiacetal del
2-5 alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-
3 alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il7-
ciclopent-1alfa-il7acetaldehido, en 20 ml de sulfóxido de
dimetilo seco. La mezcla se agita en nitrógeno durante
5 horas y luego se vierte en una mezcla de agua helada y
20 éter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico
acuoso al 10% y, en seguida, se extrae con éter (3X). Los
extractos etéricos combinados se secan en sulfato de magne
sio anhidro y se concentran para deparar un aceite amari
llo crudo que se purifica por una cromatografía en columna
25 de gel de sílice. Después de eliminar los materiales me-

26 SET. 1974



415611

nos polares con mezclas de cloroformo y benceno, la elu-
ción con acetato de etilo produce la N-p-toluenosulfonil-
-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(etrahidropiran-2-iloxi)-
-cis-5-trans- 13-prostadienamida, que pesa 383 mg y que es
5 oleosa e incolora (37.9% de rendimiento).

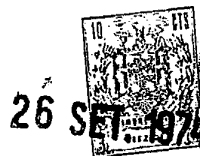
El espectro de resonancia magnética nuclear
(CDCl₃) del producto oleoso muestra dos dobletes a 7.89
y 7.23 delta (J = 8 cps) para los protones aromáticos, un
múltiplo a 5.64-5.00 delta para los protones olefínicos,
10 un sencillo amplio a 4.63 delta para el O-CH-O, múltiplos
a 4.28-3.20 delta para el -CHO- y -CH₂O, un sencillo a
2.42 delta para el -CH₃ y múltiplos a 2.68-0.48 delta pa-
ra los protones restantes. El espectro a los rayos infra-
rojos (CHCl₃) muestra absorciones fuertes a 1710 cm⁻¹
15 atribuibles a la absorción del carbonilo y a 970 cm⁻¹
atribuible a la doble ligadura trans.

EJEMPLO XXXVI

Una solución de 222 mg (0.329 milimoles) del
20 éter bis-THP del Ejemplo XXXV, en 2 ml de una mezcla
(65:35) de ácido acético y agua, se calienta a 40 + 2°
en nitrógeno durante 5 horas y luego se concentra. El
producto oleoso se purifica por una cromatografía en co-
lumna de gel de sílice (SilicAR CC-4). Después de eli-
25 minar las impurezas menos polares con cloroformo, la elu

11.9.74

415611



5 ción con una mezcla (9:1) de cloruro de metileno y metanol depara la conveniente N-p-toluenosulfonil-9alfa, 11alfa, 15alfa-trihidroxí-cis-5-trans-13-prostadienamida, como un aceite viscoso e incoloro que pesa 50 mg (rendimiento de 30%).

10 El espectro a los rayos infrarrojos (CDCl_3) del producto oleoso muestra dos dobletes a 7.85 y a 7.23 delta ($J = \text{cps}$) para los protones aromáticos, dos múltiplos superpuestos a 5.68-4.94 delta para los protones olefinicos, múltiplos a 4.68-2.90 delta para el $-\text{CHO}-$ y OH , un sencillo a 2.32 delta para el $-\text{CH}_3$ y múltiplos a 2.50-0.43 delta para

EJEMPLO XXXVII (MATERIAL DE PARTIDA)

15 A una solución, enfriada a -15° , de 0.161 g (0.239 milimoles) del éter bis-THP del Ejemplo XXXV, en 4 ml de acetona, se incorporan 0.101 ml del reactivo Jones. La mezcla se agita en nitrógeno en el frío durante 20 minutos, y luego se enfría incorporándole 0.10 ml de isopropanol. La mezcla se agita por 5 minutos más y, en seguida, se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (2X) y con salmuera saturada (1X), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar lugar a la N-p-toluenosulfonil-9-oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida oleosa y cruda, que pesa 156 mg (97.0%), y que

20

25

415611



se usa sin purificación.

EJEMPLO XXXVIII

Una solución de 156 mg (0.232 milimoles) del
5 éter bis-THP crudo del Ejemplo XXXVII, en 3.0 ml de una
mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se calienta en
nitrógeno a $40 \pm 2^\circ$ durante 4 horas y después se con-
centra. El producto oleoso crudo se purifica por una cro-
matografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt
10 CC-4). Después de eliminar el material menos polar con
cloroformo, la elución con metanol al 2% en cloroformo
produce la N-p-toluenosulfonil-9-oxo-11alfa,15alfa-dihí-
droxi-5-cis-13-trans-prostadienamida, oleosa, viscosa e
incolora, con un peso de 32 mg (rendimiento del 27.4%).

15 El espectro de resonancia magnética nuclear
(CDCl_3) del producto muestra dos dobletes a 7.81 y a 7.20
delta ($J = 8$ cps) para los protones olefínicos, un múl-
tiplo a 5.64-5.31 delta para la olefina trans, un múl-
tiplo a 5.31-4.98 delta para la olefina cis, un múltiplo
20 a 4.23-3.55 delta para el $-\text{CHO}$, un sencillo a 2.23 del-
ta para el $-\text{CH}_3$ y múltiplos a 2.57-0.37 delta para los
protones restantes. El espectro a los rayos infrarrojos
(CDCl_3) muestra absorciones fuertes a 1720 y a 1730
 cm^{-1} atribuibles a los grupos de carbonilo y a 970 cm^{-1}
25 atribuible a la doble ligadura trans.

415611



EJEMPLO XXXIX (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución del bromuro de γ -4-(2-tiofeno sulfonil)aminocarbonilbutil γ trifenilfosfonio del Ejemplo LXIX (2.34 g., 4.0 milimoles) en 2.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan a gotas 3.59 ml (7.5 milimoles) de una solución 2.09 M de metilsulfínilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo seco. La solución roja de iluro que resulta se agita en nitrógeno durante 5 minutos y, en seguida, una solución de 0.438 g (1.0 milimol) del conocido gama-hemiacetal del 2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta- γ 3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il γ ciclopent-1alfa-il γ acetaldehido, en 2.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorpora a gotas en un lapso de 10 minutos. La solución se agita durante la noche y luego se vierte en una mezcla de acetato de etilo y agua helada. La solución vigorosamente agitada se acidifica a un pH de \sim 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La capa acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para dar un aceite crudo amarillo, el cual se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice. Después de eliminar los materiales menos polares con dietilamina al 2% en acetato de etilo, la elución con acetato de etilo depara la N-(2-

415611

26 SET 1974

tiofenosulfonil)-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetra hidropirán-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida oleosa e incolora que pesa 113 mg.

EJEMPLO XL

5

Una solución de 121 mg (0.178 milimoles) del éter bis-THP del Ejemplo XXXIX y 2.0 ml. de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua se calienta a $40 + 2^{\circ}$ durante 5 horas en nitrógeno. En seguida, la solución se concentra y el aceite que resulta se purifica por una cro-
10 matografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4). Después de eliminar las impurezas de elevado R_f con cloroformo, la elución con metanol al 3% en cloruro de metileno depara la N-(2-tiofeno)-sulfonil-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-cis-5-trans-13-prostadienamida, como una espuma que pesa 61 mg.

15

El espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) del producto muestra múltiplos a 7.84-7.48 delta y a 7.10-6.90 delta para los protones de tiofeno, múltiplos superpuestos a 5.60-5.10 delta para los protones de
20 vinilo, un múltiplo a 4.28-3.75 delta para el CHO y múltiplos a 2.57-0.60 delta para los protones restantes.

20

EJEMPLO XLI (MATERIAL DE PARTIDA)

A una solución de 180 mg (0.265 milimoles) del
25 alcoholes del Ejemplo XXXIX, en 3 ml de acetona, enfriada

25

415611

26 SET. 

a -15° en nitrógeno, se incorporan 0.20 ml de un reactivo Jones. La mezcla se agita en frío durante 20 minutos y luego se enfría incorporándole 0.20 ml de isopropanol. La mezcla se diluye con acetato de etilo; la solución diluida se lava con agua (2x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para producir la N-(2-tiofenosulfonil)-9-oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadienamida oleosa e incolora que pesa 159 mg (rendimiento del 88.3%) y que se usa sin purificación.

EJEMPLO XLII

Una solución de 159 mg del éter bis-THP del Ejemplo XLI en 3 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua se calienta a $40 \pm 2^{\circ}$ en nitrógeno por 4.5 horas. En seguida, la mezcla se concentra y el producto oleoso resultante se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4). Después de eliminar las impurezas de R_f elevado con cloroformo, la elución con metanol al 2% en cloruro de metileno produce la N-(2-tiofenosulfonil)-9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-5-cis-13-trans-prostadienamida como un aceite viscoso que pesa 72 mg.

El espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) del producto muestra múltiples a 7.90-7.55 delta y 7.16-6.94 delta para los protones de tiofeno, un múltiplo a 5.72-5.43 delta para la doble ligadura trans,

415611

26 SET. 1974

un múltiplo a 5.43-5.10 delta para la doble ligadura cis, un sencillo amplio a 5.60-4.75 delta para el OH y el NH, un múltiplo a 4.32-3.81 delta para el CHO y múltiplos a 2.75-0.63 delta para los protones restantes.

5

EJEMPLO XLIII

Una solución de 75 mg de N-metanosulfonil-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-13-trans-prostenamida, en 1.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita un nitrógeno a temperatura ambiente por 20 horas y, en seguida, se concentra y se azeotropiza con tolueno. La purificación del producto crudo por una cromatografía en gel de sílice de la conveniente N-metanosulfonil-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-13-trans-prostenamida.

10
15

EJEMPLO XLIV

A una solución, enfriada a -23° bajo nitrógeno, de 0.218 g (0.371 milimoles) del alcohol de N-metanosulfonil-9alfa-hidroxi-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-13-trans-prostenamida en 4.0 ml de acetona se incorporan a gotas 0.163 ml (0.408 milimoles) de un reactivo Jones. La reacción se agita en frío durante 15 minutos y luego se enfría incorporándole 0.163 ml de alcohol isopropílico. La reacción enfriada se agita

20

25

415611



5 en frío durante 5 minutos y luego se diluye con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua, se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para producir la conveniente N-metanosulfonil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)13-trans-prostenamida.

EJEMPLO XLV

10 Una solución homogénea de 0.190 g del éter bis-THP crudo del Ejemplo XLIV, en 2.0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 12 horas; en seguida, se concentra y se azeotropiza con tolueno. La purificación del producto crudo por una cromatografía en gel de sílice depara la conveniente N-metanosulfonil-9-oxo-15-11alfa,15alfa-dihidroxi-13-trans-prostenamida.

EJEMPLO XLVI

20 A una solución de 3.21 g (6.25 milimoles) de bromuro de \sphericalangle (4-metanosulfonilaminocarbonil)butil \sphericalangle trifenilfosfonio en 5 ml de sulfóxido de dimetilo se incorporan 6.00 ml (12.0 milimoles) de una solución 2.0 M de metilsulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. La solución roja de iluro resultante se agita por 10 minutos, y luego se incorpora a gotas una solución de 25 338 mg (1.25 milimoles) de gamma-hemiacetal de 2- \sphericalangle 2beta-

415611



(3alfa-hidroxi-trans-1-octen-1-il)-3alfa,5alfa-dihidroxi
ciclopent-1alfa-il/acetaldhido en 2.0 ml de sulfóxido
de dimetilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente
bajo nitrógeno durante 4 horas y, en seguida, se vierte
5 en una mezcla de acetato de etilo y agua helada. La capa
acuosa se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 10%
y se extrae con acetato de etilo; los extractos orgánicos
combinados se lavan con agua y se saturan, mejor dicho,
y con salmuera saturada, se secan en sulfato de magnesio
anhidro y se concentran. La purificación del producto
10 crudo por una cromatografía en gel de sílice produce la
conveniente N-metanosulfonil-9alfa,11alfa,15alfa-trihidro
xi-5-cis-13-trans-prostadienamida.

15 EJEMPLO XLVII

A una solución de 3.01 g (6.25 milimoles) de
bromuro de Δ^4 (4-metanosulfonilaminocarbonil)butil/trife
nilfosfonio en 4 ml de sulfóxido de dimetilo, se incor
poran 6.00 ml (12.0 milimoles) de una solución 2.0 M de
20 metilsulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo.
La solución roja de iluro resultante se agita por 10
minutos y luego se incorpora a gotas una solución de 338
mg (1.25 milimoles) gamma-hemiacetal de d- Δ^2 beta-(3alfa-
hidroxi-trans-1-octen-1-il)ε3alfa-5alfa-dihidroxiciclo-
25 pent-1alfa-il/acetaldhido en 2.0 ml de sulfóxido de di-

415611



metilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo
nitrógeno durante 4 horas y, en seguida, se vierte en
una mezcla de acetato de etilo y agua helada. La capa
acuosa se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 10%
5 y se extrae con acetato de etilo; los extractos orgáni-
cos combinados se lavan con agua y con salmuera satura-
da, se secan (en sulfato de magnesio anhidro), y se con-
centran. La purificación del producto crudo por una cro-
matografía en gel de sílice depara la conveniente N-acetil-
10 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-5-cis-13-trans-prostadiena-
mida.

EJEMPLO XLVIII

15 A una solución, enfriada en hielo bajo nitró-
geno, de 75 mg de N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa,dihidroxi-
13-trans-5-cis-prostadienamida en 1.5 ml de cloruro de
metileno se incorporan 350 µl de cloruro de pivaloilo y,
en seguida, 450 ml de trietilamina. Después de agitarla
a temperatura ambiente por 5 horas, la mezcla se vierte
20 en una mezcla de acetato de etilo y hielo. La capa acuo-
sa se extrae con acetato de etilo; los extractos orgáni-
cos combinados se lavan con ácido clorhídrico al 10%,
con bicarbonato saturado, y con agua, se secan en sulfa-
to de magnesio anhidro y se concentran. La purificación
25 del producto crudo por una cromatografía produce la con-

415611

26 SET. 1974



veniente N-acetil-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-pivalofloxi-
-5-cis-13-trans-prostadienamida.

EJEMPLO XLIX

5 A una solución, enfriada en hielo bajo nitró-
geno, en 125 mg de N-metanosulfonil-9alfa,11alfa,15alfa-
trihidroxi-5-cis-13-trans- prostadienamida, en 2.5 ml de
cloruro de metileno, se incorporan 0.50 ml de cloruro de
benzoílo y, en seguida, 0.625 ml de trietilamina. Después
10 de agitarla a temperatura ambiente por 5 horas, la mezcla
se vierte en una mezcla de acetato de etilo y agua helada.
La capa acuosa se extrae con acetato de etilo; los extrac-
tos orgánicos combinados se lavan con ácido clorhídrico
al 10% y con agua, se secan en sulfato de magnesio anhidro
15 y se concentra. La purificación cromatográfica del produc-
to crudo da lugar a la N-metanosulfonil-9alfa,11alfa,15a1
fa-tri-benzofloxi-5-cis-13-trans-prostadienamida.

EJEMPLO L

20 A una solución de 91 mg (0.2 milimoles) de N-
metanosulfonil-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16,16-dime
til-cis-5-trans- 13-prostadienamida en 2 ml de tetrahi
drofurano seco, se agregan 58 mg (0.66 milimoles) de
anhídrido fórmico acético y 70 mg (0.66 milimoles) de
25 2,6-lutidina. La solución se agita durante 4 horas bajo

415611

26 SET 1974

5 nitrógeno a temperatura ambiente y, en seguida, se incor-
poran 36 mg (2.0 milimoles) de agua. La mezcla se agita
a temperatura ambiente por 1 hora más y luego se diluye
con acetato de etilo. La solución diluida se lava con
10 ácido clorhídrico 0.1 N (lx), con agua (lx) y con salmue-
ra saturada (lx), se seca en sulfato de magnesio anhidro
y se concentra. La purificación del residuo crudo por una
cromatografía en gel de sílice depara la N-metancsulfonil-
9-oxo-11alfa,15alfa-bis-formiloxi-16,16-dimetil-5-cis-13-
10 trans-prostadienamida.

EJEMPLO LI (MATERIAL DE PARTIDA)

15 A una solución de 2.73 g (5.0 milimoles) de
bromuro de [4-benzofl-aminocarbonilbutil]trifenilfosfonio,
en 10 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan
2.22 ml (4.54 milimoles) de una solución 2.05 M de metil
sulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta
solución roja de iluro se incorpora a gotas una solución
de 0.219 g (0.5 milimoles) de gama-hemiacetal de 2-[5a1
20 fa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-
-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-
-1alfa-il]acetaldehido, en 1.0 ml de sulfóxido de dimeti-
lo seco. Después de agitarla a temperatura ambiente bajo
nitrógeno y durante 20 horas, la reacción se vierte en
25 agua helada. La solución acuosa se cubre con éter y se
acidifica a un pH de ~3 por la incorporación de ácido

415611

26



clorhídrico al 10%. La mezcla acuosa se extrae con éter (3X); los extractos etéricos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para deparar un aceite viscoso. La purificación del producto crudo se efectúa por una cromatografía en gel de sílice, para producir la N-benzofl-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-

EJEMPLO LII

10 A una solución, enfriada a -20° bajo nitrógeno, de 0.401 g de la N-benzofl-9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prosta
15 alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prosta dienamida, en 4.0 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan 0.165 ml de un reactivo Jones. La mezcla se agita en frío durante 20 minutos y luego se enfría incorporándose 0.165 ml de isopropanol. La mezcla se agita durante 5 minutos y luego se diluye con acetato de etilo; la solución diluida se lava con agua (2X) y con salmuera saturada (1X), se seca en sulfato de magnesio anhidro y
20 se concentra para dar la N-benzofl-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-prostadie namida cruda.

EJEMPLO LIII

25 Una solución de 352 mg de la N-benzofl-9-oxo-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropirán-2-iloxi)-cis-5-trans-

415611



5 -13-prostadienamida cruda, en 4.0 ml de una mezcla
(65:35) de ácido acético y agua, se agita bajo ni-
trógeno durante 4.5 horas a $40 \pm 2^\circ$ y luego se concen-
tra. El aceite resultante se somete a una cromatogra-
fía de columna en gel de sílice (SilicAR CC-4) para de-
parar la conveniente carboxamida de N-benzoil-9-cxo-
-11alfa,15alfa-dihidroxi-cis-5-trans-13-prostadienami-
da, que es la carboxamida de N-benzoil-prostaglandina
E₂.

10 La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en los Estados Unidos de América, el 7 de
Junio de 1.972, bajo el Nº 260.518 (parcial), se acoge
a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
sobre Propiedad Industrial.

15

20

REIVINDICACIONES

25

Los puntos de invención propia y nueva que se

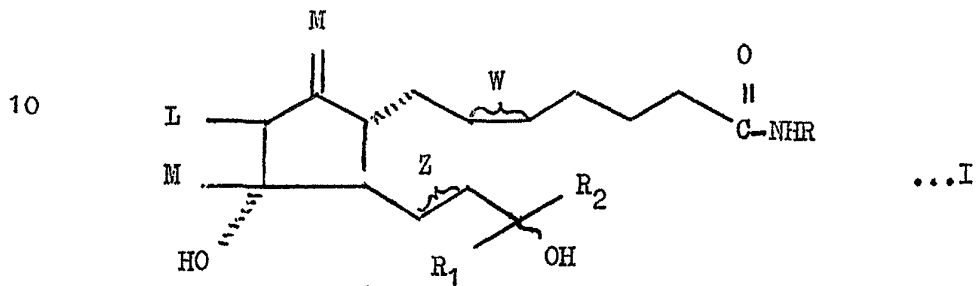
415611



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:

5

1ª.- Un procedimiento para preparar una prostaglandina de la estructura:



15

en la cual: R es un alcanofilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono o un cicloalcanofilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; ariofilo o un ariofilo sustituido que tiene de 7 a 22 átomos de carbono en el cual el sustituyente es metilo, halógeno o metoxi; un alquilsulfonilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; heteroarilsulfonilo, aril sulfonilo o arilsulfonilo sustituido en el cual el sustituyente es metilo, halógeno o metoxi; R₁ es hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; R₂ es

20

25

MGE
11.9.74

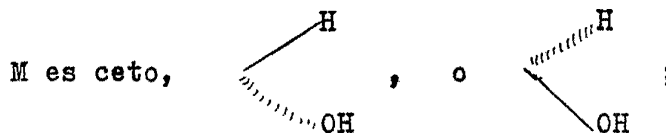
MGE

415611



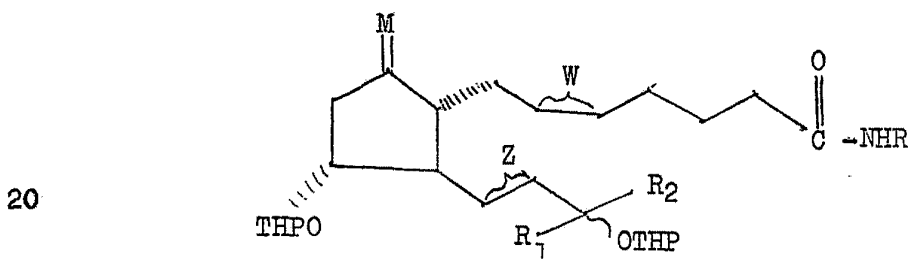
un alquilo que tiene de 5 a 11 átomos de carbono; R_3 y R_4 son hidrógeno o tetrahidropiraniilo; W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis; Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans;

5



10 y sus ésteres de C_9 , C_{11} y C_{15} en los que dicho grupo éster es formilo, alcanóilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, o benzóilo; caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar con ácido acético acuoso un compuesto de la fórmula:

15



20

25 en la que THP es tetrahidropiraniilo, y en la que R, R_1 , R_2 , M, W y Z son tal como se ha definido anteriormente;

MCE

415611



y, cuando se requiera, se esterifica cualquiera de los grupos hidroxilo de C_9 , C_{11} y C_{15} por tratamiento del producto resultante con los agentes de acilación apropiados.

5) 2ª.- Un procedimiento para preparar una prostaglandina.

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

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

10

Madrid, 1 SET. 1975
P.A.

15

Fernando de Sotomayor
Por Poderes

29-8-75

ecv

ME