

22 MA



416865

P.- 54.955

B 26381 Case 5415

A B LH/MK(SDG)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07C

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR *w*-PENTANORPROSTA
GLANDINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICION 15".

416865



12 1975

5

El presente invento se refiere a ciertos análogos novedosos de las prostaglandinas naturales. En particular, se refiere a las novedosas omega-pentanorprostaglandinas substituidas en la posición 15- y a varios intermedios no

10

Las prostaglandinas son ácidos grasos C-20 insaturados que muestran diversos efectos fisiológicos. Por ejemplo, las prostaglandinas de las series E y A son vasodilatadores potentes (Bergstrom y colaboradores, Acta Physiol. Scand. 64:332-33 1965 y Bergstrom y colaboradores, Life Sci. 6:449-455, 1967) y bajan la presión arterial sistémica (vasodepresión) al administrarse 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 Physiol. Scand. 75:161-169, 1969). Otra acción fisiológica bien conocida de la PGE₁ y de la PGE₂ es la que se refiere a su actividad broncodilatadora (Cuthbert, Brit. Med. J. 4:723-726), 1969).

15

20

25

Otra función fisiológica importante de las prostaglandinas naturales está relacionada con el ciclo reproductor. Se sabe que la PGE₂ posee la capacidad de provocar el parto (Karim y colaboradores, J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 77: 200-210, 1970), de inducir el aborto terapéutico (Bygdeman y colaboradores, Contraception, 4, 293 (1971) y de ser

416865



util en el control de la fecundación (Karim, Contraception,
3, 173 1971). Se han obtenido patentes para varias pros-
taglandinas de las series E y F, como provadoras del par-
to en mamíferos (patente belga 754,158 y patente alemana
6 occidental 2.034.641), y para las PGF_1 , F_2 y F_3 útiles para
controlar el ciclo reproductor (patente sudafricana 69/6089).
Se ha demostrado que la luteolisis puede tener lugar como re-
sultado de la administración de la $PGF_{2\alpha}$ [Labhsetwar,
Nature 230 528 (1971)] y, por tanto, las prostaglandinas son
10 útiles en el control de la fecundación mediante un procedi-
miento en el cual no hay necesidad de estimular el músculo
liso.

Otras acciones fisiológicas conocidas de la
 PGE_1 residen en la inhibición de la secreción de los ácidos
15 gástricos (Shaw y Ramwell, en: Worcester Symp. on Prostaglan-
dins, Nueva York, Wiley, 1968, pp. 55-64) y también de la
acumulación de plaquetas (Emmons y colaboradores, Birt. Med.
J. 2:468-472, 1967).

Se sabe que dichos efectos fisiológicos se
20 producen in vivo sólo durante un período breve, después de
administrar una prostaglandina. Un grupo considerable de
pruebas indica que la razón de este rápido cese de la acti-
vidad estriba en que las prostaglandinas naturales son
desactivadas metabólicamente, de un modo rápido y eficaz,
25 por la beta-oxidación de la cadena lateral del ácido carbo-

416865



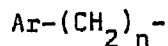
xílico y por la oxidación del grupo 15alfa-hidroxilo
(Anggard y colaboradores, Acta. Physiol. Scand. 81
396 (1971), y las referencias antes citadas). Se ha
demostrado que si un grupo 15-alquilo se coloca en las
5 prostaglandinas, dicha operación tiene el efecto de au-
mentar la duración de la acción posiblemente porque se
impide la oxidación del hidroxilo C15 [Yankee y Bundy,
JACS 94, 3651 (1972)], Kirton y Forbes, Prostaglandins,
1, 319 (1972).

10 Naturalmente, se consideró conveniente crear
análogos de las prostaglandinas que tuvieran actividades
fisiológicas equivalentes a las de los compuestos natura-
les, pero en los cuales se aumentara la selectividad de
la acción y la duración de la actividad. Era de esperar-
15 se que un aumento en la selectividad de la acción atenúa-
ra los severos efectos colaterales, particularmente los
efectos colaterales gastrointestinales, que se observan
a menudo después de la administración sistemática de las
prostaglandinas naturales (Lancet, 536, 1971)

20 SUMARIO DEL INVENTO

Dichas necesidades se satisfacen mediante los no-
vedosos compuestos del presente invento, o sea las omega-
pentanorprostaglandinas substituídas en la posición 15,
en las cuales el substituyente en cuestión obedece a la
25 estructura:

416865



5 en la cual: Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo, alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-metileno dioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o
10 fenilo monosustituido en el cual dicho sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; n es un número entero comprendido entre 0 y 5, con la condición de que cuando Ar sea fenilo, fenilo sustituido o naftilo, n representará 0 ó 1, y en la
15 cual el 15-hidrógeno remanente puede ser sustituido por un grupo 15-alquilo inferior, si así conviene, y con la condición adicional de que cuando n es 0, dicha prostaglandina es una 13,14-dihidroprostaglandina.

15 Los compuestos son las omega-pentanorprostaglandinas sustituidas en la posición 15, en las cuales la prostaglandina es PGF₁alfa, PGF₁beta, PGE₁, PGA₁; 13,14-dihidro PGF₁alfa, PGF₁beta, PGE₁ y PGA₁; PGF₂alfa, PGF₂beta, PGE₂, PGA₂; 13,14-dihidro PGF₂alfa, PGF₂beta, PGE₂ y PGA₂ y de los derivados 15-alquilo inferior de los
20 compuestos anteriores.

Además, debe entenderse que, tal como se emplea en la presente, la expresión "prostaglandina de la serie
25 cero", por ejemplo la PGE₀, se refiere a las prostaglandinas en las cuales las dobles ligaduras 5-6 y 13-14 han sido saturadas, v.gr.: PGE₀ es tetrahidro PGE₂ 5-6, 13-14.

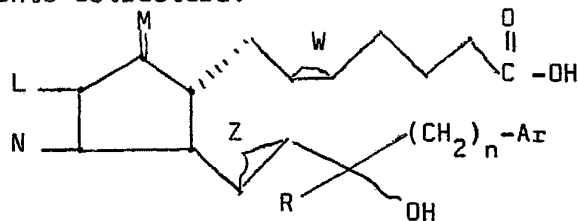
416865

12 MAY 1975



Además, las frases "serie cero", o "serie una" o "serie dos", tal como se emplean en la presente, se refieren al grado de insaturación que hay en las cadenas laterales, v.gr.; PGE_2 , PGA_2 y $PGF_{2\alpha}$, son prostaglandinas de la "serie dos", mientras que las PGE_1 , $PGF_{1\alpha}$ y PGA_1 son prostaglandinas de la "serie uno". Además, tal como se emplea en la presente, la frase "grupo alquilo", inferior se refiere a grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Un aspecto del invento se refiere a un procedimiento que sirve para preparar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



... I

en la cual:

Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo monosustituido en el cual dicho sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

n es un número entero de 1 a 5 cuando Z es una doble ligadura trans.

n es un número entero comprendido entre 0 y 5, cuando Z es una ligadura sencilla, con la condición de que

416865

12 MAR 1975

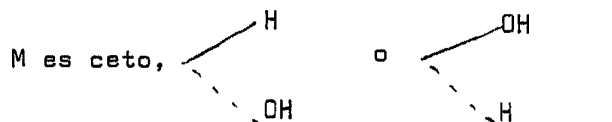


cuando Ar es fenilo, fenilo substituido o naftilo, n es
0 ó 1;

R es hidrógeno o alquilo inferior,

W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis;

5



N y L, juntos, forman una ligadura sencilla, o

N es alfa-hidroxilo cuando L es hidrógeno y en la

10

cual:

L, M y N se seleccionan de manera de completar la
estructura de una prostaglandina de las series A, E ó F,
los ésteres alcanoflico, formílico o benzoflico inferio-
ras de cualquier grupos hidroxilo libres en las posiciones
15 C₉-, C₁₁- y C₁₅-, y sus sales farmacéuticamente aceptables,
caracterizado por el hecho de que:

a) cuando:

20

N es alfa-hidroxi y L es hidrógeno, y Ar, n, M,
W y Z representan lo que se indica antes, dicho compues-
to se prepara tratando los ésteres 11-, y 11- y 15-tetra-
hidropiranflicos de un compuesto de fórmula I, con un
ácido adecuado;

b) cuando:

25

N y L, juntos, forman una ligadura sencilla,
M es ceto y Ar, n, R, W y Z representan lo que se indica
antes, dicho compuesto se prepara por la reacción de un

416865

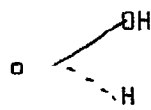
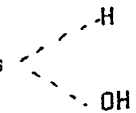


compuesto de fórmula I, en la cual N es alfa-hidroxi y L es hidrógeno, M es ceto y Ar, n, R, W y Z representan lo que se indica antes, con un agente de deshidratación adecuado;

c) cuando:

5

N es alfa-hidroxi y L es hidrógeno, M es



y Ar, n, R, W y Z representan lo que se indica

antes, dicho compuesto se prepara por la reacción de un compuesto de fórmula I, en la cual N es alfa-hidroxi y L es

10

hidrógeno, M es ceto, Ar, n, R, W y Z representan lo que se indica antes, con un agente reductor adecuado y, si así conviene, separar los isómeros 9alfa- y 9-beta;

d) cuando:

15

N es alfa-hidroxi, L es hidrógeno, Ar, R, n y M representan lo que se indica antes, y W y Z con ligaduras sencillas, dicho compuesto se prepara por la reducción catalítica de un compuesto de fórmula I, en la cual Ar, R, n y M representan lo que se indica antes, W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis, cuando Z es una doble ligadura trans, y Z es una ligadura sencilla cuando W es una doble ligadura cis;

20

e) cuando:

25

N es alfa-hidroxi; L es hidrógeno, Ar, R, y M representan lo que se indica antes, n es un número entero de 1 a 5, W es una ligadura sencilla y Z es una doble ligadura trans, dicho compuesto se prepara por la reducción

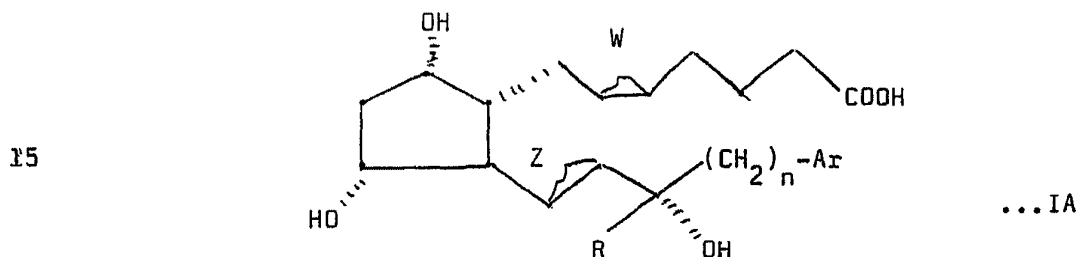
416865



selectiva de un compuesto de fórmula I, en la cual Ar, R,
y M representan lo que se describe antes, n es un número
entero de 1 a 5 y W y Z son dobles ligaduras

5 y, si así conviene, preparar los ésteres
9-alfa-, 11-alfa- y 15-alfa- alcanofílicos, formílicos o ben-
zofílicos inferiores de cualesquier grupos hidroxilo libres,
por la reacción de dichos compuestos con los agentes de
acilación apropiados y, si se desea, preparar las sales
farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

10 Más específicamente, un aspecto del inven-
to reside en un procedimiento para preparar un compuesto
que tiene la siguiente estructura:



en la cual:

Ar es alfa- ó beta-furilo; alfa- o beta-tienilo;
20 alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-metilen-
dioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo monosustituido
en el cual el sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo,
alquilo inferior o alcoxi inferior;

25 n es un número entero de 1 a 5 cuando Z es una
ligadura doble, y

416865

12 MAR 1978

n es un número entero comprendido entre 0 y 5,
cuando Z es una ligadura sencilla, con la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo substituido o naftilo n es 0 ó 1;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

5

W es una ligadura sencilla o una doble ligadura
cis y

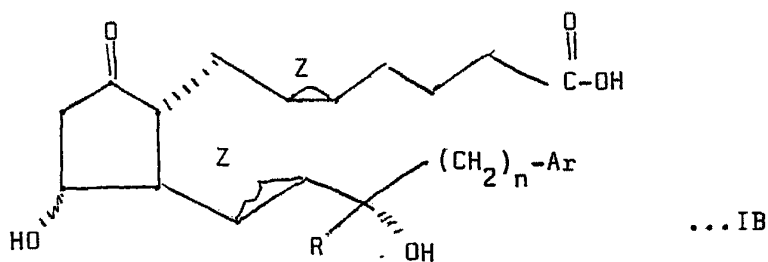
los ésteres alcanofílico, formílico o benzofílico
inferiores de cualesquier grupos hidroxilo libres en las posi-
ciones C₉-, C₁₁- y C₁₅, y sus sales farmacéuticamente aceptables,
caracterizado por el hecho de que:

10

a) los éteres 11-, y 11- y 15-tetrahidropiranfíli-
cos de un compuesto de fórmula I son tratados con un ácido ade-
cuado;

b) un compuesto de fórmula:

15



20

en la cual: Ar, n, R, W y Z representan lo que se indica an-
tes, se reduce con un agente reductor adecuado, separando lue-
go los isómeros 9alfa- y 9beta;

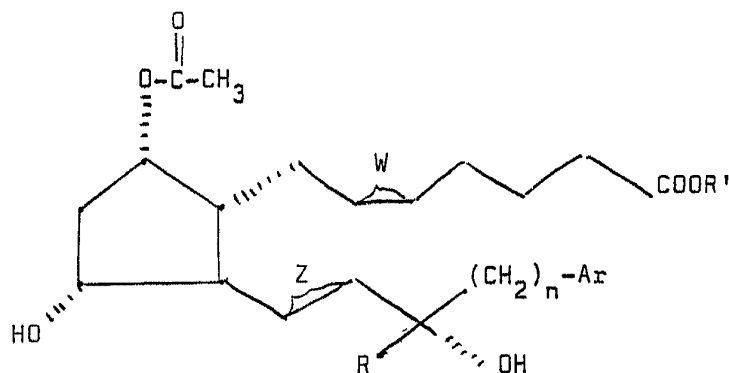
c) un compuesto de la fórmula:

25

416865



5



10

en la cual: W es una ligadura sencilla, y en la cual Ar, n, R y Z representan lo que se indica antes, y R' es hidrógeno o alquilo inferior, es tratado con una base adecuada;

15

d) un compuesto de fórmula IA, en la cual Ar, R y n representan lo que se indica antes, W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis cuando Z es una doble ligadura trans, y Z es una ligadura sencilla cuando W es una doble ligadura cis, se reduce catalíticamente a un compuesto de fórmula IA, en la cual Ar, R y N representan lo que se indica antes y W y Z son ligaduras sencillas;

20

e) el derivado dimetilisopropilsililo de un compuesto de fórmula IA, en la cual Ar y R representan lo que se indica antes, n es un número entero de 1 a 5, W es una doble ligadura cis y Z es una doble ligadura trans, se reduce catalíticamente de un modo selectivo a un compuesto de fórmula IA, en la cual Ar y R representan lo que se indica antes, n es un número entero de 1 a 5, W es una ligadura sencilla y Z es una doble ligadura trans;

25

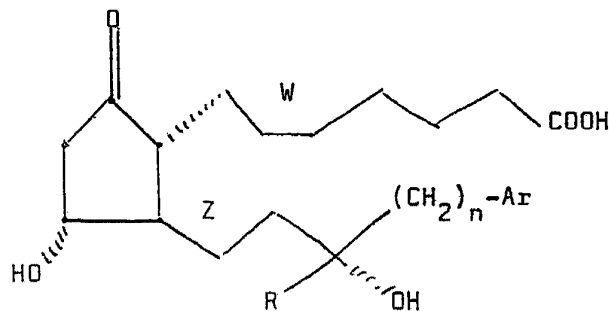
416865



y, si así conviene, preparar los ésteres 9alfa-,
11alfa- y 15-alfa- alcanofílico, formílico o benzofílico infe-
riores de cualesquier grupos hidroxilo libres, por la reacción
de dichos compuestos con los agentes de acilación apropiados y,
5 si se desea, preparar las sales farmacéuticamente aceptables
de estos compuestos.

Más específicamente, un aspecto del invento re-
side en un procedimiento para preparar un compuesto que tiene
la siguiente estructura:

10



15

...IB

en la cual:

20

Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo;
alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilen-
dioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; o fenilo monosustituido
en el cual el sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo,
alquilo inferior o alcoxi inferior;

n es un número entero de 1 a 5 cuando Z es una
doble ligadura trans,

25

n es un número entero comprendido entre 0 y 5,
cuando Z es un número sencillo, con la condición de que cuando

416865



R es hidrógeno o alquilo inferior;

W es una ligadura sencilla o una doble ligadura
cis y

5 los ésteres alcanofílico, formílico o benzofílico
inferiores de cualesquier grupos hidroxilo libres en las posi-
ciones C_{11} - y C_{15} -, y sus sales farmacéuticamente aceptables,
caracterizado por:

10 a) el tratamiento de los ésteres 11- u 11- y 15-
tetrahidropirranfílicos de un compuesto de fórmula IB, en la
cual Ar, R, n, W y Z representan lo que se indica antes, con
un ácido adecuado;

15 b) la reducción catalítica de un compuesto de
fórmula IB, en la cual Ar, R y n representan lo que se indica
antes, W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis
cuando Z es una doble ligadura trans, y Z es una ligadura
sencilla cuando W es una doble ligadura cis, para preparar un
compuesto de fórmula IB, en la cual Ar, n y R representan lo
que se indica antes y W y Z son ligaduras sencillas;

20 c) la reducción catalítica selectiva del deri-
vado dimetilisopropilsililo de un compuesto de fórmula IB, en
la cual Ar y R representan lo que se indica antes, n es un
número entero de 1 a 5, W es una doble ligadura cis y Z es
una doble ligadura trans, para preparar un compuesto de fórmu-
la IB, en la cual Ar y R representan lo que se indica antes,
25 n es un número entero de 1 a 5, W es una ligadura sencilla y

416865

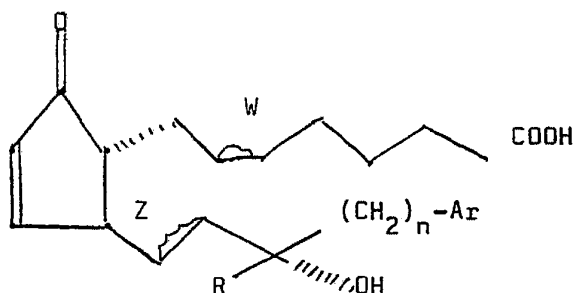
12 AYO 1975



Z es una doble ligadura trans;

y, si así conviene, preparar los ésteres alcanólicico, formílico o benzoílico inferiores de cualesquier grupos 11- y 15-hidroxilo libres por la reacción de dichos compuestos con los agentes de acilación apropiados y, si se desea, preparar las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

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



...IC

en la cual:

Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxfenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; o fenilo monosustituido en el cual el sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

n es un número entero de 1 a 5 cuando Z es una doble ligadura trans;

n es un número entero comprendido entre 0 y 5,

416865



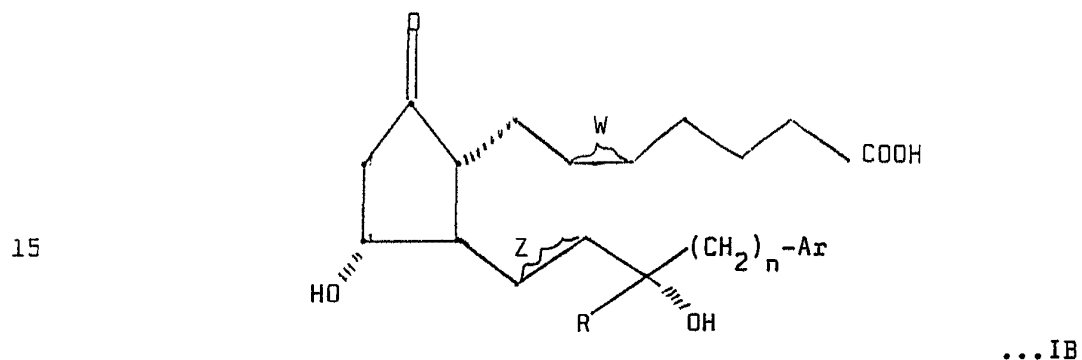
cuando Z es una ligadura sencilla, con la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo sustituido o naftilo, n es 0 ó 1;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

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

los ésteres alcanófico, formílico o benzofílico inferiores del grupo C₁₅-hidroxi, y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por:

10 el tratamiento de un compuesto de fórmula IB:



en la cual:

20 Ar, R, n, W y Z representan lo que se indica antes, con un agente de deshidratación adecuado;

y, si se estima conveniente, preparar los ésteres alcanófico, formílico o benzofílico inferiores C₁₅ por la reacción de dicho compuesto con los agentes de acilación apropiados y, si se desea, preparar las sales

25

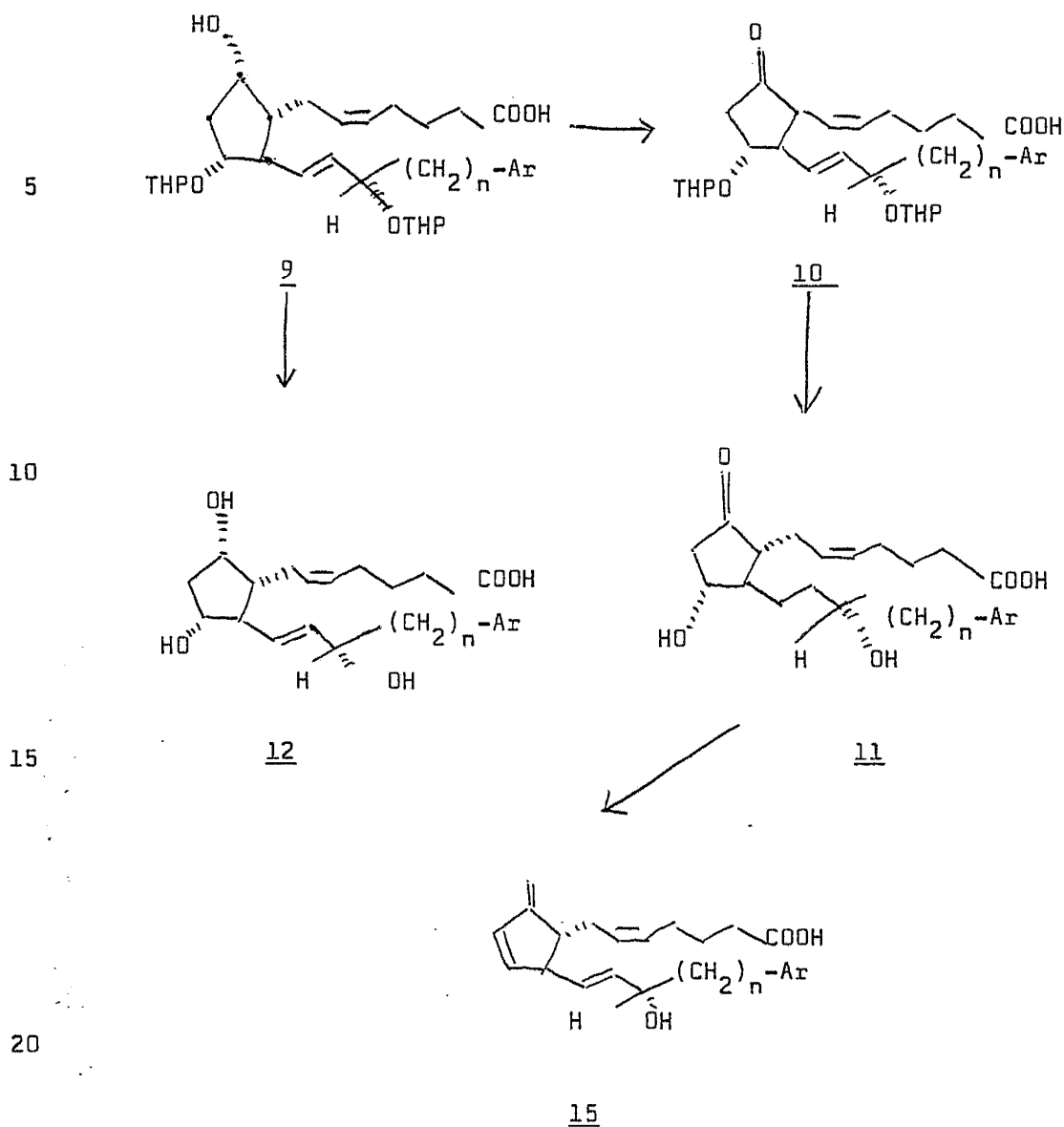
416865

12 MAYO 1975



farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

ESQUEMA A



Como se muestra en el esquema A, la conversión 9 \longrightarrow 12 es una hidrólisis ácida de los grupos tetrahidropiraniolo. Puede usarse cualquier ácido que no destruya la molécula durante la remoción del grupo protector; sin embargo, lo

416865

12



anterior se efectúa de la manera más frecuente utilizando ácido acético acuoso al 65%. El producto se purifica como se indica previamente.

5 La etapa 9 \longrightarrow 10 es una oxidación del alcohol secundario 9 para convertirse en la cetona 10, lo cual se realiza empleando cualquier agente de oxidación que no ataque a las dobles ligaduras; sin embargo, comúnmente se prefiere el reactivo Jones. El producto se purifica como se indica con anterioridad.

10 La etapa 10 \longrightarrow 11 se lleva a cabo de la misma manera que la etapa 9 \longrightarrow 12. El producto se purifica como se ha indicado antes.

15 La etapa 11 \longrightarrow 15 es una deshidratación catalizada por ácido. Cualquier ácido puede usarse, siempre que no produzca una descomposición extensiva del producto, pero el procedimiento más común consiste en disolver el producto 11 en un exceso de ácido fórmico al 97%, a lo cual sigue una dilución con agua helada y la extracción del producto después de que se ha consumido el material de
20 partida. El producto se purifica como se indica antes.

El Esquema B ilustra la preparación de los diversos precursores reducidos de omega-pentanoorprostaglandinas substituidas en la posición 15-.

25 El producto 22 puede usarse tanto como un precursor de una 13,14-dihidro 15-substituida-omega-penta

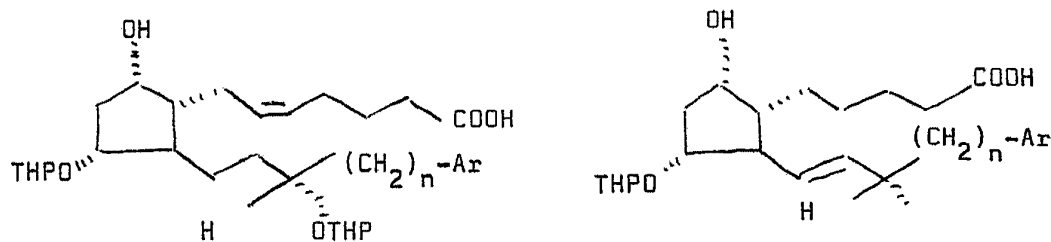
416865



norprostaglandina de la "serie 2", o como un producto intermedio para elaborar 23, que es un precursor de una 13,14-dihidro-15-substituida-omega-pentanorprostaglandina de la "serie 1". La etapa 22 \longrightarrow 23 se efectúa por medio de una hidrogenación catalítica.

ESQUEMA B

10

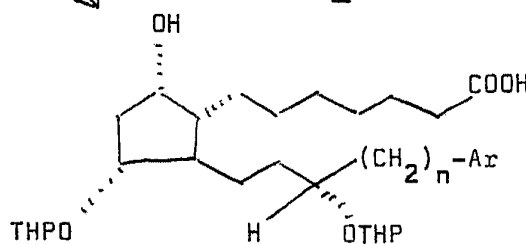


15

22

21

20



Los epímeros C_{15} de 21, 22 y 23 pueden usarse como precursores de la serie 15-epi de derivados de prostaglandina, y las 15-alkilo inferior-15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas reducidas en la posición

25

416865

12



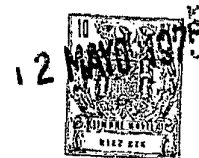
5,6 y/o en la 13,14, así como sus epímeros C_{15} , pueden prepararse a partir de los análogos.

Las 13,14-dihidro-15-alkilo inferior-15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas pueden elaborarse a partir de los precursores apropiadamente substituidos, siguiendo el Esquema B.

En los procedimientos anteriores, cuando convenga la purificación por cromatografía, las bases cromatográficas apropiadas incluyen alúmina neutra y gel de sílice, prefiriéndose en general un gel de sílice de malla 60-200. De manera conveniente, la cromatografía se efectúa en disolventes inertes para la reacción, v.gr.: éter, acetato de etilo, benceno, cloroformo, cloruro de metileno, ciclohexano y n-hexano, como ilustra adicionalmente en los ejemplos que se anexan.

En numerosas pruebas efectuadas in vivo e in vitro, hemos demostrado que los nuevos análogos de prostaglandina poseen actividades fisiológicas comparables a las que muestran las prostaglandinas naturales (véase lo anterior). Dichas pruebas incluyen, entre otras, una prueba en cuanto al efecto producido en el músculo liso aislado del útero del cobayo, del fleo del cobayo y del útero de la rata, la inhibición de la lipólisis provocada por norepinefrina en células aisladas del tejido graso de la rata, la inhibición del espasmo bronquial inducido por histamina en

416865



5 el cobayo, el efecto en la presión arterial de los pe-
rros, la inhibición de la úlcera producida por tensiones
en la rata, la inhibición de la secreción del ácido clor-
hídrico provocada por pentagastrina en la rata y en el
perro, y la inhibición de la acumulación de las plaque-
tas sanguíneas producida por ADP- o por un colágeno.

10 Las reacciones fisiológicas observadas en es-
tas pruebas son útiles para determinar la utilidad de la
sustancia experimental en el tratamiento de varios esta-
dos naturales y patológicos. Dichas determinaciones inclu-
yen: actividad antihipertensora, actividad broncodilata-
dora, actividad vasodilatadora, actividad antitrombogé-
nica, actividad antiarrítmica, actividad de estímulo car-
díaco, actividad antiulcerosa, actividad del músculo li-
15 so [Útil como agente contra la fecundación, para provo-
car el parto, y como abortivo] y actividad contra la fe-
cundación mediante un mecanismo que no afecta al músculo
liso, por ejemplo, los mecanismos luteolíticos.

20 Los novedosos compuestos de este invento poseen
perfiles de actividad sumamente selectivos en compara-
ción con las prostaglandinas naturales correspondientes y,
en muchos casos, muestran una duración de acción más pro-
longada. Un ejemplo principal de la importancia terapéuti-
ca de estos análogos de prostaglandina estriba en la
25 eficacia de la 13,14-dihidro 16-fenil-omega-tetranor-

416865

12



porstaglandina E_2 , la cual manifiesta una acción hipotensora de potencia y duración considerablemente acrecentadas en comparación con la PGE_2 . Al mismo tiempo, se abate marcadamente la actividad estimulante del músculo liso, en comparación con la PGE_2 .

De manera semejante, los otros análogos 13,14-dihidro 16-Ar-substituidos PGE_2 , las novedosas 15-substituidas-omega-pentanoorprostaglandinas de la serie A y la PGE_0 16-Ar-substituida (tetrahidro PGE_2) y las prostaglandinas 16-Ar-substituidas PGE_2 del presente invento y, en particular la 16-alfa-tienil-omega-tetranor PGE_2 y la 16-beta-naftil-omega-tetranor PGE_2 exhiben una conveniente acción hipotensora. Además, las prostaglandinas 16-Ar-substituidas de las series E y A son inhibidoras particularmente potentes de la secreción del ácido gástrico, en administración oral y, en consecuencia, son útiles en el tratamiento de úlceras pépticas o de una hiperactividad gástrica. Debe observarse que las 15-substituidas-13,14-dihidro-omega-pentanoorprostaglandinas del presente invento resultan especialmente útiles por su selectividad acrecentada. Por ejemplo, la 16-Ar-substituida-omega-tetranor 13,14-dihidro PGE_2 tiene una acción hipotensora sumamente selectiva, en tanto que la 17-Ar-substituida-omega-tris-nor 13,14-dihidro posee una actividad sobre el músculo liso sumamente selectiva. Además, las 15-Ar-substituidas-omega-pentanoor

416865



13,14-dihidro E_2 prostaglandinas del presente invento muestran una acción broncodilatadora sumamente selectiva.

De manera semejante, las 17-furil-omega-trisnorprostaglandina $F_{2\alpha}$ y E_2 muestran una notable actividad estimulante de músculo liso útil en el control de la fecundación, en el aborto y en la inducción del parto, a la vez que producen efectos reducidos en la presión arterial. Además, las otras 17-substituidas-omega-trisnorprostaglandinas novedosas de las series E y F, de este invento, o sea, las 17, 18, 19 y 20-Ar-substituidas prostaglandinas de las series E y F del presente invento, exhiben una conveniente actividad estimulante del músculo liso. Asimismo, las novedosas 15-Ar-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas de la serie F tienen aplicación en la inducción del parto y del aborto y en el control de la fecundación, mientras que las 16-Ar-substituidas-omega-tetranorprostaglandinas de la serie F son útiles en el control de la fecundación mediante mecanismos que no afectan el músculo liso.

Además, la 16-tienil-omega-tetranorprostaglandina E_2 y la 16-p-bifenil-omega-tetranorprostaglandina E_2 muestran una gran actividad broncodiladora con acción no vascular reducida sobre el músculo liso. De modo análogo, los otros análogos 16-Ar-substituida-omega-tetranorprostaglandina E_1 y E_2 del presente invento manifiestan una conveniente actividad broncodilatadora.

416865

12



Los novedosos compuestos 15-alquilo inferior de este invento tienen el mismo perfil de actividad que los análogos de prostaglandina del presente invento, en los cuales R es hidrógeno y de los cuales se derivan. Su utilidad especial se refiere al hecho de que su duración de acción es mucho mayor que la de dichos compuestos, en los cuales R es hidrógeno, y en los casos en que esto es esencial se prefieren comúnmente los compuestos 15-alquilo inferior.

Todas las prostaglandinas del presente invento también son útiles en la forma de sus sales con cationes farmacéuticamente aceptables. Además, los ésteres en C₉, C₁₁ y C₁₅ en los cuales el grupo acilo es alcanoflo, formilo o benzoflo inferior son tan útiles como la prostaglandina de la cual derivan. En algunos casos, una menor incidencia de efectos colaterales inconvenientes acompaña al uso de estos ésteres, en comparación con las prostaglandinas no esterificadas correspondientes. Para los expertos en el ramo es evidente que estos compuestos incluyen monoésteres en el caso de una prostaglandina de la serie A, diésteres tratándose de las prostaglandinas de la serie E y triésteres en el caso de la serie F. Dichos ésteres se preparan con facilidad por métodos comunes bien conocidos en la técnica.

Los análogos de prostaglandina que tienen

416865



5 un beta hidroxilo en C15 y que poseen un grupo alquilo inferior C15, muestran una acción semejante a la de sus epímeros. Sin embargo, en algunos casos, la selectividad que manifiestan estos compuestos excede la de los compuestos epiméricos.

10 Los nuevos compuestos del presente invento pueden usarse en una variedad de preparados farmacéuticos que contienen el compuesto o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, y pueden administrarse de igual manera que las prostaglandinas naturales por una diversidad de vías, v.gr.: intravenosa, extra e intra-amniótica, oral y tópica, incluyendo, entre otras, el aerosol, la intravaginal y la intranasal.

15 Para provocar el aborto, una suspensión acuosa de una 17-substituida-omega-trisnorprostaglandina de las series E ó F, o tabletas, se administran en forma apropiada a dosis orales de 1 a 20 mg, empleándose de 1 a 7 dosis por día. En cuanto a la administración intravaginal, una formulación adecuada consiste en tabletas de 20 lactosa o en un tampón impregnado del mismo agente. Para dichos tratamientos, las dosis apropiadas son de 1 a 20 mg por dosis del derivado 17-alfa-furil PGF₂alfa, o de 10 a 200 mg por dosis del derivado 17-alfa-furil PGE₂, empleando de 1 a 7 dosis.

25 Alternativamente, para el aborto, las

416865



5 17-substituidas-omega-trisnor-prostaglandinas pueden administrarse intraamnióticamente a dosis de 5 a 40 mg, de 1 a 5 veces por día, o por vía intravenosa a dosis de 5 a 500 μ g por minuto, durante un período de 1 a 24 horas.

10 De manera alternativa, en cuanto al aborto, las 17-substituidas-omega-trisnor prostaglandinas pueden administrarse por una infusión extra-amniótica a dosis de 0,5 a 50/ μ g por minuto, durante un período de 1 a 24 horas.

15 Otro uso adecuado de los análogos de las 17, 18, 19 y 20-Ar-prostaglandinas substituídas del presente invento, es como provocadores del parto. A este fin, una solución de etanol y suero salino de un derivado de la 17-substituida-o-megatrisonor PGF₂alfa o de la PGE₂ puede emplearse como una infusión intravenosa en la cantidad de 0,05 a 50 μ g por minuto, de 1 a 10 horas, o por vía oral en forma de cápsulas, tabletas, soluciones o suspensiones, a dosis de 0,005 a 5 mg, empleándose de 20 1 a 7 dosis.

25 Para obtener la broncodilatación, una forma apropiada de dosificación consiste en una solución etanólica acuosa de la 16-Ar-substituida-tetranor PGE₁ o de la PGE₂, que se utiliza como un aerosol, empleando hidrocarburos fluorados como impulsores, en la cantidad de 3 a

416865



24 MAYO 1975

500 μ g por dosis y administrando hasta 16 dosis por día.
Para aumentar la potencia nasal, una forma adecuada de do-
sificación es la de una solución acuosa de la 16-Ar-substi-
tuida-tetranor PGE₁ o PGE₂, que se emplea en forma de gotas
5 a la nariz en la cantidad de 1 a 100 μ g por dosis, según
se requiera.

Las 16-Ar-substituidas-omega-tetranorprosta-
glandinas de las series E₂, 13,14-dihidro E₂ y A₂ son úti-
les agentes antiulcerosos. Para el tratamiento de úlceras
10 pépticas, estas dosis se administran oralmente en forma de
suspensiones acuosas, de soluciones o, de preferencia, en
forma de cápsulas o tabletas a dosis de 0,001 a 0,10 mg
por kg. por dosis, administrándose hasta 12 dosis por día.

Cada uno de los novedosos compuestos del pre-
15 sente invento también son útiles en forma de sus ésteres C₁.
Ejemplos de ésteres que se prefieren son aquellos en los
cuales el grupo esterificante es un alquilo que tiene de
uno a doce átomos de carbono; un cicloalquilo que tiene
de tres a ocho átomos de carbono; un aralquilo que tiene
20 de siete a nueve átomos de carbono; fenilo o beta-naftilo
o fenilo o beta-naftilo monosustituido en el cual el
sustituyente es:

halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior o
fenilo. En especial se prefieren los ésteres p-bifenilo.
25 Estos ésteres específicos son valiosos porque cristalizan

416865

12 MAY 1976



muy fácilmente, deparando así la oportunidad de recuperar-
los en forma sumamente pura y con notables rendimientos, en
tanto que las prostaglandinas comúnmente plantean graves pro-
blemas de cristalización. Los nuevos para-bifenil ésteres
5 muestran las actividades de los novedosos compuestos origi-
nales correspondientes y, además, poseen la ventaja de pre-
sentar una curva de actividad aplanada contra el tiempo, lo
cual es conveniente. Además, tienen efectos reducidos sobre
el músculo liso gastrointestinal, como lo prueba la reducción
10 en efectos colaterales como la diarrea. Los nuevos compuestos,
en forma de ésteres de para-fenilfenol, se elaboran por pro-
cedimientos ya descritos, con una substitución apropiada de
los intermediarios correspondientes que se emplean en los
anteriores esquemas de reacción. Así pues, por ejemplo, los
15 compuestos 9 y 10 pueden esterificarse como para-fenilfenol en
presencia de diciclohexilcarbodiimida, para deparar los éste-
res de para-fenilfenol de los precursores de los ésteres de
para-fenilfenol de la 15-omega-pentanorprostaglandina, los
cuales, mediante las etapas 9 a 12, 10 a 11 y 11 a 12, pue-
den convertirse en los aludidos y novedosos ésteres de para-
20 fenilfenol. Además, los compuestos 11, 12 y 15 pueden esterifi-
carse también con para-fenilfenol y con diciclohexilcarbodi-
imida para suministrar los ésteres convenientes. Asimismo, la
mitad consistente en el éster para-bifenílico puede introdu-
cirse en una etapa anterior, empleando en la etapa 8-9 un bro
25



416865

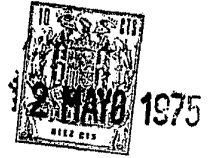
2 MAYO 1975

muro de fosfonio del éster tri-para-fenilfenol orto, de la estructura: $\left[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{OR})_3 \right] \text{Br}^\ominus$, en la cual R es igual a para-fenilfenol, para suministrar el éster orto correspondiente de 9, que puede ser llevado a través de las etapas 9-15 para dar lugar a los convenientes ésteres de para-fenil-fenol.

Las 15-substituidas-omega-pentanoorprostaglandinas de la serie A, así como las 16-Ar-substituidas-omega-tetranorprostaglandinas de las series E_1 , E_2 , E_0 y 13,14 dehidro E_2 y A_2 , son útiles agentes hipotensores (al igual de las 15-Ar-substituidas-omega-pentanoorprostaglandinas de la serie E). Para el tratamiento de la hipertensión, estas drogas pueden administrarse en forma apropiada como una inyección intravenosa, a dosis de 0,5 a 10 μg por kg o, de preferencia, en forma de cápsulas o tabletas a dosis de 0,005 a 0,5 mg por kg por día.

Para preparar cualesquiera de las anteriores formas de dosificación o cualesquiera de las otras formas numerosas posibles, pueden emplearse diversos 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 com-

416865



Movimiento Lineal, Modelo ST-2. Se dejó que los tejidos reaccionaran a un máximo estable, punto en el cual se lavaron y volvieron a la condición de línea de base. Todas las determinaciones son un promedio de tres tejidos individuales cuando menos, en cada dosis reportada. Los datos correspondientes a los análogos se compararon con la respuesta a la dosis obtenida con una PG natural en un tejido determinado. Con el fin de establecer comparaciones de potencia, se seleccionó una dosis normal de PG natural, y todas las respuestas se calcularon como un porcentaje de su reacción. Se registraron datos adicionales, como la dosis mínima efectiva (DME) y una dosis consistentemente efectiva (DCE) para establecer niveles de detección del compuesto en cada tejido. Se determinó una dosis equivalente normal (DEN)..Este valor se definió como la cantidad del compuesto (mg/ml) que produjo una reacción equivalente a la del tejido ante una dosis determinada de la PG normal.

Los datos biológicos que se ofrecen en seguida se obtuvieron aplicando los siguientes procedimientos experimentales:

Broncoconstricción Inducida por Histamina en Cobayos

Se evaluaron las actividades broncodilatadoras en cobayos hembras Reed-Willet (de 200 a 250 g), que ayunaron durante la noche de acuerdo con el método de Van Arman, Miller y O'Malley (Van Arman, C.G., Miller, L.M.

416865

12 MAYO 1975

y O'Malley, M;P.:SC-10,049: catacolamina broncodilatadora y agente hiperglicémico. J. Pharmacol. Exp. Ther. 133 90-97, 1.961). En un intervalo preseleccionado (intervalo previo al tratamiento), después de la administración oral o por aerosol de agua o de la droga experimental en agua, cada animal fue tratado con una histamina en aerosol, como sigue: una solución acuosa al 0,4% de histamina se puso en un Nebulizador Común de Vaponefrina (Vaponephrine Company, Edison, New Jersey, E.U.A) y se roció bajo una presión de aire de 422 gramos por centímetro cuadrado en un recipiente de plástico transparente y cerrado, de 20,32 x 20,32x 30,48 cm,durante un minuto. Inmediatamente después, el cobayo se puso en el recipiente. La condición respiratoria (reflejo de la broncoconstricción) del cobayo, después de estar un minuto en el recipiente, se clasificó como sigue: 0, respiración normal; 1, respiración ligeramente profunda; 2, respiración forzada; 3, respiración intensamente forzada y ataxia; 4, inconsciencia. Las clasificaciones de un grupo de control y de un grupo experimental (8 animales por grupo) se sumaron y compararon, expresándose la diferencia como porcentaje de protección. (1)

Ileon del Cobayo: Se disecó el íleon de cobayos machos de 200 a 300 g, sacrificados por una dislocación cervical. El tejido se suspendió en una solución (2 ml) de Tyrode (2) a 36°C. Se utilizaron 30 ng/ml de PGE₂ y/o 30 ng/ml de PGF₂alfa para establecer la actividad tisular.

416865



Utero del Cobayo (3). Hembras nulíparas (de 300 a 400 g), que no estaban en celo, se sacrificaron por dislocación cervical. Los úteros disecados se incubaron en 2 ml de una solución Krebs modificada, a 37°C. La actividad uterina se estableció empleando PGE₂ (1,0 ng/ml) y/o PGF₂α (10 ng/ml).

5

(1). VAN ARMAN, C.G., Miller, L.M. and O'Malley, M.P.: SC-10,049: a catecholamine bronchodilator and hyperglycemic agent. J. Pharmacol. Exp. Ther. 183 90-97, 1961.

(2). Hale, L.J. ed Biol. Lab. Data. p. 92, 1958.

10

(3). Clegg, P.C., P. Hopkinson and V.R. Pickles. J. Physiol. 167:1, 1963.

(4). W.S. Umbreit. R.H. Burris and J.F. Stauffer. Manometric Techniques 148, 1957.

EJEMPLO 1 (MATERIAL DE PARTIDA)

15

Acido 9α-Hidroxi-11α,15α-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico
(9a):

20

A una solución de 1760 mg (4,0 milimoles) del bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl) trifenilfosfonio en una atmósfera de nitrógeno seco, en 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 3,2 ml (7,0 milimoles) de una solución 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpora a gotas una solución de 614 mg (1,34 milimoles) del gama-hemiacetal del 2- \square 5α-hidroxi-3α-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2β-

25

416865

(3alfa-[tetrahidropiran-2-iloxi]-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-il [acetaldehido, en 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, en un lapso de 20 minutos. Después de agitar durante 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 10 ml de agua, se secan en MgSO₄ y se evaporan hasta formar un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de elevado R_f, se colectan 150 mg de ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (9a).

EJEMPLO 2 . MATERIAL DE PARTIDA

20 Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (9'a).

25 A una solución de 1760 mg (4,0 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl) trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 5,0 ml de sulfóxido de di-

416865

72 MAR 1975



metilo seco, se incorporan 3,2 ml (7,0 milimoles) de una
solución 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxi-
do de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpora
a gotas una solución de 621 mg (1,34 milimoles) del gama-
5 hemiacetal del 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-2beta-(3beta-[tetrahidropiran-2-iloxi]-4-fenil-
trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il]acetaldehido (8'a)
en 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un lapso
de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a tempera-
10 tura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada.
La solución básica acuosa se lava dos veces con 20 ml de
acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido
clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con
acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos com-
15 binados se lavan una vez con 10 ml de agua, se secan en
MgSO₄ y se evaporan hasta quedar en un residuo sólido, el
cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtra-
do se purifica mediante una cromatografía de columna en gel
de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200),
20 utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eli-
minar las impurezas de elevado R_f, se colectan 300 mg del
ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico
(9'a).

25

416865

12 MAR 1975

EJEMPLO 3 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (10a):

5 A una solución, enfriada a -10° bajo nitrógeno, de 2300 mg (4,24 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (9a), en 50 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 11,3 ml (29,6 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se
10 agregan 10 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 300 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 50 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 1983 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (10a).
15

EJEMPLO 4 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-Oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (10'a):

20 A una solución, enfriada a -10° bajo nitrógeno, de 300 mg (0,551 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa, 15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (9'a), en 9,2 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0,262 ml (0,655 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° ,
25 se agregan 0,260 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se

416865



12 MAYO 1975

5 agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 220 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10'a).

EJEMPLO 5

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11a):

10 Una solución de 1637 mg (3,02 milimoles) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranorporstadienoico (10a), en 20 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 24 horas, y
15 luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo que resulta se purifica por una cromatografía en columna en gel de sílice (Mallinckrodt CC-4), malla 100-200), utilizando acetato de etilo y ciclohexano como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colectan 365 mg del
20 ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico oleoso (11a).

Actividad biológica: útero del cobayo 3, íleon del cobayo 1, prueba de aerosol de histamina en el cobayo 100, presión arterial del perro 300-400.

25

416865

12 MAYO 1975



EJEMPLO 6

Acido 9-Oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-
omega-tetranor-prostadienoico (11'a):

Una solución de 220 mg (0,334 milimoles)
5 del ácido 9-oxo-11alfa(-15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-
16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10'a),
en 3,0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y
agua, se agita bajo nitrógeno a 38° durante 5 horas y luego
se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo re-
10 sultante se purifica por una cromatografía de columna en gel
de sílice (Mallinckrodt CC-4), malla 100-200) utilizando ace-
tato de etilo como eluyente. Después de eluir las impurezas
menos polares, se colectan 8 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15beta-
dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico
15 semisólido (11'a).

EJEMPLO 7

Acido 9alfa,11alfa,15alfa-Trihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-
13-omega-tetranor-prostadienoico (12a):

Una mezcla de 0,7 g del ácido 9alfa-hidroxi-
20 11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-
trans-13-omega-tetranorporstadienoico (9a), en 5 ml de una
mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita bajo nitró-
geno a temperatura ambiente durante la noche y luego se con-
centra a presión reducida hasta formar un aceite viscoso. El
25 producto crudo se purifica por una cromatografía de columna

416865



5 en gel de sílice Mallinckrodt CC-4, utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se obtiene el ácido 9alfa, 11alfa, 15alfa-trihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico fconveniente (12a) como un aceite viscoso e incoloro que pesa 51 mg.

10 El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) del producto 12a mostró una fuerte absorción a 1710 cm^{-1} para el grupo carbonilo, y una absorción mediana a 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

15 El producto antes obtenido (12a) puede convertirse en la 16-fenil-omega-tetranor prostaglandina $F_{11\alpha}$ mediante el procedimiento del Ejemplo 26. Asimismo, el producto 12a puede convertirse en la 16-fenil-omega-tetranor-prostaglandina $F_{9\alpha}$, mediante el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.

EJEMPLO 8

Acido 9-oxo-15alfa-hidroxi-16-fenil-cis-5-delta^{10,11}-trans-13-omega-tetranor-prostatrienoico (15a):

20 Una solución de 50 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11a), en 10 ml de cloruro de metileno seco y 10 ml de ácido fórmico, se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml
25 de tolueno y se evapora para producir (después de una cromatografía)

416865

12



tografía) el ácido 9-oxo-11alfa-hidroxi-16-fenil-cis-5-delta^{10,11}-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (15a).

5 De la misma manera pueden prepararse las 15-substituidas-omega-pentanor prostaglandinas de las series A₁, A₀ y 13,14-dihidro A₂, a partir de las 15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas de las series E₁, E₀ y 13,14-dihidro, respectivamente.

EJEMPLO 9

10 Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-t-omega-tetranor-prostenoico (22a):

15 A una solución de 5150 mg (11,6 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl) trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 10,1 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se agregan 10,8 ml (21,1 milimoles) de una solución 1,96 M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo; A esta solución roja de iluro se agrega a gotas una solución de 1200 mg (2,6 milimoles) del game-hemiacetal del 2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetra-
20 hidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-but-1-il)ciclopent-1alfa-il γ acetaldehido (25a), en 7,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, por un lapso de 20 minutos. Después de agitar durante 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en
25 agua helada. La solución básica acuosa se acidifica a un

416865

12 MAY 1973

pH de 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución
ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los ex-
tractos orgánicos combinados se lavan una vez con 50 ml de
agua, se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta formar un resi-
duo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se
5 filtra. El filtrado se purifica por una cromatografía de co-
lumna con gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de ma-
lla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Des-
pués de eliminar las impurezas de alto R_f , se colectan 880 mg
10 del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-tetranor prostenoico (22a). El
espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) del producto 22a
muestra una absorción de carbonilo a 1715 cm^{-1} .

El producto antes obtenido (22a) puede conver-
15 tirse en la 16-fenil-omega-tetranor-13,14-dihidro $PGF_{2\alpha}$
mediante el procedimiento del Ejemplo 7.

EJEMPLO 10

Acido 9-Oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
16-fenil-cis-5-omega-tetranor prostenoico (26a):

20 A una solución, enfriada a -10° bajo nitróge-
no, de 880 mg (1,68 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,
15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-
tetranor-prostenoico (22a), en 15 ml de acetona de calidad
reactiva, se incorporan a gotas 0,75 ml (2 milimoles) de un
25 reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan



416865

12 MAYO 1975

0,75 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 100 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 25 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 775 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-tetranor prostenoico (26a). El espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) muestra absorciones de carbonilo a 1710 y a 1735 cm^{-1} .

EJEMPLO 11

10 Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-omega-tetranor prostenoico (27a):

Una solución de 772 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-tetranor-prostenoico (26a), en 7,0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita bajo nitrógeno a 25° durante 20 horas y luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Mallinckrodt CC-4), malla 100-200), utilizando acetato de etilo como eluyente.

15

20 Después de eluir las impurezas menos polares, se colectan 361 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-omega-tetranor prostenoico oleoso (27a). El espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) muestra bandas de carbonilo a 1710 y 1735 cm^{-1} .

25 Actividad biológica: útero del cobayo, 1;

416865

12



prueba de histamina en aerosol en cobayos, 0; presión arterial del perro, 400 (duración prolongada de la acción).

EJEMPLO 12

Acido 9-Oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-fenil-omega-tetranor prostanico (28a):

5

10

15

Una solución heterogénea de 34 mg (.089 milimoles) del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (11a) y 13 mg de paladio al 5% sobre carbón, en 3 ml de metanol absoluto, se hidrogena (1 atmósfera) a 0° durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y se evapora para producir 30 mg del ácido 9-oxo-11, 15alfa-dihidroxi-16-fenil-omega-tetranor prostanico (28a). El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) del producto 28a muestra absorciones de carbonilo a 1715 cm^{-1} y a 1735 cm^{-1} , una región OH amplia y ninguna absorción de la doble ligadura trans.

EJEMPLO 13

Acido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-fenil-trans-13-omega-tetranor prostenoico (29a):

20

25

Una solución de 46 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor prostadienoico (11a), en 5 ml de éter seco, es tratada con 448 mg (3,6 milimoles) de clorosilano de dimetil isopropilo y con 360 mg (3,6 milimoles) de trietilamina, a 25° durante 48 horas. La mezcla de reacción se en-

416865



12 MAYO 1975

fria a 0°, se agrega metanol y la solución resultante se lava con agua (3 x 2 ml), se seca en MgSO₄ y se evapora hasta formar un residuo (67 mg). El residuo crudo se absorbe entonces en 6 ml de metanol y en 30 mg de paladio al 5% sobre carbón, y la mezcla resultante se hidrogena durante 4 horas a -22° (en CCl₄/hielo seco). Después de filtrar a través de una supercelda y de evaporar, el producto hidrogenado se hidroliza en 2 ml de ácido acético y agua (3:1) durante 10 minutos, se diluye con 20 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 x 10 ml), se secan en MgSO₄ y se evaporan para producir 44 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenil-trans-13-omega-tetranor prostenoico (29a).

15 EJEMPLO 14 (MATERIAL DE PARTIDA)

9alfa-acetoxi-11alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-hidroxi-trans-13-16-fenil-omega-tetranorprostenoato de metilo.

A una solución de 1,1 g (2,17 milimoles) de 9alfa-acetoxi-11alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-oxo-trans-13-16-fenil-omega-tetranorprostenoato de metilo, en 6,5 ml de dimetoxietano, se incorporan a gotas 2,17 ml (1,08 milimoles) de una solución 0,5M de Zn(BH₄)₂ en dimetoxietano. Después de ser agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno y durante 3 horas, la reacción se enfría incorporándole a gotas una solución acuosa saturada de

416865



bitartrato de sodio hasta que cesa el desprendimiento de gas. La solución heterogénea enfriada se agita a temperatura ambiente por 5 minutos, se diluye con cloruro de metileno, se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para producir el 9alfa-acetoxi-11alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-hidroxi-trans-13,16-fenil-omega-tetranorprostenato de metilo.

EJEMPLO 15

Acido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-trans-13,16-fenil-omega-tetranorprostenico.

Una mezcla de 55 mg (0,15 milimoles) del diol cromatografiado preparado en el Ejemplo 13, 0,45 ml (0,45 milimoles) de hidróxido de sodio acuoso 1,0 N, 0,45 ml de tetrahidrofurano y 0,45 ml de metanol absoluto se agita bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, durante, 1,5 horas. En seguida, la solución se acidifica incorporándole 0,45 ml de ácido clorhídrico acuosa 1.0 N (el pH de la solución acidificada fue de 5). La solución acidificada se extrae con acetato de etilo (4 x 2 ml). Los extractos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para deparar el ácido 9alfa, 11alfa, 15alfa-trihidroxi-trans-13-16-fenil-omega-tetranorprostenico.

EJEMPLO 16 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-13-16-fenil-omega-tetranorprostenico.

416865

12 MAY 1975



Una solución homogénea de 262 mg (0,436 milimoles) del éster bis-THP crudo preparado en el Ejemplo 14, 1,3 ml (1,30 milimoles) de la solución acuosa 1.0N de hidróxido de sodio, 1,3 ml de metanol y 1,3 de tetrahidrofurano, se agita bajo nitrógeno durante la noche. En seguida, la reacción se enfría incorporándole 1,30 ml (1,30 milimoles de una solución acuosa 1.0 N de ácido clorhídrico. La solución enfriada se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para deparar el producto crudo, el cual se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice Baker "Analizado" (de malla 60-200), para suministrar el ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15 alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-13-16-fenil-omega-tetranorprostenico.

15 EJEMPLO 17 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-13-trans-16-fenil-omega-tetranorprostenico.

A una solución, enfriada en nitrógeno a una temperatura de -15 a -20°, de 195,mg (0,371 milimoles) del ácido cromatografiado que se prepara en el Ejemplo 16, 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 el frío por 15 minutos y luego se enfría incorporándole 0,194 ml de isopropanol. La reacción enfriada se agita en el frío durante 5 minutos y después se diluye con acetato de etilo. La solu-

416865



ción orgánica se lava con agua (2x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para deparar el conveniente ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-13-trans-16-fenil-omega-tetranorprostenoico.

5

EJEMPLO 18

Acido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-13-trans-16-fenil-omega-tetranorprostenoico.

Una solución homogénea de 178 mg (0,328 milimoles) del éter THP crudo del Ejemplo 17, en 2 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita bajo nitrógeno a $40 \pm 2^\circ$ por 5 horas. La reacción se concentra por evaporación giratoria y, en seguida, por una bomba de aceite. El producto crudo se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice (Mallinckrodt CC-7) para suministrar el conveniente ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-13-trans-16-fenil-omega-tetranorprostenoico.

10

15

EJEMPLO 19 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa,bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico(9e):

20

A una solución de 5,3 mg (12,0 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 10 ml de sulfóxido de dimetil seco, se incorporan 9,5 ml (21,0 milimoles) de una solución

25

416865

12



2.2_M de metilsulfonilmeturo de sodio en sulfóxido de di-
metilo. A esta solución roja de iluro se agrega, a gotas,
una solución de 1,2 g (2,54 milimoles) del gama-hemiacetal
del 2- [5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-
5 (3alfa-[tetra-hidropiran-2-iloxi]-4-(p-metilfenil)-trans-I-
buten-1-il)ciclopent-1alfa-il] acetaldehido (8e), en 5,0 ml
de sulfóxido de dimetilo seco, durante un período de 20 mi-
nutos. Después de agitar por 2 horas más a temperatura ambien-
te, la mezcla de reacción se vierte en agua helada y se aci-
10 difica a un pH de ~3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%.
La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml)
y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (3 x 100
ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua
(3 x 50 ml), se secan en MgSO₄ y se evaporan a un residuo
15 sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra.
El filtrado se purifica por una cromatografía de columna en
gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200),
utilizando cloroformo y luego acetato de etilo como eluyente.
Después de eliminar las impurezas de alta valor de R_f, se
20 colectan 1,2 g del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-
(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-
tetranor-prostadienoico (e).

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃)
mostró una absorción de carbonilo a 1710 cm⁻¹, y una absor-
25 ción de doble ligadura trans a 965 cm⁻¹.

10 MAYO 1975

416865

El producto (9e) de este Ejemplo puede convertirse en las 16-p-metilfenil-omega-tetranorprostaglandinas de la serie F (F₂alfa, F₁alfa, F₀alfa) por medio de los procedimientos de los Ejemplos 7, 11 y 12.

5

EJEMPLO 20 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-Oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10e):

10

A una solución, enfriada a -10° bajo nitrógeno, de 1,2 g (2,0 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9e), en 9,2 ml de acetona de calidad reactiva, se incorpora a gotas 1,0 ml (2,67 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10°, se agrega 1,0 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 10 ml), se seca en MgSO₄ y se concentra para dar 1 g del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10e). La purificación por cromatografía en columna produjo 575 mg de la sustancia 10 pura.

15

20

25

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) mostró absorciones a 1735 cm⁻¹ y a 1710 cm⁻¹ y una doble ligadura trans a 965 cm⁻¹.

416865

12 MAY 1975



EJEMPLO 21

Acido 9-Oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-(p-metilfenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11e):

Una solución de 5,75 mg (1,04 milimoles) del
5 ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metil-fenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10e), en 5,7 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno a temperatura ambiente por 20 horas y luego se concentra por evaporación giratoria. El
10 aceite crudo que resulta se purifica mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (Mallinckrodt CC-4, malla de 100-200), utilizando acetato de etilo y ciclohexano como diluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(p-metil-
15 fenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11e), como un producto semisólido que pesa 250 mg. El espectro de 11e a los rayos infrarrojos mostró una banda OH amplia, absorciones de carbonilo a 1735 cm^{-1} y a 1710 cm^{-1} y una absorción de doble ligadura trans a 965 cm^{-1} .

20 El producto (11e) de este Ejemplo puede convertirse en las 16-p-metilfenil-omega-tetranorprostaglandinas E_1 , E_0A_2 , A_1 y A_0 mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos 12, 13 y 8.

25

30.4.75

- 49 -

416865

12 MAY



5 malla 60-200), utilizando cloroformo y luego acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas de alta valor de R_f , se colectan 762 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-
5 (p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadie-noico (9h). El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra una adsorción de carbonilo a 1715 cm^{-1} y una adsorción de una doble ligadura trans a 970 cm^{-1} ;

10 El producto (9h) de este ejemplo puede convertirse en las 16-p-metoxifenil-omega-tetranorprostaglandinas de la serie F ($F_{2\alpha}$, $F_{1\alpha}$, $F_{0\alpha}$) mediante los procedimientos de los ejemplos 7, 11 y 12.

EJEMPLO 23 (MATERIAL DE PARTIDA)

15 Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9'h):

20 A una solución de 4876 mg (10,95 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 9,7 ml de sulfóxido de dimetilo, se incorporan 10,3 ml (20,0 milimoles) de una solución 1.96 M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se agrega a go-
25 tas una solución de 1150 mg (2,34 milimoles) del gama-hemiacetal del 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(p-metoxife-

416865



nil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1-alfa-il/7 acetaldehido
(8'h), en 7,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco por un lapso
de 20 minutos. Después de agitar 2 horas más a temperatura
ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada.

5 La solución básica acuosa se acidifica a un pH de ~ 3 con
ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se ex-
trae con acetato de etilo (3 x 100 ml), y los extractos or-
gánicos combinados se lavan una vez con 50 ml de agua, se
secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta formar un residuo sólido,
10 el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra.
El filtrado se purifica por una cromatografía en columna
de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla
60-200), utilizando cloroformo y luego acetato de etilo
como eluyentes. Después de eliminar las impurezas de alto
15 R_f , se colectan 898 mg del ácido 9-alfa-hidroxi-11-alfa,
15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-
cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9'h). El es-
pectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) muestra una adsor-
ción de carbonilo a 1715 cm^{-1} y una adsorción de doble li-
gadura trans a 970 cm^{-1} .

EJEMPLO 24 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-Oxo-11-alfa, 15-alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prosta-
dienoico (10h):

25 A una solución enfriada a -10° , en nitróge-

416865

12



no, de 762 mg (1,3 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-
llalfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-meto-
xifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico
(9h), en 15 ml de acetona de calidad reactiva, se incor-
poran a gotas 0,6 ml (1,6 milimoles) de un reactivo Jones.
Después de 20 minutos a -10° , se agregan 0,6 ml de 2-pro-
panol y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos
más, tiempo en el cual se combina con 100 ml de acetato
de etilo, se lava con agua (3 x 25 ml), se seca en $MgSO_4$
y se concentra para dar 617 mg del ácido 9-oxo-llalfa,
15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-
cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10h). El
espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) muestra fuer-
tes adsorciones de carbonilo a 1710 y a 1740 cm^{-1} y una
adsorción de doble ligadura trans a 970 cm^{-1} .

EJEMPLO 25 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-Oxo-llalfa, 15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prosta-
dienoico (10'h):

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de
898 mg (1,57 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-llalfa,
15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-
cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9'h), en
15 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a
gotas 0,64 ml (1,7 milimoles) de un reactivo Jones. Des-

416865



12 JUN 1975

pués de 20 minutos a 10°, se agregan 0,64 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 125 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 25 ml), se seca en MgSO₄ y se concentra para dar 823 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10'h). El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) muestra fuertes adsorciones de carbonilo a 1710 y a 1740 cm⁻¹ y una adsorción a 970 cm⁻¹ de doble ligadura trans.

EJEMPLO 26

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11h):

Una solución de 617 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10h), en 6,1 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno, a 25°, durante 20 Horas y luego se concentra porevaporación giratoria. El aceite crudo que resulta se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4, malla 100-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta el ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico oleoso (11h), con un peso de 230 mg.

416865



El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra adsorciones de carbonilo a 1715 y a 1745 cm^{-1} y una adsorción de doble ligadura trans a 970 cm^{-1} .

5 El producto (11h) de este ejemplo puede convertirse en las 16-p-metoxifenil-omega-tetranorprostaglandinas E_1 , E_0A_2 , A_1 y A_0 , por los procedimientos que se describen en los ejemplos 12, 13 y 8.

EJEMPLO 27

10 Acido 9-Oxo-11alfa, 15beta-dihidroxi-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11'h):

Una solución de 823 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15beta-bis-tetrahidropiran-2-oxo-16(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10'h), en 8,2 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno, a 25°, durante 20 horas y luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purifica mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4, malla de 100-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eluir 15 las impurezas menos polares, se colecta el ácido 9-oxo-11alfa, 15beta-dihidroxi-16-(p-metoxifenil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11'h), con un peso de 20 300 mg y en forma semisólida. El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) del producto 11'h muestra una adsorción de carbonilo a 1740 y a 1715 cm^{-1} y una adsorción 25

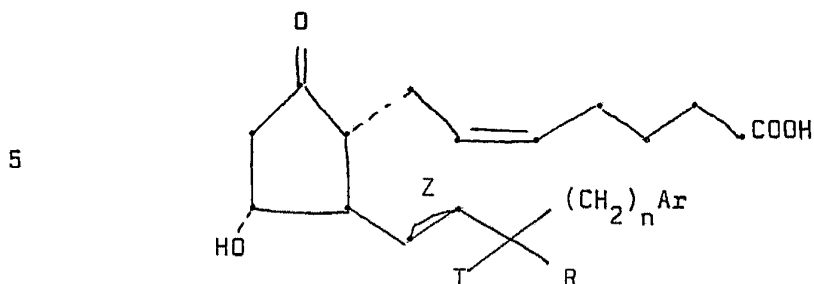
416865



12:00 1975

de doble ligadura trans a 970 cm^{-1} .

Prostaglandinas adicionales de estructura:



| Ar | n | Z(o) | T | R | Datos de RI | Isómero (d) |
|--------------|------|------|----------------------|------|---------------|-------------|
| p-bifenilo | (a)1 | D | alfa-OH | -H | 1710 1740 970 | +P |
| p-bifenilo | (b)1 | D | beta-OH | -H | 1710 1740 970 | -P |
| o-tolilo | (a)1 | D | alfa-OH | -H | 1712 1737 970 | +P |
| o-tolilo | (b)1 | D | beta-OH | -H | 1712 1730 965 | -P |
| beta-naftilo | (a)1 | D | alfa-OH | -H | 1710 1740 970 | +P |
| beta-naftilo | (b)1 | D | beta-OH | -H | 1710 1740 970 | -P |
| alfa-naftilo | (a)1 | D | alfa-OH | -H | 1705 1740 965 | +P |
| alfa-naftilo | (b)1 | D | beta-OH | -H | 1705 1740 965 | -P |
| fenilo | (a)1 | S | alfa-OH | -H | 1710 1735 - | +P |
| fenilo | (b)1 | S | beta-OH | -H | 1710 1735 - | -P |
| fenilo | (a)1 | S | =OH -CH ₃ | 1708 | 1735 - | (a) |
| fenilo | (a)0 | S | -OH | -H | 1705 1735 - | (e) |

(a) preparado por el procedimiento del Ejemplo 5

(b) preparado por el procedimiento del Ejemplo 6

(c) Doble ligadura trans = D; S = ligadura sencilla

25 (d) Movilidad en C.C.D. +P = más polar; -P = menos polar

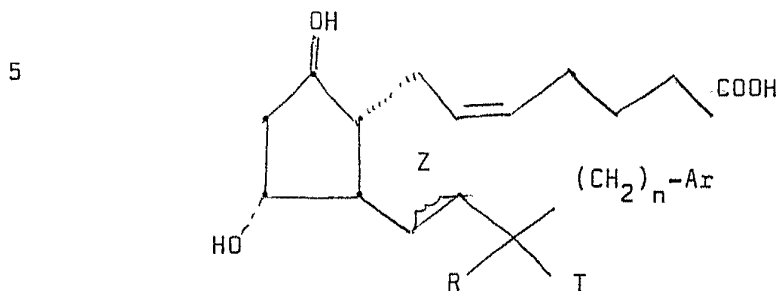
416865



12 MAR 1975

(e) Mezcla recta-siniestra separable por una cromatografía líquida/líquida a alta presión.

Prostaglandinas adicionales de estructura (a):



10

| Ar | n | Z | T | R | Datos de RI |
|-----------------|---|---|---------|---|-------------|
| p-bifenilo | 1 | D | alfa-OH | H | 1710 965 |
| p-bifenilo | 1 | D | beta-OH | H | |
| o-tolilo | 1 | D | alfa-OH | H | 1712 970 |
| o-tolilo | 1 | D | beta-OH | H | 1710 975 |
| 15 beta-naftilo | 1 | D | alfa-OH | H | 1705 970 |
| beta-naftilo | 1 | D | beta-OH | H | |
| alfa-naftilo | 1 | D | alfa-OH | H | 1710 970 |
| alfa-naftilo | 1 | D | beta-OH | H | 1700 970 |
| fenilo f | 1 | S | (*)--OH | H | 1710 |
| 20 fenilo | 0 | S | (*)--OH | H | 1705 |

(a) preparado por el procedimiento del Ejemplo 7.

(b) D = doble ligadura trans; S = ligadura sencilla.

(*) mezcla epimérica.

25

30.4.75

416865

12 MAYO 1975



EJEMPLO 27

Acido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-p-bifenil-omega-tetranorprostanoico.

Una solución heterogénea de ácido 9-oxo-11alfa,
5 15alfa-dihidroxi-16-p-bifenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-
prostadienoico y paladio al 5% en carbón, en metanol absolu-
to, se hidrogena (1 atmósfera) a 25° durante 2 horas. La
mezcla de reacción se filtra y se evapora para producir el
ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-p-bifenil-omega-tetra-
10 nor-prostanoico, con punto de fusión de 120-123°. El espec-
tro a los rayos infrarrojos (en KBr₃) muestra absorciones
de carbonilo a 1715 cm⁻¹ y a 1735 cm⁻¹, una región OH amplia
y ninguna absorción de doble ligadura trans.

EJEMPLO 28

15 Acido 9beta, 11alfa, 15alfa-trihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-
13-omega-tetranorprostadienoico:

A una solución de 74 mg (0,2 milimoles) del ácido
9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-
tetranorprostadienoico, en 10 ml de metanol absoluto, a 0°,
20 se incorpora una solución enfriada de 300 mg de borohidruro
de sodio en 35 ml de metanol absoluto. Después de 20 minutos
a 0°, la reacción se calienta a temperatura ambiente y se
agita por una hora más. En seguida, la mezcla de reacción
se enfría a 0° y se agregan 2 ml de agua, la solución resul-
25 tante se separa (al vacío) del disolvente, se absorbe en 10 mls

416865

12 MAR 1975



de acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~ 3 con HCl al 10% en un baño de hielo. Esta mezcla se extrae con acetato de etilo (4 x 5 ml), se seca en Na_2SO_4 , se concentra y se cromatografía en gel de sílice (CC-7) utilizando cloruro de metileno al 97% y metanol y cloruro de metileno al 95% y metanol como eluyentes, obteniéndose primero 22 mg del ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico y, en seguida, 18 mg. del conveniente ácido 9beta,11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico.

EJEMPLO 29 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9d):

A una solución de 2,6 g (6 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 5,7 ml (11,4 milimoles) de una solución 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de hierro se agrega a gotas una solución de 1,03 g (2,2 milimoles) del gamma-hemiacetal del 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)ciclopentalfa-il-7 acetaldehido (8d) en 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar 2 horas

416865

12 MAYO 1975



más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se
5 extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 10 ml de agua, se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta formar un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y el filtrado se concentra para producir 1,02 g del ácido 9alfa-hidroxi-
10 11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico 9d. El espectro a los rayos infrarrojos muestra una banda fuerte a 1700 cm^{-1} , junto con absorciones entre 2800 y 2600 cm^{-1} para el grupo carboxilo.

15 El producto de este ejemplo (9d) puede convertirse en las 16-(2-tienil)-omega-tetranorprostaglandinas de la serie F ($F_{2\text{alfa}}$, $F_{1\text{alfa}}$, $F_{0\text{alfa}}$) por los procedimientos de los ejemplos 32, 36 y 37. De la misma manera se preparan los compuestos beta-tienilo correspondientes.

20 15alfa-OTHP RI: $1710, 970\text{ cm}^{-1}$
15beta-OTHP RI: $1710, 970\text{ cm}^{-1}$.

EJEMPLO 30 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-OxO-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-
(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico
25 (10d):



A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 1,02 g ((1,86 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (9d), en 18 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0,82 ml (2.04 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan 0,260 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 952 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10d), el cual se cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente, para dar lugar a 760 mg del producto 10d puro. De la misma manera se preparan tanto los compuestos beta-tienilo correspondientes como los epímeros en C_{15} .

EJEMPLO 31

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico (11d):

Una solución de 760 mg (1,39 milimoles) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (10d), en 3,0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno a 25° durante 18 horas y luego se con-

416865



centra por evaporación giratoria. El aceite crudo que resulta se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4, de malla 100-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta el ácido 9-oxo-
5 11alfa,15alfa-dihidroxi-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11d) semisólido, con un peso de 369 mg.

Los rayos infrarrojos muestran absorciones de carbonilo a 1730 y a 1705 cm^{-1} y una banda débil a 972 cm^{-1} para la doble ligadura 13,14-trans.

El producto (11d) de este ejemplo puede convertirse en las 16-(2-tienil)-omega-tetranorporstaglandinas E_1 , E_0A_2 , A_1 y A_0 por los procedimientos de los ejemplos 37, 38 y 33. De la misma manera se preparan los compuestos beta-tienilo correspondientes.

15alfa-OH RI: 1715, 1740, 970 cm^{-1}

15beta-OH RI: 1715, 1740, 970 cm^{-1} .

EJEMPLO 32

20 Acido 9alfa,11alfa,15alfa-Trihidroxi-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (12d):

Una mezcla de 0,76 g del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico (9d), en 5 ml de
25 una mezcla (65:35) de ácido acético y agua, se agita en

416865

12 MAR 1973



5 nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentra a presión reducida a un aceite viscoso. El producto crudo se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice Mallinckrodt CC-4, utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se obtiene el ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxil-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico conveniente (12d) como un aceite viscoso e incólora que pesa 51 mg.

10 El producto antes obtenido (12d) puede convertirse en la 16-(2-tienil)-omega-tetranorprostaglandina F₁alfa mediante el procedimiento del ejemplo 96. Asimismo, el producto 12d puede convertirse en la 16-(2-tienil)-omega-tetranorprostaglandina F₀alfa por el procedimiento que se describe en el ejemplo 37.

15

EJEMPLO 33

Acido 9-oxo-15alfa-hidroxi-16-2-(tienil)-cis-5-delta^{10,11}-trans-13-omega-tetranorprostatrienoico (15d):

20 Una solución de 55 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-2-(tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranor-prostadienoico (11d), en 10 ml de cloruro de metileno seco, y 10 ml de ácido fórmico, se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de tolueno y se evapora para producir (después

25 de una cromatografía) el ácido 9-oxo-11alfa-hidroxi-16-2-

416865

12 MAY 1975



(tienil)-cis-5-delta^{10,11}-trans-13-omega-tetranorprostatrienoico (15d).

De la misma manera pueden prepararse las 16-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas de las series A₁, A₀ y 13,14 dihidro A₂, a partir de las 16-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas de las series A₁, A₀ y 13,14 dihidro A₂, a partir de las 16-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas de las series E₁, E₀ y 13,14-dihidro, respectivamente.

EJEMPLO 34 (MATERIAL DE PARTIDA)

10 Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (22d):

A una solución de 5150 mg (11,6 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio en una atmósfera de nitrógeno seco, en 10,1 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 10,8 ml (21,1 milimoles) de una solución 1.96M de metilsulfonilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpora a gotas una solución de 1300 mg (2,6 milimoles) del gama-hemiacetal del 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(2-tienil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il7 acetaldehido 25d en 7,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al

15

20

25

416865



10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo
(3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan
una vez con 50 ml de agua, se secan en $MgSO_4$ y se evaporan
hasta quedar en un residuo sólido, el cual se tritura con
5 acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica me-
diante una cromatografía en columna de gel de sílice
(Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando
acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las
impurezas de alto R_f , se colecta el ácido 9alfa-hidroxi-
10 11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-
cis-5-omega-tetranorprostenoico (22d).

El producto (22d) que se obtiene puede conver-
tirse en la 16-(2-tienil)-omega-tetranor-13,14-dehidro
PGF₂alfa por el procedimiento del ejemplo 32.

15 EJEMPLO 36 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
16-2(tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (26d):

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno,
de 950 mg (1,68 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,
20 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-
omega-tetranorprostenoico (22d), en 15 ml de acetona de
calidad reactiva, se incorporan a gotas 0,75 ml (2 mili-
moles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a
 -10° , se agregan 0,75 ml de 2-propanol y la mezcla de
25 reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se

416865

12 MAYO 1975



combina con 100 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 25 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (26d).

5

EJEMPLO 36

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (27d):

10

Una solución de 800 mg del ácido 9 -oxo-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (26d), en 7,0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno a 25° durante 20 horas, y luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purifica por medio de una cromatografía en columna de gald e sílice (Mallinckrodt CC-4, de malla 100-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se coleta el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)-cis-5-omega-tetranorprostenoico (27d).

15

20

EJEMPLO 37

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)-omega-tetranorprostanoico (28d):

25

Una solución heterogénea de 37 mg (.089 milimoles) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico (11d) y 13 mg de

416865



5 paladio al 5% sobre carbón, en 3 ml de metanol absoluto, se hidrogena (1 atmósfera) a 0° durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y se evapora para producir el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)omega-tetranorprostanico (28d).

EJEMPLO 38

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)-trans-13-omega-tetranorprostenoico (29d):

10 Una solución de 50 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico (11d), en 5 ml de éter seco, es tratada con 448 mg (3,6 milimoles) de trietilamina a 25° durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfria a 0°, se incorpora metanol y la solución resultante se lava con agua
15 (3 x 2 ml), se seca en MgSO₄ y se evapora hasta formar un residuo. En seguida, el residuo crudo se absorbe en 6 ml de metanol y en 30 mg de paladio al 50% sobre carbón, y la mezcla resultante se hidrogena por 4 horas a -22° (en CCl₄/hielo seco). Después de filtrar a través de una supercelda
20 y de evaporar, el producto hidrogenado se hidroliza en 2 ml de una mezcla (3:1) de ácido acético y agua durante 10 minutos, se diluye con 20 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 x 10 ml), se secan en
25 MgSO₄ y se evaporan para producir el ácido 9-oxo-11alfa,

416865



15alfa-dihidroxi-16-(2-tienil)-trans-13-omega-tetranor-
prostenoico (29d).

EJEMPLO 39 (MATERIAL DE PARTIDA)

5 9alfa-acetoxi-11alfa,15beta-dihidroxi-trans-13-16-(3-
tienil)-omega-tetranorprostenoato de metilo y 9alfa-
acetoxi-11alfa,15alfa-dihidroxi-trans-13-16-(3-tienil)-
omega-tetranorprostenoato de metilo.

10 Una solución de 1,60 g (2,16 milimoles) del
éter THP crudo que se prepara en el Ejemplo , en
10,7 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua,
se agita a 40 ± 2° en nitrógeno durante 2,5 horas.
En seguida, la mezcla de reacción se concentra para pro-
porcionar la mezcla cruda de dioles epiméricos.

15 El producto crudo se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice, para suministrar
el 9alfa-acetoxi-11alfa,15beta-dihidroxi-trans-13-16-
(3-tienil)-omega-tetranorprostenoato de metilo y el
9alfa-acetoxi-11alfa,15alfa-dihidroxi-trans-13-16-
(3-tienil)-omega-tetranorprostenoato epimérico de metilo.

20

EJEMPLO 40

Acido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-trans-13-16-(3-
tienil)-omega-tetranorprostenoico.

25

Una mezcla de 65 mg (0,15 milimoles) del diol
cromatografiado que se prepara en el Ejemplo 39, 0,45 ml

416865

12 MAY



(0,45 milimoles) de hidróxido de sodio acuoso 1.0 N,
0,45 ml de tetrahidrofurano y 0,45 ml de metanol absoluto
se agita en nitrógeno a temperatura ambiente por 1,5 horas.
En seguida, la solución se acidifica incorporándole 0,45
5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1.0 N (el pH de la solución
acidificada es de 5). La solución acidificada se extrae
con acetato de etilo (4 x 2 ml). Los extractos combinados
se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para
deparar el conveniente ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidro-
10 xi-trans-13-16-(3-tienil)-omega-tetranorprostenico.

EJEMPLO 41 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-trans-13-16-(3-tienil)-omega-tetranorprostenico.

Una solución homogénea de 0,263 g (0,436 mi-
15 limoles) del éster bis THP crudo que se prepara en el
Ejemplo , 1,3 ml (1,30 milimoles) de la solución de
hidróxido de sodio acuoso 1.0N, 1,3 ml de metanol y 1,3 ml
de tetrahidrofurano, se agita en nitrógeno durante la noche.
En seguida, la reacción se enfría incorporándole 1,30 ml
20 (1,30 milimoles) de una solución 1.0N de ácido clorhídrico
acuoso. La solución enfriada se diluye con acetato de eti-
lo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio anhidro
y se concentra para dar lugar al producto crudo, el cual se
purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice
25 Baker "Análizado" (malla 60-200), para deparar el ácido

416865



12 MAYO 1975

9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-Bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
trans-13-16-(3-tienil)-omega-tetranor-prostenóico.

EJEMPLO 42 (MATERIAL DE PARTIDA)

5 Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-13-
trans-16-(3-tienil)-omega-tétranorprostenoico.

10 A una solución, enfriada en nitrógeno a una
temperatura de -15 a -20°, de 0,201 g (0,371 milimoles) del
ácido cromatográfico que se prepara en el Ejemplo 41, en
4,0 ml de acetona, se incorporan a gotas 0,163 ml (0,408 mi-
15 limoles) de un reactivo Jones. La reacción se agita en el
frío durante 15 minutos y luego se enfría incorporándole
0,194 ml de isopropanol. La reacción enfriada se agita en
el frío durante 5 minutos y luego se diluye con acetato de
15 etilo. La solución orgánica se lava con agua (2x) y con sal-
muera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro
y se concentra para deparar el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-
bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-13-trans-16-(3-tienil)-omega-
tetranorprostenoico.

EJEMPLO 43

20 Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-13-trans-
16-(3-tienil)-omega-tetranorprostenoico.

25 Una solución homogénea de 0,179 g (0,328 mili-
moles) del éter THP crudo del Ejemplo 42, en 2 ml de una
mezcla (65:35) de ácido acético y agua se agita en nitrógeno,
a 40 ± 2° durante 5 horas. La reacción se concentra por eva-

416865 12 MAR 1975



poración giratoria seguida por bomba de aceite. El producto crudo se purifica mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-7) para deparar el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-13-trans-16-(3-tienil)-omega-tetranor-prostenoico.

EJEMPLO 44 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor prostadienoico (9b):

10 A una solución de 1,8 g (4,04 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 8,0 ml de sulfóxido de dimetilo, se incorporan 3,5 ml (7,8 milimoles) de una solución 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpora a go-
15 tas una solución de 717 mg (1,5 milimoles) de la gama-hemiacetal del 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acetaldehido (8b) en
20 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con acetato de etilo (20 ml) y se acidifica a un pH de 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con ace-
25

416865

12 MAYO 1973



tato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combina-
dos se lavan una vez con 10 ml de agua, se secan en $MgSO_4$
y se evaporan a un residuo sólido, el cual se tritura con
acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica por
5 una cromatografía en columna de gel de sílice (Reactivo Baker
"Analizado", de malla 60-200), utilizando acetato de etilo
como eluyente. Después de eliminar las impurezas de alto
 R_f , se colectan 260 mg del ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -
bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-
10 omega-trisnor prostadienoico (9b).

El producto (9b) de este ejemplo puede
convertirse en las 17-(2-tienil)-omega-trisnorprostaglandinas
de la serie F ($F_{2\alpha}$, $F_{1\alpha}$, $F_{0\alpha}$) mediante los procedi-
mientos de los ejemplos 32, 36 y 37.

15 EJEMPLO 45 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9 α -Hidroxi-11 α ,15 β -bis-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor prostadie-
noico (9'b):

A una solución de 1,8 g (4,05 milimoles)
20 de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio, en
una atmósfera de nitrógeno seco, en 5,0 ml de sulfóxido de
dimetilo, se incorporan 3,2 ml (7,0 milimoles) de una solu-
ción 2.2M de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de
dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpora a gotas
25 una solución de 717 mg (1,34 milimoles) del gama-hemiacetal

416865

12 30 198



del 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il] acetaldehido (8'b), en 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, por un período de 20 minutos.

5 Después de agitar durante 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo
10 (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 10 ml de agua, se secan en $MgSO_4$ y se evaporan a un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de
15 malla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de alto valor R_f , se colectan 740 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisinor prostadienoico (9'b).

20

EJEMPLO 46 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-Oxo-11alfa-15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisinor prostadienoico (10b):

25

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 250 mg (.445 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,

416865 12 MAR 1975



5 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-
13-omega-trisor prostadienoico (9b) en 10 ml de acetona de
calidad reactiva, se incorporan a gotas 0,18 ml (.487 milimoles)
de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan
10 0,2 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita durante
5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de aceta-
to de etilo, se lava con (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se con-
centra para dar 240 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetra-
hidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisor
prostadienoico (10b).

EJEMPLO 47 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-Oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-
(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisor prostadienoico (10'b):

15 A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno,
de 640 mg (1,14 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-
bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-
trisor prostadienoico (9'b) en 9,2 ml de acetona de calidad reac-
tiva, se incorporan a gotas 0,502 ml (1,25 milimoles) de un reac-
tivo Jones. Después de 20 minutos a -10° , se agregan 0,5 ml de
20 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más,
tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se
lava con agua (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para
dar 500 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisor prostadienoico
25 (10'b).

416865



EJEMPLO 48

12 MAYO 1975

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor prostadienoico (11b):

Una solución de 240 mg (0,334 milimoles) del
5 ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-
17-(2-tienil)-cis-5-trans-13omega-trisnor prostadienoico
(10b), en 3,0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial
acético y agua, se agita en nitrógeno a 25° durante 18
horas y luego se concentra por evaporación giratoria. El
10 aceite crudo que resulta se purifica por medio de una cro-
matografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4,
malla de 100-200), utilizando acetato de etilo como elu-
yente. Después de eluir las impurezas menos polares, se
colecta el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-17-(2-
15 tienil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor prostadienoico oleoso
(11b) con un peso de 100 mg.

El producto (11b) de este ejemplo puede con-
vertirse en las 17-(2-tienil)-omega-trisnorprostaglandi-
nas E₁, E₀, A₂, A₁ y A₀ por los procedimientos que se des-
criben en los ejemplos 37, 38 y 32.
20

EJEMPLO 49

Acido 9-Oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-17-(2-tienil)-cis-5-
trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (11'b):

Una solución de 500 mg (0,893 milimoles) del
25 ácido 9-oxo-11alfa,15beta-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-

416865

12 MAR 1976



5 -17-(2-tienil)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico
(10'b), en 7,0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial
acético y agua, se agita en nitrógeno a 25° durante 18 horas
y luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite
10 crudo que resulta se purifica por medio de una cromatogra-
fa en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4, malla
de 100-200), utilizando acetato de etilo como eluyente.
Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta el
ácido 9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-17-(2-tienil)-cis-5-
15 trans-13-omega-trisorprostadienoico (11'b) con un peso de
215 mg y en forma semisólida.

EJEMPLO 50 (MATERIAL DE PARTIDA)

15 Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-
iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisor-prostadie-
noico (9j):

20 A una solución de 3,36g (7,6 milimoles) de bromuro
de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmós-
fera de nitrógeno seco, en 15,0 ml de sulfóxido de dimetilo,
se incorporan 7,0 ml (14,0 milimoles) de una solución 2.0M
25 de metilsulfonilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo.
A esta solución roja de iluro se incorpora a gotas una so-
lución de 1,3 g (2,81 milimoles) del gama-hemiacetal del
2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-
(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(2-furil)-trans-1-penten-
1-il)ciclopent-1alfa-il/ acetaldehido (8j) en 5,0 ml de sul-

416865

12 MAR 1975



fóxico de dimetilo seco, durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo y se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 10 ml de agua, se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta quedar un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de alto valor R_f , se obtienen 1,53 g del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (9j).

EJEMPLO 51 (MATERIAL DE PARTIDA)

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (10j):

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 1,1 g (2,01 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (9j), en 20 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0,88 ml (2,2 milimoles) de un reactivo Jones. Después de 20 minutos a -10° ,

416865 12 MAR 1975



5 se agregan 0,260 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con 75 ml de acetato de etilo, se lava con agua (3 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para producir 425 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (10i).

EJEMPLO 52

10 Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (11j):

Una solución de 425 mg (0,782 milimoles) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (10j), en 3,0 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno a 25° durante 18 horas; en seguida, se concentra mediante una evaporación giratoria. El aceite crudo que resulta se purifica por una cromatografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4, de malla 100-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se colectan 204 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (11j), con punto de fusión de 98-99°.

25 El producto (11j) de este ejemplo puede convertirse en las 17-(2-furil)-omega-trisnorprostoglandinas

416865

12 MAR 1975



E_1 , E_0A_2 , y A_0 por los procedimientos que se describen en los ejemplos 37, 38 y 33.

EJEMPLO 53

Acido 9alfa, 11alfa, 15alfa-Trihidroxi-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnor-prostadienoico (12j):

5

Una solución de 700 mg (0,334 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-tetrahidropiran-2-iloxi)-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnorprostadienoico (9j), en 5 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno a 25° durante 20 horas y luego se concentra mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (Mallinckrodt CC-4, de malla 100-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta el ácido 9alfa, 11alfa,15alfa-trihidroxi-17-(2-furil)-cis-5-trans-13-omega-trisnorporstadienoico oleoso (12j), con un peso de 108 mg.

10

15

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra una absorción de carbonilo a 1710 cm^{-1} y una absorción de doble ligadura trans a 965 cm^{-1} .

20

El producto (12j) de este ejemplo puede convertirse en las 17-(2-furil)-omega-trisnorprostoglandinas $F_{11\alpha}$ y $F_{9\alpha}$ por medio de los procedimientos que se describen en los ejemplos 36 y 37.

25

416865

22 MAY 1975



Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en EE.UU. con fecha 13 de Julio de 1.972, bajo el número 271.220, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto. sobre Propiedad Industrial.

5

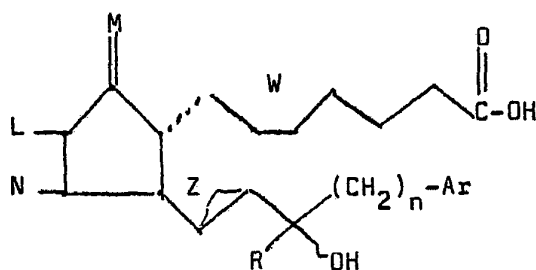
REIVINDICACIONES

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

10

1ª). Un procedimiento para preparar ω -penta-norprostaglandinas sustituidas en la posición 15 que tienen la siguiente estructura:

15



...I

20

en la cual: Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo monosustituido en el cual el sustituyente es haló, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; n es un número entero comprendido entre 0 y 5, con la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo sustituido o naftilo, n es 0 ó 1; R es

25

416865

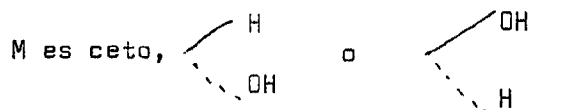
12 MAR 1965



hidrógeno o alquilo inferior; W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis;

Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans cuando n es un número entero de 1 a 5, y Z es una ligadura sencilla cuando n es cero;

5



N y L, juntos, forman una ligadura sencilla d

N es alfa-hidroxilo cuando L es hidrógeno y en

10

la cual:

L, M y N se seleccionan de manera de completar la estructura de una prostaglandina de la serie A, E ó F, los ésteres alcanófilico, formílico o benzofílico inferiores de cualesquier grupos hidroxilo libres en las posiciones C₉-, C₁₁ y C₁₅ y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por el hecho de que:

15

20

a) cuando N es alfa-hidroxi y L es hidrógeno y Ar, n, M, W y Z representan lo que se indica antes, dicho compuesto se prepara tratando los éteres 11-, y 11- y 15-tetrahidropiranfílicos de un compuesto de fórmula I, con un ácido apropiado;

25

b) cuando N y L, juntos, forman una ligadura sencilla, M es ceto y Ar, n, R, W y Z representan lo que se indica antes, dicho compuesto se prepara por la reacción de un compuesto de fórmula I, en el cual N es alfa-hidroxi y L

2.5.75

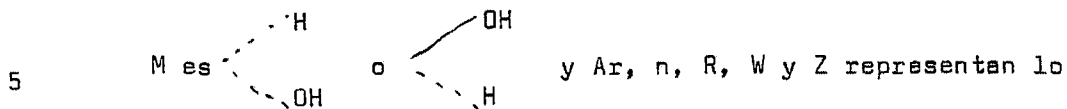
416865

12 MAYO 1975



es hidrógeno, M es ceto y Ar, n, R, W y Z representan lo que se indica antes, con un agente de deshidratación apropiado;

c) cuando N es alfa-hidroxi y L es hidrógeno,



que se indica antes, dicho compuesto se prepara por la reacción de un compuesto de fórmula I, en el cual N es alfa-hidroxi y L es hidrógeno, M es ceto, Ar, n, R, W y Z representan lo que se indica antes, con un agente reductor adecuado y, si así conviene, se separan los isómeros 9alfa- y 9beta-.

10

d) cuando N es alfa-hidroxi, L es hidrógeno, Ar, R, n y M representan lo que se indica antes, y W y Z son ligaduras sencillas, dicho compuesto se prepara por la reducción catalítica de un compuesto de fórmula I, en el cual Ar, R, n y M representan lo que se indica antes, W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis cuando Z es una doble ligadura trans, y Z es una ligadura sencilla cuando W es una doble ligadura cis;

15

e) cuando N es alfa-hidroxi, L es hidrógeno, Ar, R, n y M representan lo que se indica antes, W es una ligadura sencilla y Z es una doble ligadura trans, dicho compuesto se prepara por la reducción selectiva de un compuesto de fórmula I, en el cual Ar, R, n y M representan lo que se indica antes y W y Z son dobles ligaduras;

20

y, si así conviene, se preparan los ésteres

A

416865

22 MAYO 1975



9alfa-, 11alfa- y 15alfa-alcanoflico, formilico o benzofli-
co inferiores de cualesquier grupos hidroxilo libres, por
la reacci3n de dichos compuestos con los agentes de acila-
ci3n apropiados y, si se desea, se preparan las sales far-
mac3uticamente aceptables a estos compuestos.

5

2^a). Procedimiento para preparar ω -pentano₂
prostaglandinas sustituidas en la posici3n 15.

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

10

Esta Memoria consta de ochenta y tres
hojas escritas a m3quina por una sola cara.

Madrid,

22 MAYO 1975

P.A.

Alberto de Alzola
por P.A.