

417557



P.- 55.064

B 27056
Case P.C(Ph)
5357 LH/MK(SDG)
Div I

F.C. 26 - I - 76

e07D//A61K

417557

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CICLO-
PENTANO SUSTITUIDO.

(Clase Internacional C07d, A61k)



417557

Esta solicitud es divisional de la solicitud de Patente Española Nº 406.250 presentada el 31 de Agosto de 1972.

5 Esta invención se relaciona con ciertos análogos novedosos de las prostaglandinas que se encuentran en la naturaleza. En particular, se relaciona con las 2-descarboxi-2-[tetrazol-5-il]prostaglandinas y varios intermedios novedosos útiles en su preparación.

10 Las prostaglandinas son ácidos grasos no saturados de C-20 que exhiben efectos fisiológicos diversos. Por ejemplo, las prostaglandinas de la serie E y A son vasodilatadores potentes (Bergstrom y otros, Acta Physiol. Scand. 64:332-339, 1965 y Bergstrom y otros, Life Sci. 6:449-455, 1967). Este efecto relajante en los vasos sanguíneos pequeños probablemente es el responsable de la reducción en la presión sanguínea arterial sistemática (vasodepresión) que se observa durante la inyección intravenosa de la PGE₁ y PGA₁ (Weeks y King, Federation Proc. 23:327, 1964; Bergstrom y otros, 1965, op. cit.; de Carlson y otros, Acta Med. Scand. 183:423-430, 1968; y de Carlson y otros, Acta Physiol. Scand. 75:161-169, 1969). Otra acción fisiológica bien conocida de la PGE₁ y PGE₂ es como un broncodilatador (Cuthbert, Brit. Med. J. 4:723-726, 1969).

15
20

25 Otro papel fisiológico importante de las prostaglandinas naturales es en relación con el ciclo reproductivo. La PGE₂ se sabe que posee la capacidad de inducir el parto (Karim y otros, J. Obstet Gynaec. Brit.

417557



Cwlth., 77:200-210, 1970) y también de inducir el aborto terapéutico (Karin y otros, Brit. Med. J. en prensa).

5 Se han obtenido patentes para varias prostaglandinas de la serie E y F como sustancias que inducen el parto en los mamíferos (patente Belga Número 754,158 y patente Alemana Occidental Número 2,034,641), y en la PGF_1 , F_2 y F_3 para el control del ciclo reproductivo (patente Sud Africana Número 69/6089).

10 Todavía otras actividades fisiológicas conocidas de la PGE_1 son con respecto a la inhibición de la secreción del ácido gástrico (Shaw y Ramwell, En: Worcester Symp. on Prostaglandins, Nueva York, Wiley, 1968, páginas 55 a 64) y también la agregación de plaquetas (Emmons, y otros, Brit. Med. J., 2:468-472, 1967).

15 Se sabe ahora que dichos efectos fisiológicos se producirán in vivo durante un período de tiempo corto únicamente después de la administración de una prostaglandina. Una evidencia considerable indica que la razón de la terminación rápida de la actividad es que
20 las prostaglandinas naturales se desactivan metabólicamente de manera rápida y eficiente mediante beta-oxidación de la cadena secundaria del ácido carboxílico y mediante oxidación del grupo de 15alfa-hidroxilo (Anggard, y otros, Acta. Physiol. Scand., 81, 396 (1971) y las
25 referencias citadas en la misma).

417557



Desde luego, se consideró deseable crear análogos de las prostaglandinas que tuvieran actividades fisiológicas equivalentes a los compuestos naturales, pero en donde la selectividad de acción y la duración de la actividad pudiera aumentarse.

Resumen de la Invención

Los compuestos novedosos de esta invención, las 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)prostaglandinas, en donde la mitad del ácido carboxílico se reemplaza por un anillo de tetrazol, y en donde el 15beta-hidrógeno puede reemplazarse mediante un grupo de 15beta-alquilo inferior si se desea, llenan de manera única los requisitos anteriormente mencionados. Es decir, poseen perfiles de actividad comparables con las prostaglandinas originales y exhiben duración de acción más prolongada que las prostaglandinas originales.

Además de los análogos de tetrazol de PGF₁alfa, PGE₁; 13,14-dihidro PGF₁alfa, PGE₁ y PGA₁; PGF₂alfa, PGE₂, PGA₂; 13,14-dihidro PGF₂alfa, PGE₂, y PGA₂; los derivados de 15-alquilo inferior de los compuestos anteriormente citados; y PGF₃alfa, PGE₃, y PGA₃; esta invención consiste además de bromuro de 4-(tetrazol-5-il)-butiltrifenilfosfonio, un reactivo útil para la

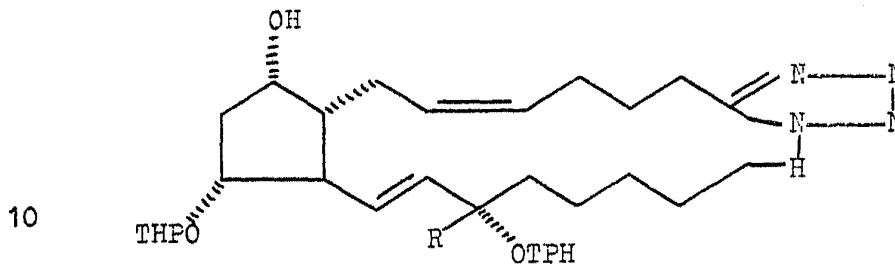
417557



preparación de las prostaglandinas novedosas; y los intermedios útiles para estas prostaglandinas, de la siguiente manera:

un compuesto de la estructura

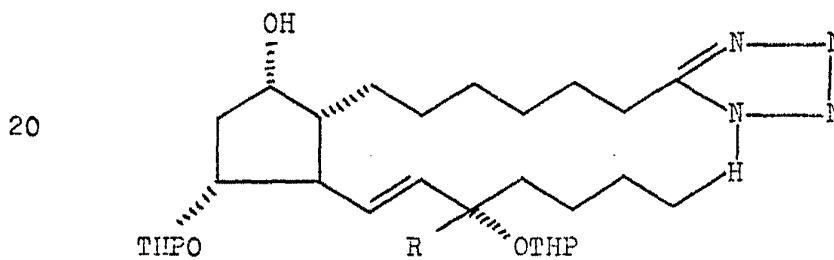
5



en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y THP es tetrahidropiraniolo;

15

un compuesto de la estructura:



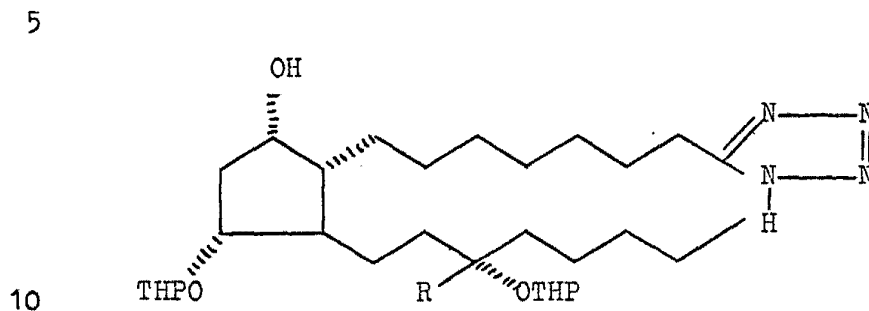
25

9-9-72



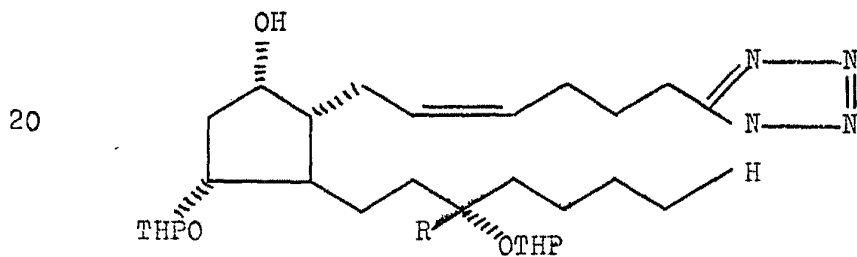
en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y THP es tetrahidropirani-
lo,

un compuesto de la estructura:



en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y THP es tetrahidropirani-
lo;

15 un compuesto de la estructura:



25

9-9-72

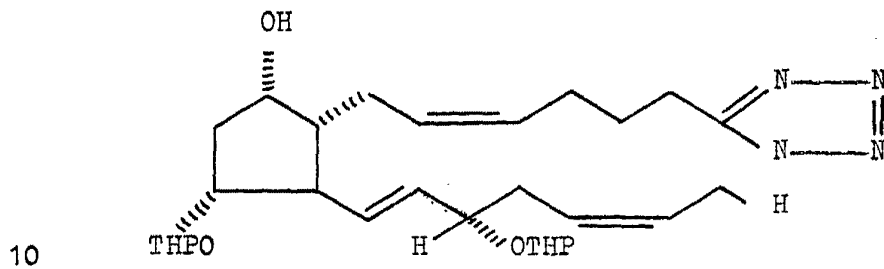
417557



en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y THP es tetrahidropirani-
lo;

un compuesto de la estructura:

5

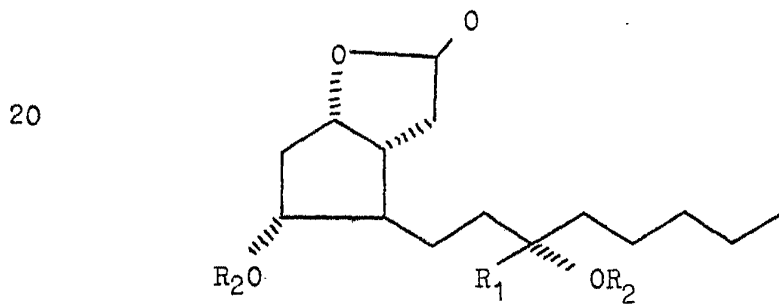


10

en donde THP es tetrahidropirani-
lo;

un compuesto de la estructura

15



20

25

9-9-72

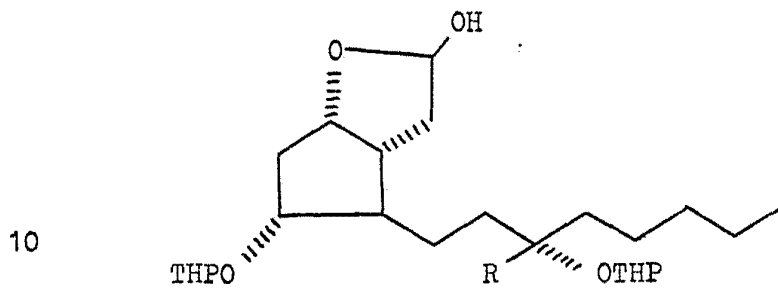
417557



en donde R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno o tetrahidropiraniilo;

un compuesto de la estructura:

5



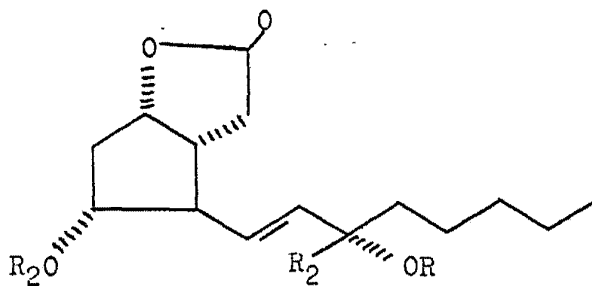
10

en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y THP es tetrahidropiraniilo;

15

un compuesto de la estructura:

20



25

9-9-72

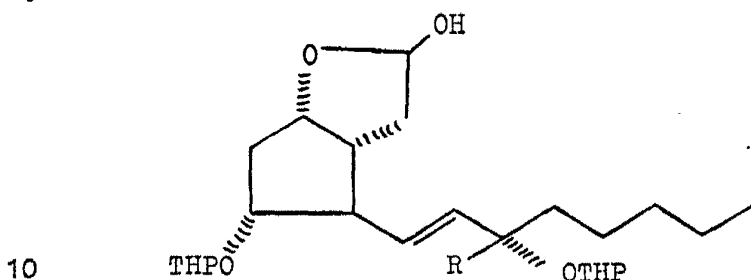
417557



en donde R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno o tetrahidropirani-
lo;

y un compuesto de la estructura:

5



en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y THP es tetrahidropirani-
lo.

15

Descripción Detallada de la Invención

Para el primer paso en la preparación de los análogos de la prostaglandina anteriormente mencionados, el precursor de hemiacetal apropiado se ocasiona que reaccione con la sal de disodio de un reactivo novedoso, el bromuro de 4-(tetrazol-5-il)butiltrifenilfosfonio, en una relación molar de aproximadamente 1:2 a 1:5. Dichos precursores son los siguientes:

25

2- α -hidroxi-3 α -(tetrahidropiran-

9-9-72

417557



-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-
-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il γ acetaldehído, el γ hemiacetal para PGF₁alfa, TGE₁, PGA₁, PGF₂alfa, PGE₂,
PGA₂, 13,14-dihidro-PGF₁alfa, PGE₁ y PGA₁;

5

2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-
-2-iloxi)-2beta-(3beta-alquilo inferior-3alfa-(tetrahi-
dropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-
-il γ acetaldehído, el γ hemiacetal para los deriva-
dos de 15-alquilo inferior de estas mismas prostaglan-
dinas;

10

2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-
-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-oct-
-1-il γ ciclopent-1alfa-il γ acetaldehído, y el γ he-
miacetal para 13,14-dihidro-PGF₂alfa, PGE₂ y PGA₂;

15

2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-
-2-iloxi)-2beta(3beta-alquilo inferior-3alfa-(tetrahi-
dropiran-2-iloxi)-oct-1-il γ ciclopent-1alfa-il γ acetal-
dehído, el γ hemiacetal para los derivados de 15-
-alquilo inferior de 13,14-dihidro-PGF₂alfa, PGE₂ y
PGA₂;

20

y 2- γ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
cis-5-trans-1-octadien-1-il)ciclopent-1alfa-il γ acetal-
dehído, el γ hemiacetal para PGF₃alfa, PGE₃ y PGA.

25

La reacción de preferencia se llevará a

9-9-72

417557



5 cabo a temperaturas de aproximadamente 25° a 65°C., en un solvente inerte tal como dimetilsulfóxido y en una atmósfera inerte, durante un período hasta de aproximadamente 4 horas o hasta que se complete esencialmente la reacción.

10 Los intermedios que contienen tetrazol producidos en el primer paso, tal y como se ha descrito en lo que antecede, pueden convertirse mediante procedimientos publicados (Corey y otros, J. Am. Chem. Soc., 93, 1490 (1971) en los análogos de tetrazoído de cualesquiera de las prostaglandinas enumeradas en lo que antecede. Estos procedimientos se describen además detalladamente en los ejemplos anexos y los pasos involucrados se resumen en la hoja de flujo que se da a
15 continuación.

15

20

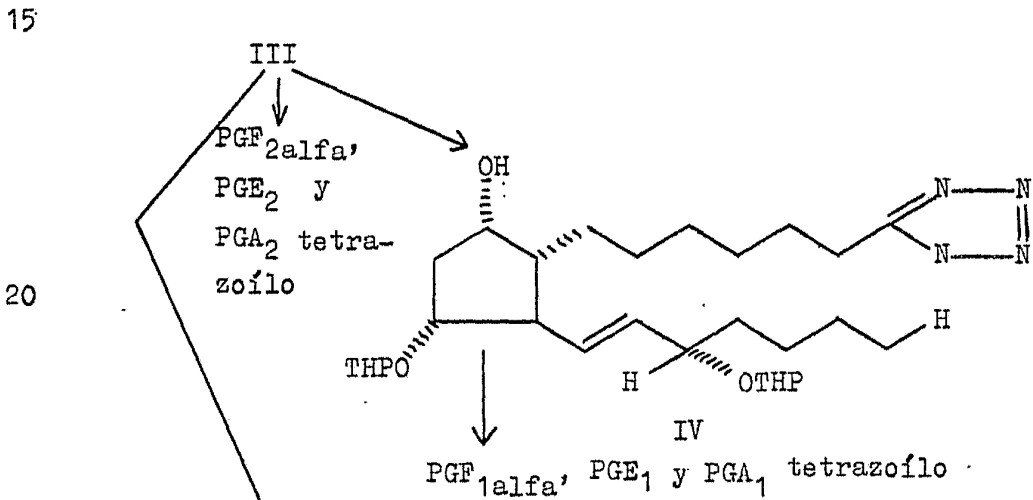
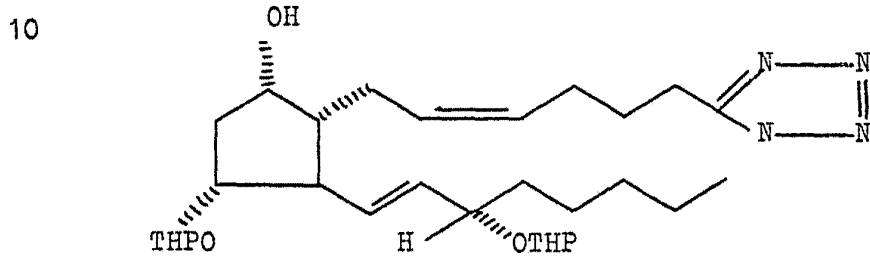
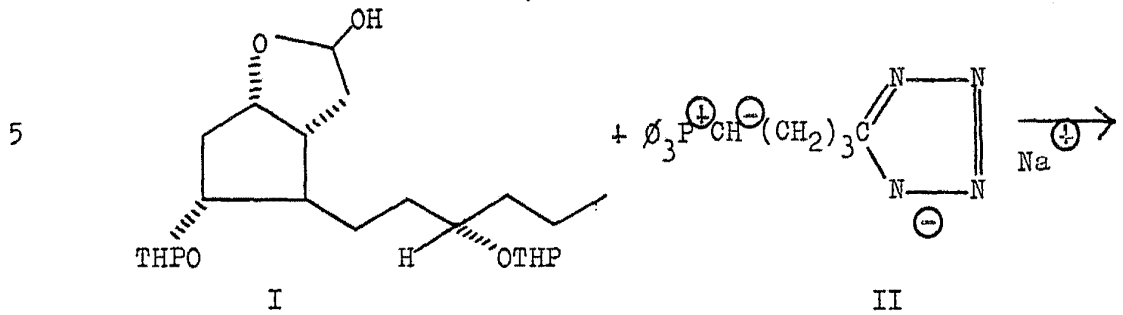
25

9-9-72

417557

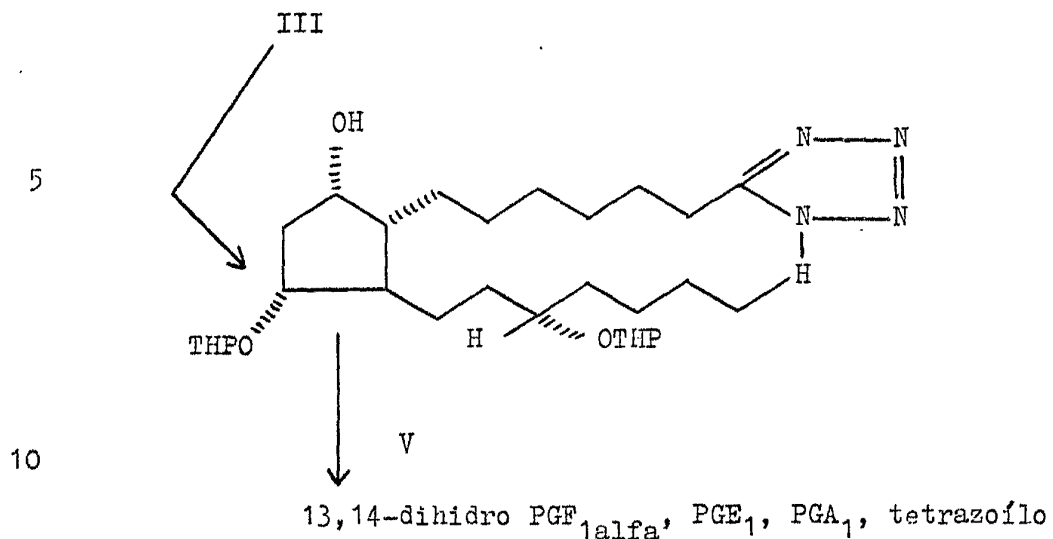


ESQUEMA DE REACCION A



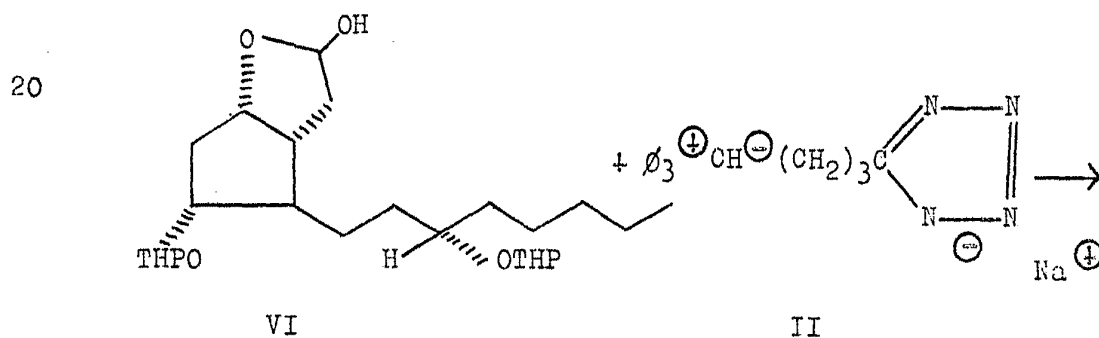
25

417557



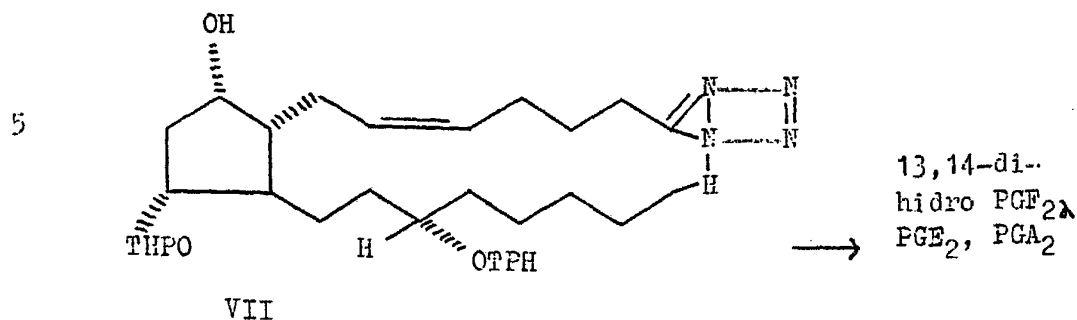
ESQUEMA DE REACCION B

15



25

9-9-72



10

Como se muestra en el esquema de reacción A, el Hemiacetal I se ocasiona que reaccione con el reactivo novedoso II para producir III, el análogo de tetrazoilo del bis-THP-éter de PGE₂ α .

15

El III \longrightarrow PGE₂ α -tetrazoilo, involucra la hidrólisis con ácido acético acuoso, concentración y purificación mediante cromatografía de columna.

20

El III \longrightarrow PGE₂-tetrazoilo requiere el tratamiento con un reactivo de Jones para formar un segundo intermedio antes del tratamiento con ácido y la purificación tal y como se ha descrito en lo que antecede.

25

El PGA₂-tetrazoilo se obtiene tratando el PGE₂-tetrazoilo con ácido fórmico, concentración y purificación mediante cromatografía de columna.

417557



El 3 \longrightarrow PGF₁alfa-tetrazoilo requiere una reducci3n con paladio sobre carbono y metanol para producir IV, que puede luego hidrolizarse con 3cido ac3tico acuoso y purificarse tal y como se ha descrito en lo que antecede.

El III \longrightarrow PGE₁-tetrazoilo \longrightarrow PGA₁-tetrazoilo, sigue exactamente el mismo m3todo que se se3ala para la serie PGE₂-PGA₂ anterior.

El III \longrightarrow 13,14-dihidro-PGF₁alfa requiere una reducci3n con paladio sobre carbono y metanol para producir V que luego se hidroliza con 3cido ac3tico y se purifica tal y como se ha descrito en lo que antecede.

Para producir los otros derivados de 13,14-dihidro- se siguen los procedimientos anteriormente se3alados.

Haciendo ahora referencia al Esquema de Reacci3n B, el Hemiacetal VI se ocasiona que reaccione con el reactivo novedoso II para producir VII, el an3logo de tetrazoilo del bis-THP-3ter de 13,14-dihidro PGF₂alfa.

El VII \longrightarrow 13,14-dihidro PGF₂alfa-tetrazoilo involucra la hidr3lisis con 3cido ac3tico acuoso, concentraci3n y purificaci3n mediante cromatograf3a de columna.



El VII \longrightarrow 13,14-dihidro-PGE₂-tetrazoilo, requiere tratamiento con un reactivo de Jones para formar un segundo intermedio antes del tratamiento con ácido y la purificación tal y como se ha descrito en lo que antecede.

5

El 13,14-dihidro PGA₂ se obtiene tratando el 13,14-dihidro PGE₂-tetrazoilo con ácido fórmico, concentración y purificación mediante cromatografía de columna.

10

Para producir los derivados de 15-alquilo inferior de todos los tetrazoilos de prostaglandina anteriormente mencionados, se emplea simplemente el hemiacetal I o el hemiacetal VI con una mitad de alquilo inferior en la posición 15 y se continúa tal y como se describe en lo que antecede, para producir el compuesto deseado.

15

Para producir PGE₃^{alfa}, PGE₃ y PGA₃-tetrazoilo, el hemiacetal VIII, se emplea como el material de partida y todos los otros pasos de reacción son idénticos a aquellos anteriormente mencionados.

20

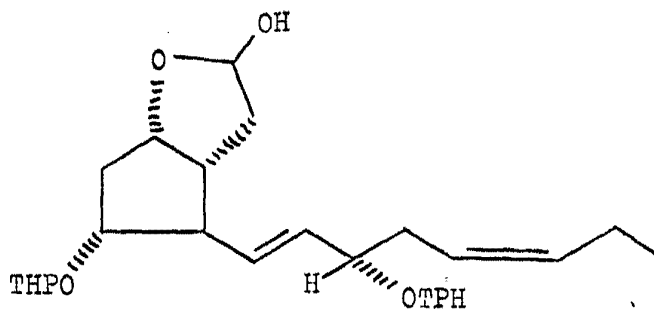
25

9-9-72

417557



5



10

En numerosas pruebas in vivo o in vitro se ha demostrado que los análogos de prostaglandina de tetrazóilo poseen actividades fisiológicas semejantes a aquellas que son exhibidas mediante las prostaglandinas naturales. Estas pruebas incluyen, entre otras, una prueba para determinar el efecto en el músculo liso aislado de la aorta del conejo y de la aorta del conejo y el ilio del conejillo de Indias, una prueba para la inhibición de la lipólisis inducida mediante norepinefrina en las células grasas aisladas de la rata, una prueba para determinar el efecto en el broncoespasmo inducido con histamina en el conejillo de Indias, una prueba para determinar los efectos en la presión sanguínea del perro y una prueba para determinar los efectos en la presión sanguínea de la rata.

25

9-9-72

417557



5 En la prueba en el músculo liso aislado de la aorta del conejo, la dosis umbral para el efecto espasmogénico se encontró que era de 250 ng/mililitro para PGE₂ y de 500 ng/mililitro para PGE₂-tetrazoilo. En esta misma prueba usando el ílio del conejillo de Indias, se obtuvieron valores de 20 ng/mililitro y 100 ng/mililitro para los mismos dos compuestos.

10 En la prueba para la protección mediante 100 microgramos por mililitro del compuesto de prueba contra el broncoespasmo inducido por la histamina en conejillos de Indias, se obtuvieron valores de 65 a 75 por ciento tanto para PGE₂ como para PGE₂-tetrazoilo.

15 En la prueba para determinar los efectos en la presión sanguínea del perro, tanto la PGE₂ como PGE₂-tetrazoilo se encontró que eran depresores y se obtuvieron valores de 0,16 microgramos por mililitro y de 0,8 microgramos por mililitro en los dos compuestos como la dosis umbral para este efecto. En el caso
20 de la presión sanguínea de la rata, los compuestos también eran depresores y la dosis umbral para PGE₂ y para PGE₂-tetrazoilo, era de 10,0 microgramos por mililitro.

25 El que la duración de la acción de los análogos de 15beta-alquilo inferior-tetrazoilo se aumen

417557



ta con relación a aquella de la prostaglandina original, se ilustra claramente mediante los datos en el Cuadro 1 que se da a continuación. Este experimento demuestra que se logró una disminución comparable en la presión sanguínea de los perros anestesiados con una dosis comparable administrada intravenosamente de la prostaglandina natural PGE₂ o su análogo de tetrazoilo. En el caso del análogo de 15-metil PGE₂-tetrazoilo, aún cuando el tamaño de la dosis debe aumentarse para lograr una disminución equivalente en la presión sanguínea, el período de tiempo en que se mantiene esta presión reducida se aumenta dramáticamente.

15

CUADRO I

Ferro No.	Compuesto usado	Dosis mg/ml			Δ mm - de Hg	Tiempo de recuperación minutos
		IV	Pre ¹	Pos ²		
1	PGE ₂	4	138	110	28	25
20	PGE ₂ -tetrazoilo	4	138	110	28	31
	15-metil-PGE ₂ -tetrazoilo	50	135	108	27	37

25

417557



CUADRO I (Continuación)

Perro No.	Compuesto usado	Dosis mg/ml			Δ mm - de Hg	Tiempo de recuperación minutos
		IV	Pre ¹	Pos ²		
5	2 PGE ₂	2	130	92	38	4
	PGE ₂ -tetra- zoflo	2	125	95	30	6
	15-metil- -PGE ₂ -te- trazoflo	50	128	93	35	26
10	3 PGE ₂	2	115	92	23	6
	PGE ₂ -tetra- zoflo	2	114	90	24	10
	15-metil-PGE ₂ - tetrazoflo	50	114	90	24	120
15	4 PGE ₂	2	130	100	30	6
	PGE ₂ -tetra- zoflo	2	132	110	22	6
	15-metil-PGE ₂ - -tetrazoflo	50	136	103	33	30
20	5 PGE ₂	2	115	82	33	5
	PGE ₂ -tetra- zoflo	2	110	90	30	8
	15-metil-PGE ₂ - -tetrazoflo	50	120	92	28	40

9-9-72

- 20 -

417557



¹Presión sanguínea antes de la administración de la droga.

²Presión sanguínea después de la administración de la droga.

5 Los nuevos compuestos de esta invención pueden usarse en una variedad de preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto o una sal del mismo, y pueden administrarse mediante varias vías, tales como intravenosa, oral y tópica incluyendo un aerosol, intravaginal e intranasal entre otras.

10 Las prostaglandinas naturales son agentes bien conocidos para la inducción del aborto y puede decirse razonablemente que las tetrazoilo-prostaglandinas compartirán esta utilidad. Para dicho tratamiento se puede administrar apropiadamente una suspensión acuosa de PGE₂-tetrazoilo o de PGF₂alfa-tetrazoilo a un nivel de aproximadamente 0,2 a 5,0 miligramos por dosis para PGE₂-tetrazoilo o de 3,0 a 50 miligramos por dosis para PGF₂alfa-tetrazoilo, empleándose en cualquier caso de 1 a 7 dosis orales por día.

15 Si se desea un tratamiento intravaginal para la inducción del aborto, un agente apropiado podría ser una solución etanólica estéril de cualesquiera de estas dos tetrazoilo-prostaglandinas o pastillas de lactosa de los mismos dos agentes. En dichos tratamien-

25
9-9.72

417557



tos, las dosis apropiadas podrían ser de aproximadamente 15 a 200 miligramos por dosis para PGE₂-tetrazoilo o de aproximadamente 35 a 500 miligramos para PGE₂alfa-tetrazoilo por dosis empleándose 1 o 2 dosis.

5 En casos en donde es necesario un aborto a la mitad del embarazo, un agente efectivo podría ser una solución de etanol y dextrosa de PGE₂-tetrazoilo que se administra como una infusión intravenosa. Una dosificación apropiada podría ser de aproximadamente 5 a 500
10 microgramos por minuto administrándose durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas.

 Otro uso propuesto para las tetrazoilo-
-prostaglandinas es como un compuesto para inducir el parto. Para este objeto, podría emplearse una solución
15 de etanol-salina de PGE₂-tetrazoilo como una infusión intravenosa en una cantidad de aproximadamente 3 a 100 ng/kilogramo/minuto durante de aproximadamente 1 a 10 horas.

 Todavía otras aplicaciones que podrían
20 proponerse para las tetrazoilo-prostaglandinas sobre la base de los usos conocidos de las prostaglandinas naturales son producir la broncodilatación o aumentar la patencia nasal. Una forma de dosificación apropiada para este uso podría ser una solución etanólica acuosa
25 de PGE₁-tetrazoilo que se emplea como un aerosol,

417557



usando hidrocarburos fluorados como el impelente en una cantidad de aproximadamente 3 a 500 miligramos por dosis.

5 El uso para PGA_1 -tetrazoilo es como un agente hipertensivo. Para dicho tratamiento, podría administrarse apropiadamente una solución de etanol de la droga como una infusión intravenosa a aproximadamente de 1 a 30 miligramos/kilogramo/minuto para una dosis total de aproximadamente 1 a 20 miligramos/kilogramo/día.

10 Para preparar cualesquiera de las formas de dosificación anteriormente citadas, o cualesquiera de las otras formas numerosas posibles, pueden emplearse varios diluyentes inertes a la reacción, excipientes o portadores. Dichas sustancias incluyen, por ejemplo
15 agua, etanol, gelatinas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo, colesterol y otros portadores conocidos para los medicamentos. Si se desea, estas composiciones farmacéu-
20 ticas pueden contener sustancias auxiliares tales como agentes de conservación, agentes humectantes, agentes de estabilización u otros agentes terapéuticos tales como antibióticos.

25 Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de

417557



las cláusulas anexas.

EJEMPLO I

5 Una mezcla de 5-bromovaleronitrilo (16,2
gramos, 0,10 moles), trifenilfosfina (26,2 gramos, 0,10
moles) y tolueno (100 mililitros) se calentó a tempera-
tura de reflujo con agitación bajo una atmósfera de ni-
trógeno durante 16 horas. La suspensión blanca espesa
10 resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró.
El residuo se lavó con benceno y se secó al aire para
proporcionar 33,0 gramos de un sólido cristalino blanco
de temperatura de fusión de 230° a 232°, que era el bro-
muro de 4-cianobutiltrifenilfosfonio.

15 Análisis Calculado para $C_{23}H_{23}BrNP$:

C, 65,10; H, 5,47; N, 3,30

Encontrado: C, 65,01; H, 5,40; N, 3,19.

Una mezcla de la sal de fosfonio anterior-
mente citada (10,0 gramos, 23,5 milimoles), cloruro de
20 amonio (1,60 gramos, 30,0 milimoles), cloruro de litio
(0,032 gramos, 0,76 milimoles), azida de sodio (1,91
gramos, 29,3 milimoles) y dimetilformamida (50 milili-
tros) se calentó a temperatura de 127° (baño de aceite)
bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación durante
25 18 horas. La suspensión resultante se enfrió y se fil-

417557



tró. El residuo se lavó con dimetilformamida y el filtrado y las lavadas combinados se concentraron (presión del aspirador, aproximadamente 45^o). El residuo aceitoso se cristalizó de agua a temperatura de 0^o y se secó al aire para proporcionar un sólido cristalino de color blanco (8,11 gramos), temperatura de fusión de 100^o a 102^o. El producto se recrystalizó de metanol y éter para proporcionar prismas de color blanco (7,18 gramos), de temperatura de fusión de 197^o a 206^o. Se preparó una muestra analítica mediante recrystalización a partir de 2-propanol para proporcionar un polvo cristalino de color blanco, de temperatura de fusión de 212^o a 213^o, que era el bromuro de 4-(tetrazol-5-il)butiltrifenilfosfonio.

15 Análisis Calculado para $C_{23}H_{24}N_4PBr$:
C, 59,10; H, 5,17; N, 11,99; P, 6,63; Br, 17,09.
Encontrado: C, 59,35; H, 5,28; N, 12,31; P, 6,78; Br, 17,26.

EJEMPLO II

20 Una dispersión en aceite mineral de hidruro de sodio (56,6 por ciento, 2,12 gramos, 1,20 gramos de polvo seco) se lavó con tres porciones de pentano bajo nitrógeno seco. El polvo color gris resultante se agitó con dimetilsulfóxido seco (25 mililitros) (destilado de



CaH₂, temperatura de ebullición de más o menos 60° a 6 milímetros) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 60° a 65° durante 2 horas para proporcionar una solución de color gris turbia. La solución se enfrió y una alícuota se diluyó con agua y se valorizó hasta el punto final de fenolftalíen con ácido clorhídrico de concentración 0,100N para determinar una molaridad de 2,07. Una porción de la solución estandarizada (5,36 mililitros, 11,1 milimoles) se añadió por gotas a través de un período de 15 minutos, a una solución agitada a la sal de fosfonio final del Ejemplo I (2,70 gramos, 5,78 milimoles) en dimetilsulfóxido seco (8 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A la solución color rojo resultante se añadió una solución de 2-(5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1-alfa-il/acetaldéhid, el gamma-hemiacetal [un compuesto conocido, véase de E. J. Corey y otros, J. Am. Chem. Soc. 92, 397 (1970), 1,00 gramo, 2,28 milimoles] en dimetilsulfóxido (6 mililitros) a través de un período de 50 minutos, mientras que se agitaba la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 1/2 horas adicionales y luego se vació en agua helada (100 mililitros). La mezcla acuosa se acidificó con ácido clorhídrico de concentra-

417557



ción 1,0N (11,8 mililitros) y se extrajo con tres por-
ciones de 50 mililitros de acetato de etilo. El extracto
se lavó con agua (20 mililitros), se secó ($MgSO_4$) y se
concentró (presión del aspirador más o menos de 40^{mm}),
5 para proporcionar un aceite de color rojo (2,51 gramos).
El aceite crudo se cromatografió sobre gel de sílice de
malla 60 a 200 (50 gramos) usando cloroformo, acetato
de etilo y metanol como los eluyentes sucesivos para se-
parar una mezcla que contenía principalmente óxido de
10 trifenilfosfina (1,05 gramos) el material de partida no
alterado (0,18 gramos, recuperación del 18 por ciento),
el producto esperado, 3beta- β alfa-(tetrahidropiran-2-
-iloxi)-trans-1-octen-1-il]-2alfa- β -(tetrazol-5-il)-
-cis-2-hexan-1-il]-4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ci-
15 clopentanol como un aceite incoloro espeso (0,630 gra-
mos, rendimiento del 50,5 por ciento) y una mezcla del
producto esperado y productos no identificados (0,459
gramos). Las fracciones se identificaron mediante cro-
matografía de capa delgada sobre placas de vidrio de gel
20 de sílice neutro, usando acetato de etilo y cloroformo-
-metanol (5:1) como un material de revelado y los cro-
matogramas se visualizaron calentándose con un reacti-
vo de vainillina-ácido fosfórico. El producto esperado
exhibió valores de R_f de 0,22 y 0,72, respectivamente,
25 con estos dos sistemas de revelado. Este compuesto es

9-9-72

417557



un intermedio importante en la síntesis de los análogos de tetrazofilo de varias prostaglandinas, tal y como se ilustrará a continuación.

5

EJEMPLO III

Una mezcla de bis THP éster del Ejemplo II (333 miligramos, 0,614 milimoles), ácido acético (6,5 mililitros) y agua (3,5 mililitros) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a temperatura de 40° a 45°. La solución cristalina resultante se concentró (presión de aspirador, más o menos 40°), y el residuo (335 miligramos) se dividió entre agua (20 mililitros) y acetato de etilo (20 mililitros). La capa de acetato de etilo se separó y se combinó con un extracto de acetato de etilo (20 mililitros) de la capa acuosa. Las soluciones de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron (presión del aspirador de más o menos 40°), dejando un aceite de color ligeramente canela, cristalino (223 miligramos). El aceite se cromatografió sobre gel de sílice ácido (10 gramos, Malinkrodt Silicar CC-4, malla de 100 a 200) usando cloroformo seguido por mezclas de cloroformo y metanol como eluyentes para separar una mezcla no identificada (87 miligramos) del

9-9-72

417557



producto deseado, 3beta-(3alfa-hidroxi-trans-1-octen-1-
-11)-2alfa-[5-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il]-ciclo-
pentan-1alfa,4alfa-diol, como un aceite incoloro espeso
(103 miligramos, rendimiento del 44 por ciento). El cro-
5 matograma de capa delgada del producto sobre placas de
vidrio de gel de sílice usando cloroformo-metanol (5:1)
como el agente revelador y visualizando el cromatogra-
ma calentándose con un reactivo de vainillina y ácido
fosfórico, mostró una sola mancha a un R_f de 0,13. Este
10 producto es 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il) PGF₂alfa.

EJEMPLO IV

A una solución agitada de bis-THP-éter del
15 Ejemplo II (400 miligramos, 0,731 milimoles) en acetona
(12,3 mililitros) a temperatura de -10° se añadieron por
gotas a través de un período de 5 minutos, 0,29 milili-
tros de un reactivo de Jones preparado anteriormente a
partir de 2,67 gramos de trióxido de cromo y 2,3 milili-
20 tros de ácido sulfúrico concentrado diluido con agua has-
ta un volumen de 10 mililitros. La mezcla resultante se
añejó durante 15 minutos a temperatura de -10° y luego
se trató con alcohol isopropílico (0,46 mililitros). La
mezcla se agitó durante 5 minutos adicionales a tempera-
25 tura de -10° y se dividió entre acetato de etilo (30 mi-

417557



lilitros) y agua (30 mililitros). La capa de acetato de etilo se separó y se combinó con un extracto de acetato de etilo de la capa acuosa. Las soluciones combinadas se lavaron con tres porciones de agua de 15 mililitros, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron (presión del aspirador de aproximadamente 40° a 50°) dejando 358 miligramos de 4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3beta- β 3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il]-2alfa- β 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il]ciclopentanona como un aceite viscoso.

EJEMPLO V

El aceite producido en el Ejemplo IV se agitó con ácido acético (10,7 mililitros) y agua (5,8 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 40° a 45° durante 3 horas. La solución resultante se concentró (presión del aspirador, de aproximadamente 40° a 50°) y el residuo (275 miligramos) se cromatografió sobre gel de sílice ácido (25 gramos, Malinkrodt Silicar CC-4, malla de 100 a 200) usando mezclas de cloroformo y metanol como el eluyente para separar una mezcla no identificada (130 miligramos) y el producto deseado, 4alfa-hidroxi-3beta-(3alfa-hidroxi-trans-1-octen-1-il)-2alfa- β 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-

417557



-hexen-1-il/ciclopentanona, como un aceite incoloro es-
peso cristalino (103 miligramos, 37 por ciento). La cro-
matografía de capa delgada del producto sobre placas de
vidrio de gel de sílice usando cloruro de metileno y me-
5 tanol (9:1) ó benceno-tetrahidrofurano-ácido fórmico
(15:5:2) como los agentes de revelado y visualizando
los cromatogramas calentándose con un reactivo de vai-
nillina y ácido fosfórico, mostró un solo punto con va-
lores de R_f de 0,30 y 0,25 en los dos sistemas, respec-
10 tivamente. El espectro infrarrojo (CHCl_3) del producto
exhibió una banda de absorción intensa a 1730 centíme-
tros⁻¹ (C=O) y una banda moderadamente débil a 3610 cen-
tímetros⁻¹ (OH). El espectro ultravioleta (EtOH al 95
por ciento) del producto mostró únicamente absorción de
15 extremo. Este producto es la 2-descarboxi-2-(tetrazol-
-5-il)PGE₂. El tratamiento de una muestra pequeña del
producto con hidróxido de sodio acuoso al 10 por cien-
to y etanol durante 15 minutos a temperatura ambiente,
proporcionó un solo producto mediante cromatografía de
20 capa delgada (R_f 0,38, gel de sílice, benceno-tetrahi-
drofurano-ácido fórmico, 15:5:2). El espectro ultra-
violeta (EtOH al 95 por ciento) del último producto,
exhibió un máximo de absorción de 279 milimicrones
(19,600).

25

9-9-72

EJEMPLO VI

Una mezcla de bis-THP-éter producido en el Ejemplo II (198 miligramos) un paladio sobre carbono al 5 por ciento (200 miligramos) y metanol (10 mililitros) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 65 horas, a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró (presión del aspirador, de aproximadamente 40^o) para proporcionar 132 miligramos de un aceite incoloro espeso el 3beta- β alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)oct-1-il-2alfa- β -(tetrazol-5-il)-hex-1-il-4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopentanol. El cromatograma de capa delgada del producto mostró un solo punto que no era distinguible de aquel del material de partida (del Ejemplo II) tal y como se ha descrito en lo que antecede. El producto se identificó mediante un experimento de hidrólisis en donde el R_F del producto hidrolizado se encontró que era de 0,20 mientras que el R_F del producto de la hidrólisis del material de partida era de 0,13.

EJEMPLO VII

Una muestra del producto del Ejemplo VI (21 miligramos) se hidrolizó con ácido acético (0,5 mili

417557

-3



litros) y agua (0,3 mililitros) y luego se purificó tal y como se describe en el Ejemplo III para proporcionar el 3beta-(3alfa-hidroxi-oct-1-il)-2alfa- ζ -(tetrazol-5-il)hex-1-il/ ζ ciclopentan-1alfa,4alfa-diol puro como un
5 aceite incoloro espeso (8 miligramos).

La cromatografía de capa delgada del producto sobre placas de vidrio de gel de sílice se reveló con benceno-tetrahidrofurano-ácido fórmico (15:5:2) exhibiendo un solo punto (indicador de vainillina y ácido
10 fosfórico) con un R_f de 0,20. Este producto es la 2-des-carboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro PGF₁alfa.

EJEMPLO VIII

15 El producto del Ejemplo VI (131 miligramos) se oxidó con un reactivo de Jones (0,094 mililitros) tal y como se describe en lo que antecede en el Ejemplo V. El aislamiento del producto y la hidrólisis subsecuente, rindieron el producto puro, la 4alfa-hidroxi-3beta-(3alfa-hidroxi-oct-1-il)-2alfa- ζ -(tetrazol-5-il)hex-1-il/ ζ ci-
20 clopentanona, como un aceite incoloro cristalino espeso (49 miligramos). La cromatografía de capa delgada del producto sobre placas de vidrio de gel de sílice, se reveló con cloruro de metileno y metanol (9:1) mostrando
25 un solo punto (indicador de vainillina-ácido fosfórico)



con un R_f de 0,31. El espectro infrarrojo (CHCl_3) del producto mostró una banda de absorción intensa a 1730 centímetros⁻¹ (C=O) y una banda moderadamente débil a 3610 centímetros⁻¹ (OH). Este producto es la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro PGE₁. El espectro ultravioleta (EtOH añ 95 por ciento) del producto exhibió solamente absorción final y el tratamiento de la muestra del espectro ultravioleta con hidróxido de potasio al 40 por ciento no formó un producto (productos) con máximas de absorción significativas en la región de 220 a 300 milimicrones del espectro.

Este análogo de la prostaglandina puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo IX en 4beta-(3alfa-hidroxi-oct-1-il)5alfa- β -(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopent-2-en-1-ona, 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro PGA₁.

EJEMPLO IX

El producto del Ejemplo V (45 miligramos) se agitó con ácido fórmico al 97 por ciento (0,18 mililitros) durante 2 1/2 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua helada (aproximadamente 4 mililitros). La mezcla acuosa se extrajo con tres porciones de 5 mililitros de acetato de etilo. El extracto se secó (Na_2SO_4)

417557



y se concentró (presión del aspirador de aproximadamente 40^o a 50^o) para proporcionar un aceite crudo (39 miligramos). La cromatografía del producto crudo sobre gel de sílice ácido (4 gramos, Malinckrodt CC-4 malla de 100 a 200) usando mezclas de cloroformo y metanol como el eluyente para separar el producto deseado 4beta-(3alfa-hidroxi-trans-1-octen-1-il)-5alfa-6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ciclopent-2-en-1-ona, como un aceite incoloro espeso (10 miligramos) y un producto no identificado (17 miligramos). La cromatografía de capa delgada del producto sobre placas de vidrio de gel de sílice se reveló con benceno-tetrahidrofurano-ácido fórmico (15:5:2) mostrando un solo punto (indicador de vainillina ácido fosfórico) con un R_F de 0,50. El espectro infrarrojo (CHCl₃) del producto mostró una banda de absorción intensa a 1710 centímetros⁻¹ (C=O conjugado en un anillo de cinco miembros) y una banda moderadamente débil a 3610 centímetros⁻¹ (OH). El espectro ultravioleta (EtOH al 95 por ciento) del producto exhibió un máximo de absorción a 222 milimicrones. Este producto es la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)PGA₂.

EJEMPLO X

25

A una solución enfriada a temperatura de

9-9-72

- 35 -

417557



-78^o de 2,68 gramos (6,00 milimoles) de ácido 2- β -alfa-
-p-bifenilcarboxi-5alfa-hidroxi-2beta- β -oxo-trans-1-
-octen-1-il/ciclopent-1alfa-il/acético, gamma-lactona,
un compuesto conocido (véase la referencia para el Ejem
5 plo II), en 26 mililitros de éter anhidro (Mallinckrodt)
y 20 mililitros de tetrahidrofurano (destilado de hidru-
ro de aluminio de litio) se añadieron por gotas 6,5 mi-
lilitros (6,00 milimoles) de una solución de metil litio
en éter de concentración de 0,92 N (Alfa). Después de
10 agitarse a temperatura de -78^o durante 15 minutos, la
reacción se enfrió rápidamente mediante la adición por
gotas de ácido acético glacial; hasta que el pH de la
reacción era de aproximadamente un valor de 7. La mez-
cla luego se diluyó con cloruro de metileno y la solu-
15 ción orgánica diluida se lavó con agua (1 vez) y con
salmuera saturada (1 vez) y se secó (sulfato de magne-
sio anhidro), y luego se concentró para proporcionar
2,71 gramos de alcoholes epiméricos acetosos, viscosos,
(rendimiento del 97,8 por ciento).

20 El producto crudo se purificó mediante
cromatografía de columna en 108 gramos de gel de síli-
ce (Reactivo 'Analizado' de Baker, malla de 60 a 200)
usando una mezcla de benceno:acetato de etilo como el
eluyente. Después de la elución de las impurezas de va-
25 lor de R_F más elevado, el epímero de 15alfa-hidroxi-

417557



5 -15beta-metilo deseado, el ácido 2- β -bifenilcarboxi-5alfa-hidroxi-2beta- β -alfa-hidroxi-3beta-metil-
-trans-1-octen-1-il/ciclopent-1alfa-il/acético, la
gamma-lactona, se eluyó pesando 0,853 gramos (rendimien
to del 30,8 por ciento). La cromatografía de capa del-
gada del producto sobre placas de vidrio de gel de sí-
lice usando una mezcla de 10:1 de éter:2-butanona como
el eluyente, mostró un solo punto que tenía un valor de
 $R_f = 0,45$.

10 El espectro infrarrojo (CHCl_3) del produc-
to, exhibió absorciones intensas a 1710 centímetros⁻¹
para el carbonilo de éster y de 1770 centímetros⁻¹ para
el carbonilo de lactona. El espectro de resonancia mag-
nética nuclear (CDCl_3) del producto mostró un multiplete
15 a 7,28-8,22 δ para los protones aromáticos, un multiplete
a 5,56-5,77 δ para los protones olefínicos, un multi-
plete a 4,90-5,45 δ para el $-\text{CHOCO}-$, un singlete a 1,27 δ
($-\text{CH}_3$), y multipletes a 0,57-3,10 δ para el resto de los
protones.

20

EJEMPLO XI

Una mezcla heterogénea de 1,30 gramos (2,81
milimoles) del éster cromatografiado del Ejemplo X, 25
25 mililitros de metanol y 0,388 gramos (2,81 milimoles) de

9-9-72

417557



carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2,0 horas a temperatura ambiente y luego se enfrió en hielo. A la solución enfriada se añadieron 5,60 mililitros (5,60 milimoles) de ácido clorhídrico de concentración 1,0N. La solución acidificada fría se agitó durante 10 minutos y luego se diluyó con 25 mililitros de salmuera saturada. Después de la filtración de los sólidos resultantes, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con agua (1 vez) se secaron (sulfato de magnesio anhidro) y luego se concentraron para proporcionar 0,744 gramos (rendimiento del 94,0 por ciento) de un diol aceitoso amarillo, el ácido 2- β -3alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3beta-metil-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1-alfa-il/ácético, la gamma-lactona.

Este aceite se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Reactivo 'Analizado' de Baker de malla 60 a 200) usando una mezcla de 1:1 de cloruro de metileno:acetato de etilo como el eluyente. Después de la elución de las impurezas de un valor de R_f mayor, se recogieron 0,507 gramos del diol deseado (rendimiento del 64,0 por ciento). La cromatografía de capa delgada del producto de diol sobre placas de vidrio de gel de sílice usando una mezcla de 9:1 de

417557



cloruro de metileno:metanol como el eluyente, mostró un solo punto que tenía un valor de $R_f = 0,65$.

El espectro infrarrojo (CHCl_3) del diol exhibió una absorción intensa a 1770 cm^{-1} para el carbonilo de lactona. El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) del producto de diol exhibió un multiplete a $5,46-5,70 \delta$ para los protones olefínicos, un multiplete a $4,75-5,14 \delta$ para HO-CH , un multiplete a $3,75-4,21 \delta$ para el HCOO- , un singulete a $1,26 \delta$ para el $-\text{CH}_3$, y multipletes a $0,68-3,11 \delta$ para los protones restantes.

EJEMPLO XII

A una solución, enfriada en hielo de 0,507 gramos (1,80 milimoles) de diol cromatografiado del Ejemplo XI en 5,4 mililitros de cloruro de metileno se añadieron 0,54 mililitros de dihidropirano (que se destiló de hidruro de aluminio de litio) y 18 miligramos del monohidrato del ácido p-toluensulfónico. La solución se agitó en frío durante 15 minutos y luego se diluyó con éter. La solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 vez) se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró para proporcionar 0,870 gramos (rendimiento de 107 por ciento) del bis-THP-éter del

417557



ácido 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-2beta-(3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético, aceito-
so de color amarillo pálido, la gamma-lactona que se
5 usó sin purificación adicional. La cromatografía de ca-
pa delgada del producto aceitoso sobre placas de vidrio
de gel de sílice usando metanol al 5 por ciento en clo-
ruro de metileno como el eluyente, mostró un solo punto
que tenía un valor de $R_f = 0,85$. La estructura del pro-
10 ducto se verificó mediante identidad de su espectro in-
frarrojo con aquel del compuesto de 15-nermetilo conoci-
do (véase la referencia para el Ejemplo II).

EJEMPLO XIII

15 A una solución enfriada a temperatura de
-78° de 0,810 gramos (1,80 milimoles) de la lactona de
bis-THP-éter cruda del Ejemplo XII en tolueno se aña-
dieron 2,3 mililitros (1,85 milimoles) de una solución
20 de 0,805 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano
(Alfa). La solución se agitó a temperatura de -78° du-
rante 15 minutos y luego se enfrió rápidamente mediante
la adición por gotas de metanol hasta que cesó la evo-
lución del gas. La mezcla enfriada rápidamente se calen-
25 tó a temperatura ambiente y luego se concentró. El acei

417557



te resultante se disolvió en éter y la solución etérea se lavó con una solución de tartrato de potasio de sodio al 50 por ciento (2 veces) y con salmuera saturada (1 vez) se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se centró para proporcionar 0,800 gramos (rendimiento del 98,5 por ciento) del hemiacetal aceitoso, 2- α -hidroxi-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-2 β -(3 β -metil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1 α -il/acetaldéhido, el gamma-hemiacetal.

El aceite se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Reactivo 'Análizado' de Baker, malla de 60 a 200) usando primero benceno como el eluyente para remover el alto contenido de impurezas de R_f y luego con una mezcla de 2:1 de benceno:acetato de etilo para eluir el producto aceitoso incoloro que pesaba 0,601 gramos (rendimiento del 74,0 por ciento). La cromatografía de capa delgada del producto aceitoso sobre placas de vidrio de gel de sílice, usando una mezcla de 4:1 de benceno: acetato de etilo como el eluyente mostró un solo punto que tenía un valor de $R_f = 0,10$. La estructura se confirmó mediante la identidad de su espectro infrarrojo con aquel del compuesto de 15-normetilo conocido (véase la referencia para el Ejemplo II).

417557



EJEMPLO XIV

A una solución de 0,985 gramos (2,08 milimoles) de bromuro del Ejemplo I en 1,94 mililitros de sulfóxido de dimetilo se añadieron por gotas 2,38 mililitros (5,24 milimoles) de una solución de metilsulfonilmeturo de sodio de 2,2M. A la solución roja resultante, se añadió por gotas a través de un período de 20 minutos una solución de 0,375 gramos (0,83 milimoles) del hemiacetal cromatografiado del Ejemplo XIII en 1,66 mililitros de dimetilsulfóxido. La solución se agitó durante 2,5 horas adicionales, y luego se vació en 50 mililitros de agua helada. La solución acuosa se acidificó hasta un pH de 3 con ácido clorhídrico al 10 por ciento. La capa acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (5 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio anhidro) y se concentraron para proporcionar un aceite que pesaba 0,987 gramos.

Este aceite se purificó mediante cromatografía de columna sobre 40 gramos de gel de sílice (Reactivo 'Analizado' de Baker, malla de 60 a 200) usando acetato de etilo al 10 por ciento en cloroformo como el eluyente. Después de la elución de las impurezas de valor de R_f más elevado, se recuperaron 185 miligramos (rendimiento del 49,4 por ciento) de hemiacetal de par-

417557



5 tida. La elución adicional proporcionó 90 miligramos
 (rendimiento del 26,9 por ciento, basándose en el hemia-
 cetal de partida no recuperado del producto aceitoso,
 1alfa-hidroxi-4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3beta-
10 -3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-
 -octen-1-il)-2alfa-5-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-
 -il)ciclopentano (denominado aquí compuesto A). La cro-
 matografía de capa delgada del producto aceitoso sobre
 placas de vidrio de gel de sílice usando metanol al 10
15 por ciento en cloruro de metileno como el eluyente, mos-
 tró un solo punto que tenía un valor de $R_F = 0,40$.

 La estructura del producto se confirmó
 mediante la identidad de su espectro infrarrojo con
 aquella del compuesto de 15-normetilo (véase el Ejemplo
15 II).

 El compuesto anterior A puede convertirse
 mediante el procedimiento del Ejemplo VI en 1alfa-hidro-
 xi-3beta-3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
 oct-1-il)-2alfa-5-(tetrazol-5-il)hex-1-il)-4alfa-(te-
20 trahidropiran-2-iloxi)ciclopentano, un intermedio que
 puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo
 VII en 1alfa,4alfa-dihidroxi-3beta-(3alfa-hidroxi-3beta-
 -metiloct-1-il)-2alfa-5-(tetrazol-5-il)hex-1-il)ciclo-
 pentano, 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil-13,14-
25 -dihidro PGF₁alfa o mediante el procedimiento del Ejem-

417557

- 3 13



plo XIV anterior en 4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3beta- β -metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-oct-1- β -2alfa- β -(tetrazol-5-il)hex-1-il β ciclopentanona, otro intermedio importante.

5 Este intermedio mencionado en último término puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XVII en 4alfa-hidroxi-3beta- β alfa-hidroxi-3beta-metiloct-1-il β 2alfa- β -(tetrazol-5-il)hex-1-il β ciclopentanona, 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil-13,14-
10 -dihidro PGE₁.

La 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil-13,14-dihidro-PGE₁ puede convertirse mediante el método del Ejemplo IX en 4beta- β alfa-hidroxi-3beta-metiloct-1-il β -5alfa- β -(tetrazol-5-il)hex-1-il β ciclopent-2-en-
15 -1-ona, 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil-13,14-dihidro-PGA₁.

El compuesto A que es intermedio importante puede también convertirse mediante el procedimiento modificado del Ejemplo VI, en donde la temperatura de
20 reacción es de -20° en 1alfa-hidroxi-4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)3beta- β beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il β -2alfa- β -(tetrazol-5-il)-hex-1-il β ciclopentano, (llamado aquí el compuesto B). El compuesto B puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XV en 1alfa,4alfa-dihidroxi-3beta-
25

9-9-72

417557



Δ 3alfa-hidroxi-3beta-metil-trans-1-octenil- Δ 2alfa- Δ 6--(tetrazol-5-il)-hex-1-il- Δ ciclopentano, 2-descarboxi-2--(tetrazol-5-il)-15-metil PGF₁alfa.

5 El compuesto B anteriormente citado puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XIV en 4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3beta- Δ 3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il- Δ 2alfa- Δ 6--(tetrazol-5-il)-hex-1-il- Δ ciclopentanona, otro intermedio importante, que puede además convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XVII en 4alfa-hidroxi-3beta- Δ 3alfa-hidroxi-3beta-metil-trans-1-octen-1-il- Δ 2alfa- Δ 6--(tetrazol-5-il)-hex-1-il- Δ ciclopentanona, 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil-PGE₁.

10 El análogo de tetrazoilo de 15-metil-PGE₁ puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo IX en 4beta-(3alfa-hidroxi-3beta-metil-trans-1-octen-1-il)-5alfa- Δ 6--(tetrazol-5-il)-hex-1-il- Δ ciclopent-2-en-1-ona, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil PGA₁.

20

EJEMPLO XV

Una solución de 8,0 miligramos de bis-THP-éter del Ejemplo XIV en 0,40 mililitros de una mezcla de 65:35 de ácido acético:agua se agitó a temperatura de 40° durante 5,0 horas y luego se concentró mediante

25

9-9-72

417557



evaporación rotatoria. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Mallinckrodt CC-4) usando metanol al 5 por ciento en cloroformo como el eluyente. Se obtuvo una porción de
5 3,5 miligramos del triol aceitoso, el 1alfa,4alfa-dihidroxi-3beta-3alfa-hidroxi-3beta-metil-trans-1-octen-1-il-2alfa-6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ciclopentano.

La estructura del triol aceitoso se verificó mediante identidad de su espectro infrarrojo con
10 aquel del compuesto de 15-normetilo conocido (véase el Ejemplo III). Este compuesto es la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil-PGE₂alfa.

15

EJEMPLO XVI

A una solución enfriada a temperatura de -15° de 105 miligramos (0,187 milimoles) del bis-THP éter cromatografiado del Ejemplo XIV en 2,0 mililitros
20 de acetona se añadió por gotas 0,1 mililitro del reactivo de Jones. La mezcla se agitó durante 30 minutos en frío y luego se enfrió rápidamente mediante la adición de 0,5 mililitros de 2-propanol. La solución se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua (2 veces)
25 y salmuera saturada (1 vez) se secó (sulfato de magnesio

9-9-72

417557



anhidro) y se concentró para proporcionar 82 miligramos (rendimiento del 78 por ciento) de una cetona aceitosa. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Reactivo 'Analizado' Baker de malla 60 a 200) usando acetato de etilo al 10 por ciento en cloroformo como el eluyente, que proporcionó 56 miligramos (rendimiento del 53,4 por ciento) de la cetona aceitosa purificada 4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3beta- Δ 3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il-2alfa- Δ 5-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il ciclopentanona. La cromatografía de capa delgada del producto aceitoso sobre placas de vidrio de gel de sílice, usando metanol al 10 por ciento en cloruro de metileno como el eluyente, mostró un solo punto que tenía un valor de $R_f = 0,55$.

La estructura se confirmó mediante la identidad de su espectro infrarrojo con aquel del compuesto de 15-normetilo (véase el Ejemplo IV).

20

EJEMPLO XVII

Una solución de 57 miligramos (0,10 milimoles) del bis-THP éter cromatografiado del Ejemplo XVI en 0,88 mililitros de una mezcla de 65:35 de ácido acético:agua se agitó a temperatura de 42° durante 4,0 horas

25

9-9-72

417557



5 y luego se concentró mediante evaporación rotatoria. La cromatografía del producto crudo que pesaba 48 miligramos sobre gel de sílice (Mallinckrodt CC-4) usando metanol al 2 por ciento en cloroformo como el eluyente proporcionó 13 miligramos (rendimiento del 33,4 por ciento) del triol aceitoso, 4alfa-hidroxi-3beta-3alfa-hidroxi-3beta-metil-trans-1-octen-1-il-2alfa-6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il-ciclopentanona. Este compuesto es la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil PGE₂.

10 La estructura se verificó mediante identidad práctica de su espectro infrarrojo con aquella del compuesto de 15-normetilo. El tratamiento de una solución metanólica del producto aceitoso con hidróxido de potasio acuoso al 40 por ciento proporcionó la absorción ultravioleta esperada a 278 milimicrones (ϵ 20,000).

15 El análogo de tetrazoilo del 15-metil-PGE₂ puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo IX en 4beta-(3alfa-hidroxi-3beta-metil-trans-1-octen-1-il)-5alfa-6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il-ciclopent-2-en-1-ona, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-metil-PGA₂.

EJEMPLO XVIII

25 Una mezcla del bis-THP éter cromatografiado

9-9-72

417557



-3

del Ejemplo II (130 miligramos, 0,23 milimoles), paladio sobre carbono al 5 por ciento (32,5 miligramos) y metanol (13 mililitros) se agitó magnéticamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura de -15° a -20° C., durante 3,0 horas. La mezcla resultante se filtró a través de Celite 545, y el filtrado se concentró (aproximadamente de 30° a 40°, presión del aspirador) para proporcionar el 1alfa-hidroxi-4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-trans-1-octen-1-il)-2alfa-(5-(tetrazol-5-il)-hex-1-il)ciclopentano aceitoso incoloro (llamado en la presente Compuesto C).

Este compuesto C puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo III en 3beta-(3alfa-hidroxi-trans-1-octen-1-il)-2alfa-(5-(tetrazol-5-il)-hex-1-il)ciclopentan-1alfa,4alfa-diol, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-PGF₁alfa.

El compuesto C anterior puede también convertirse mediante los procedimientos de los Ejemplos IV y V en 4alfa-hidroxi-3beta-(3alfa-hidroxi-trans-1-octen-1-il)-2alfa-(5-(tetrazol-5-il)-hex-1-il)ciclopentanona, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-PGE₁.

El compuesto C anteriormente citado puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo IX en 4beta(3alfa-hidroxi-trans-1-octen-1-il)-5alfa-(5-(tetra-

417557



zol-5-il)hex-1-il/ciclopent-2-en-1-ona, la 2-descarboxi-
-2-(tetrazol-5-il)-PGA₁.

EJEMPLO XIX

5

Una mezcla del hemiacetal del Ejemplo II
(0,840 gramos, 1,92 milimoles), paladio sobre carbono al
5 por ciento (0,10 gramos) y etanol absoluto (25 milili-
tros) se agitó magnéticamente bajo 1 atmósfera de hidró-
10 geno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla
resultante se filtró y el filtrado se concentró para
proporcionar un aceite incolor espeso, 2- γ 5alfa-hidroxi-
-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)2-beta-(3alfa-tetrahi-
dropiran-2-iloxi)oct-1-il)ciclopentan-1alfa-il/-acetal-
15 dehído, gamma-hemiacetal. El compuesto se convierte me-
diante el método del Ejemplo II en 3beta- γ 3alfa-(tetra-
hidropiran-2-iloxi)oct-1-il/-2alfa- γ 6-(tetrazol-5-il)-
-cis-2-hexen-1-il/4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclo-
pentanol (llamado aquí al compuesto D).

20

El compuesto D puede convertirse mediante
el procedimiento del Ejemplo III en 3beta-(3alfa-hidro-
xi)oct-1-il)-2alfa- γ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/-
ciclopentan-1alfa,4alfa-diol, la 2-descarboxi-2-(tetra-
zol-5-il)-13,14-dihidro FGF₂alfa.

25

El compuesto D puede convertirse mediante

9-9-72

- 50 -

417557

-3



el procedimiento de los Ejemplos IV y V en 4alfa-hidroxi-3beta-(3alfa-hidroxi-oct-1-il)-2alfa- Δ^6 -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- Δ^7 -ciclopentanona, la 2--descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro-PGE₂.

5 El análogo de tetrazoilo de la 13,14-dihidro-PGE₂ puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo IX en 4beta-(3alfa-hidroxi-oct-1-il)-5alfa- Δ^6 -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- Δ^7 -ciclopent-2-en-1-ona, la 2--descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro PGA₂.

10

EJEMPLO XX

Una mezcla de 2,68 gramos (6,00 milimoles) del material de partida de gamma-lactona del Ejemplo X y 0,636 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento en 29 mililitros de etanol absoluto se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas y luego la mezcla se filtró a través de Celite 545. La concentración del filtrado proporcionó el ácido

15

20 2- Δ^3 alfa-p-bifenilcarboxi-5alfa-hidroxi-2beta- Δ^3 -oxooct-1-il- Δ^7 -ciclopent-1alfa-il- Δ^7 -acético, la gamma-lactona deseada.

Este compuesto puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo X en el ácido 2- Δ^3 alfa-p-bifenilcarboxi-5alfa-hidroxi-2beta- Δ^3 alfa-hidroxi-

25

9-9-72

- 51 -

417557



1373

5 -3beta-metiloct-1-il/ciclopent-1alfa-il/acético, la gamma-lactona, que puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XI en el ácido 2-3alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3beta-metiloct-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético, la gamma-lactona.

10 El último compuesto puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XII en el ácido 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)oct-1-il)-ciclopentan-1alfa-il/acético, la gamma-lactona que puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XIII en el 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)oct-1-il)ciclopent-1alfa-il/acetaldéhido, el
15 gamma-hemiacetal.

20 El último compuesto puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XIV en 1alfa-hidroxi-4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3beta-3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-oct-1-il-2alfa-5-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ciclopentano (que se denomina aquí el Compuesto E), un intermedio importante en la síntesis de los análogos de las prostaglandinas de 13,14-dihidro-15-alquilo inferior-tetrazolo.

25 El compuesto E se convierte mediante el procedimiento del Ejemplo IV en 1alfa,4alfa-dihidroxi-

417557



-3beta- Δ 3alfa-hidroxi-3beta-metil-oct-1-il- Δ 2alfa- Δ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- Δ 7-ciclopentano, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro-15-metil-PGF₂alfa.

5 El compuesto E anterior puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XVI en 4alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3beta- Δ 3beta-metil-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)oct-1-il- Δ 2alfa- Δ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- Δ 7-ciclopentanona, un intermedio, que puede además convertirse mediante el procedimiento del

10 Ejemplo XVII en 4alfa-hidroxi-3beta- Δ 3alfa-hidroxi-3beta-metil-oct-1-il- Δ 2alfa- Δ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- Δ 7-ciclopentanona, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro-15-metil-PGE₂.

15 El último análogo de prostaglandina puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo IX en 4beta- Δ 3alfa-hidroxi-3beta-metil-oct-1-il- Δ 5alfa- Δ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- Δ 7-ciclopent-2-en-1-ona, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro-15-metil-PGA₂.

20

EJEMPLO XXI

El compuesto conocido 2- Δ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-1-octadien-1-il)ciclo-

25

9-9-72

417557

- 3



pent-1 α -il/acetaldéhido, el γ -hemiacetal (véase de E. J. Corey y otros, J. Amer. Chem. Soc., 93, 1490 (1971) puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XI en 1 α -hidroxi-3 β -[3 α -(tetrahidropi-
 5 ran-2-iloxi)-trans-1-cis-5-octadien-1-il]-2 α -[6-(te-
 trazol-5-il)cis-2-hexen-1-il]-4 α -(tetrahidropiran-2-
 -iloxi)ciclopentano, un intermedio importante en la
 síntesis de los análogos de tetrazóilo de la serie de
 PG₃, que se denomina en la presente el compuesto F.

10 El compuesto F puede convertirse mediante
 el procedimiento del Ejemplo III en 3 β -(3 α -hidro-
 xi-trans-1-cis-5-octadien-1-il)-2 α -[6-(tetrazol-5-il)-
 -cis-2-hexen-1-il]-ciclopentan- α ,4 α -diol, la 2-des-
 carboxi-3-(tetrazol-5-il)-PGF₃ α .

15 El compuesto F anteriormente citado pue-
 de convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo IV
 en 4 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-3 β -[3 α -(tetra-
 hidropiran-2-iloxi)-trans-1-cis-5-octadien-1-il]ciclopent-
 tanona, un intermedio que puede convertirse mediante el
 20 procedimiento del Ejemplo V en 4 α -hidroxi-3 β -(3 α -
 fa-hidroxi-trans-1-cis-5-octadien-1-il)-2 α -[6-(tetra-
 zol-5-il)-cis-2-hexen-1-il]-ciclopentanona, la 2-descar-
 boxi-2-(tetrazol-5-il)PGE₃.

25 El último análogo de prostaglandina puede
 convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo IX en

417557



4beta-(3alfa-hidroxi-trans-1-cis-5-octadien-1-il)-5alfa-
-[6-(tetrazol-5-il-cis-2-hexen-1-il)/ciclopent-2-en-1-
-ona, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il) PGA₃.

5 La presente solicitud que corresponde
a la presentada por los Estados Unidos de América, el 1
de Septiembre de 1.971, bajo el No 177.102, se acoge a
los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

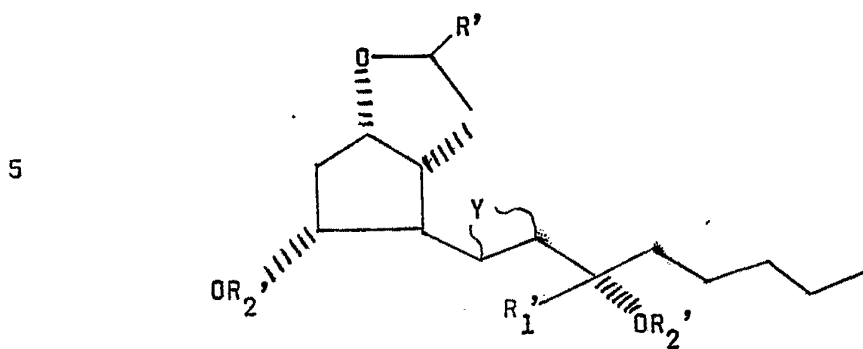
Los puntos de invención propia y nueva
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud
20 de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
los siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar un
compuesto de la fórmula

25

28.7.73

- 55 -



15 en donde R_1' es hidrógeno o alquilo inferior cuando R' es $\text{>C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array}$ e Y' es un enlace sencillo y es alquilo inferior cuando Y' es un enlace doble trans, R_1' es alquilo inferior cuando R' es >C=O e Y' es un enlace sencillo o un enlace doble trans, R_2' es hidrógeno o tetrahidropirani-
 20 do por el hecho de que cuando R' es >C=O , R_1' es alquilo inferior, R_2' es hidrógeno e Y' es un enlace sencillo o un enlace doble trans, el compuesto citado se prepara mediante hidrólisis de un compuesto de la fórmula

25

28.7.73

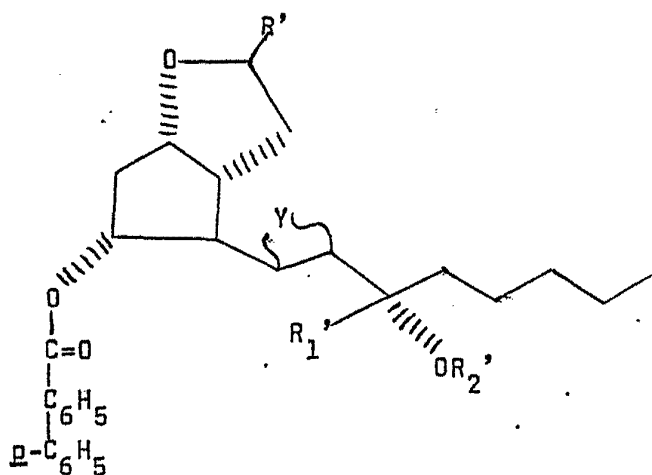
417557



5

10

15



20

25

en donde R' es >C=O , R₁' es alquilo inferior, y OR₂'
 es hidrógeno, con carbonato de potasio en metanol; b)
 cuando R' es >C=O R₁' es alquilo inferior, R₂ es
 tetrahidropirano, Y' es un enlace sencillo o un en-
 lace doble trans, el compuesto citado se prepara hacien-
 do reaccionar un compuesto formado en (a) anterior con
 dihidropirano en presencia de ácido p-toluensulfónico;

28.7.73

417557



c) cuando R' es $\text{>C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{---} \\ \text{OH} \end{array} \text{R}_1'$ es alquilo inferior o hidrógeno cuando Y' es un enlace sencillo y R₁' es alquilo inferior, cuando Y es un enlace doble trans, R₂' es tetrahidropiraniolo, el compuesto citado se prepara reduciendo la lactona precursora con hidruro de diisobutilaluminio.

5

2.- Un procedimiento para preparar derivados de ciclopentano sustituido.

10

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

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

15

Madrid,
P.A.

23 JUL 1973

Alcaldía de Madrid
F. J. G. [Signature]

20

25

28.7.73

EAS.-