

420306

22
P.- 55.935



1973

B 28343
Case BL. 5446/A

420386

CO7C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.E. 28-1-76

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ω -PENTANORPROSTAGLAN
DINAS".

(Clase Internacional CO7c)

Prioridad reivindicada: Estados Unidos de América, 8 de
Noviembre de 1.972, Nº 304.750.



420386

El presente invento se refiere a ciertos análogos novedosos de las prostaglandinas naturales. En particular, se refiere a las novedosas omega-pentanorprostaglandinas-15-substituidas y a varios productos intermediarios novedosos útiles para su preparación.

Las prostaglandinas son ácidos grasos C-20 insaturados que muestran diversos efectos fisiológicos. Por ejemplo, las prostaglandinas de las series E y A son potentes vasodilatadores (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) por administración 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 broncodilatadora (Guthbert, Brit. Med. J. 4:723-726, 1969).

Otra función fisiológica importante de las prosta-



420386

glandinas naturales se relaciona con el ciclo reproductor. Se sabe que la PGE_2 posee la capacidad de provocar el parto (Karim y colaboradores, J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwth. 77:200-210, 1970), de inducir el aborto terapéutico (Bygdeman y colaboradores, Contraception, 4, 293 (1971) y de ser útil en el control de la fecundación (Karim, Contraception, 3, 173 (1971)). Se han obtenido patentes para varias prostaglandinas de las series E y F como provocadoras del parto en mamíferos (patente belga 754,158 y patente de Alemania Occidental 2.034,641) y con respecto a las PGF_1 , F_2 y F_3 para el control del ciclo reproductor (patente sud-africana 69/6089). Se ha demostrado que la luteólisis puede tener lugar como resultado de la administración de la $PGF_{2\alpha}$ [Labsetwar, Nature, 230,528 (1971)] y, por tanto, las prostaglandinas son útiles en el control de la fecundación mediante un procedimiento en el cual no es necesario el estímulo del músculo liso.

Otras actividades fisiológicas conocidas de la PGE_1 residen en la inhibición de la secreción de ácido gástrico (Shaw y Ramwell, en: Worcester Symp. on Prostaglandins, Nueva York, Wiley, 1968, p. 55-64) y también de la acumulación de plaquetas (Emmons y colaboradores, Brit. Med. J. 2:468-472, 1967).

Se sabe que dichos efectos fisiológicos se producen in vivo sólo por un período breve, después de administrar

420386

22 NOV



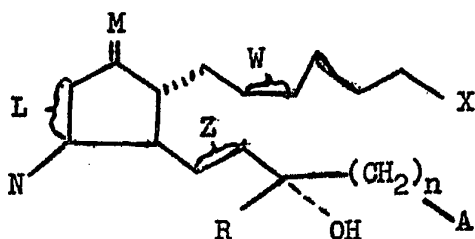
una prostaglandina. Un cúmulo considerable de pruebas indica que la razón de este rápido cese de la actividad estriba en que las prostaglandinas naturales se desactivan metabólicamente de un modo rápido y eficiente por la beta-oxidación de la cadena lateral del ácido carboxílico, y por la oxidación del grupo 15alfa-hidroxilo (Anggard y colaboradores, Acta. Physiol. Scand., 81, 396 (1971) y las referencias que se citan). Se ha demostrado que poniendo un grupo 15-alquilo en las prostaglandinas se produce el efecto de aumentar la duración de la acción, posiblemente porque se impide la oxidación del hidroxilo-C15 [Yankee and Bundy, JACS, 94, 3651 (1972)], Kirton y Forbes, Prostaglandins, 1, 319 (1972).

Naturalmente, se consideró conveniente crear análogos de las prostaglandinas que poseyeran acciones fisiológicas equivalentes a las de los compuestos naturales, pero en los cuales se aumentarían la selectividad de la acción y la duración de la actividad. Es de esperarse que el aumento en la selectividad de la acción alivie los severos efectos secundarios, particularmente los efectos secundarios gastrointestinales que con frecuencia se observan después de una administración sistémica de las prostaglandinas naturales (Lancet, 536, 1971).

El presente invento incluye novedosas omega-pentanonorprostaglandinas de fórmula:



420386



y los epímeros C₁₅;



en la cual: A es un cicloalquilo que tiene de tres a diez átomos de carbono, 1-adamantilo, 2-norbornilo, 2-(1, 2,3,4-tetrahidronaftilo), en el cual dicho grupo es racémico u ópticamente activo, 2-indanilo ó 2-indanilo substituido cuyo substituyente es halo, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

n es un número entero comprendido entre 0 y 5;

W y L son, cada uno, una ligadura sencilla o una doble ligadura cis;

Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans;

M es ceto, , ó  ;

N es hidrógeno o alfa-hidroxilo;

X se selecciona de:

un primer subgrupo que comprende $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{-C-O-R}'$, en donde R' es hidrógeno, un alquilo de 1 a 10 átomos de carbono; un aralquilo de 7 a 9 átomos de carbono; un cicloalquilo de 3 a

420386



8 átomos de carbono; alfa- ó beta-naftilo; fenilo, 5-indanilo; o fenilo monosustituido cuyo substituyente es halo, alquilo inferior, alcoxi inferior o fenilo;

un segundo subgrupo comprende 5-tetrazolilo; c

un tercer sub-grupo comprende $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CNR}'' \end{matrix}$, en donde

R'' es un alcanóilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o un cicloalcanóilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; un arioóilo o arioóilo sustituido que tiene de 7 a 11 átomos de carbono y en el cual el substituyente es metilo, halógeno o metoxi; un alquilsulfonilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; arilsulfonilo o arilsulfonilo sustituido cuyo substituyente es metilo, halógeno o metoxi;

y en la cual: L, M y N se seleccionan de manera de completar la estructura de una prostaglandina de las series A, E ó F.

Los prostaglandinas que se prefieren son las siguientes:

Compuestos de fórmula 1, en la cual las prostaglandinas correspondientes a la serie E, compuestos de fórmula 1 en la cual las prostaglandinas son de la serie F_{alfa}; compuestos de fórmula 1 en la cual las prostaglandinas son de la serie F_{beta}; compuestos de fórmula 1 en la cual las prostaglandinas son de la serie A, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 0, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 1,



420386

compuestos de fórmula 1 en la cual n es 2, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 3, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 4, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 5, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 0 y la prostaglandina es de la serie E, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 0 y la prostaglandina es de la serie F, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 1 y la prostaglandina es de la serie E, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 1 y la prostaglandina es de la serie F, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 2 y la prostaglandina es de la serie E, compuestos de fórmula 1 en la cual n es 2 y la prostaglandina es de la serie F, compuestos de fórmula 1 en la cual A es cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, compuestos de fórmula 1 en la cual A es 2-norbornilo, compuestos de fórmula 1 en la cual A es 1-adamantilo, compuestos de fórmula 1 en la cual A es 2-indanilo o 2-indanilo substituido cuyo substituyente es halo, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior, compuestos de fórmula 1 en la cual A es 2-(5,6-dimetoxi indanilo), compuestos de fórmula 1 en la cual A es ciclohexilo, un compuesto de fórmula 1 en la cual W es una doble ligadura cis y Z es una doble ligadura trans, un compuesto de fórmula 1 en la cual W es una doble ligadura cis y Z es una ligadura sencilla, un compuesto de fórmula 1 en la cual W es una ligadura sencilla y Z es una doble ligadura trans, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar, mejor



420386

dicho, W es una ligadura sencilla y Z es una ligadura sencilla, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-indanilo, n es 0, y la prostaglandina es PGE₂; un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-indanilo, n es 0 y la prostaglandina es PGF₂alfa, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-(5,6-dimetoxi indanilo), n es 0 y la prostaglandina es PGE₂, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-(5,6-dimetoxi indanilo), n es 0 y la prostaglandina es PGF₂alfa, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 1-adamantilo, n es 2, y la prostaglandina es PGE₂, y un compuesto de fórmula en la cual Ar es 1-adamantilo, n es 2 y la prostaglandina es PGF₂alfa, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-indanilo, n es 0, la prostaglandina es PGF₂alfa, X se selecciona del segundo subgrupo y R es hidrógeno, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-indanilo, n es 0, la prostaglandina es PGF₂alfa, X se selecciona del tercer subgrupo, R^u es metil sulfonilo y R es hidrógeno, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-indanilo, n es 0, la prostaglandina es PGE₂, X se selecciona del segundo subgrupo y R es hidrógeno, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-indanilo, n es 0, la prostaglandina es PGE₂, R^u es metil sulfonilo y R es hidrógeno, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), X se selecciona del segundo subgrupo, R es hidrógeno, la prostaglandina es PGF₂alfa y n es cero, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es 2-(1,2,3,4-tetra-



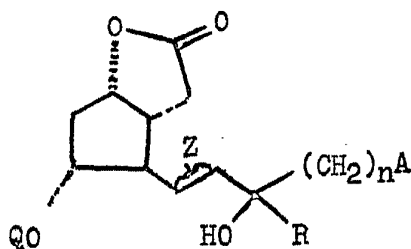
22 Nov. 1953

420386

hidronaftilo), X se selecciona del tercer subgrupo, Rⁿ es metil sulfonilo, n es cero, R es hidrógeno y la prostaglandina es PGF₂alfa, un compuesto de fórmula 1 en la cual Ar es ciclohexilo, n es uno, X se selecciona del primer subgrupo, R' y R son, cada uno, hidrógeno y la prostaglandina es PGE₂, un compuesto de fórmula 1 en la cual X se selecciona del primer subgrupo, 15-(2-indanil)-omega-pentanorprostaglandina E₂, 15-(2-indanil)-omega-pentanorprostaglandina F₂alfa, 15-[2-(5,6-dimetoxi indanil)]-omega-pentanorprostaglandina E₂, 15-[2-(5,6-dimetoxi indanil)]-omega-pentanorprostaglandina F₂alfa y 17-(1-adamantil)-omega-trinorprostaglandina F₂alfa.

Los novedosos intermediarios, que corresponden a las fórmulas siguientes, también constituyen una característica de este invento.

Un compuesto de la estructura:

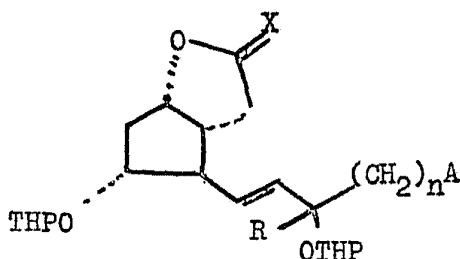


en la cual: R es hidrógeno o alquilo inferior, y Q es hidrógeno o p-fenilbenzoílo;

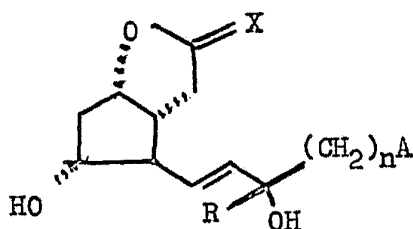


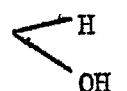
420386

un compuesto de estructura:

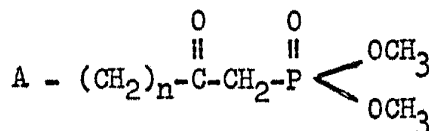


un compuesto de estructura:



en las cuales THP es tetrahidropiraniolo, n es un número entero comprendido entre 0 y 5; Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans y X es =O ó  ;

un compuesto de estructura:

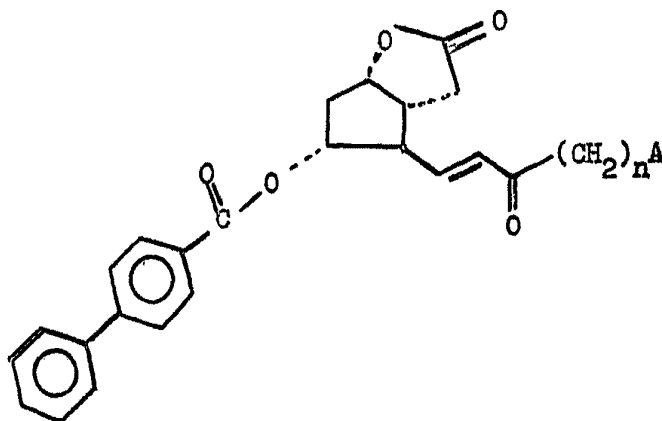




420386

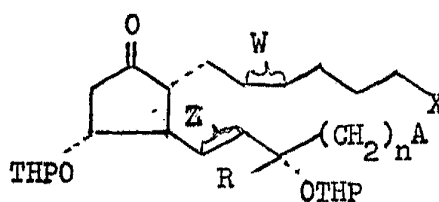
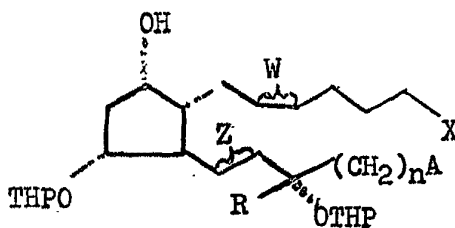
22

Un compuesto de estructura:



en la cual: A representa lo que se indica antes

y compuestos que tienen las estructuras siguientes:



y sus epímeros C_9 y C_{15} ;

en las cuales: A es un cicloalquilo que tiene de tres a diez átomos de carbono, 1-adamantilo, 2-norbornilo, 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), en el cual dicho grupo es racémico u



420386

ópticamente activo, 2-indanilo o 2-indanilo sustituido cuyo sustituyente es halo, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

THP es 2-tetrahidropiraniilo;

n es un número entero comprendido entre 0 y 5;

W es una ligadura sencilla o una doble ligadura

cis

Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura

trans y

X se selecciona de:

un primer subgrupo que comprende $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-O-R'}$, en donde R' es un alquilo de 1 a 10 átomos de carbono; un aralquilo de 7 a 9 átomos de carbono; un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alfa- ó beta-naftilo; fenilo o fenilo monosustituido, en el cual el sustituyente es halo, alquilo inferior, alcoxi inferior o fenilo;

un tercer subgrupo que comprende tetrazolilo; o

un cuarto subgrupo que incluye $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-CNR''}$, en donde R'' es un alcanóilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono; o un cicloalcanóilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; arioóilo o arioóilo sustituido que tiene de 7 a 11 átomos de carbono y en el cual el sustituyente es metilo, halógeno o metoxi; alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono; arilsul-



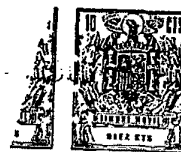
420386

fonilo o arilsulfonilo cuyo substituyente es metilo, halógeno o metoxi.

Los expertos en la técnica deben entender que en las estructuras que incluyen hemiacetales, no se implica ninguna estereoquímica en el carbono de lactol.

También debe entenderse que, tal como se emplea en la presente la expresión "prostaglandina de la serie cero", por ejemplo la PGE_0 , se refiere a una prostaglandina en la cual las dobles ligaduras 5-6 y 13-14 se han saturado, es decir: PGE_0 es 5,6-13,14 - tetrahidro PGE_2 . Además, las frases "una serie" o "dos series", 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 $PGF_{2\beta}$ son prostaglandinas de la "serie dos", en tanto que PGE_1 , PGF_1 y PGA_1 son prostaglandinas de la "serie uno". Tal como se emplea en la presente y en las cláusulas, el término "prostaglandina" debe entenderse como que abarca ambos epímeros en C_{15} . Además, tal como se emplea en la presente, la expresión "grupo alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

El material de partida para los diversos compuestos novedosos del presente invento se encuentra disponible en el comercio, o se elabora por métodos bien conocidos de los expertos en el ramo. Por ejemplo, para hacer el 2-oxo-2-(2-indanil)etilfosfonato de dimetilo, el material de



420386

partida para la síntesis de la 15-(2-indanil) prostaglandina, se enfría una solución de metilfosfonato de dimetilo en tetrahidrofurano a -78° , en una atmósfera de nitrógeno seco, y luego se incorpora litio *n*-butílico en hexano, a gotas, lentamente. Después de agitar, el indano-2-carboxilato de etilo se agrega a gotas. En un lapso de 3 a 4 horas a -78°C , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con ácido acético y se evapora en un evaporador giratorio hasta quedar un gel blanco. El material telatinoso se absorbe en agua, la fase acuosa se extrae en cloroformo y los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente, se secan y se concentran para dar el producto conveniente.

Para elaborar las omega-pentanorprostaglandinas-15-substituidas, se convierten los ácidos apropiados en ésteres por los métodos comunes y, en seguida, en fosfonatos, como se describe antes por lo que se refiere al 15-(2-indanilo) compuesto de partida.

Para manufacturar las 16-ciclohexil prostaglandinas, se compra ácido ciclohexilacético en Aldrich Chem. Co. (No. C10,450-F), se convierte en el éster y, en seguida, en el fosfonato, como en el caso del compuesto 15-(2-indanilo).

Para preparar las 20-ciclopentil prostaglandinas, se necesita ácido 6-ciclopentilhexanoico, que se prepara por el método de Goryaev y colaboradores, Tr. Inst. Khim. Nauk,



420386

Akad. Nauk. Kee. SSR, 19, 77(1967); C.A., 69, 18646 Z (1968) y se convierte en el éster por medios comunes y, por tanto, en el fosfonato, por el método que se describe a propósito del compuesto 15-(2-indanilo).

Para preparar las 15-(2-(+)-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))prostaglandinas, se prepara el ácido (+)-2-(1,2,3,4-naftaleno)carboxílico por el método de Cohen y colaboradores, J. Biol. Chem., 10, 2664 (1969), se convierte en el éster y, por tanto, en el fosfonato, como se describe en el caso del 15-(2-indanilo).

Para preparar las 15-(2-(-)-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))prostaglandinas, se prepara el ácido (-)-2-(1,2,3,4-naftaleno)carboxílico por el método de Cohen y colaboradores, J. Biol. Chem., 10, 2664 (1969), se convierte en el éster y luego en el fosfonato, como se describe en cuanto al compuesto 15-(2-indanilo).

Cuando se desean las 15-(2-indanil) prostaglandinas, se elabora el ácido indano-2-carboxílico, por ejemplo, por el método de Bergman y Hoffman, J. Org. Chem., 26, 3555 (1961), se convierte en el éster y luego en el fosfonato, como se describe antes.

Para elaborar las 16-(2-indanil) prostaglandinas, se prepara el ácido 2-indanil-acético, como lo describen Bergman y Hoffman en J. Org. Chem., 26, 3555 (1961), se convierte en el éster y luego en el fosfonato, como se des-

22



420386

cribe en el caso del 15-(2-indanilo).

Para elaborar las 15-(2-(5,6-dimetoxiindanil) prostaglandinas, debe prepararse el ácido 5,6-dimetoxiindano-2-carboxílico necesario. La condensación del 4,5-bis-clorometilveratrol (que se prepara como lo describen Wood, Perry y Tung en J. Am. Chem. Soc., 72, 2989 (1950), con butilmalinato terciario de etilo en presencia de hidruro de sodio, suministra el 2-carboetoxi-2-carbo-butoxi-5,6-dimetoxiindano. El tratamiento de este diéster con ácido p-toluenosulfónico en benceno que refluje, seguido de una destilación descarboxilante del producto, depara el 5,6-dimetoxiindano-2-carboxilato de etilo que se convierte en el fostonato, como se describe a propósito del compuesto 15-(2-indanilo).

Para preparar las 19-ciclopropil prostaglandinas, se prepara el ácido 5-ciclopropilvalérico por el método de Turnbull y Wallis, J. Org. Chem. 21, 663 (1956) y se convierte en el éster y, en seguida, en el fosfonato, por el método que se describe en cuanto al compuesto 15-(2-indanilo).

Para preparar las 15-ciclodecil prostaglandinas, se prepara el ácido ciclodecanocarboxílico por el método de Marshall y Seanio, J. Org. Chem. 30, 3019 (1965), se convierte en el éter y, en seguida, en el fosfonato, como se describe en el caso del 15-(2-indanilo).

Para preparar las 16-(1-adamantil) prostaglandinas,



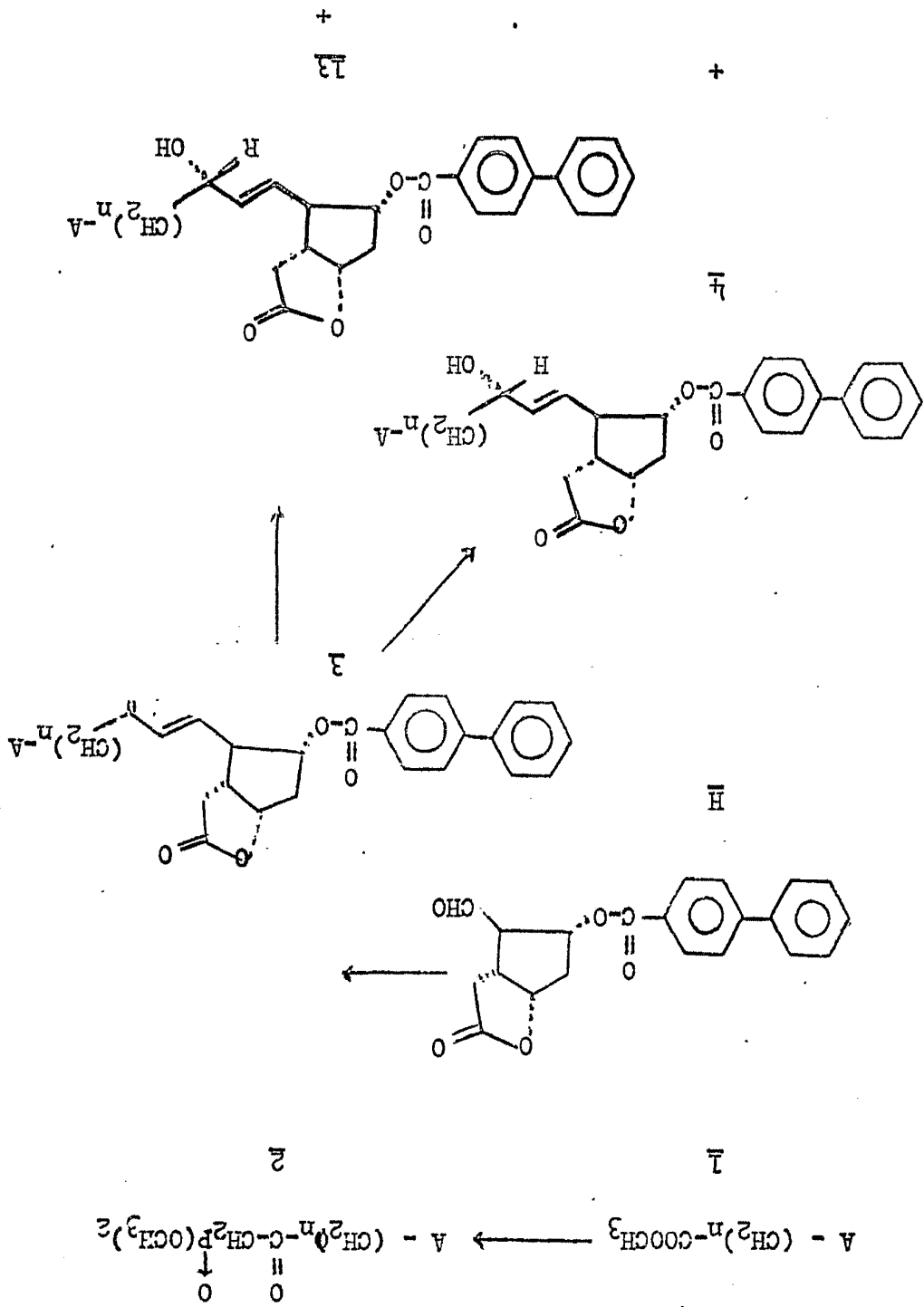
420386

se compra el ácido (1-adamantil)acético que fabrica Aldrich Chem. Co. (No. 12, 727-2), se convierte en el éster y, en seguida, en el fosfonato, como para el compuesto 15-(2-indanilo).

Para preparar las 17-(1-adamantil) prostaglandinas, se prepara el ácido 3-(1-adamantil) propiónico por el método de Fieser y colaboradores, J. Med. Chem., 10, 517 (1967), se convierte en el éster y, en seguida, en el fosfonato, como se describe en el caso del 15-(2-indanilo).

Cuando se desean las 16-(2-norbornil) prostaglandinas, se compra el ácido 2-norbornilacético que manufactura Aldrich Chem. Co. (No. 12, 726-4), se convierte en el éster y, en seguida, en el fosfonato, como en el caso del compuesto 15-(2-indanilo).

Para preparar las 15-(2-(I)-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)) prostaglandinas, se prepara el ácido (I)-2-(1,2,3,4-naftaleno)carboxílico por el método de Cohen y colaboradores, J. Biol. Chem., 10, 2664 (1969), se convierte en el éster y, en seguida, en el fosfonato, como en el caso del 15-(2-indanilo).



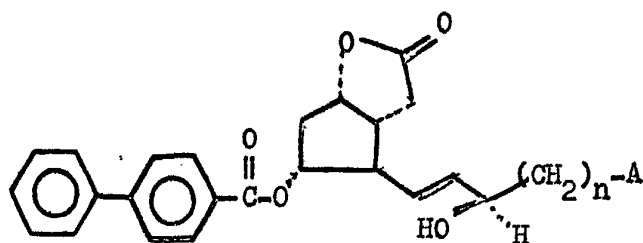
420386



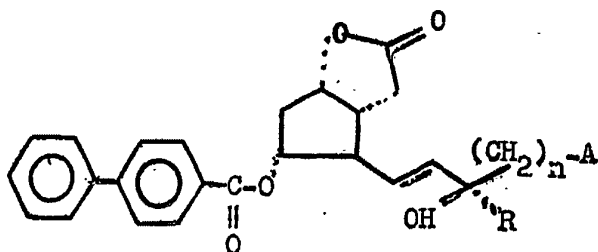
22 NOV 1975



420386



2



3

Como se muestra en el esquema A, la primera etapa (1 a 2) es la condensación del éster apropiado con un metilfosfonato de dialquilo para producir el cetofosfonato 2. De manera característica, el éster metílico conveniente se condensa con metil fosfonato de dimetilo.

En la etapa 2 a 3, el cetofosfonato 2 reacciona con el aldehído H conocido (Corey y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 93 1491 (1971)) para producir, después de una cromatografía o de una cristalización, la enona 3. El compuesto en el cual el grupo p-bifenil carbonilo es substituido con un grupo p-bifenil carbamoilo protector también es útil como substituto de H, y tiene la ventaja adicional de



420386

que en la etapa de reducción (3 a 4) se obtiene un mayor porcentaje del isómero alfa conveniente.

La enona 3 puede convertirse en una mezcla de alcoholes terciarios, 13 y 14, por la reacción con el alquilo metálico apropiado, y los productos isoméricos 13 y 14 pueden separarse mediante una cromatografía en columna. La enona 3 puede reducirse con borohidruro de zinc o con trialquilborohidruros de litio, como el trietilborohidruro de litio, a una mezcla de alcoholes, 4 y 5, los cuales pueden separarse como en el caso anterior. En esta reacción, éteres como el tetrahidrofurano o el 1,2-dimetoxietano se emplean por lo general como disolventes, aunque de manera ocasional se prefiere el metanol para asegurar la especificidad de la reducción. Otras transformaciones del producto 4 se muestran en el esquema B.

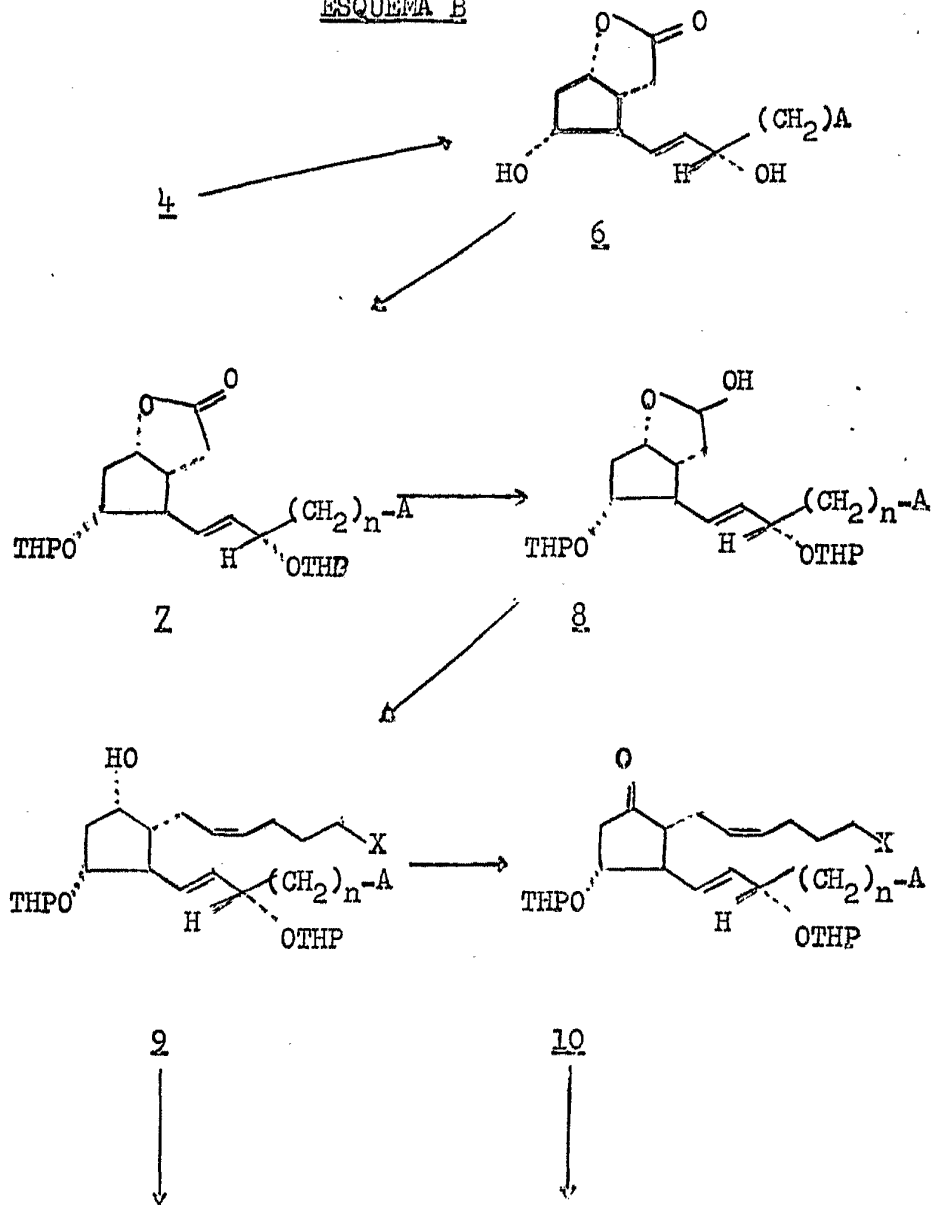
La etapa 4 a 6 es una transesterificación catalizada por una base, en la cual se elimina el grupo protector p-bifenil-carbonilo. De la manera más conveniente, se efectúa con carbonato de potasio en metanol o con metanol y tetrahidrofurano como disolvente. La etapa 6 a 7 implica la protección de los dos grupos hidroxilo libres con un grupo lábil protector del ácido. Cualquier grupo ácido suficientemente lábil es satisfactorio; sin embargo, el más usual es el tetrahidropiraniilo, que puede incorporarse a la molécula por un tratamiento con dihidropirano y un catalizador ácido



420386

en un medio anhidro. Por lo general, el catalizador es el ácido p-toluenosulfónico.

ESQUEMA B



22 NOV



420386

La conversión 9 a 12 es una hidrólisis ácida de los grupos tetrahidropiraniilo. Puede utilizarse cualquier ácido que no ocasione la destrucción de la molécula mientras se separa el grupo protector; sin embargo, esta etapa se efectúa de la manera más frecuente utilizando ácido acético acuoso al 65%. El producto se purifica como se indica previamente.

La etapa 9 a 10 es una oxidación del alcohol secundario 9 para convertirse en la cetona 10, lo cual puede llevarse a cabo utilizando cualquier agente de oxidación que no ataque las dobles ligaduras; sin embargo, comúnmente se prefiere el reactivo Jones. El producto se purifica como en los casos anteriores.

La etapa 10 a 11 se efectúa de la misma manera que la etapa 9 a 12. El producto se purifica como se ha mencionado. La reducción del compuesto 11 con borohidruro de sodio depara el isómero β de los análogos de prostaglandina de la serie F, es decir, los compuestos PF_2^{β} , los cuales también pueden obtenerse mediante una reducción con borohidruro de sodio del producto 10, seguida de hidrólisis, como se describe en cuanto a la etapa 10 a 11.

La etapa 11 a 15 es una deshidratación catalizada con ácido. Puede utilizarse cualquier ácido para el procedimiento, que no ocasione una descomposición extensiva del

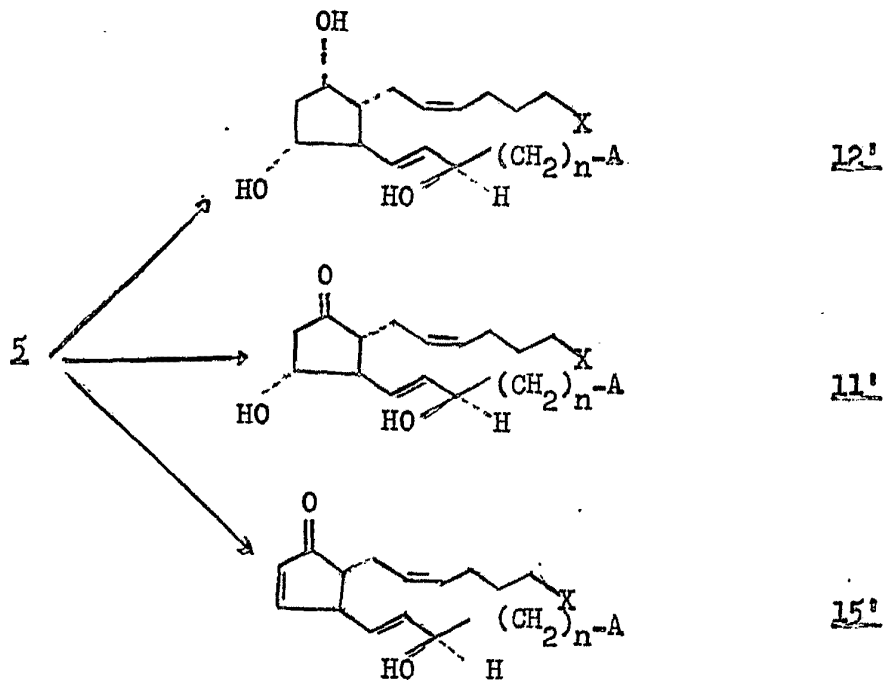


420386

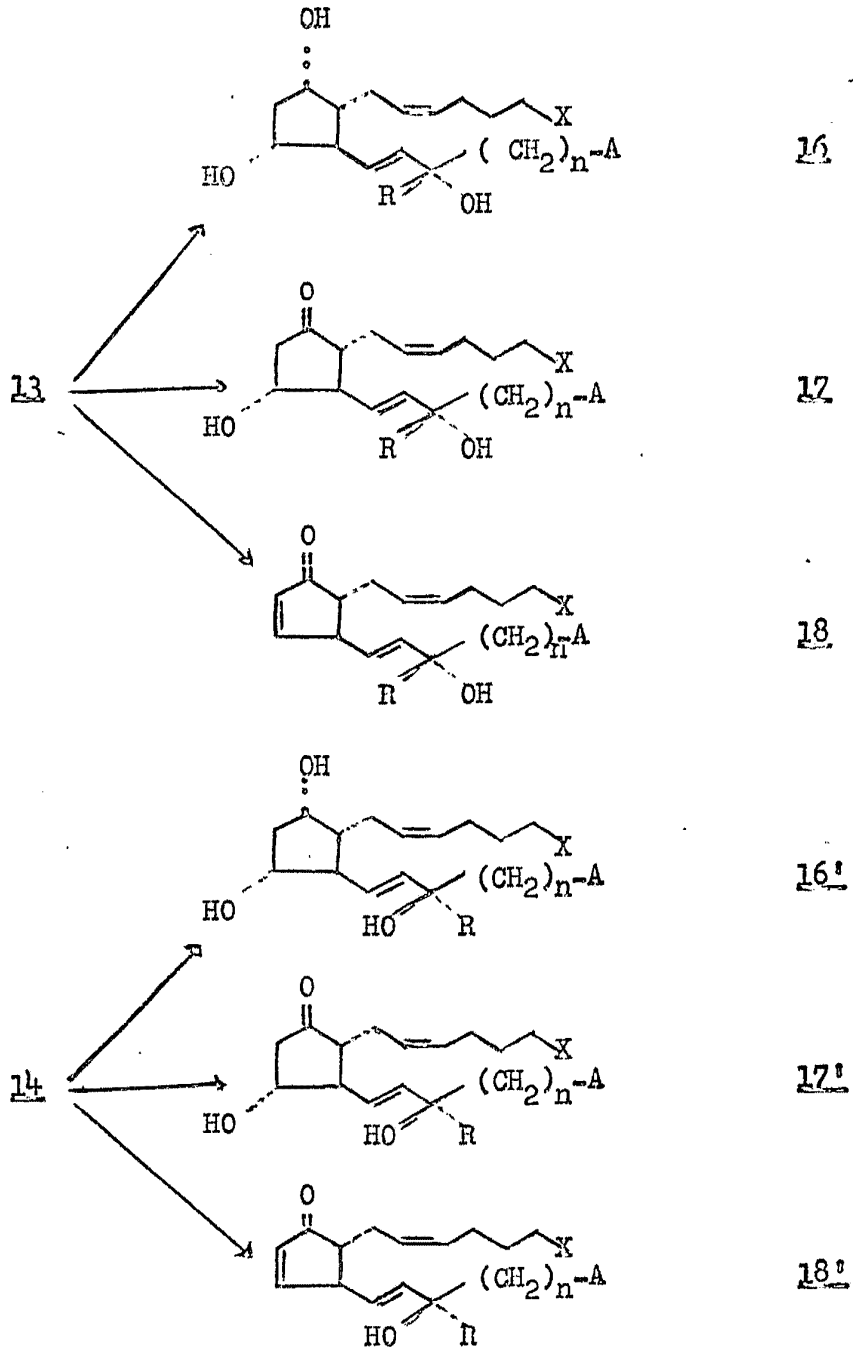
producto, pero el procedimiento más común consiste en disolver el producto 11 en un exceso de ácido glacial acético a 70°, a lo cual sigue una dilución con agua helada y la extracción del producto después de que se ha consumido el material de partida. El producto se purifica como se indica con anterioridad.

Como se ilustra en el Esquema C, los productos 5, 13 y 14 pueden emplearse en substitución del producto 4 que aparece en el Esquema B, para suministrar los derivados de prostaglandina 12'-18.

ESQUEMA C



420386





420386

El Esquema D ilustra la síntesis de los precursores de las 13,14-dihidro-15-substituidas- -pentanorprostaglandinas.

En la etapa 3 a 19 + 19', la enona 3 se reduce al compuesto tetrahidro utilizando cualesquiera de los hidruros metálicos complejos como agentes reductores: LiAlH_4 , NaBH_4 , KBH_4 , LiBH_4 y $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$. En especial, se prefiere el NaBH_4 . Los productos 19 y 19' se separan uno de otro mediante una cromatografía en columna.

Además, los compuestos 4 y 5 del Esquema A pueden reducirse catalíticamente con hidrógeno a los compuestos 19 y 19', respectivamente. La etapa en la cual se reduce la doble ligadura no es crítica, y la hidrogenación de los compuestos 6 ó 7 del Esquema B también depara útiles intermediarios de los análogos 13,14 dihidro prostaglandina del presente invento. Esta reducción puede llevarse a cabo ya sea con un catalizador homogéneo como el tris-tri-fenilfosfinaclororodio (I), o con un catalizador heterogéneo como el platino, el paladio o el rodio. De manera semejante, los precursores de las omega-pentanorprostaglandinas 15-alquilo inferior-15-substituidas se sintetizan empleando en sustitución de los compuestos 4 y 5, los compuestos 13 y 14, respectivamente, en la síntesis previamente descrita. La conversión de los productos 19, 19', 20' y 20 en sus prostaglandinas respectivas, sigue la ruta que se muestra en el

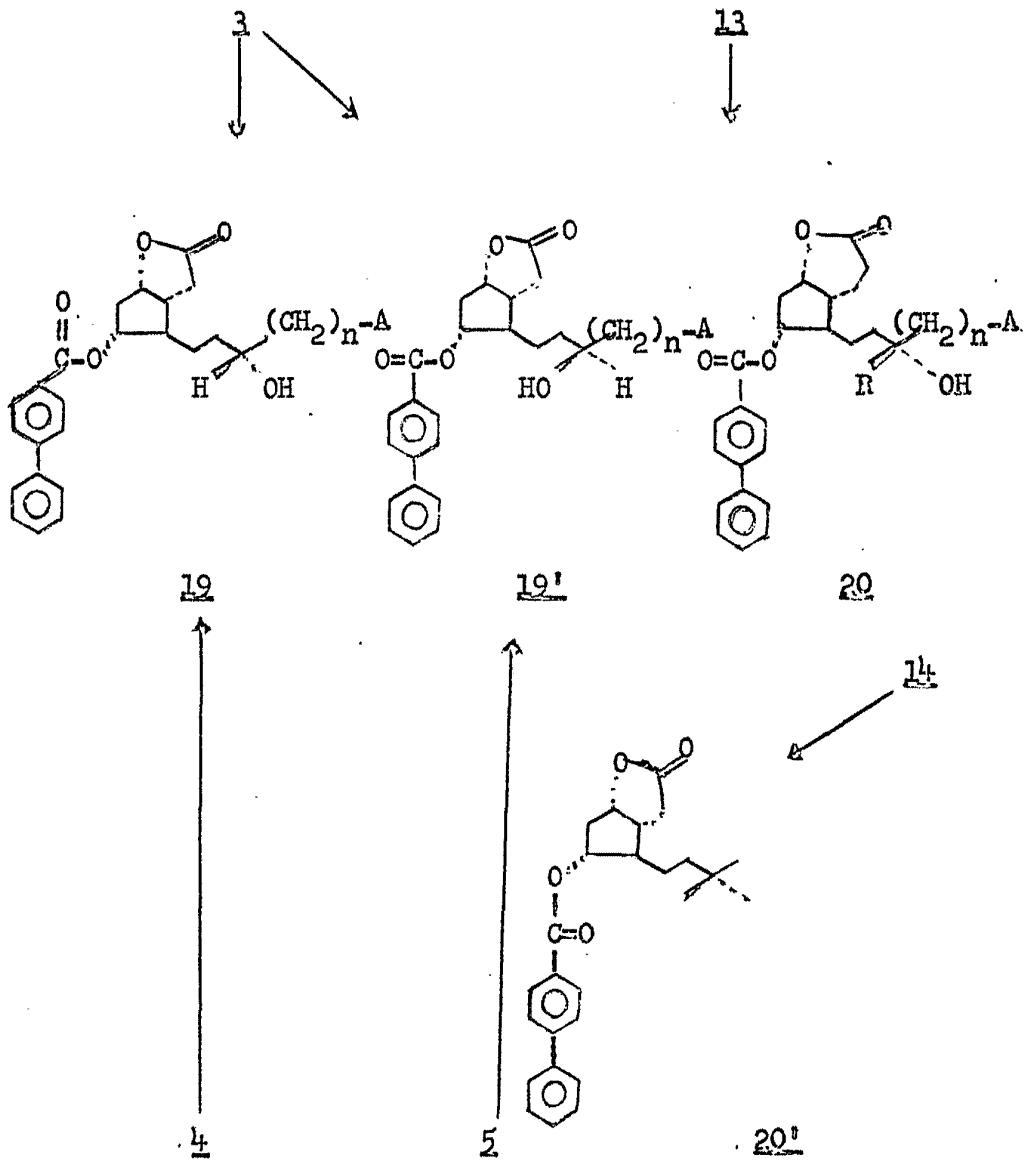


22

420386

Esquema B, cuando el compuesto 4 es substituido por los compuestos 19, 19', 20' y 20 para producir las series 13, 14-dihidro PGE₂, PGA₂ y PGF₂ de derivados de prostaglandina que contienen hidrógeno o un grupo alquilo inferior en el carbono 15.

ESQUEMA D





420386

El Esquema E ilustra la preparación de los diversos precursores reducidos de la omega-pentanoorprostoglandina 15-substituida.

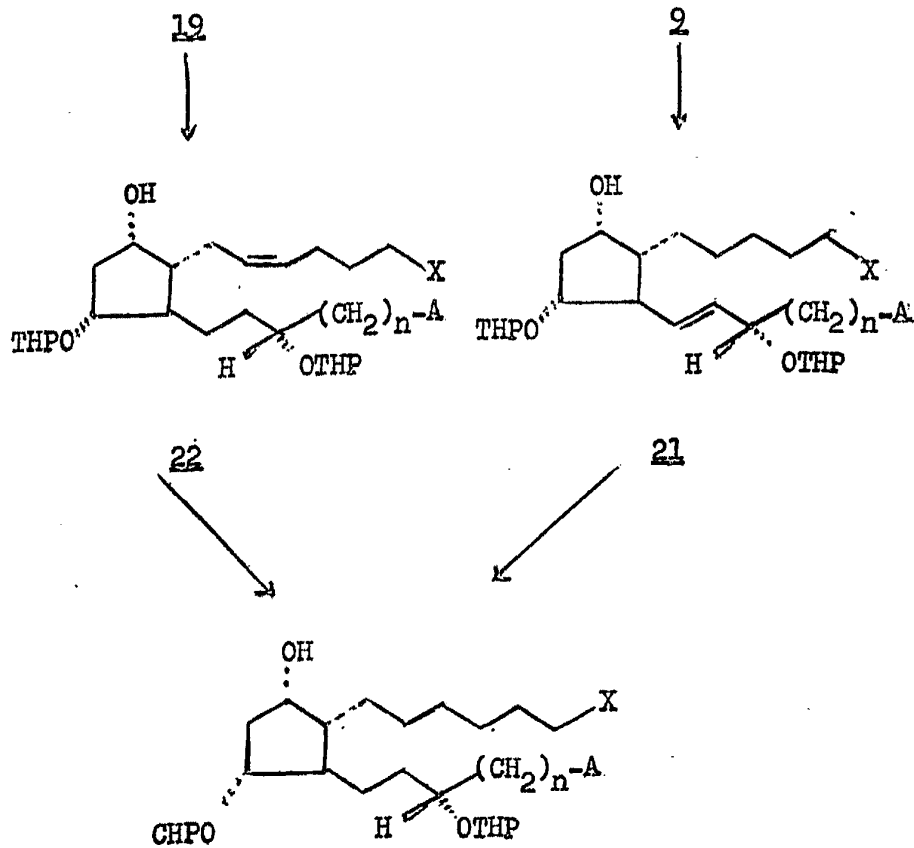
La etapa 19 a 22 se lleva a cabo como se ilustra en el Esquema B en cuanto a la etapa 4 a 9. El compuesto 22 puede utilizarse tanto como precursor de 13,14-dihidro 15-substituida-omega-pentanoorprostoglandina de la "serie 2", o como un intermediario del producto 23, que es un precursor de la 13,14-dihidro-15-substituida-omega-pentanoorprostoglandina de la "serie 1". La etapa 22 a 23 se lleva a cabo por hidrogenación catalítica, empleando el catalizador que se describe para la reducción de 4 a 19 en el Esquema D. Los intermediarios del tipo 21 se preparan mediante la reducción selectiva de la doble ligadura 5-6 cis a baja temperatura, utilizando catalizadores como los que se describen para las etapas 4 a 19 y 17 a 23. Para esta reducción se prefiere, en especial, el uso de paladio sobre carbón como catalizador, y una temperatura de reacción de -20° . Los intermediarios del tipo 21 no sólo son precursores de las omega-pentanoorprostoglandinas 15-substituidas de la "serie 1", siguiendo la ruta 9 a 15 del Esquema B, sino que también son precursores de los compuestos del tipo 23, siguiendo la ruta ya descrita para la etapa 22 a 23. Además, las omega-pentanoorprostoglandinas-15-substituidas de las series E₁ y F₁alfa pueden obtenerse directamente del análogo de prostoglandina



420386

correspondiente de la "serie 2", protegiendo primero el hidroxilo mediante la introducción de grupos de dimetil isopropil sililo, reduciendo selectivamente la doble ligadura cis y separando el grupo protector.

ESQUEMA E





420386

Por lo general, la introducción del grupo protector se efectúa mediante el tratamiento del análogo de prostaglandina con dimetil isopropil clorosilano y trietilamina, la reducción se lleva a cabo como se describe en cuanto a la etapa 9 a 21, y la separación del grupo protector se obtiene poniendo en contacto el compuesto protegido reducido con ácido acético y agua en la proporción de 3:1 durante 10 minutos, o hasta que la reacción concluye materialmente.

Los epímeros de los compuestos 21, 22 y 23 pueden usarse como precursores de la serie 15-epi de derivados de prostaglandina que se describe antes, y las 15-alquilo-inferior-15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas, reducidas en la posición 5-6 y/o en la posición 13,14, así como sus epímeros C₁₅, pueden prepararse a partir de los análogos propiamente substituidos de los compuestos 9 y 19, cuya síntesis sigue las de los Esquemas A y B.

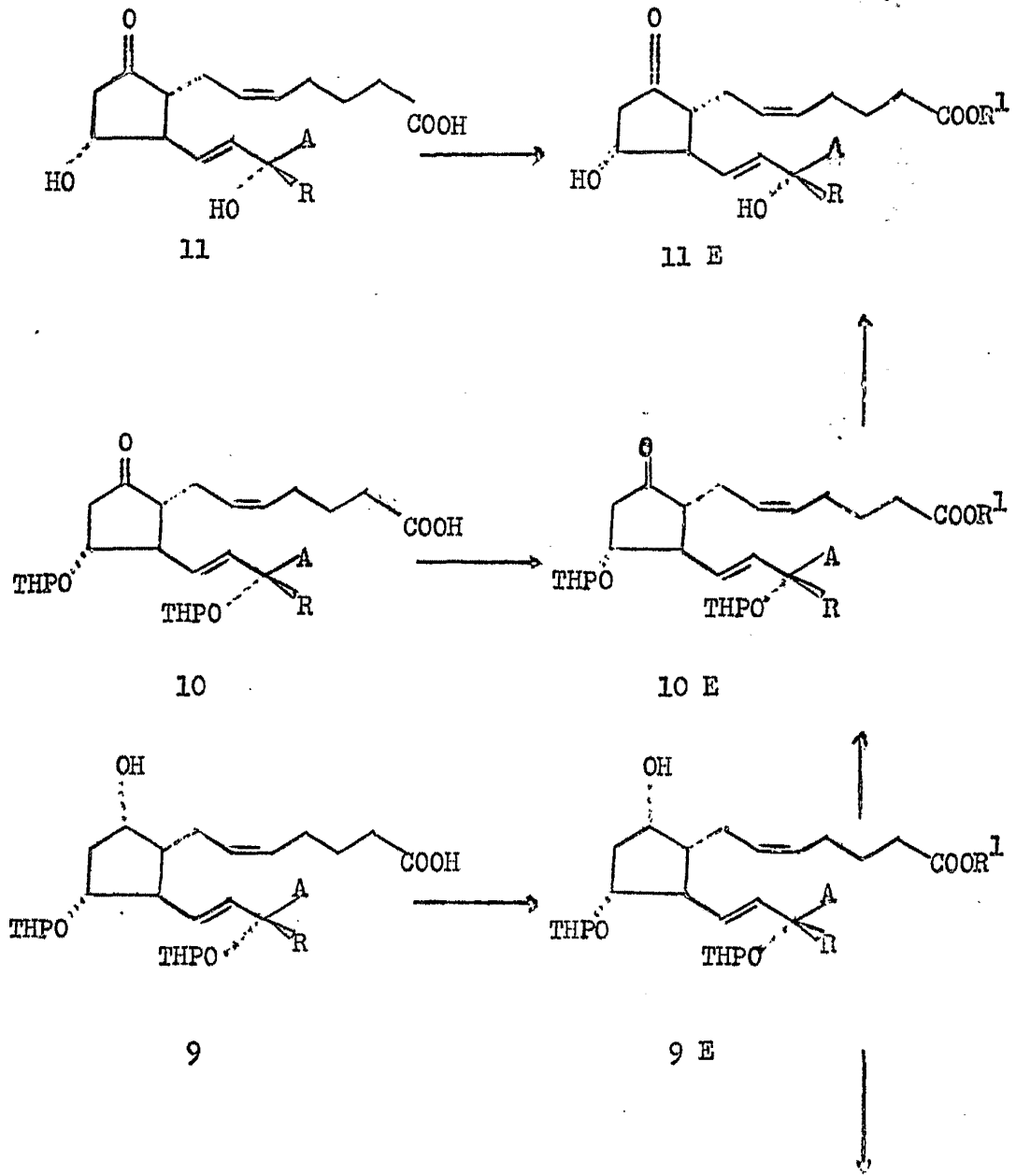
Las 13,14-dihidro-15-alquilo inferior-15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas se obtienen a partir de los precursores apropiadamente substituidos, siguiendo el Esquema E.

Los novedosos ésteres de este invento pueden prepararse de varios modos diferentes, los cuales difieren uno de otro en que el grupo de esterificación se adhiere a la prostaglandina o a su precursor en etapas diferentes de su síntesis.

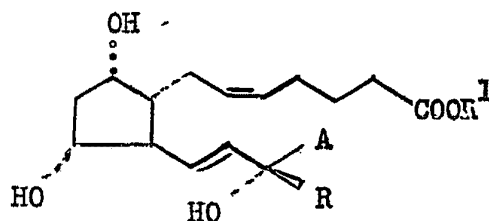
420386



ESQUEMA F



420386



12 E

Por ejemplo, el Esquema F muestra tres vías diferentes para obtener el éster "E".

En cada caso, el grupo esterificador se introduce mediante una reacción de esterificación que puede desarrollarse poniendo en contacto el análogo de prostaglandina apropiado, o su precursor, con el alcohol o fenol, en presencia de un catalizador. Alternativamente, la prostaglandina o su precursor puede ser tratada con un diazoalcano o un cicloalcano en un disolvente inerte para la reacción, con el fin de proporcionar el éster conveniente. Puede usarse cualquier análogo de prostaglandina como substrato para las aludidas reacciones de esterificación y, de modo adicional, como se ilustra en el Esquema F, también pueden utilizarse precursores de dichos prostaglandinas o análogos de prostaglandina. Por ejemplo, el compuesto 9 puede convertirse en el 9E por la citada reacción de esterificación y, en consecuencia, el compuesto 9E puede convertirse en el 10E y en el 12E por los mismos métodos utilizados para convertir el compuesto 9 en los compuestos 10 y 12, como se describe previamente. El

420386



compuesto 10E puede convertirse en el 11E por las reacciones que se describen en cuanto a la conversión del compuesto 10 en el 11.

Como resulta evidente de lo anterior, pueden usarse los ésteres 9E, 10E, 11E y 12E como substratos para los diversos esquemas de reducción que se describen con anterioridad para producir los análogos de prostaglandina de las series "una" y "cero".

Los análogos de prostaglandina del presente invento y sus ésteres que se acilan en C₁₁ y en C₁₅ se preparan con facilidad a partir del compuesto original correspondiente por acilación, la cual comúnmente se lleva a cabo utilizando el anhídrido del ácido carboxílico o el cloruro de ácido carboxílico como agentes de acilación.

Para preparar los derivados formiloxi, se emplean los anhídridos mixtos (v.gr.: anhídrido de los ácidos fórmico y acético). Los análogos de prostaglandina C₉, C₁₁ y C₁₅ aciloxi, así como sus ésteres, se elaboran del mismo modo a partir del precursor de PGF conveniente.

Varias modificaciones pueden hacerse en la cadena lateral superior de las prostaglandinas del presente invento. Una mitad 5-tetrazóilo puede colocarse en la posición C₁, como se describe en la solicitud pendiente de patente estadounidense, Expediente No. 177,102, registrada el 10. de septiembre de 1971, y en los ejemplos anexos. Por ejemplo, puede

420386



hacerse que el compuesto 8 reaccione con la ilida que se genera a partir del bromuro de (4-(tetrazol-5-il)-n-butil)-trifenilfosfonio y metilsulfinilmetida de sodio, para suministrar el compuesto C_1 tetrazol-substituido 9. La conversión producto 9 en las prostaglandinas correspondientes se desarrolla como se describe antes.

Otra modificación a la cadena lateral superior que puede hacerse en las prostaglandinas del presente invento consiste en substituir la mitad carboxilato, en la posición C_1 , por una mitad carboximida o carbox-sulfonamida. Los métodos para preparar estos compuestos se describen en una solicitud pendiente de patente estadounidense, Expediente No. 260,518, registrada el 7 de junio de 1972, y en los ejemplos anexos. Por ejemplo, puede hacerse que el compuesto 8 reacciona con la ilida que se genera a partir del bromuro de (metano-sulfonilaminocarbonil-n-butil)trifenilfosfonio y metilsulfinilmetida de sodio, para suministrar el compuesto C_1 N-metanosulfonil carboxamida substituido 9. La conversión del producto 9 en las prostaglandinas correspondientes se efectúa como se expone previamente.

Alternativamente, los novedosos compuestos del presente invento, representados por las estructuras II y III
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X} \end{array}$$
(en las cuales X es $CNHR''$, en donde R'' es lo que se indica previamente) pueden prepararse, por ejemplo, a partir de



420386

los compuestos 9 y 10 del Esquema B, por una reacción con los acil- ó sulfonil-isocianatos apropiados, seguida de una hidrólisis con ácido diluido.

En los procedimientos anteriores, en los cuales la purificación por cromatografía conviene, las bases cromatográficas apropiadas incluyen alúmina neutra, gel de sílice y fluoracil. De manera conveniente, la cromatografía se desarrolla en disolventes inertes para la reacción, v.gr.: éter, acetato de etilo, benceno, cloroformo, cloruro de metileno, ciclohexano, n-hexano y metanol, como se ilustra adicionalmente en los ejemplos anexos.

Debe observarse que las fórmulas anteriores revelan compuestos ópticamente activos. Sin embargo, es evidente que los racematos correspondientes muestran una valiosa actividad biológica en virtud de su contenido en el aludido isómero óptico biológicamente activo, y se tiene el propósito de que dichos racematos también se incluyan en las fórmulas anteriormente expuestas y en las cláusulas anexas. Las mezclas racémicas se preparan fácilmente por los mismos métodos que se emplean en la presente para sintetizar las especies ópticamente activas, mediante una simple substitución de los materiales de partida ópticamente activos por los precursores racémicos correspondientes.

En numerosas pruebas realizadas in vivo e in vitro, hemos demostrado que los nuevos análogos de prostaglandina



420386

poseen actividades fisiológicas selectivas comparables a las que exhiben las prostaglandinas naturales.

Entre otras, dichas pruebas incluye una que se hace para investigar el efecto en el músculo liso aislado del útero del cobayo, en el íleon del cobayo y en el útero de la rata, el estímulo de la diarrea en ratones, la inhibición del espasmo bronquial provocado por la histamina en el cobayo, el efecto en la presión arterial del perro, la inhibición de úlceras inducidas por tensiones en la rata, la inhibición de la secreción del ácido gástrico en la rata y en el perro, la inhibición de la lipólisis, de la actividad antiarrítmica, de la actividad estimulante del corazón, la inhibición de la acumulación de plaquetas de la sangre provocada por colágeno o por ADP, y la actividad abortiva en ratas y cobayos por mecanismos luteolíticos y no luteolíticos.

Las respuestas fisiológicas que se observan en estas pruebas son útiles para determinar la utilidad de la sustancia experimental en el tratamiento de varios estados naturales y patológicos. Dichas utilidades determinadas incluyen: actividad hipotensora, actividad broncodilatadora, actividad antitrombogénica, actividad contra la formación de úlceras, actividad del músculo liso (útil como agente contra la fecundación, para la inducción del parto y como abortivo) y actividad contra la fecundación mediante un mecanismo que no afecta al músculo liso, por ejemplo, mecanismos luteolíticos,



420386

y la sincronización del ciclo del estro en animales de granja.

Los novedosos compuestos del presente invento poseen perfiles de actividad más selectivos que las de las prostaglandinas naturales correspondientes y, en muchos casos, son más potentes y muestran una duración de acción más prolongada. Por ejemplo, la 15-(2-indanil)-omega-pentano α -prostaglandina F₂ α , que manifiesta una actividad estimulante del músculo liso del útero del cobayo comparable a la de la PGF₂ α , sólo tiene el 8% de actividad estimulante del íleon del cobayo, y es cuando menos 30 veces más potente que la actividad abortiva de la PGF₂ α en las ratas.

Las omega-pentano α -prostaglandinas-15-substituidas de las series PGF₁ α , PGF₀ α y 13,14-dihidro PGF₂ α , son igualmente selectivas en cuanto a la actividad estimulante del músculo liso.

Las diversas modificaciones de este invento a la cadena lateral superior de las prostaglandinas, por regla general, no alteran la actividad biológica básica, aunque pueden aumentar la selectividad y la duración de la acción y reducir la toxicidad.

Particularmente útiles para el control de la fecundación, el aborto y la inducción del parto son las 15-(2-indanil)-omega-pentano α -prostaglandinas, las 15-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-omega-pentano α -prostaglandinas, las 15-(2-(5,6-



420386

dimetilindanil))-omega-pentanoorprostaglandinas, las 17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandinas y las 16-(1-adamantil)-omega-tetranorprostaglandinas de las series E₂ y F₂alfa, que se basan en la potente actividad estimulante del músculo liso, en la actividad abortiva en las ratas y, al mismo tiempo, en los efectos reducidos sobre la presión y la diarrea. De manera semejante, las omega-pentanoorprostaglandinas substituidas de las series PGE₁, PGF₀alfa, PGF₁alfa y 13,14-dihidro PGF₂alfa son útiles para controlar la fecundación, incluyendo el aborto y la inducción del parto, basándose en su actividad estimulante selectiva del músculo liso. Las novedosas prostaglandinas, que tienen un beta-OH en la posición 15-, son generalmente menos potentes, aunque a menudo más selectivas que los epimeros alfa-hidroxilo correspondientes. De modo adicional, las prostaglandinas que tienen un beta-hidroxilo en la posición C-15 son valiosos productos intermediarios para la elaboración de prostaglandinas que tienen un alfa-hidroxilo en C-15, por medio de un procedimiento de reciclaje que implica una oxidación y una reducción en C-15. Los novedosos análogos de prostaglandina de este invento, en el cual las prostaglandinas correspondientes a las series A, E ó F, poseen útiles propiedades contra la fecundación y, además, son útiles en la sincronización del ciclo del estro en animales.

Los novedosos compuestos 15 alquilo inferior del presente invento tienen el mismo perfil de actividad que los



22 nt

420386

análogos de prostaglandina de este invento, en los cuales R es hidrógeno, y a partir 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 este hecho es esencial se prefieren comúnmente los compuestos 15-alkilo-inferior. Los análogos de prostaglandina que tienen un beta hidroxilo en C₁₅, y que poseen un grupo alquilo inferior C₁₅, tienen una acción semejante a la de sus epímeros. Sin embargo, en ciertos casos, la selectividad que despliegan estos compuestos excede la de los compuestos epiméricos.

Los nuevos compuestos de este invento pueden usarse en una gran variedad de fórmulas farmacéuticas que contienen el compuesto, y pueden administrarse de igual manera que las prostaglandinas naturales mediante una variedad de vías, por ejemplo las siguientes: intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral, intravaginal, intra- y extra-amniótica, entre otras.

Para inducir el aborto, tabletas o una suspensión acuosa o una solución alcohólica de una omega-pentanorprostaglandina-15-substituida de este invento, por ejemplo, la 15-(2-indanil)-omega-pentanorprostaglandina, se administra en forma apropiada en dosis orales de 0.1 a 20 mg., empleando se de 1 a 7 dosis por día. Para la administración intravaginal, una fórmula adecuada consiste en tabletas de lactosa o en un



420386

tampón impregnado del mismo agente. Para dichos tratamientos, las dosis convenientes son de 0.1 a 20 mg/dosis, empleándose de 1 a 7 dosis. Para la administración intraamniótica, una fórmula apropiada es una solución acuosa que contenga de 0.05 a 10 mg/dosis, empleándose de 1 a 7 dosis.

Para una administración extra-amniótica, una fórmula adecuada es una solución acuosa que contiene de 0.005 a 1 mg/dosis, empleándose de 1 a 5 dosis. Alternativamente, las omega-pentanorprostaglandinas-15-substituidas de este invento pueden aplicarse intravenosamente para inducir el aborto, a dosis de 0.05 a 50 µg/minuto, durante un período de 1 a 24 horas. Para la sincronización del ciclo del estro en cerdos, ovejas, vacas o caballos, una solución o una suspensión que contiene de 0.03 a 30 mg/día de la omega-pentanorprostaglandina-15-substituida se administra subcutáneamente de 1 a 4 días.

Para preparar cualquiera de las formas de dosificación anteriores, o cualquiera de otras numerosas formas posibles, pueden emplearse varios diluyentes, excipientes o vehículos inertes para la reacción. Dichas sustancias incluyen, por ejemplo, agua, etanol, gelatinas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, glicoles de polialquileno, jalea de petróleo, colesterol y otros vehículos conocidos para medicamentos. Si se estima conveniente, estas composiciones



420386

farmacéuticas pueden contener sustancias auxiliares, v.gr.: agentes preservativos, agentes humectantes, agentes de estabilización u otros agentes terapéuticos, como son los antibióticos.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y en modo alguno limitan el alcance de las cláusulas anexas. En estos ejemplos, debe observarse que todas las temperaturas se expresan en grados centígrados y que todos los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos.

EJEMPLO 1

2-oxo-2-(2-indanil)etilfosfonato de dimetilo:

Una solución de 20.4 g (164 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 200 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 82.6 ml de litio n-butilico 2.25M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.), a gotas, durante un lapso de 20 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca sube a más de -55° . Después de agitar 5 minutos más a -78° , 14.0 g (73.5 milimoles) de indano-2-carboxilato de metilo se agregan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después de 1.0 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 20 ml de ácido acético y se evapora en evaporador giratorio hasta formar un gel blanco. El material gela-



420386

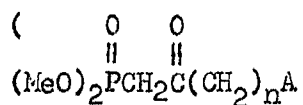
tinoso se absorbe en 50 ml de agua, la fase acuosa se extrae con 75 ml, en porciones, de cloruro de metileno (4x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente (con 75 ml de H₂O), se secan en MgSO₄ y se concentran con un aspirador de agua hasta formar un residuo crudo, el cual se destila; punto de ebullición: 150-160° (0.1 mm) para dar 17.0 g (86.4%) de 2-oxo-2-(2-indanil) etilfosfonato de dimetilo.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) del producto destilado muestra un singlete a 7.15 delta para los protones aromáticos, un doblete a 3.76 delta (J = 11 cps) para el OCH₃, un singlete a 3.25 delta para los protones bencílicos, un doblete a 3.18 delta (J = 23 cps) para el PCH₂ y un triplete deformado a 3.13 delta (J = 2 cps) para el CHCO.



420386

Compuesto Adicional de Estructura:



A	n	punto de ebullición	Datos de resonancia magnética nuclear (ppm δ) ^a
	0	240-243° (0.2 mm)	6.73(s), 3.84(s), 3.78(d), 3.22(d)
	1	160-162° (0.2 mm)	3.77(d), 3.06(d), 2.50(d)
	1	209-212° (0.02 mm)	3.70(d), 2.93(d), 2.23(s)
	2	195-200° (0.02 mm)	3.75(d), 3.08(d), 2.53(m)
	1	138-141° (0.3 mm)	3.78(d), 3.05(d)

a) resonancias distintas.



420386

Gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-11)-ciclopent-1alfa-11]acético:

A una solución, enfriada en hielo bajo nitrógeno, de 17.2 ml (32.6 milimoles) de una solución 1.90M de litio n-butílico en hexano, en 150 ml de 1,2-dimetoxietano seco, se incorporan a gotas 9.2 g (34.5 milimoles) de 2-oxo-2-(2-indanil)etil-fosfonato de dimetilo. La solución se agita en frío por 10 minutos y luego se incorporan 11.9 g (33.5 milimoles) de la conocida gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formil-ciclopent-1alfa-11]acético. Se retira el baño de hielo; la mezcla se agita durante 1.0 hora y luego se enfría incorporándole ácido glacial acético (pH ~ 5). La mezcla se concentra y la mezcla resultante se disuelve en 300 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con 100 ml de agua, se satura con 50 ml de bicarbonato de sodio saturado y con 50 ml de salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra a un semisólido. La recristalización del producto crudo en alcohol isopropílico y cloruro de metileno da lugar a la conveniente delta-lactona del ácido 2-[3alfa-p-Fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-11)ciclopent-1alfa-11]acético, en forma de plumas blancas que funden a 170-172° y que pesan 6.85 g (42.8%).

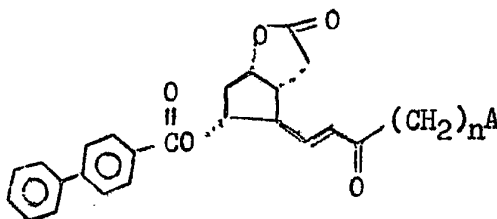
El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl₃)



420386

del producto muestra absorciones a 1775 cm^{-1} para el carbonilo de lactona, a 1710 cm^{-1} para el carbonilo de éster, a 1670 y a 1625 cm^{-1} para el carbonilo de cetona y a 975 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

Compuestos Adicionales de Estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>P.F.</u>	<u>Datos de RI (cm^{-1})</u>
2-(5,6-dimetoxiindanilo)	0	178-180°	1775, 1710, 1700, 1630, 975
ciclohexilo	1	147-148°	1775, 1715, 1675, 1630, 973
1-adamantilo	1	199-200°	1770, 1710, 1680, 1620, 975
1-adamantilo	2	130-132°	1770, 1710, 1680, 1620, 975

EJEMPLO 3

Gama-lactona del ácido 2-(3alfa-p-Fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il) y Gama-lactona del ácido 2-(3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il)acético

A una solución de 6.73 g (14.0 milimoles) de la



420386

gama-lactona del ácido 2-(3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)-ciclopent-1alfa-il)acético, en 67 ml de tetrahidrofurano seco, en una atmósfera de nitrógeno seco y a temperatura ambiente, se agregan a gotas 14.0 ml de una solución 0.5 M de borohidruro de zinc. Después de agitar a temperatura ambiente por 1.5 horas, se incorpora a gotas una solución saturada de bitartrato de sodio y 14.0 ml de una solución 0.5M de borohidruro de zinc. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se agrega a gotas una solución saturada de bitartrato de sodio, hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita por 5 minutos, tiempo en el cual se agregan 150 ml de cloruro de metileno seco. Después de secar en $MgSO_4$ y de concentrar con un aspirador de agua, el semisólido resultante se purifica por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", de malla 60-200), utilizando mezclas de acetato de etilo y éter como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colectan una fracción que contiene 2.21 g (rendimiento del 32.8%) de la gama-lactona del ácido 2-(3alfa-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il)acético y una fracción que contiene 1.79 g (rendimiento del 26.6%) de la gama-lactona del ácido 2-(3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-3-(2-indanil)-

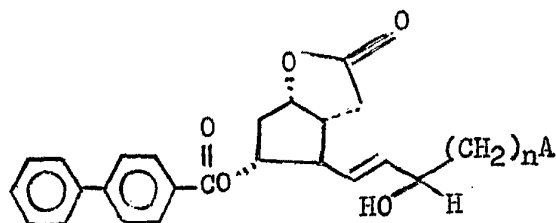


420386

trans-1-propen-11)ciclopent-1alfa-11)acético.

El espectro de ambos productos a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra una fuerte adsorción a 1770 cm^{-1} (carbonilo de lactona) y a 1705 cm^{-1} (carbonilo de éster) y una adsorción mediana a 970 cm^{-1} (trans olefina).

Compuestos Adicionales de Estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>Hc(a)</u>	<u>ss(b)</u>	<u>P.F.</u>	<u>Datos de RI (cm^{-1})</u>
2-(5,6-dime- toxiindanilo)	0	LP	C	154-156°	1775, 1710, 970
2-(5,6-dime- toxiindanilo)	0	MP	C	aceite	1775, 1710, 970
ciclohexilo	1	LP	A	aceite	1770, 1715, 970
ciclohexilo	1	MP	A	aceite	1770, 1715, 970
1-adamantilo	1	LP	A	185-187°	1775, 1715, 975
1-adamantilo	1	MP	A	aceite	1775, 1715, 975
1-adamantilo	2	LP	B	aceite	1775, 1715, 970
1-adamantilo	2	MP	B	aceite	1775, 1715, 970



420386

- a) Movilidad cromatográfica, en capa delgada.
LP = menos polar, MP = más polar.
- b) Sistema disolvente para la separación de los epímeros en cromatografía de columna:
A: éter-ciclohexano (9:1) - B: éter - C) benceno-acetato de etilo)3:1).

EJEMPLO 4

Gama lactona del ácido 2-(3alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il)acético:

Una mezcla heterogénea de 2.21 g (4.46 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-(3alfa-p-fenilbenzofloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il)acético, 40 ml de tetrahydrofurano seco, 40 ml de metanol absoluto y 0.61 g de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado, se agita a temperatura ambiente por una hora y luego se enfría a 0°. A la solución enfriada se incorporan 4.46 ml de ácido clorhídrico acuoso 1.0N. Después de agitar a 0° por 10 minutos más, se agregan 75 ml de agua, con formación concomitante de p-fenilbenzoato de metilo, el cual se colecta por filtración. El filtrado se concentra por evaporación giratoria y luego se extrae con acetato de etilo (3x), los extractos orgánicos combinados se secan en MgSO₄ y se concentran para dar 924 mg (66%) de la gama-lactona oleosa y viscosa del ácido

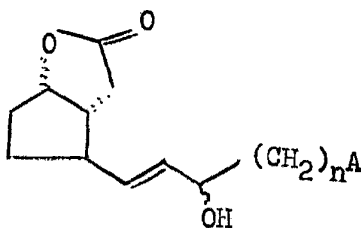


420386

2-[3alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético.

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra una fuerte adsorción a 1770 cm^{-1} para el carbonilo de lactona, y una adsorción media a 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

Compuestos Adicionales de Estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>Mc(a)</u>	<u>P.F.</u>	<u>Datos de RI (cm^{-1})</u>
4-indanilo	0	MP	aceite	1770, 970
2-(5,6-dimetoxindanilo)	0	LP	172-173°	5.57 μ , 10.25 μ (KBr)
ciclohexilo	1	LP	aceite	1775, 970
ciclohexilo	1	MP	aceite	1775, 975
1-adamantilo	1	LP	aceite	1770, 975
1-adamantilo	1	MP	aceite	1770, 975
1-adamantilo	2	LP	aceite	1775, 975
1-adamantilo	2	MP	aceite	1775, 975



420386

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol. - LP = menos polar, MP = más polar.

EJEMPLO 5

Gama-lactona del ácido 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-tetrahidropiran-2-iloxi]-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético:

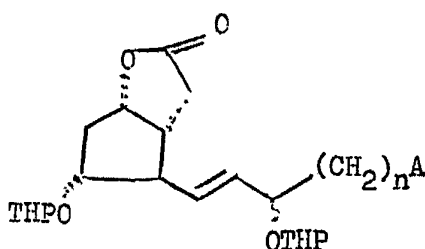
A una solución de 0.924 g (2.94 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético, en 49 ml de cloruro de metileno anhidro y 0.86 ml de 2,3-dihidropirano a 0°, en una atmósfera de nitrógeno seco, se incorporan unos cuantos cristales del monohidrato del ácido p-toluenosulfónico. Después de agitar por 15 minutos, la mezcla de reacción se combina con 100 ml de éter, la solución etérica se lava con bicarbonato de sodio saturado (1 x 15 ml), luego con salmuera saturada (1 x 15 ml), se seca en MgSO₄ y se concentra para rendir 1.38 g (97.8%) de la gama-lactona cruda del ácido 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-[tetrahidropiran-2-iloxi]-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético, que se usa sin purificación.

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) muestra una fuerte adsorción a 1755 cm⁻¹ para el carbonilo de lactona y una absorción media a 965 cm⁻¹ para la doble ligadura trans.



420386

Compuestos Adicionales de Estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>		<u>Datos de RI (cm⁻¹)</u>
2-indanilo	0	MP	1765, 970
2-(5,6-dimetoxiindanilo)	0	LP	1770,970
ciclohexilo	1	LP	1770,970
ciclohexilo	1	MP	1770,970
1-adamantilo	1	LP	1770,970
1-adamantilo	1	MP	1770,970
1-adamantilo	2	LP	1775,975
1-adamantilo	2	MP	1775,975

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol - LP = menos polar, MP - más polar.

EJEMPLO 6

Gama-hemiacetal del 2- β 5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)2beta-(3alfa- β tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il/acetaldedo:

Una solución de 1.39 g (2.9 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- β 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-



22
1973

420386

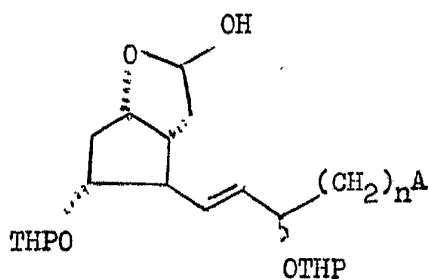
2-iloxi)-2beta-(3alfa- $\bar{\Gamma}$ tetrahidropiran-2-iloxi $\bar{\Gamma}$ -3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il $\bar{\Gamma}$ acético, en 20 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se incorporan 4.2 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganics), a gotas y a tal velocidad que la temperatura interna nunca sube a más de -65° (15 minutos). Después de agitar 30 minutos más a -78° , se agrega metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se calienta temperatura ambiente y se concentra mediante una evaporación giratoria. El aceite resultante se mezcla en metanol y luego se filtra para separar las sales de aluminio. La concentración del filtrado da lugar al producto crudo, el cual se purifica mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (Baker "Analizado", de malla 60-200), empleando mezclas de benceno y acetato de etilo como elementos. Después de separar las impurezas menores polares se obtiene el conveniente gama-hemiacetal del 2- $\bar{\Gamma}$ 5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa- $\bar{\Gamma}$ tetrahidropiran-2-iloxi $\bar{\Gamma}$ -3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il $\bar{\Gamma}$ acetaldehido, como un aceite viscoso que pesa 1.17 g (84.3%).

El espectro del producto purificado a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra una absorción media a 975 cm^{-1} para la doble ligadura trans y ninguna absorción de carbono.



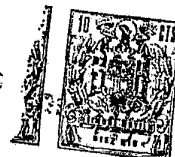
420386

Compuestos Adicionales de Estructura:



<u>A</u>	<u>N</u>	<u>Hc(a)</u>	<u>Datos de RI (cm⁻¹)</u>
2-indanilo	0	MP	975
2-(5,6-dimetoxiindanilo)	0	LP	970
ciclohexilo	1	LP	975
ciclohexilo	1	MP	975
1-adamantilo	1	LP	975
1-adamantilo	1	MP	975
1-adamantilo	2	LP	975
1-adamantilo	2	MP	975

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol - LP = menos polar, MP - más polar.



420386

EJEMPLO 7

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienoico:

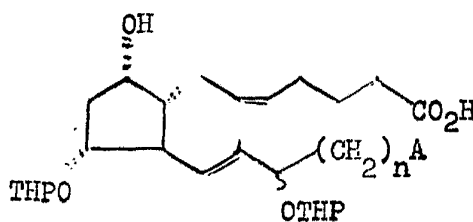
A una solución de 3.21 g (7.24 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 6.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 6.96 ml (14.0 milimoles) de una solución de 2.01M de metilsulfonilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución se incorpora a gotas una solución de 1.16 g (2.41 milimoles) del gama-hemiacetal del 2-[5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-[tetrahidropiran-2-iloxi]-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il]acetaldehido, en 2.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar 2.0 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 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2x), se secan en MgSO₄ y se evaporan hasta un residuo sólido, el cual se tritura con éter y se filtra. El filtrado se concentra para dar 1.99 g (>100%) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienoico, que se usa sin purificación ulterior.



420386

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

Compuestos Adicionales de Estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>HC(a)</u>	<u>Datos de RI (cm⁻¹)</u>
2-indanilo	0	MP	1705, 970
2-(5,6-dimetoxiindanilo)	0	LP	1708, 970
ciclohexilo	1	LP	1710, 970
ciclohexilo	1	MP	1710, 970
1-adamantilo	1	LP	1700, 970
1-adamantilo	1	MP	1700, 970
1-adamantilo	2	LP	1710, 970
1-adamantilo	2	MP	1710, 970

(a) Movilidad cromatográfico en capa delgada del éster-alcohol. - LP = menos polar, MP = más polar.



420386

EJEMPLO 8

Acido 9alfa,11alfa,15al-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienoico:

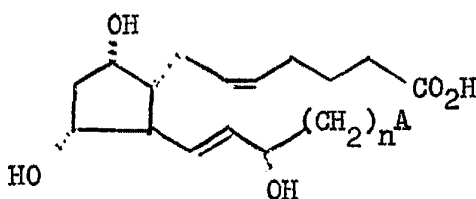
Una solución de 602 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienoico, en 10 ml de una mezcla de ácido glacial acético y agua (65:35) se agita en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas; luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Mallinckrodt CC-7, malla 100-22), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta el ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-trinorprostadienoico, como un sólido blanco que pesa 156 mg (39%) y que funde a 114-115° (en acetato de etilo).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra una fuerte absorción a 5.77 μ para el carbonilo ácido, y una absorción mediana a 10.25 μ para la doble ligadura trans.

420386



Compuestos Adicionales de Estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>Hc(a)</u>	<u>P.F.</u>	<u>Datos de RI (cm⁻¹)</u>
2-indanilo	0	MP	aceite	1712, 975 (CHCl ₃)
2-(5,6-dime- toxiindanilo)	0	LP	90-93°	1705, 970 (CHCl ₃)
ciclohexilo	1	LP	aceite	1710, 970 (CHCl ₃)
ciclohexilo	1	MP	aceite	1710, 970 (CHCl ₃)
1-adamantilo	1	LP	133.5-135°	5.84, 10.25 μ (KBr)
1-adamantilo	1	MP	aceite	1710, 970 (CHCl ₃)
1-adamantilo	2	LP	167.5-168°	5.84, 10.25 μ (KBr)
1-adamantilo	2	MP	aceite	5.84, 10.25 μ (CHCl ₃)

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol. LP = menos polar, MP = más polar.

EJEMPLO 9

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienico:

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 1.32 g (2.3 milimoles) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-

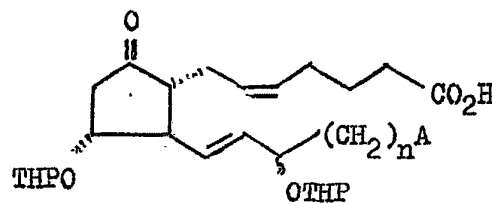


22 ... 1973

420386

omega, pentanorprostadienoico, en 15 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 1.17 ml de un reactivo Jones. Después de 15 minutos a -10° , se agregan 1.17 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con acetato de etilo, se lava con agua (2x), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 1.11 g (84.2%) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienoico, que se emplea sin purificación ulterior

Compuestos Adicionales de Estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>TLC (a)</u>
2-indanilo	0	MP
2-(5,6-dimetoxindanilo)	0	LP
ciclohexilo	1	LP
ciclohexilo	1	MP
1-adamantilo	1	LP
1-adamantilo	1	MP
1-adamantilo	2	LP
1-adamantilo	2	MP

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol. LP = menos polar, MP = más polar.

22 NOV. 1975



420386

EJEMPLO 10

Acido 9-Oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienoico:

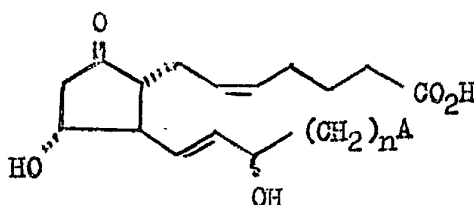
Una solución de 1.11 g del ácido 9-oxo-11alfa,15-alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienoico en 15 ml. de una mezcla de ácido glacial acético y agua (65:35) se agita en nitrógeno, a temperatura ambiente y por 18 horas, luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo que resulta se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Mallinckrodt CC-4 malla: 100-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanorprostadienoico, como un sólido blanco que pesa 288 mg (37%), y que funde a 110-112° (en acetato de etilo y hexano).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra fuertes absorciones a 5.68 μ para el carbonilo de cetona y a 5.84 μ para el carbonilo ácido, y una absorción mediana a 10.25 μ para la doble ligadura trans.



420386

Compuestos adicionales de estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>Hc (a)</u>	<u>P.F.</u>	<u>Datos de RI (cm⁻¹)</u>
2-indanilo	0	MP	aceite	1740, 1710, 970
2-(5,6-di- metoxi)	0	LP	125-126°	1740, 1700, 970
ciclohexilo	1	LP	aceite	1735, 1710, 970
ciclohexilo	1	MP	aceite	1735, 1710, 970
1-adamantilo	1	LP	aceite	1735, 1710, 970
1-adamantilo	1	MP	aceite	1735, 1710, 970
1-adamantilo	2	LP	aceite	1735, 1700, 970
1-adamantilo	2	MP	aceite	1735, 1710, 970

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol. LP = menos polar, MP = más polar.

EJEMPLO 11

9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-
omega-pentanoorprostadienoato de p-bifenilo:

A una mezcla de 60 mg (0.15 milimoles) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoico y 255 mg (1.5 milimoles) de



420386

p-fenil-fenol en 6 ml de cloruro de metileno seco, se incorporan 1.65 ml de una solución 0.1M de biciclohexilcarbodiimida en cloruro de metileno. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 16 horas en nitrógeno y luego se concentra. El residuo sólido se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (Baker "Analizado", malla 60-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de separar las impurezas menos polares, se colecta el p-bifenil-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato, que pesa 43 mg y que funde a 103-104.5° (en cloruro de metileno y hexano).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra fuertes adsorciones a 5.65 μ para el carbonilo de cetona, a 5.70 μ para el carbonilo de éster y una absorción mediana a 10.35 μ para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 12

9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato de p-bifenilo:

A una mezcla de 60 mg (0.15 milimoles) del 9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato y 255 mg (1.5 milimoles) de p-fenil-fenol en 6 ml de cloruro de metileno seco, se incorporan 1.65 ml de una solución 0.1M de biciclohexilcarbodiimida en cloruro de metileno. La mezcla se agita por 16 horas a tem-



420386

peratura ambiente en nitrógeno y luego se concentra. La purificación del residuo sólido por una cromatografía en gel de sílice (Baker "Analizado", malla de 60-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como elementos, después de separar las impurezas menos polares, da lugar al 9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato de p-bifenilo sólido, que pesa 34 mg y que funde a 98-100° (en cloruro de metileno y hexano).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra fuertes absorciones a 5.66 μ para el carbonilo de cetona, y a 5.77 μ para el carbonilo de éster y una absorción mediana 10.35 μ para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 13

9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato de p-bifenilo:

A una mezcla de 60 mg (0.15 milimoles) del 9alfa, 11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato y 255 mg (1.5 milimoles) de p-fenilfenol en 6 ml de cloruro de metileno seco se incorporan 1.65 ml de una solución 0.1M de biciclohexilcarbodiimida en cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente en nitrógeno y luego se concentra. La purificación del residuo sólido por una cromatografía en gel de sílice (Baker "Analizado", malla de 60-200), utilizando

22 NOV



420386

mezclas de cloroformo y acetato de etilo como elementos, después de eliminar las impurezas menos polares, produce el 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato de p-bifenilo, que pesa 41 mg y funde a 134-135^o (en cloruro de metileno y hexano).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra una fuerte absorción a 5.68 μ para el carbonilo de éster, y una absorción mediana a 10.35 μ para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 14

9alfa,11alfa,15beta-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato de p-bifenilo:

A una mezcla de 60 mg (0.15 milimoles) del 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienoato y 255 mg (1.5 milimoles) de p-bifenilfenol, en 6 ml de cloruro de metileno seco, se incorporan 1.65 ml de una solución 0.1M de biciclohexilcarbodiimida en cloruro de metileno. La mezcla se agita por 16 horas a temperatura ambiente en nitrógeno y luego se concentra. La purificación del residuo sólido por una cromatografía en gel de sílice (Baker, "Analizado", malla de 60-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como elementos, después de eliminar las impurezas menos polares, produce el 9alfa,11alfa,15beta-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-



420386

13-omega-pentanorprostađienoato de p-bifenilo, que pesa 40 mg y que funde a 98-100° (en cloruro de metileno y hexano).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra una fuerte absorción a 5.65 μ para el carbonilo de éster, y una absorción mediana a 10.20 μ para la doble ligadura trans.

EJEMPLO 15

2-Carboetoxi-2-carbo-t-butoxi-5,6-dimetoxiindano:

A una suspensión, agitada en nitrógeno, de 12.9 g (306 milimoles) de una suspensión de hidruro de sodio al 57% en 280 ml de tetrahidrofurano seco, se incorporan a gotas 28.8 g (153 milimoles) de butil malonato terciario de etilo. Después de consumar la incorporación, la solución se agita por 20 minutos más y luego se incorporan 2.49 g (15 milimoles de yoduro de potasio y, en seguida, una solución de 36.0 g (153 milimoles) de 1,2-dimetoxi-4,5-bis-clorometilbenceno en 180 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 horas, se deja enfriar y se concentra por evaporación giratoria. La mezcla resultante se disuelve en 300 ml de cloruro de metileno, se lava con agua (2 x 100 ml), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para depurar el conveniente 2-carboetoxi-2-carbo-t-butoxi-5,6-dimetoxiindano cristalino, que pesa 46.2 g (86.2%) y que funde a 70-73° (en éter).

El espectro del producto recristalizado a los



420386

rayos infrarrojos (en KBr) muestra una fuerte absorción a 5.77 μ para los grupos carbonilo.

EJEMPLO 16

Acido 2-Carboxi-5,6-dimetoxindan-2-carboxílico:

Una solución de 46.2 g (132 milimoles) de 2-carboetoxi-2-carbo-butoxi-5,6-dimetoxiindano y 2.25 g (13.2 milimoles) de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, en 460 ml de benceno, se calienta a reflujo utilizando un colector Deans-Stark, durante 4 horas. La solución se enfría, se lava con agua (3 x 50 ml), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para deparar el conveniente ácido 2-carboetoxi-5,6-dimetoxindan-2-carboxílico cristalino, que pesa 38.9 g (100%) y que funde a 146-148 en acetato de etile y ciclohexano.

El espectro del producto recristalizado a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra fuertes absorciones a 5.77 μ para el carbonilo de éster y a 5.67 μ para el carbonilo ácido.



420386

EJEMPLO 17

5,6-dimetoxiindan-2-carboxilato de etilo:

Una porción de 46.8 g (159 milimoles) del ácido 2-carboetoxi-5,6-dimetoxi-indan-2-carboxílico se calienta (en baño de aceite a 200-210°) a presión reducida (con bomba de aceite). Se colecta por destilación el conveniente 5,6-dimetoxiindan-2-carboxilato de etilo, que pesa 29.6 g (74.6%), con punto de ebullición de 170-176° a 1.0 mm y punto de fusión de 46-48°.

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra una fuerte absorción a 5.75 μ para el carbonilo de éster.

EJEMPLO 18

9 α -hidroxi-11 α ,15 α -bis-(tetrahidroviran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentano-prostadienamida de N-Metansulfonilo:

A una solución de 2.37 g (4.56 milimoles) de bromuro de (metansulfonilaminocarbonil-n-butyl)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 4.50 ml (8.62 milimoles) de una solución 1.90M de metilsulfonilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de lida se incorpora a gotas una solución de 735 mg (1.52 milimoles) del gema-hemiacetal del 2- α -5 α -hidroxi-3 α -(tetrahidro-



420386

piran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-[tetrahidropiran-2-iloxi]-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-117acetaldehido, en 6.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco. Después de agitar 1 hora más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción vierte en agua helada. La solución básica acuosa se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con agua (10 ml), se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta quedar un residuo sólido. El producto crudo se purifica por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado", malla de 60-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas de alto valor R_f , se colectan 899 mg (81.5%) de la 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentano-prostadienamida de N-metansulfonilo.

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) muestra absorciones medias a 1710 cm^{-1} para el grupo carbonilo y a 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

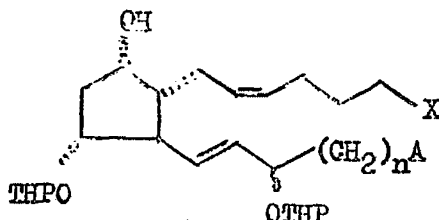
El tratamiento del hemiacetal anterior con la ilida del bromuro de (4-tetrazol-5-il)-n-butil)-trifenilfosfonio depara un producto que puede convertirse en las 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)prostaglandinas, como se describe en los Ejemplos 19 a 21.

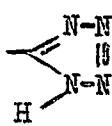
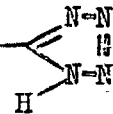


22

420386

Compuestos adicionales de estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>Hc(a)</u>	<u>Datos de RI (cm⁻¹)</u>
2-indanilo	0		LP	970
2-(5,6-dime- toxiindanilo)	0	CONHSO ₂ CH ₃	LP	1710, 970
2-(5,6-dime- toxiindanilo)	0		LP	979

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol. LP = menos polar, MP = más polar.

EJEMPLO 19

9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentano-rostadienamida de N-metansulfonilo:

Una solución de 500 mg de 9alfa-hidroxi-11alfa, 15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentano-rostadienamida de N-metansulfonilo, en 10 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno a temperatura ambiente

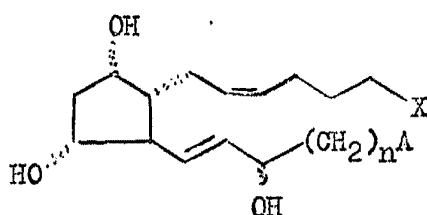


420386

durante 18 horas y luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purifica mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (Mallinckrodt CC7, malla de 100-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta la 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoic-prostadienamida de N-metansulfonilo, como un aceite viscoso que pesa 257 mg (69.6%).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) muestra una fuerte absorción 1705 cm^{-1} para el grupo carbonilo, y una absorción media a 965 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

Compuestos adicionales de estructuras:



A	n	X	Hc(a)	P.F.	Datos RI (cm^{-1})
2-indanilo	0		LP	125-126°	10.25 μ (KBr)
2-(5,6-dimeto- xiindanilo)	0	CONHSO ₂ CH ₃	IP	aceite	1705, 970
2-(5,6-dimeto- xiindanilo)	0		IP	aceite	970 (mull)



420386

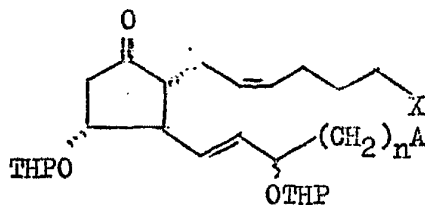
(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol. LP = menos polar, MP = más polar.

EJEMPLO 20

9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentano-prostadienamida de N-metansulfonilo:

A una solución, enfriada a -10° en nitrógeno, de 399 mg (0.62 milimoles) de 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentano-prostadienamida de N-metansulfonilo, en 15 ml de acetona de calidad reactiva, se incorporan a gotas 0.31 ml de un reactivo Jones. Después de 15 minutos a -10° , se agregan 0.31 ml de 2-propanol y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos más, tiempo en el cual se combina con acetato de etilo, se lava con agua (2x), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para dar 371 mg (93%) de la 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirran-2-iloxi)15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentano-prostadienamida de N-metansulfonilo, que se emplea sin purificación.

Compuestos adicionales de estructura:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>Hc (a)</u>
2-indanilo	0		LP



420386

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol. LP = menos polar, MP = más polar.

EJEMPLO 21

9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienamida de N-metansulfonilo:

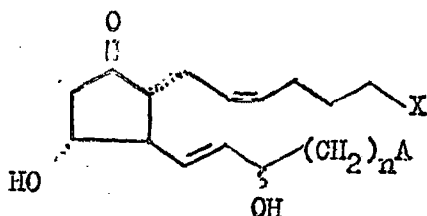
Una solución de 371 mg de 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienamida de N-metansulfonilo, en 10 ml de una mezcla (65:35) de ácido glacial acético y agua, se agita en nitrógeno a temperatura ambiente por 16 horas y luego se concentra por evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purifica por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (Mallinckrodt C⁶-7, malla de 100-200), utilizando mezclas de cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eluir las impurezas menos polares, se colecta la 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-pentanoorprostadienamida de N-metansulfonilo, como un aceite viscoso que pesa 65 mg (23.8%).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en CHCl₃) muestra fuertes absorciones a 1740 cm⁻¹ para el carbonilo de cetona, a 1720 cm⁻¹ para el carbonilo de sulfonimida y a 970 cm⁻¹ para la doble ligadura trans.



420386

Compuestos adicionales de estructuras:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>H c(a)</u>	<u>Datos de RI (cm⁻¹)</u>
2-indanilo	0		LP	1740, 970

(a) Movilidad cromatográfica en capa delgada del éster-alcohol. LP = menos polar, MP = más polar.

EJEMPLO 22

2-oxo-3-(2-indanil)propilfosfonato de dimetilo:

Una solución de 20.4 g (154 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich) en 200 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 92.6 ml de litio n-butílico 2.25M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.), a gotas, durante un período de 20 minutos y a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca sube de -65°. Después de agitar por 5 minutos más a -78°, 14.0 g (73.5 milimoles) de (2-indanil)acetato de metilo se incorporan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después



420386

de 1.0 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 20 ml de ácido acético y se somete a una evaporación giratoria, hasta convertirse en un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 50 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 75 ml de cloruro de metileno (4x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente con 75 ml de H_2O , se secan en $MgSO_4$ y se concentran con un aspirador de agua a un residuo crudo, el cual se destila para dar el 2-oxo-3-(indanil)propilfosfonato de dimetilo.

El producto de esta reacción es el material de partida para la síntesis de las 16-(2-indanil)-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F, mediante los procedimientos de los Ejemplos 2-10, 18-21, 29 y 40-48. Otros precursores necesarios para la síntesis de los análogos de prostaglandina 17 a 20-substituidos, de este invento, se preparan de la misma manera a partir de los ésteres metílicos apropiados.

EJEMPLO 23

2-oxo-2-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)etilfosfonato de dimetilo:

Una solución de 20.4 g (164 milimoles de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich) en 200 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 82.6 ml de litio n-butílico 2.25M en solución de hexano (Alfa

22 NOV. 1957



420386

Inorganics, Inc), a gotas, durante un período de 20 minutos y a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca excede de -65° . Después de agitar por 5 minutos más a -78° , 14.0 g (73.5 milimoles de 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilcarboxilato) de metilo se incorporan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después de 1.0 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 20 ml de ácido acético y se somete a una evaporación giratoria hasta convertirse en un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 50 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 75 ml de cloruro de metileno (4x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente con 75 ml de H_2O , se secan en $MgSO_4$ y se concentran en un aspirador de agua a un residuo crudo, destilándose para dar el 2-oxo-2-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))etilfosfonato de dimetilo.

El producto de esta reacción es el material de partida para la síntesis de las 15-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F, mediante los procedimientos de los Ejemplos 2-10, 18-21, 29 y 40-43. Otros precursores que se requieren para la síntesis de los análogos de prostaglandina 16 a 20-sustituidos, de este invento, se preparan de igual a manera a partir de los ésteres metílicos apropiados.



420386

EJEMPLO 24

2-oxo-2-(2-(R-1,2,3,4-tetrahidronaftil))etilfosfonato de dimetilo:

Una solución de 20.4 g (164 milimoles de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 200 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 82.6 ml de litio n-butílico 2.25M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.) a gotas, por un lapso de 20 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca excede de -65° . Después de agitar durante 5 minutos más a -78° , 14.0 g (73.5 milimoles) de 2-(R-1,2,3,4-tetrahidronaftilcarboxilato) de metilo se incorporan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después de 1.0 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 20 ml de ácido acético y se somete a evaporación giratoria hasta convertirse en un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 50 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 75 ml de cloruro de metileno (4x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente con 75 ml de H_2O , se secan en $MgSO_4$ y se concentran en un aspirador de agua a un residuo crudo, el cual se purifica por una cromatografía en columna para dar el 2-oxo-2-(2-(R-1,2,3,4-tetrahidronaftil))etilfosfonato de dimetilo.



420386

El producto de esta reacción es el material de partida para la síntesis de las 15-(2-(R-1,2,3,4-tetrahidronaftil))-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F, mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos 2-10, 18-21, 29 y 40-43. Otros precursores necesarios para la síntesis de los análogos de prostaglandina 16 a 20-substituidos, de este invento, se preparan de la misma manera a partir de los ésteres metálicos apropiados.

EJEMPLO 25

2-oxo-2-(2-(S-1,2,3,4-tetrahidronaftil))etilfosfonato de dimetilo:

Una solución de 20.4 g (164 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 200 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 82.6 ml de litio n-butílico 2.25M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.), a gotas, por un lapso de 20 minutos y a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca excede de -65° . Después de agitar por 5 minutos más a -73° , 14.0 g (73.5 milimoles* de 2-(S-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) de metilo se incorporan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después de 1.0 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 20 ml de ácido acético y se somete a evaporación giratoria hasta convertirse un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 50 ml.



420386

de agua, la fase acuosa se extra con porciones de 75 ml de cloruro de metileno (4x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente con 75 ml de H_2O , se secan en $MgSO_4$ y se concentran con un aspirador de agua a un residuo crudo, el cual se purifica por una cromatografía en columna para dar el 2-oxo-2-(2-(S-1,2,3,4-tetrahidronaftil))-etilfosfonato de dimetilo.

El producto de esta reacción es el material de partida para la síntesis de las 15-(2-(S-1,2,3,4-tetrahidronaftil))-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F, mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos 2-10, 18-21, 29 y 40-48. Otros precursores necesarios para la síntesis de los análogos de prostaglandina 16 a 20-substituidos, de este invento, se preparan del mismo modo, a partir de los ésteres metílicos apropiados.

EJEMPLO 26

2-oxo-7-ciclopentilheptilfosfonato de dimetilo:

Una solución de 20.4 g (164 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 200 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 86.2 ml de nitio n-butílico 2.25M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.), a gotas, durante un lapso de 20 minutos y a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca excede de -65° . Después de agitar por 5 minutos más a -78° , 14.5 g



22 NO

420386

(73.5 milimoles) de 6-ciclopentilhexanoato de metilo se incorporan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después de 1.0 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 20 ml de ácido acético y se somete a evaporación giratoria hasta quedar un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 50 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 75 ml de cloruro de metileno (4x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente con 75 ml de H_2O , se secan en $MgSO_4$ y se concentran con un aspirador de agua hasta un residuo crudo, el cual se destila para dar el 2-oxo-7-ciclopentilheptilfosfonato de dimetilo.

El producto de esta reacción es el material de partida para la síntesis de las 20-ciclopentil-omega-tetra-norprostaglandinas de las series A, E ó F, mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos 2-10, 18-21, 29 y 40-48. Otros precursores que se requieren para la síntesis de los análogos de prostaglandina 15 a 19-substituidos, de este invento, se preparan de igual manera a partir de los ésteres metílicos apropiados.

EJEMPLO 27

2-oxo-2-ciclodeciletilfosfonato de dimetilo:

Una solución de 20.4 g (164 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 200 ml de tetrahidrofur



420386

rano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 82.6 ml de litio n-butílico 2.25M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.), a gotas, durante un período de 20 minutos y a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca es superior a -65° . Después de agitar por 5 minutos más a -78° , 14.5 g (73.5 milimoles) de ciclodecancarboxilato de metilo se incorporan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción es inferior a -70° (20 minutos). Después de 1.0 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 20 ml de ácido acético y se somete a evaporación giratoria hasta que se forma un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 50 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 75 ml de cloruro de metileno (4x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente con 75 ml de H_2O , se secan en $MgSO_4$ y se concentran con un aspirador de agua a un residuo crudo, el cual se destila para dar el 2-oxo-2-ciclodeciletilfosfonato de dimetilo.

El producto de esta reacción es el material de partida para la síntesis de las 15-ciclodecil-omega-tetra-norprostaglandinas de las series A, E ó F, mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos 2-10, 17-21, 29 y 40-48. Otros precursores necesarios para la síntesis de los análogos de prostaglandina 16 a 20-substituidos, de



420386

este invento, se preparan de la misma manera a partir de los ésteres metílicos apropiados.

EJEMPLO 28

2-oxo-6-ciclopropilhexilfosfonato de dimetilo:

Una solución de 20.4 g (164 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 200 ml de tetrahidrofurfano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 82.6 ml de litio n-butílico 2.25M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.) a gotas, durante un período de 20 minutos y a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca excede -65° . Después de agitar durante 5 minutos más a -78° , 11.5 g (73.5 milimoles) de 5-ciclopropilvalerato de metilo se incorporan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después de 1.0 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 20 ml de ácido acético y se somete a evaporación giratoria hasta que se forma un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 50 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 75 ml de cloruro de metileno (4x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente con 75 ml de H_2O , se secan en $MgSO_4$ y se concentran con un aspirador de agua hasta un residuo crudo, el cual se destila para dar el 2-oxo-6-ciclopropilhexilfosfonato de dimetilo.

22.10.51



420386

El producto de esta reacción es el material de partida para la síntesis de las 19-ciclopropil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F, mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos 2-10, 18-21, 29 y 40-48. Otros precursores que se requieren para la síntesis de análogos de prostaglandina 15 a 18 y 20-substituidos, de este invento, se preparan de igual modo a partir de los ésteres metílicos apropiados.

EJEMPLO 29

16-(1-Adamantil)-omega-tetranorprostaglandina F₂beta:

A una solución, bajo nitrógeno y enfriada en hielo, de 100 mg (0.233 milimoles) de 16-(1-adamantil)-omega-tetranorprostaglandina E₂ en 10 ml de metanol absoluto, se incorpora una solución enfriada en hielo de 300 mg de borohidruro de sodio en metanol. La solución se agita a 0° por 20 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1.0 hora. En seguida, la solución se enfría incorporándole 2.0 ml de agua, y el metanol se separa por evaporación giratoria. La solución acuosa resultante se cubre con acetato de etilo (10 ml), se acidifica por la incorporación de ácido clorhídrico al 10% y se extrae con acetato de etilo (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con 5 ml de agua y con salmuera saturada (5 ml), se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran. La purificación del residuo crudo mediante una cromatografía en gel de sílice,



420386

empleando mezclas de cloruro de metileno y metanol como eluyentes, produce 49 mg de la 16-(1-adamantil)-omega-tetra-norprostaglandina $F_{2\alpha}$ y 39 mg de la 16-(1-adamantil)-omega-tetranorprostaglandina $F_{2\beta}$.

De manera semejante se preparan los otros análogos de prostaglandina F_{β} del presente invento, a partir de los precursores E correspondientes.

EJEMPLO 30

17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina $F_{2\beta}$

A una solución, bajo nitrógeno y enfriada en hielo, de 100 mg (0.225 milimoles) de 17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina E_2 , en 10 ml de metanol absoluto, se incorpora una solución enfriada en hielo de 300 mg de borohidruro de sodio en metanol. La solución se agita a 0° durante 20 minutos y luego a temperatura ambiente por 1.0 hora. En seguida, la solución se enfría incorporándole 2.0 ml de agua y el metanol y se separa por evaporación giratoria. La solución acuosa se cubre con 10 ml de acetato de etilo, se acidifica por la incorporación de ácido clorhídrico al 10%, y se extrae con acetato de etilo (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con 5 ml de agua y con 5 ml de salmuera saturada, se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran. La purificación del residuo crudo mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando mezclas de cloruro de metileno y metanol como eluyentes, produce 28 mg



420386

de la 17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina F₂alfa y 28 mg de la 17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina F₂beta.

De modo semejante se preparan los otros análogos de prostaglandina F₂beta del presente invento, a partir de los precursores E correspondientes.

EJEMPLO 31

9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-17-(1-adamantil)-5-cis-13-trans-omega-trisnorprostadienoato de ciclooctilo:

A una solución de 130 mg (0.30 milimoles) de 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-17-(1-adamantil)-5-cis-13-trans-omega-trisnorprostadienoico (ácido) en 7 ml de cloruro de metileno seco, se incorporan 33 mg (0.33 milimoles) de trietilamina. La mezcla se agita por 5 minutos y luego se agregan 36 mg (0.33 milimoles) de cloruro de pivaloilo. La solución se agita por 45 minutos a temperatura ambiente, bajo nitrógeno y, en seguida, se incorporan 192 mg (1.5 milimoles) de alcohol ciclooctílico y 225 µl de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.0 horas más y luego se diluye con acetato de etilo. La solución diluida se lava con agua (2x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra. La purificación del residuo crudo por una cromatografía en gel de sílice produce el 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-17-(1-adamantil)-5-cis-13-trans-omega-trisnorprostadienoato de



420386

ciclooctilo.

Los otros ésteres ciclooctílicos de prostaglandina, del presente invento, se elaboran en forma semejante a partir de los correspondientes precursores E, A ó F.

EJEMPLO 32

Ester etílico de la 15-epi-16-(1-adamantil)-omega-tetranorprostaglandina E₂ :

A una solución de 25 mg de 15-epi-16-(1-adamantil)-omega-tetranorprostaglandina E₂, en 5 ml de éter, se incorpora una solución de diazoetano en éter, hasta la mezcla de reacción permanece amarilla durante 5 minutos. La concentración de la mezcla de reacción, seguida de una cromatografía del residuo en columna de gel de sílice utilizando cloroformo como eluyente, depura 22 mg del conveniente éster etílico de la 15-epi-16-(1-adamantil)-omega-tetranorprostaglandina E₂.

Los otros ésteres etílicos de prostaglandina, del presente invento, se preparan de modo análogo a partir de los correspondientes precursores E, A ó F.

EJEMPLO 33

9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-(2-indanil)-5-cis-13-trans-omega-tetranorprostadienoato de metilo:

A una solución de 75 mg del ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-(2-indanil)-5-cis-13-trans-omega-tetranorprostadienoico, en 10 ml de éter, se incorpora una



420386

solución amarilla de diazometano en éter (que se prepara a partir de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina), a gotas, hasta que el color amarillo persiste durante 5 minutos. La concentración de la solución y la purificación cromatográfica en gel de sílice del residuo crudo prepara el 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-16-(2-indanil)-5-cis-13-trans-omega-tetranorprostadienoato de metilo.

Los otros ésteres metílicos de prostaglandina, del presente invento, se preparan de modo semejante a partir de los correspondientes precursores E, A ó F.

EJEMPLO 34

9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-ciclododecil-5-cis-13-trans-omega-norprostadienoato de dodecilo:

A una solución de 31 mg del ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-ciclododecil-5-cis-13-trans-omega-pentanorprostadienoico, en 5 ml de éter, se incorpora una solución amarilla de diazododecano (que se prepara la oxidación de la dodecil hidrazina), a gotas, hasta que el color amarillo persiste durante 5 minutos. La concentración de la solución y la purificación cromatográfica en gel de sílice del residuo crudo prepara el 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-19-(1-adamantil)-5-cis-13-trans-omega-norprostadienoato de dodecilo.

Los otros ésteres dodecílicos de prostaglandina, del presente invento, se preparan de modo semejante a par-



420386

tir de los precursores E, A ó F correspondientes.

EJEMPLO 35

9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-19-(ciclopropil)-5-cis-13-trans-omega-norprostadienoato de fenetilo:

A una solución de 31 mg del ácido 9-oxo-11alfa, 15alfa-dihidroxi-19-ciclopropil-5-cis-13-trans-omega-norprostadienoico, en 5 ml de éter, se incorpora una solución amarilla de 1-diazo-2-feniletano (que se prepara la oxidación de la fenetil hidrazina) a gotas, hasta que el color amarillo persiste durante 5 minutos. La concentración de la solución y la purificación cromatográfica en gel de sílice del residuo crudo producen el 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-19-ciclopropil-5-cis-13-trans-omega-norprostadienoato de fenetilo.

Los otros ésteres fenéticos de prostaglandina, del presente invento, se preparan en forma análoga a partir de los precursores E, A ó F correspondientes.

EJEMPLO 36

9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))-5-cis-13-trans-pentanorprostadienoato de ciclopropilo:

A una solución de 82 mg (0.20 milimoles) de 1 ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))-5-cis-13-trans-pentanorprostadienoico (12a), en 5 ml de cloruro de metileno seco, se incorporan 22 mg (0.22 mili-

22 Nov.



420386

moles) de trietilamina. La mezcla se agita durante 5 minutos y luego se agregan 24 mg (0.22 milimoles) de cloruro de pivaloilo. La solución se agita por 45 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno y luego se agregan 58 mg (1.0 milimol) de alcohol ciclopropílico y 150 µl de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 2.0 horas más y, en seguida, se diluye con acetato de etilo. La solución diluida se lava con agua (2x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra. La purificación del residuo crudo por una cromatografía en gel de sílice depara el 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))-5-cis-13-trans-pentanorprostadienoato de ciclopropilo.

Los otros ésteres ciclopropílicos de prostaglandina, del presente invento, se preparan de manera análoga a partir de los precursores B, A ó F correspondientes.

EJEMPLO 37

Sal tris-hidroximetilaminometano del ácido 9beta,11alfa,15alfa-trihidroxi-17-(1-adamantil)-5-cis-13-trans-omega-trisnorprostadienoico:

A una solución de 319 mg (0.70 milimoles) del ácido 9beta,11alfa,15alfa-trihidroxi-17-(1-adamantil)-5-cis-13-trans-omega-trisnorprostadienoico (12b) en 35 ml de acetonitrilo seco, calentada a 80°, se incorpora, con agitación vigorosa, una solución de 36 mg (0.68 milimoles) de



22 NOV.

420386¹

tris-hidroximetilaminometano en 0.15 ml de agua. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se colecta la sal tris-hidroximetilaminometano del ácido 9beta,11alfa,15alfa-trihidroxi-17-(1-adamantil)-5-cis-13-trans-omega-trisnorprostadienoico.

EJEMPLO 38

Acido 9alfa,11alfa,15alfa-Trispivaloíloxi-15-(2-indanil)-5-cis-13-trans- -pentanorprostadienoico:

A una solución de 80 mg (0.2 milimoles) del ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15-(2-indanil)-5-cis-13-trans- -pentanorprostadienoico, en 1 ml de piridina, se incorporan 120 mg (1.0 milimol) de cloruro de pivaloilo. La solución se agita durante 4 horas a 45° bajo nitrógeno y luego se enfría a temperatura ambiente. En seguida, a la solución se agregan 36 mg (2.0 moles) de agua. La solución se agita entonces a temperatura ambiente por 2.0 horas y a continuación se diluye con acetato de etilo. La solución diluida se lava con ácido clorhídrico 0.1 N (2x), con agua (1x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra. La purificación del residuo crudo mediante una cromatografía en gel de sílice suministra el ácido 9alfa,11alfa,15alfa-tris-pivaloíloxi-15-(2-indanil)-5-cis-13-trans- -pentanorprostadienoico.

22.10



420386

EJEMPLO 39

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-bisformiloxi-15-(2-(5,6-dimetoxi-indanil))-5-cis-13-trans-omega-pentano-prostadienoico

A una solución de 46 mg (0.1 milimol) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-(5,6-dimetoxiindanil))-5-cis-13-trans-omega-pentano-prostadienoico, en 0.5 ml de tetrahidrofurano seco, se incorporan 29 mg (0.33 milimoles) de anhídrido fórmico acético y 35 mg (0.33 milimoles) de 2,6-lutidina. La solución se agita durante 1 hora en nitrógeno y a temperatura ambiente y luego se agregan 36 mg (2.0 milimoles) de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 1.0 hora más y luego se diluye con acetato de etilo. La solución diluida se lava con ácido clorhídrico 0.1 N (1x), con agua (1x) y con salmuera saturada (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra. La purificación del residuo crudo por una cromatografía en gel de sílice produce el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bisformiloxi-15-(2-(5,6-dimetoxiindanil))-5-cis-13-trans-omega-pentano-prostadienoico.

EJEMPLO 40

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirran-2-iloxi)-16-ciclohexil-13-trans-omega-tetreno-prostenoico

Una mezcla heterogénea de 965 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirran-2-iloxi)-16-



22 MAY 1961

420386

ciclohexil-5-cis-13-trans-omega-tetranorprostenico y 96 mg de paladio al 5% sobre carbón, en 10 ml de metanol absoluto, se agita en 1 atmósfera de hidrógeno a -22° durante 5 horas. En seguida, la mezcla se filtra (en Celite) y el filtrado se concentra para producir el ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-ciclohexil-13-trans-omega-tetranorprostenico.

Mediante el procedimiento anterior, los otros análogos de prostaglandina del presente invento, de las series E₂, F₂alfa o F₂beta, pueden convertirse en el análogo correspondiente de la serie "uno".

EJEMPLO 41

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-indanil)-13-trans-omega-tetranorprostenico:

Una solución de 74 mg (0.18 milimoles) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-indanil)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico, en 6 ml de éter anhidro, se trata con 448 mg (3.6 milimoles) de clorosilano de dimetilisopropilo y con 36.0 mg (3.6 milimoles) de trietilamina, a temperatura ambiente y en nitrógeno durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0°, se agrega metanol y la solución resultante se lava con agua, se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra. El residuo se disuelve en 6 ml de metanol, se incorporan 30 mg de paladio al 5% sobre carbón y la mezcla heterogénea que resulta se agita a



420386

-22° bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Después de filtrar (en Celita) y de concentrar el filtrado, el residuo se disuelve en una mezcla (65:35) de ácido acético y agua. La solución se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y en seguida se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para depurar, después de una purificación mediante cromatografía en gel de sílice, el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-indanil)-13-trans-omega-tetranorprostenoico.

Los otros análogos de prostaglandina E₁, del presente invento, se preparan en forma similar a partir de los precursores E₂ correspondientes.

EJEMPLO 42

Acido 9-oxo-15alfa-hidroxi-16-ciclohexil-delta^{10,11}-5-cis-13-trans-omega-tetranorprostatrienoico:

Una solución de 75 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-ciclohexil-5-cis-13-trans-omega-tetranorprostadienoico (11c), en 15 ml de ácido acético, se agita a 70° durante 17 horas. La mezcla se reacción se diluye en seguida con xileno y se concentra para dar lugar (después de una purificación cromatográfica) al ácido 9-oxo-15alfa-hidroxi-16-ciclohexil-delta^{10,11}-cis-5-13-trans-omega-tetranorprostatrienoico.



420386

Mediante el procedimiento anterior, los otros análogos de prostaglandina de este invento, de la serie B, pueden convertirse en los análogos correspondientes de la serie A.

EJEMPLO 43

9alfa,11alfa,15beta-trihidroxi-15-(2-(5,6-dimetoxi-indanil))-13-trans- -pentanorprostenamida de N-metansulfonilo:

Una solución de 58 mg de la 9alfa,11alfa,15beta-trihidroxi-15-(2-(5,6-dimetoxiindanil))-5-cis-13-trans- -pentanorprostadienamida de N-metanosulfonilo, en 6 ml de éter anhidro, se trata con 448 mg (3.6 milimoles) de clorosilano de dimetil isopropilo y con 36.0 mg (3.6 milimoles) de trietilamina, a 25° durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0°, se agrega metanol y la solución resultante se lava con agua, se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra. El residuo se disuelve en 6 ml de metanol, se incorporan 30 mg de paladio al 5% sobre carbón y la mezcla resultante se hidrogena durante 4 horas a -22°. Después de filtrar en Celita y de concentrar el filtrado, el producto se hidroliza en 2 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua por 10 minutos, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran para depurar el ácido 9alfa,11alfa,15beta-trihidroxi-15-(2-(5,6-dimetoxindanil))-13-



420386

trans- -pentanorprostenoico de N-metanosulfonilo, después de una purificación en cromatografía de gel de sílice.

Los otros análogos de prostaglandinas F₁alfa y F₁beta, del presente invento, se preparan de modo análogo a partir de los precursores F₂alfa o F₂bteta correspondientes.

EJEMPLO 44

17-(1-Adamantil)-omega-trisnorprostaglandina F₂alfa:

Una mezcla heterogénea de 447 mg (1.0 milimol) de 15-epi-17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina F₂alfa y 4.5 g de bióxido de manganeso activado, en 45 ml de cloruro de metileno seco, se agita durante la noche a temperatura ambiente, se filtra y se concentra para producir la 15-ceto-17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina F₂alfa, que se emplea sin purificación.

A una solución, enfriada en hielo, de 223 mg (0.50 milimol) de la 15-ceto-17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina F₂alfa en 22 ml de metanol absoluto se incorpora una solución enfriada en hielo de 669 mg de borohidruro de sodio en 85 ml de metanol absoluto. Después de agitar por 20 minutos a 0°, y 1.0 hora a temperatura ambiente, la reacción se enfría incorporándole 6.6 ml de agua. El metanol se separa por evaporación giratoria y la solución acuosa resultante se cubre con acetato de etilo, se acidifica con ácido clorhídrico al 10% y se extrae con acetato de



420386

etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y con salmuera saturada, se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran. La purificación del residuo crudo por una cromatografía en gel de sílice produce la 17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina F₂alfa y la 15-epi-17-(1-adamantil)-omega-trisnorprostaglandina F₂alfa.

Las otras 15 epi prostaglandinas del presente invento no tienen un grupo alquilo inferior en C₁₅, y pueden convertirse de manera semejante en sus epímeros C₁₅ por el procedimiento anterior.

EJEMPLO 45

Acido 2-Descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-indanil)- -tetranorprostanico:

Una mezcla heterogénea de 120 mg del ácido 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-indanil)-5-cis-13-trans- -tetranorprostadienoico y 12 mg de paladio al 5% sobre carbón, en 12 ml de metanol absoluto, se agita bajo 1 atmósfera de hidrógeno, a 0°, durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra en Celita y se concentra. El residuo crudo se purifica por una cromatografía en gel de sílice para dar lugar al ácido 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(2-indanil)- -tetranorprostanico.

Mediante el procedimiento anterior, los otros análogos de prostaglandina de este invento, del tipo E,



420386

F_{alpha} o F_{beta} de las series uno, dos ó 13,14-dihidro, pueden convertirse en el análogo correspondiente de la serie "cero".

EJEMPLO 46

Acido 9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-16-(1-adamantil)-tetra-
norprostanico:

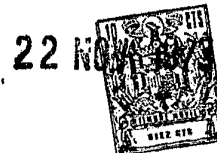
Una mezcla heterogénea de 150 mg del ácido 9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-16-(1-adamantil)-5-cis-13-trans-13-tetranorprostadienoico (11a) y 15 mg de paladio al 5% sobre carbón, en 15 ml de metanol absoluto, se agita bajo 1 atmósfera de hidrógeno a 0° durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra en Celita y se concentra. El producto crudo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice para dar el ácido 9-oxo-11alfa,15beta-dihidroxi-16-(1-adamantil)-tetranorprostanico.

Por el procedimiento anterior, los otros análogos de prostaglandina de este invento, del tipo E, F_{alpha} o F_{beta} de las series uno, dos ó 13,14-dihidro-dos, pueden convertirse en los análogos correspondientes de la serie cero.

EJEMPLO 47

9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
-15-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))-omega-pentanorprostan-
amida de N-metansulfonilo:

Una mezcla heterogénea de 1.52 g de la 9alfa-



420386

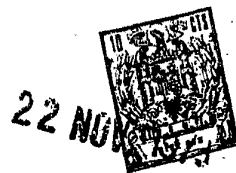
hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-cis-13-trans-15-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))-omega-pentanorprostadienamida de N-metansulfonilo y 152 mg de paladio al 5% sobre carbón, en 15 ml de metanol absoluto, se agita en 1 atmósfera de hidrógeno a 0° por 4 horas. La mezcla de reacción se filtra en Celita y se concentra para dar la 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))-omega-pentanorprostanamida de N-metansulfonilo.

El producto se transforma en la 15-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil))-omega-pentanorprostaglandinas de N-metansulfonilo de las series A, E ó F, mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos 18 a 21 y 29.

EJEMPLO 48

Acido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15beta-metil-20-ciclopentil-5-cis-13-trans-prostadienoico:

A una solución de 300 mg del ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-20-ciclopentil-5-cis-13-trans-prostadienoico, en 15 ml de dioxano bajo nitrógeno y calentada a 50°, se incorporan 220 mg de 2,3-bicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinina. La mezcla se agita a 45-50° durante la noche en nitrógeno, se deja enfriar y se filtra a través de Celita. El filtrado se diluye con cloruro de metileno, se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra por evaporación giratoria. La purificación del



420386

producto crudo por una cromatografía en gel de sílice suministra el ácido 9alfa,11alfa-dihidroxi-15-oxo-20-ciclopentil-5-cis-13-trans-prostadionico (II).

El compuesto 15-ceto-PGF₂alfa anterior (550 mg) se disuelve en 50 ml de tetrahydrofurano seco, y se trata con 6 ml de 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano y con 1 ml de trimetilclorosilano, a temperatura ambiente por 18 horas y bajo nitrógeno; en seguida, se diluye con xileno. La mezcla se filtra y se concentra para dar al conveniente derivado trimetilsililo del ácido 9alfa,11alfa-dihidroxi-15-oxo-20-ciclopentil-5-cis-13-trans-prostadienoico.

A una solución del derivado trimetilsililo anterior (350 mg) en éter anhidro (35 ml) se incorporan, a gotas, 1.5 ml de una solución 3M de bromuro de metil magnesio en éter. La mezcla se agita por 1.0 hora y luego se enfría vertiéndole 100 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrae con éter (2x), y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera saturada, se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran por evaporación giratoria. El residuo se disuelve en una mezcla (65:35) de ácido acético y agua. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la solución se concentra. La purificación del producto crudo por una cromatografía en columna da lugar al ácido 9alfa,11alfa,15beta-trihidroxi-15alfa-metil-20-ciclopentil-5-cis-13-trans-prostadienoico epi III y al

22 NOV



420386

ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15beta-metil-20-ciclopentil-5-cis-13-trans-prostadienoico (III).

Una solución, enfriada a -45° , de 160 mg (0.35 milimol) del ácido 9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-15beta-metil-20-ciclopentil-5-cis-13-trans-prostadienoico, preparado en la forma anterior, en 2 ml de acetona y 128 mg (0.9 milimol) de trimetilsilildietilamina, se agita en nitrógeno durante 24 horas y luego se concentra. El residuo crudo se disuelve en 2.0 ml de cloruro de metileno seco y se incorporan 3.5 ml (0.35 milimol) de una solución 0.1M de un reactivo Collin en cloruro de metileno. La solución negra que resulta se agita por 15 minutos a temperatura ambiente, y en seguida se filtra a través de una columna de gel de sílice. La concentración del eluyente da lugar a un residuo crudo el cual, sin purificación, se disuelve en 2 ml de una mezcla (65:35) de ácido acético y agua. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la solución se concentra. La purificación del residuo crudo por una cromatografía en columna produce el ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15beta-metil-20-ciclopentil-5-cis-13-trans-prostadienoico.

Los otros análogos de prostaglandina de 15 alquilo inferior, del presente invento, se preparan conforme a este procedimiento substituyendo el reactivo Grignard correspondiente al alquilo inferior, y substituyendo la prostaglandina apropiada de la serie F.



22
420386

EJEMPLO 49

Gama-lactona del ácido 2- γ -5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-tetrahidropiran-2-iloxi)-8-(1-adamantil)oct-1-il)ciclopent-1alfa-acético (24c):

Una mezcla heterogénea de 2.39 g (4.2 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-8-(1-adamantil)-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il-acético y 239 mg de paladio al 5% sobre carbón, en 25 ml de metanol absoluto, se agita en 1 atmósfera de hidrógeno por 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celita y se concentra para proporcionar la gama-lactona del ácido 2- γ -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-8-(1-adamantil)oct-1-il)ciclopent-1alfa-il-acético.

Este producto se transforma en las 13,14-dihidro-20-(1-adamantil)-prostaglandinas de las series A, B ó F, mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos 6-10, 18-21, 29 y 40-48.

EJEMPLO 50

Gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi)-2beta-(3alfa-tetrahidropiran-4-ciclohexil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il-acético:

Una mezcla heterogénea de 1.56 g de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-



420386

4-ciclohexil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético, que se prepara como se indica previamente, y 156 mg de paladio al 5% sobre carbón, en 15 ml de metanol absoluto, se agita en 1 atmósfera de hidrógeno por 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celita y se concentra para suministrar la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa,5alfa-dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-ciclohexilbut-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético.

El producto de esta reacción puede convertirse en las 13,14-dihidro,16-ciclohexil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E y F de este invento, por los procedimientos que se describen en los Ejemplos 5-10, 18-21, 29 y 40-48.

A partir de las diol-lactonas apropiadamente substituidas (que se preparan por los métodos descritos en los Ejemplos 1-4), pueden elaborarse las otras 13,14-dihidro-15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas de este invento.

EJEMPLO 51

Gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-Fenilbenzoíloxi-5alfa-2beta-(3alfa-hidroxi-3beta-metil-5-(1-adamantil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético y gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-3alfa-metil-5-(1-adamantil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il/ acético:

22 NOV.

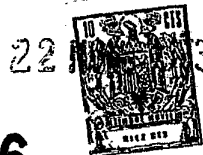


420386

A una solución de 2.15 g (4.0 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-5-(1-adamantil)-trans-1-penten-1-il)-ciclopent-1alfa-il]acético, en 21 ml de éter anhidro y 20 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno seco a -78° , se incorporan a gotas 4.0 ml de una solución 1.0M de litio metílico en éter (Alfa). Después de agitar a -78° por 15 minutos, la reacción se enfría por la incorporación de ácido glacial acético hasta que el pH de la mezcla es de 7, aproximadamente. En seguida, la mezcla se diluye con cloruro de metileno y la solución orgánica diluida se lava con agua y con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para producir los alcoholes epiméricos.

El producto crudo se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice para producir la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3beta-metil-5-(1-adamantil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético y la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-3alfa-metil-5-(1-adamantil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1alfail]acético.

Los productos de este ejemplo se convierten en las 15-metil-13,14-dihidro-17-(1-adamantil)-omega-trienonoprostaglandinas, mediante los procedimientos que se descri-



420386

ben en los Ejemplos 4-10, 18-21, 29 y 40-48. Otros precursores de análogos de 15-alquilo inferior se preparan como en el caso anterior, a partir de las lactonas apropiadas y el grupo alquilo inferior conveniente se introduce empleando el el reactivo litio de alquilo inferior necesario en sustitución del litio metálico.

EJEMPLO 52

Gama-lactona del ácido 2-(3-alfa-p-fenilbenzoíloxi-5-alfa-hidroxi-2beta-(3-alfa-hidroxi-3-ciclodecil-prop-1-il)ciclopent-1-alfa-il)acético y gama-lactona del ácido 2-(3-alfa-p-fenilbenzoíloxi-5-alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-3-ciclodecil-prop-1-il)-ciclopent-1-alfa-il)acético;

Una solución de 5.10 g (10 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-(3-alfa-p-fenilbenzoíloxi-5-alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-ciclodecil-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1-alfa-il)acético y 0.510 g de paladio al 5% en carbón, en 50 ml de metanol, se agita en 1 atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. En seguida, la mezcla se filtra a través de Celita y se concentra para suministrar la gama-lactona del ácido 2-(3-alfa-p-fenilbenzoíloxi-5-alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-ciclodecil-prop-1-il)ciclopent-1-alfa-il)acético.

A una solución de 4.07 g (8.0 milimoles) del producto de hidrogenación crudo antes preparado, en 40 ml de metanol, se incorporan 152 mg (4.0 milimoles) de borohidruro de sodio. La solución se agita a temperatura ambiente

22 NOV.



420386

por 2 horas y luego se concentra. El residuo se diluye con ácido clorhídrico 0.1N y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera saturada (1x), se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran. La purificación del residuo crudo por una cromatografía en gel de sílice separa la gama lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-ciclododecil-prop-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético y la gama lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-3-ciclododecil-prop-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético.

Los productos de este ejemplo pueden convertirse en las correspondientes 13,14-dihidro-omega-pentanoorprostoglandinas de 15-ciclododecilo mediante el procedimiento de los ejemplos 4-10, 18-21, 29 y 40-48.

EJEMPLO 53

9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-(5,6-dimetoxiindanil))-5-cis-13-trans-omega-pentanoorprostadienoílo de N-benzoílo:

A una solución, en nitrógeno, de 594 mg (1.0 milimol) del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(5,6-dimetoxiindanil))-5-cis-13-trans-omega-pentanoorprostadienoico, en 6 ml de tetrahidrofurano seco, se incorporan 102 mg (1.0 milimol) de trietilamina. La solución se agita durante 1 minuto y luego se agregan 1.2 ml de una

22



420386

solución 1.0M de isocianato de benzoílo en tetrahidrofurano. La solución se agita por 10 minutos más y luego se enfría incorporándole ácido glacial acético. La solución se enfría y se concentra y el residuo se disuelve en 20 ml de acetato de etilo, se lava con agua (1x), se seca en sulfato de magnesio anhidro y se concentra para proporcionar la conveniente 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-(2-(5,6-dimetoxiindanil))-5-cis-13-trans-omega-pentanorprostadienamida de N-benzoílo, que se emplea sin purificación.

El producto anterior puede convertirse en la 9-oxo-11alfa,15alfa-dihidroxi-15-(2-(5,6-dimetoxiindanil))-5-cis-13-trans-omega-pentanorprostadienamida de N-benzoílo por el procedimiento del ejemplo 10. Mediante el procedimiento anterior, los otros análogos ácidos de prostaglandina de este invento pueden convertirse en las carboxamidas de prostaglandina N-sustituidas correspondientes.

EJEMPLO 54.

Gama-hemiacetal del 2-(3alfa,5alfa-Dihidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il) acetaldhido:

A una solución, enfriada a -73° , de 750 mg (1.5 milimoles* de la gama-lactona del ácido 2-(3alfa-p-benilo-benzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il)acético, en 15 ml



420386

de tolueno, se incorporan 7.5 ml de una solución al 20% de hidruro diisobutílico de aluminio en hexano (Alfa). La mezcla de reacción se agita en frío durante 1.0 hora y luego se enfría incorporándole metanol hasta que cesa el desprendimiento de gas. La mezcla enfriada se calienta a temperatura ambiente y en seguida se concentra. El residuo se agita con metanol (3x) y se concentra. La purificación del producto crudo por una cromatografía en gel de sílice da lugar al conveniente gama-hemiacetal del 2- α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3 α -hidroxi-3-(2-indanil)-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1 α -il/acetaldhido.

El producto anterior puede convertirse en los análogos 15-(2-indanil)-pentanor PGE₂ α de este invento. Mediante el procedimiento anterior, los otros análogos de prostaglandina, del tipo F, de este invento, pueden elaborarse.

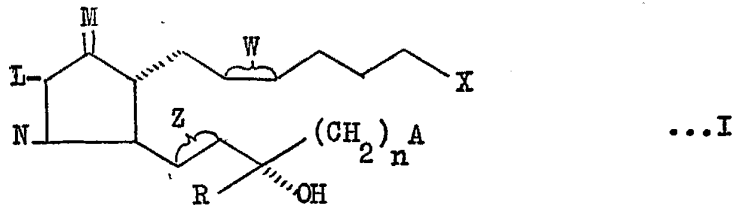


420386

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presen-
tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar W-pentanoorprosta-
glandinas que tienen la siguiente estructura:



15 y su epímero C₁₅; en la cual: A es un cicloalquilo que tie-
ne de tres a diez átomos de carbono; l-adamantilo, 2-nor-
bornilo, 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), en el cual dicho
grupo es racémico u ópticamente activo, 2-indanilo o 2-in-
20 danilo sustituido, cuyo substituyente es halo, trifluoro-
metilo, alquilo inferior o alooxi inferior; R es hidrógeno
o alquilo inferior; n es un número entero comprendido en-
tre 0 y 5; W es una ligadura sencilla o una doble ligadu-
ra cis; Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura
25 trans; M es ceto, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$; N y L, cuando se consi-

15-1-76



420386

deran juntos, forman una ligadura sencilla, o N es alfa-hidroxilo cuando L es hidrógeno; X es

5 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-O-R' \end{matrix}$, en donde R' es hidrógeno, un alquilo de 1 a 10 átomos de carbono; aralquilo de 7 a 9 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alfa- ó beta-naftilo; 5-indanilo; fenilo o fenilo monosustituido, cuyo sustituyente es halo, alquilo inferior, alcoxi inferior o fenilo; un segundo subgrupo comprende 5-tetrazolilo; 10 o un tercer subgrupo comprende

15 $\begin{matrix} O \\ || \\ -CNHR'' \end{matrix}$, en donde R'' es alcanofilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono o cicloalcanofilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; ariofilo o ariofilo sustituido de 7 a 11 átomos de carbono y en el cual el sustituyente es metilo, halógeno o metoxi; alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono; arilsulfonilo o arilsulfonilo sustituido cuyo sustituyente es metilo, halógeno o metoxi; los ésteres alcanófilico, fórmico o benzófilico inferiores de cualesquier 20 grupos hidroxilo libres en las posiciones C₉- C₁₁ y C₁₅, y las bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en las cuales X es COOH; y en la cual: L, M y N se seleccionan de manera de completar la estructura de una prostaglandina de las series A, E ó F; caracterizado por 25 el hecho de que cuando N es alfa-hidroxi y L es hidrógeno,

Pe



420386

y A, n, M, R, W, X y Z representan lo que se indica antes,
 dicho compuesto se prepara tratando los éteres 11-, y 11-
 y 15- tetrahidropiránfilicos de un compuesto de fórmula I,
 con un ácido adecuado; y, cuando se requiera, convertir
 5 los compuestos de fórmula I, en los cuales X es COCR', en
 donde R' es hidrógeno, en sus ésteres y amidas substitui-
 das, como se describe antes, por una reacción con agentes
 apropiados de esterificación y amidación, respectivamente;
 y, si así conviene, preparar los ésteres 9alfa-, 11alfa-
 10 y 15alfa-alcanofílico, formílico o benzofílico inferiores
 de cualesquier grupos hidroxilo libres, por la reacción
 de dichos compuestos con los agentes de acilación apropia-
 dos y, si se estima conveniente, preparar las sales farma-
 céuticamente aceptables de estos compuestos, en las cua-
 15 les X es COOH.

2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR W-PENTANORPROS
TAGLANDINAS".

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

20 Esta Memoria consta de ciento siete hojas escritas a
 máquina por una sola cara.

Madrid,
 P.A.

16 ENE. 1976

Oscar de Elzabur
 Por Poder.

25

15-1-76