

443422

P.- 61.973

2 35585

Case 5629/29A

Int. Cl.²: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

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 LA PREPARACION DE UNA COMPOSI-
CION FARMACEUTICA QUE CONTIENE UNA 2-DESCARBOXI-2-
[TETRAZOL-5-IL]-11-DESOXI-W -PENTANORPROSTAGLANDI
NA".

Prioridad reivindicada: Estados Unidos de América, el
11 de Diciembre de 1.974 N° 531.675.

Esta invención se relaciona con ciertos análogos de las prostaglandinas naturales. En particular, se relaciona con las 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-15-substituido-omega-pentanorprostaglandinas novedosas y varios intermedios novedosos útiles en su preparación.

Las prostaglandinas son ácidos grasos no saturados de C-20 que exhiben diversos efectos fisiológicos. Por ejemplo, las prostaglandinas de la serie E y A son vasodilatadores potentes (Bergstrom y otros, *Acta. Physiol. Scand.* 64:332-33, 1965 y Bergstrom y otros *LifeSci.* 6:449-455, 1967) y disminuyen la presión sanguínea arterial sistemática (vasodepresión) durante la administración intravenosa (Weeks y King, *Federation Proc.* 23:237, 1964; Bergstrom y otros, 1965, op. cit.; Carlson y otros, *Acta Med. Scand.* 75:161-169, 1969). Otra acción fisiológica bien conocida para la PGE₁ y PGE₂ es como broncodilatador (Cuthbert, *Brit. Med. J.* 4:723-726, 1969).

Todavía otro papel fisiológico importante para las prostaglandinas naturales está relacionado con el ciclo reproductor. La PGE₂ se sabe que posee la capacidad de inducir el

parto (Karim y otros, J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 77:200-210), para inducir el aborto terapéutico (Bygdeman y otros, Contraception, 4, 293 (1971) y que es útil para controlar la fertilidad (Karim, Contraception, 3, 173 (1971)). Se han obtenido patentes para varias prostaglandinas de la serie E y F como agentes de inducción de parto en mamíferos (patente Belga 754,158 y patente de Alemania Occidental Número 2,034,641), y en la PGE₁, E₂ y E₃ para controlar el ciclo reproductor (patente Sud Africana Número 69/6089). Se sabe que la luteólisis puede efectuarse como resultado de la administración de la PGE₂ α [Labhsetwar, Nature, 230, 528 (1971)] y por lo tanto las prostaglandinas tienen la utilidad para el control de fertilidad mediante un procedimiento en donde no es necesario el estímulo del músculo liso.

Todavía otras actividades fisiológicas conocidas para la PGE₁ son la inhibición de la secreción del ácido gástrico (Shaw and Ramwell, Ed: Manchester Symp. on Prostaglandins, Nueva York, Wiley, 1968, páginas 55-64 y también la agregación de plaquetas (Ammons y otros, Brit. Med. J. 2:468-472, 1967).

Se sabe ahora que estos efectos fisiológicos se producirán in vivo sólo durante un período de tiempo corto después de la administración de una prostaglandina. La evidencia indica la razón de que cesa rápidamente la actividad es que las prostaglandinas naturales se desactivan metabólicamente de la manera rápida y eficiente mediante la beta-oxidación de la ca-

dena secundaria del ácido carboxílico, y mediante oxidación del grupo 15alfa-hidroxi (Anggard y otros, Acta. Physiol. Scand. 81 396 (1971) y las referencias citadas en la misma). Se ha demostrado que colocando un grupo 15-alquilo en las prostaglandinas, tiene el efecto de aumentar la duración de la acción posiblemente impidiendo la oxidación del hidroxilo C-15 [Yankee and Bundy, JACS 94, 3651 (1972)], Kirton y Forbes, Prostaglandins, 1, 319 (1972).

Desde luego se consideró deseable crear análogos de las prostaglandinas que tuvieran actividades fisiológicas equivalentes a los compuestos naturales, pero en donde la selectividad de la acción y la duración de la actividad se aumentarían. La selectividad de la acción aumentada era de esperarse que aliviara los efectos secundarios serios, particularmente, los efectos secundarios gastrointestinales observados frecuentemente después de la administración sistemática de las prostaglandinas naturales (Lancet, 536, 1971).

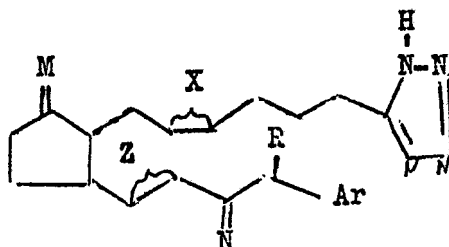
Resumen de la Invención

Estas necesidades se llenan mediante la 2-descarboxi-2- $\bar{\Delta}$ tetrazol-5-il-11-desoxi-omega-pentanoicoprostaglandinas y sus éfimeros de C₁₅ y las sales de magnesio de las mismas que tienen en la posición 15, un grupo hidroxilo o ceto y un sustituyente de la fórmula:



en donde Ar es alfa- o beta-tienilo; 5-fenil-alfa- o beta-tienilo; 5-alquilo inferior-alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; tropilo, fenilo, 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendio-xifenilo; 3,4-diclorofenilo; 3,4-dimetilfenilo; y fenilo mono-substituído en donde el substituyente es bromo, cloro, flúor, trifluometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; y R es hidrógeno o metilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos preferidos de esta invención son las 15-substituídas-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-omega-pentanorprostagaldninas de las Series E y F y sus epímeros de C₁₅ y los derivados de 15-ceto.

Estos compuestos preferidos se representan mediante la fórmula:



en donde

Ar es alfa- o beta-tienilo; 5-fenil-alfa- o beta-tienilo; 5-alquilo inferior-alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo, tropilo; fenilo; 3,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-metilendio-xifenilo; 3,4-diclorofenilo; y el fenilo monosubstituído en donde el substituyente es bromo, cloro, flúor, trifluometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; R es hidrógeno o metilo;

y en donde M y N cada uno es $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$, y $\begin{array}{c} \text{HO} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$

W es un solo enlace o un enlace doble cis y

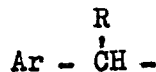
Z es un enlace o un enlace doble trans.

Además de las prostaglandinas en donde la prostaglandina es PGE₂, PGE₁, PGF₂alfa, PGF₂beta, PGF₁alfa, PGF₁beta, PHE₀, PGF₀alfa, PGF₀beta, PGE₂ de 13,14-dihidro, PGE₂alfa de 13,14-dihidro y PGF₂beta de 13,14-dihidro, y los epimeros de C₁₅ que tienen en la posición 15, un grupo hidroxilo o ceto y un sustituyente de la fórmula



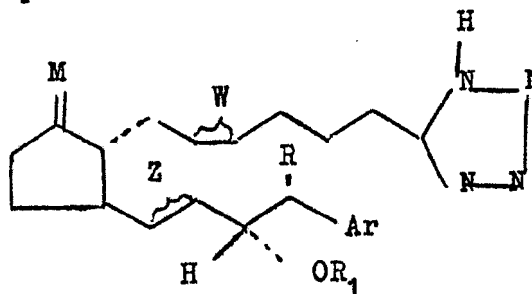
en donde Ar es alfa-6 beta-tienilo; 5-fenil-alfa- o beta-tienilo; 5-alquilo inferior-alfa- o beta-tienilo; alfa-6 beta-naftilo; tropilo, fenilo, 3,5-dimetilfenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxifenilo; 3,4-diclorofenilo; y el fenilo monosustituido en donde el sustituyente es bromo, cloro, flúor-trifluometilo, fenilo, alquilo inferior, o alcoxi inferior; y R es hidrógeno o metilo.

De conformidad con la invención se proporciona una 2-descarboxi-2-[tetrazol-5-il]-11-desoxi-omega-pentano-prostaglandinas y sus epimeros de C₁₅ que tienen en la posición 15 un grupo hidroxilo o ceto y un sustituyente de la fórmula:



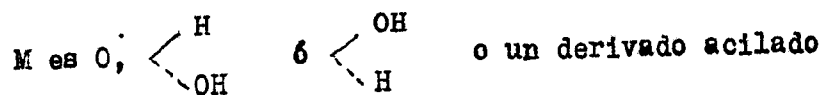
en donde Ar es alfa- o beta-tienilo; 5-fenil-alfa- ó beta-tienilo; 5-alquilo inferior alfa- ó beta-tienilo; alfa- ó beta-naftilo; tropilo, fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxi fenilo; 3,4-diclorofenilo; 3,5-dimetilfenilo y fenilo mono-substituído en donde el substituyente es bromo, cloro, flúor, trifluometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; R es hidrógeno o metilo; y los derivados 9 y/o 15 acilados de los mismos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los intermedios para los mismos, en donde la posición 15 OH se bloquea con un grupo 2-tetrahidropirranilo o dimetil-ter-butilsililo. Las sales preferidas son las sales de magnesio.

Se proporciona también un compuesto 15-substituído de la fórmula



y los epímeros de C₁₅ del mismo, en donde

R₁ es 2-tetrahidropirranilo o dimetil-ter-butilsililo;



o un derivado acilado del grupo OH, en donde

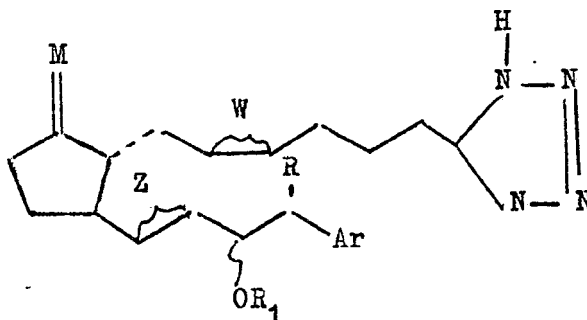
Ar es alfa- ó beta-tienilo; 5-fenil-alfa- ó beta-

tienilo; 5-alquilo inferior-alfa- 6 beta-tienilo; alfa- 6 beta-naftilo, tropilo, fenilo; 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-metilen-dioxifenilo; 3,4-diclorofenilo; 3,5-dimetilfenilo y fenilo monosustituido en donde el sustituyente es bromo, cloro, flúor, trifluometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; R es hidrógeno o metilo y en donde

W es un solo enlace o un enlace doble cis; y

Z es un solo enlace o un enlace doble trans.

Se proporciona asimismo un procedimiento para la preparación de estos compuestos en donde una prostaglandina 15-bloqueada de la fórmula;



en donde R_1 , M, W, Z, R y Ar son como se ha definido en lo que antecede, y

R_1 es 2-tetrahidropirranilo o dimetil-ter-butilsililo, se hidroliza con N como $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$, ó $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ siempre y

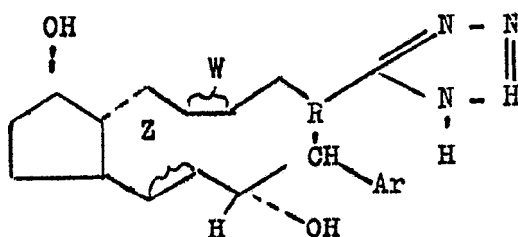
cuando en la hidrólisis el producto M es ceto, se reduce

cuando M va a ser $\begin{matrix} \text{OH} & \text{H} \\ \diagdown & \diagup \\ \text{C} & \text{C} \\ \diagup & \diagdown \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{H} & \text{OH} \\ \diagdown & \diagup \\ \text{C} & \text{C} \\ \diagup & \diagdown \end{matrix}$ y si N en la

Fórmula I va a ser un ceto, el producto de hidrólisis se oxida

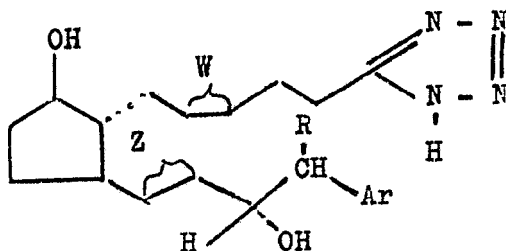
protegiéndose M durante la oxidación para aquellos productos finales en donde M contiene OH y cuando sea necesario los grupos 9 ó 15-OH se acilan y opcionalmente se preparan las sales farmacéuticamente aceptables.

Una serie especialmente preferida de compuestos novedosos está representada mediante la fórmula:



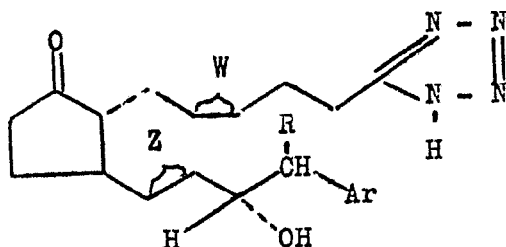
y sus epímeros de C₁₅ y las sales de magnesio de los mismos.

Otra serie especialmente preferida de compuestos novedosos está representada por la fórmula:



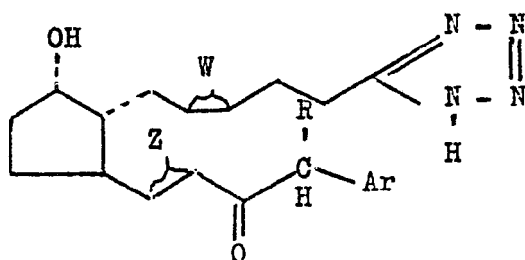
y su epímero de C₁₅ y las sales de magnesio de los mismos.

Todavía otros compuestos novedosos especialmente preferidos están representados mediante la fórmula:



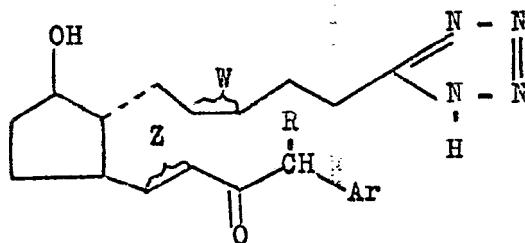
y su epímero de C₁₅ y las sales de magnesio de los mismos,
en donde R, Ar, W y Z son como se ha definido en
lo que antecede.

Otra serie especialmente preferida de compuestos
novedosos están representados por la fórmula:



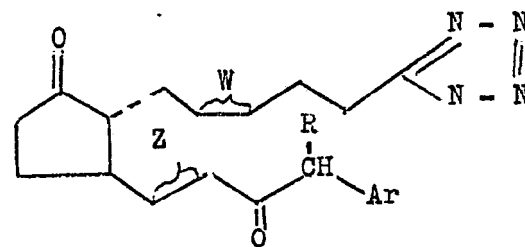
y su sal de magnesio.

Otra serie especialmente preferida del compuesto no-
vedoso está representada mediante la fórmula



y su sal de magnesio.

Todavía otros compuestos novedosos especialmente
preferidos están representados por la fórmula



y su sal de magnesio.

en donde R, Ar, W y Z son como se ha definido en lo que ante-

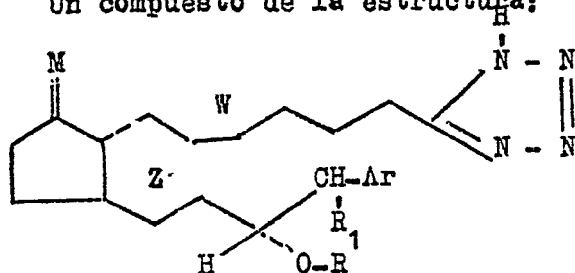
cede.

Son especialmente preferidos:

15-ceto-11-deshidroxi-16-(m-tolil)-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₂, 15-ceto-11-deshidroxi-16-fenil-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₂, 15-ceto-11-deshidroxi-16-fenil-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₀, 15-ceto-11-deshidroxi-16-fenil-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₁, 15-ceto-11-deshidroxi-16-(m-tolil)-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro-omega-tetranorprostaglandina E₂, 15-ceto-11-deshidroxi-16-(m-tolil)-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina F₂alfa', 15-ceto-11-deshidroxi-16-(m-tolil)-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro-omega-tetranorprostaglandina F₂alfa', 11-deshidroxi-16-(5-fenil-alfa-tienil)-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₂, 11-deshidroxi-16-((-)-metil)-16-fenil-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₂, 11-deshidroxi-16-(+)-metil)-16-fenil-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₂, (+)-11-deshidroxi-16-(beta-naftil)-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina R₂, (+)-15-epi-11-deshidroxi-16-(beta-naftil)-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₂, 11-deshidroxi-16-fenil-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandina E₀, y 11-deshidroxi-16-(m-tolil)-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-omega-tetranorprostaglandi-

na E₂ así como las sales de magnesio de los anteriores. Esta invención consiste además de intermedios útiles para la preparación de estas prostaglandinas de la siguiente manera:

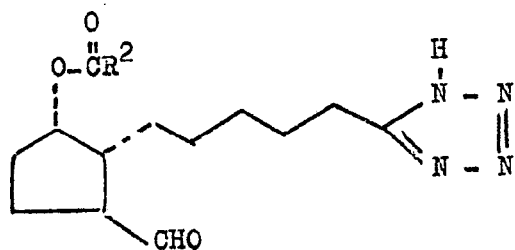
Un compuesto de la estructura:



y los epímeros C₁₅ del mismo,

en donde R¹ es 2-tetrahidropiranilo o dimetil-ter-butilsililo y M, W, Z, Ar y R son como se ha definido en lo que antecede.

Un compuesto de la estructura:



en donde R₂ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenalquilo de hasta 9 átomos de carbono, fenilo, toluilo, p-bifenilo ó alfa-beta-naftilo.

Descripción Detallada de la Invención

Como se muestra en la Gráfica A, el primer paso

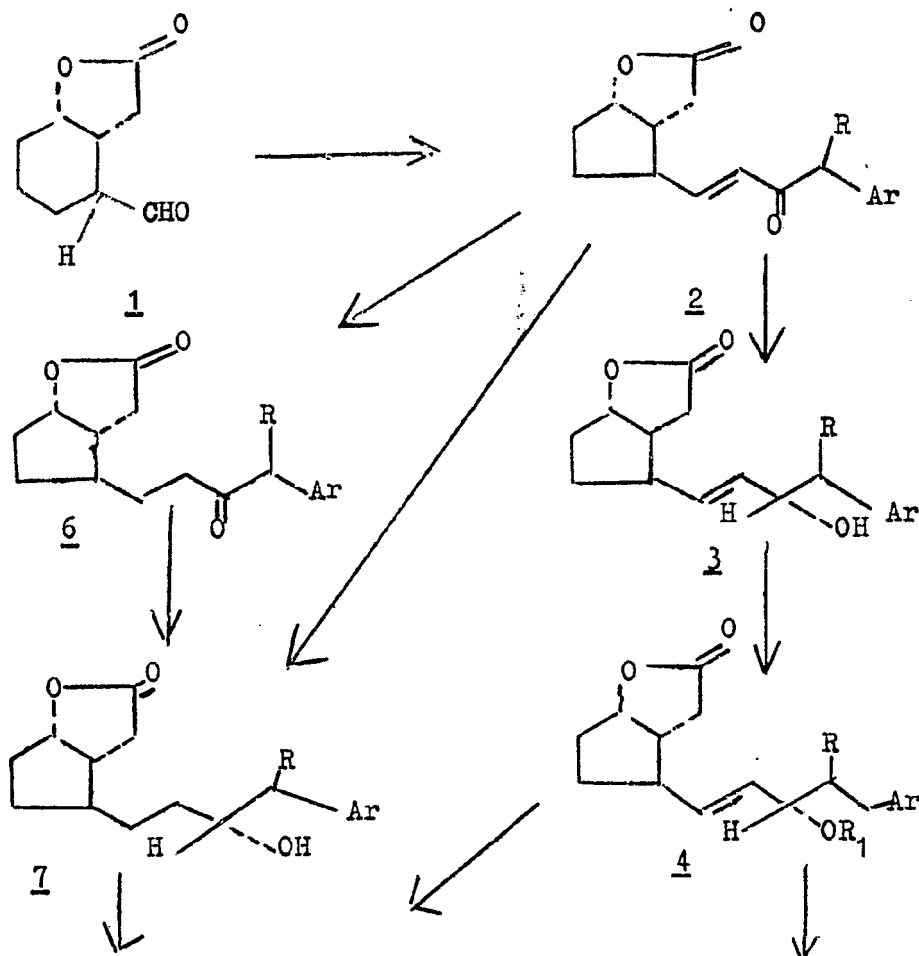
(1 → 2) es una condensación entre el aldehído 1 conocido (Corey y Ravindranathan Tetrahedron Lett., 1971, 4753 con un fosfonato de 3-ceto apropiado para producir enona 2. El fosfonato de ceto usualmente se produce mediante condensación del éster de ácido carboxílico apropiado con un fosfonato de dialquilmétilo. Típicamente el éster de metilo deseado se condensa con fosfonato de dimetilmétilo.

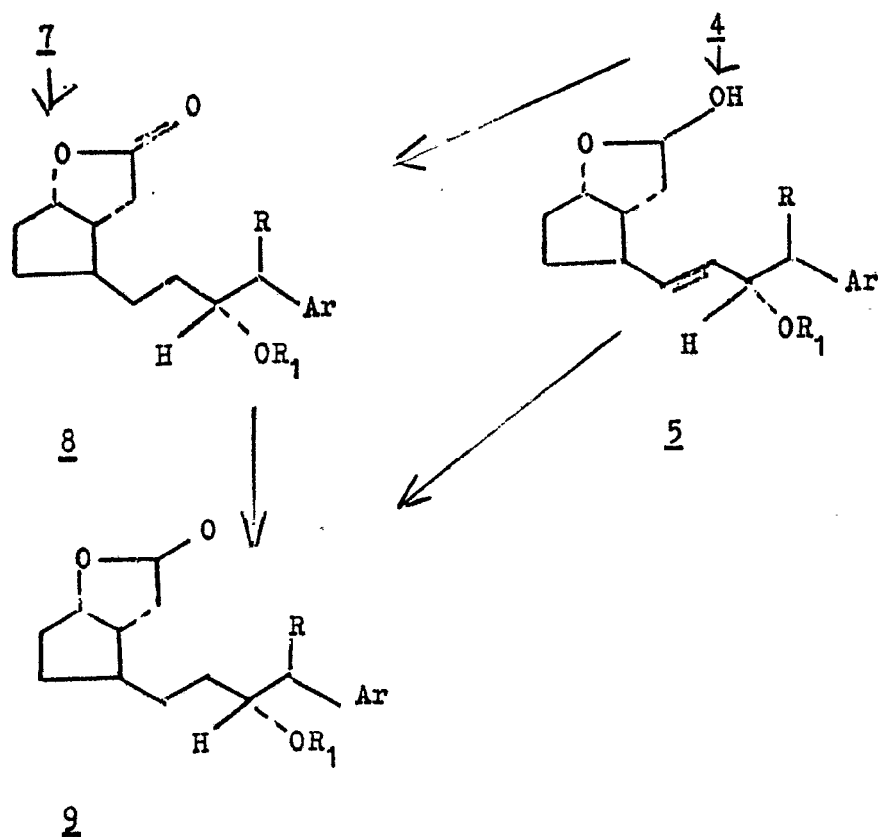
La enona 2 luego se reduce en enol 3 con borohidru- ro de zinc o un borohidru- ro de alquilo impedido tal como tri- etilborohidru- ro de litio. Esta reducción produce una mezcla de epímeros, ambos de los cuales pueden usarse como substratos para reacciones adicionales. El 3 se usa para producir análogos de prostaglandina que tienen un alfa-hidroxilo en C₁₅. El epí- mero de 3 se usa para producir análogos de prostaglandina que tienen un beta-hidroxilo de C₁₅. Además la mezcla de epímeros de C₁₅ puede usarse para producir análogos de 15-ceto-prosta- glandina. Los epímeros producidos en la reducción de hidru- ro, pueden separarse mediante cromatografía de capa delgada de pre- paración de columna o cromatografía de líquido a alta presión de preparación. En la reacción de reducción, los ésteres tales como tetrahydrofurano ó 1,2-dimetoxietano, usualmente se em- plean como solventes.

La enona 2 puede reducirse catalíticamente con hi- drógeno en cetona 6, un material de partida apropiado para la preparación de análogos de tetrazol de 13,14-dihidroprostaglan-

dina de la presente invención. Esta reducción puede lograrse ya sea con un catalizador homogéneo tal como cloruro de tris-trifenilfosfinrodio, o con un sistema catalizador heterogéneo tal como platino, paladio o rodio. La etapa en donde se lleva a cabo la reducción no es crítica, tal y como se verá a continuación.

Gráfica A





La enona 2 puede también reducirse con unión de borohidruro para producir alcohol 7 en un solo paso o alternativamente, el enol 3 puede reducirse catalíticamente para producir el alcohol 7 usando las condiciones que se describen en lo que antecede.

(3 \longrightarrow 4) involucra la protección del grupo hidroxilo libre con un grupo protector lábil de ácido. Cualquier grupo lábil suficientemente ácido es satisfactorio, sin embargo, aquellos más usuales son tetrahidropiraniilo o dimetil-ter-butilsililo, que pueden incorporarse en la molécula median-

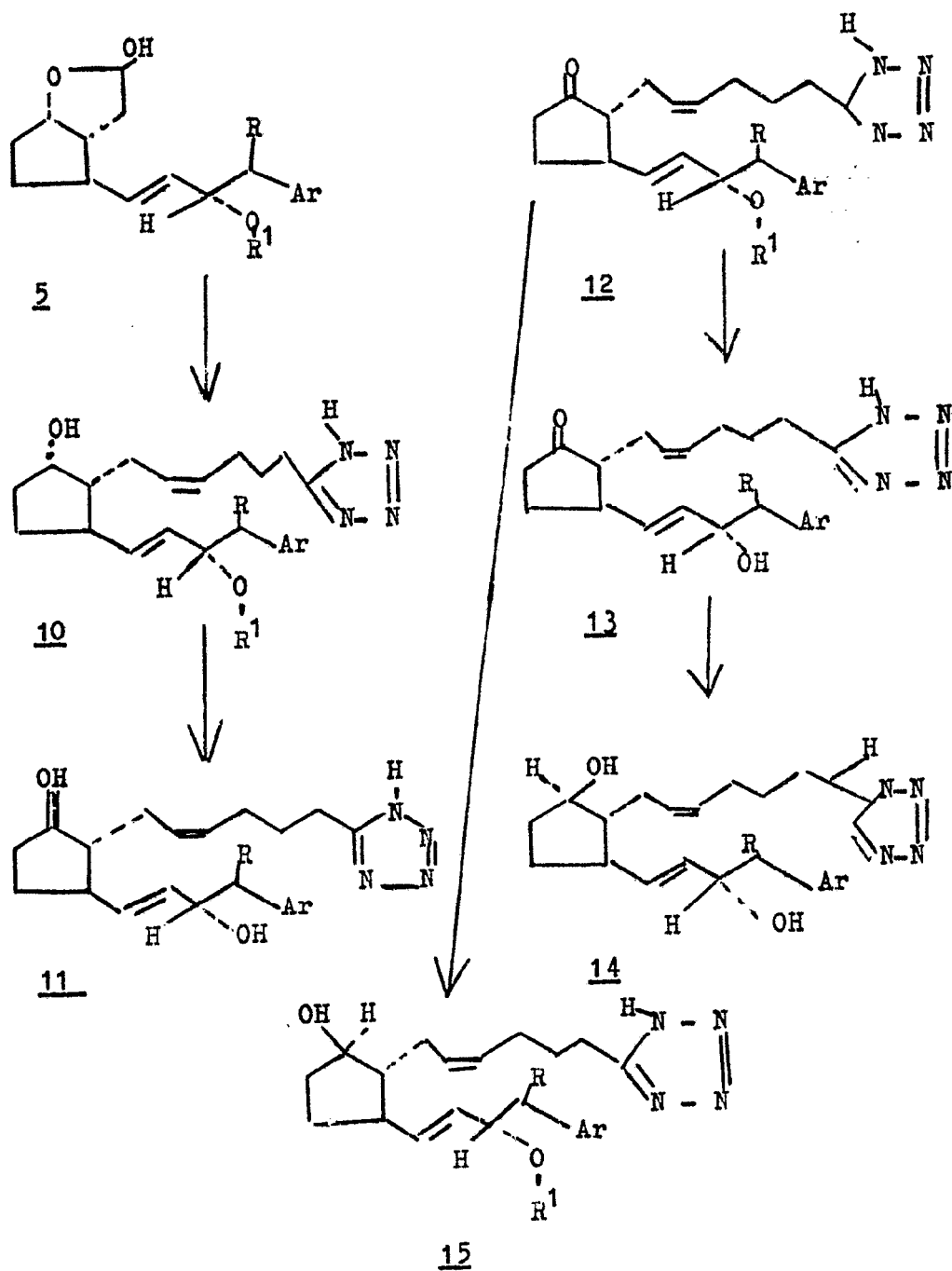
te tratamiento con dihidropirano y un catalizador de ácido, usualmente ácido p-toluensulfónico en un medio anhidro o cloruro de dimetil-ter-butilsililo o imidazol, respectivamente.

(4 \longrightarrow 5) es una reducción de la lactona 4 en el hemiacetal 5 usando un agente reductor apropiado tal como hidruro de aluminio de diisobutilo en un solvente inerte. Se prefieren temperaturas de reacción bajas y son usuales temperaturas de -60° a -70° C. Sin embargo, pueden emplearse temperaturas más elevadas, si no ocurre una reducción excesiva. El 5 luego se purifica si se desea mediante cromatografía de columna. Como se indica en la Gráfica A, los compuestos 4 y 5 pueden reducirse catalíticamente en 8 y 9 respectivamente, mediante el procedimiento señalado en lo que antecede.

La conversión de (6 \longrightarrow 9) sigue aquella ya señalada mediante la conversión de (2 \longrightarrow 5).

El resto de la síntesis de los análogos de prostaglandina de la serie dos de esta invención se señala en la Gráfica B. (5 \longrightarrow 10) es una condensación de Wittig, en donde el hemiacetal 5 se hace reaccionar con bromuro de 4-(tetrazol-5-il)butiltrifenilfosfonio (22) endimetilsulfóxido en presencia de meiuero de metilsulfinilo de sodio.

Gráfica B



10 se purifica luego como anteriormente. La conversión de 10 \longrightarrow 11 es una hidrólisis catalizada del grupo protector. Puede usarse cualquier ácido que no ocasione la destrucción de la molécula durante la remoción del grupo protector, sin embargo, esto se logra frecuentemente mediante el uso de ácido acético acuoso al 65 por ciento. Alternativamente, el grupo protector de dimetil-ter-butilsililo puede removerse mediante la acción de fluoruro de tetraalquilamonio en un solvente tal como tetrahidrofurano. El producto se purifica como anteriormente.

11 es un 11-desoxi-15-substituído-omega-pentano-prostaglandina de la serie F₂alfa. Los análogos de tetrazol de prostaglandina de la serie E₂ de esta invención (13) se preparan del intermedio 10 que puede oxidarse por cualquier reactivo capaz de oxidar el grupo hidroxilo que no ataque los enlaces dobles. Sin embargo, el reactivo de Jones usualmente es el preferido. El producto se purifica tal como en lo que antecede para producir el intermedio 12. El intermedio 12 puede convertirse en los análogos de prostaglandina de la serie E₂ (13) de esta invención, de la misma manera que se ha descrito para (10 \longrightarrow 11). Además, el intermedio 12 puede reducirse con borohidruro de sodio con una mezcla de intermedio 15 y su epímero de C₉ que son separables mediante cromatografía de capa delgada de preparación de columna o cromatografía de líquido de alta presión de preparación, que puede convertirse en los

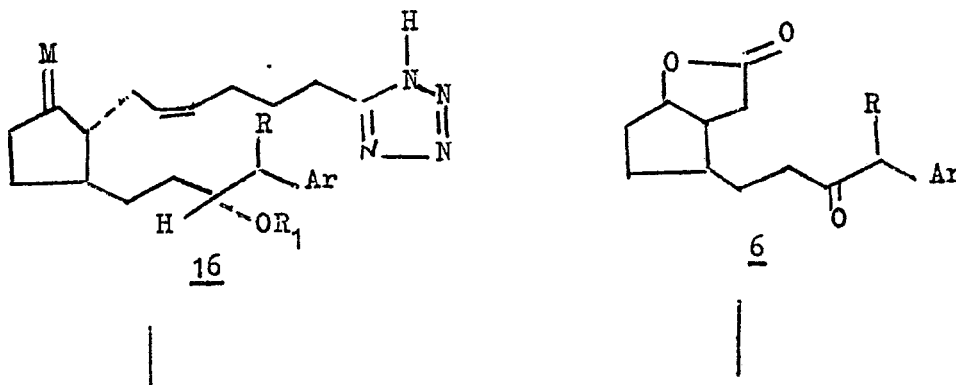
análogos de tetrazol de prostaglandina de la serie F₂alfa y F₂beta de esta invención mediante los métodos proporcionados para (10 — 11). Alternativamente, el compuesto 13 puede reducirse con borohidruro de sodio para proporcionar los análogos de tetrazol de prostaglandina F₂alfa y F₂beta de esta invención, directamente. Esta mezcla epimérica puede separarse tal y como se describe en lo que antecede para 15, para proporcionar PGF₂alfa y PGF₂beta pura.

Los distintos análogos de prostaglandina de tetrazol reducidos de esta invención, es decir, las prostaglandinas de la serie uno, cero y dos de 13, 14-dihidro se producen tal y como se ha mostrado en la Gráfica C. El intermedio 6 puede convertirse en 19 mediante los pasos ya señalados para la conversión de (2 —> 10). 19 puede luego convertirse en 20 mediante los pasos que se discuten en lo que antecede para la conversión de 10 —> 15. 20 puede reducirse catalíticamente para producir 18 (R₁ THP 6 (CH₃)₂Si C(CH₃)₃) que es el precursor de los análogos de tetrazol de prostaglandina de la serie de cero de esta invención mediante los pasos señalados anteriormente.

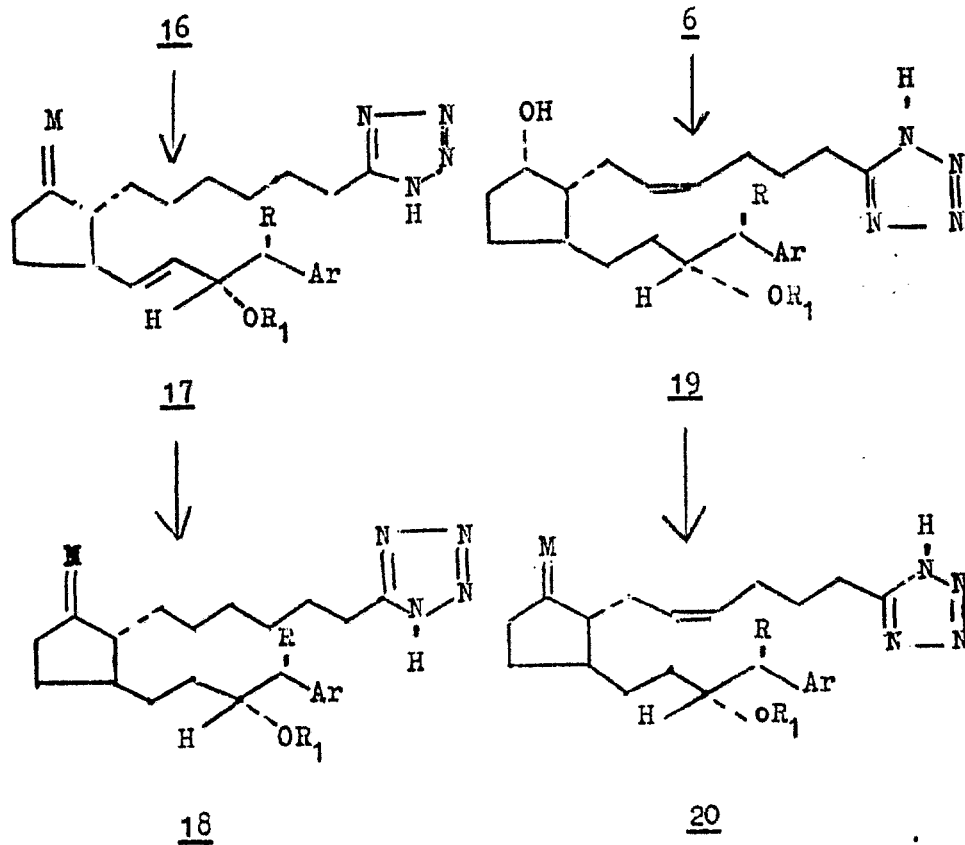
(16 —> 17) es una hidrogenación catalítica selectiva del enlace doble 5-6-cis a temperatura baja usando catalizadores tales como aquellos descritos en lo que antecede. Es especialmente preferido para esta reducción el uso de paladio sobre carbono como un catalizador y una temperatura de reacción

de -20°C . 17 (R_1 THP ó $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) no solamente es un precursor para los análogos de tetrazol de prostaglandina, de la serie "uno" de esta invención, sino que también para la serie "cero" puesto que 17 puede reducirse en 18 reduciendo los métodos descritos para (4 \rightarrow 8). De manera semejante, 16 puede reducirse en 18 mediante el mismo procedimiento. La remoción de los grupos protectores se lleva a cabo tal y como se ha descrito anteriormente, y 17, 18, 19 y 20 en donde R_1 THP ó $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ puede desprotegerse de esta manera para producir prostaglandinas de tetrazol de la serie "uno", "cero" y "dos de 13,14-dihidro" de esta invención. La producción de prostaglandinas de la serie E y F en donde la prostaglandina es de la serie "cero", "uno" ó "dos de 13,14-dihidro" de 16, 17, 18, 19 y 20 sigue aquella descrita anteriormente para la conversión de 10 \rightarrow 11, 12, 13, 14 y 15.

Gráfica C



Esquema C (continuación)



$R_1 = \text{H, THP } \delta \text{ (CH}_3)_2\text{Si C(CH}_3)_3$

$M = \text{O, } \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix} \quad \delta \quad \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$

Además, los análogos de tetrazol de 15-substituido-omega-pentanoorprostaglandina de las series E₁, F₁beta y F₁alfa puede obtenerse directamente del análogo de prostaglandina correspondiente de la "serie 2", protegiendo primero el hidroxilo introduciendo grupos de dimetil-isopropilsililo, reduciendo

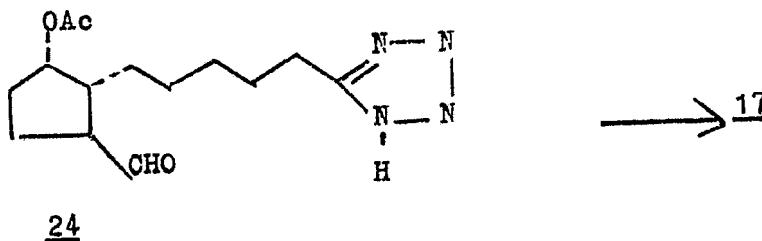
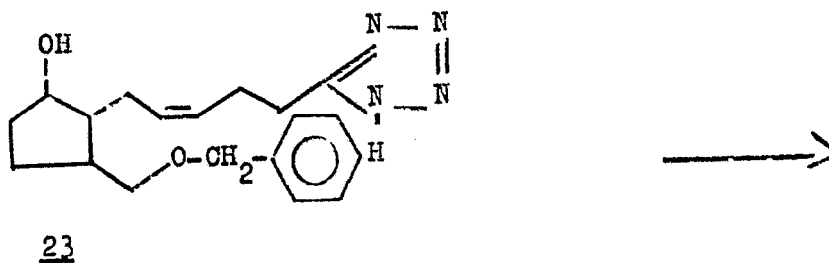
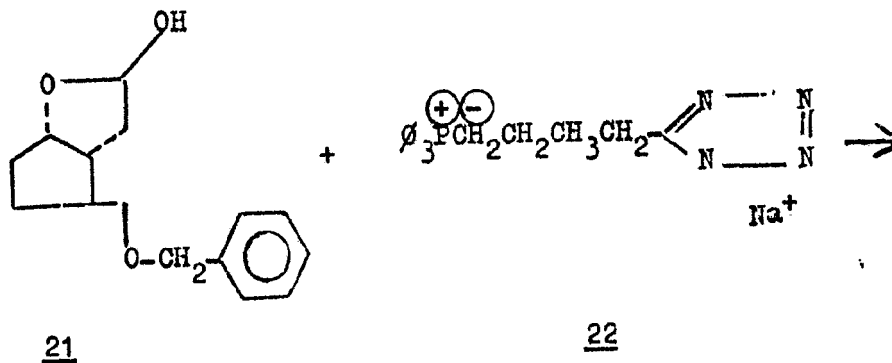
selectivamente el enlace doble cis y removiendo el grupo protector.

La reducción por lo general se logra tal y como se discute en lo que antecede para 16 \longrightarrow 17 y la remoción del grupo protector se logra poniendo en contacto el compuesto protegido reducido con 3:1 ácido acético:agua durante 10 minutos o hasta que se completa virtualmente la reacción.

Los análogos de 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15-substituido-omega-pentanorprostaglandina de la serie "uno" puede prepararse mediante la síntesis alternativa que se resume en la Gráfica D. Para el primer paso en la preparación de los análogos de prostaglandina anteriormente mencionados, el hemiacetal, 2-[5alfa-hidroxi-2beta-benciloximetilciclopent-1alfa-il]acetaldehído, el gamma-hemiacetal se ocasiona que reaccione con la sal de sodio de bromuro de 4-(tetrazol-5-il)butiltrifenilfosfonio (22) tal y como se describe en lo que antecede para 5 \longrightarrow 10. Este intermedio que contiene tetrazol puede convertirse mediante los procedimientos descritos detalladamente en los ejemplos anexos tal y como se resumen a continuación.

Como se muestra en la Gráfica D, el hemiacetal 21, se ocasiona que reaccione con el reactivo 22 para producir 23.

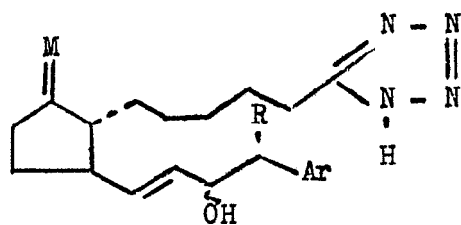
Gráfica D



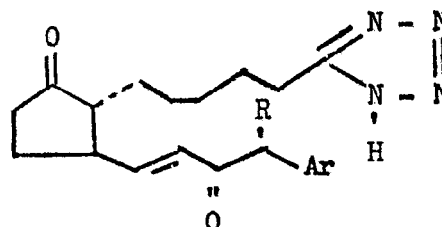
23 $\xrightarrow{\quad}$ 24 involucra la acilación de 23 con anhídrido acético y piridina para formar un intermedio de acetato. Pueden usarse otros grupos de bloqueo siempre y cuando el grupo sea estable a la hidrogenación e hidrólisis de ácido suave. Estos grupos incluyen alcanilo de 2 a 9 átomos de carbono, fenalcanilo hasta de 10 átomos de carbono, benzilo, toloilo, p-

fenilbenzofilo o alfa- & beta-naftoilo. El éster de benzilo protegido durante la reducci3n con hidr3geno y paladio sobre carbono en un solvente apropiado que contiene un catalizador de 3cido apropiado, etanol y 3cido ac3tico o acetato de etilo y 3cido clorh3drico que es especialmente preferido, proporciona una oxidaci3n del compuesto de hidroxilo del cual con el reactivo de Collins, rinde el aldehido 24.

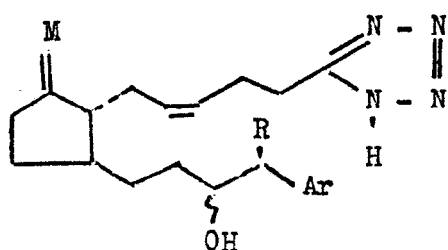
24 \longrightarrow 17 involucra el tratamiento de 24 con la sal de sodio del 3-cetofosfonato apropiado bajo condiciones que se describen para 1 \longrightarrow 2 para formar una reducci3n de enona de la cual con un borohidruro de alquilo impedido tal como dietilborohidruro de litio o borohidruro de zinc, forma un enol. El grupo hidroxilo luego se protege mediante tratamiento con dihidropirano para formar un 3ter de tetrahidropirano. Puede emplearse otros grupos protectores, siempre y cuando sean necesarios para la hidr3lisis b3sica suave y pueden removerse f3cilmente mediante hidr3lisis de 3cido suave. Estos grupos incluyen tetrahidrofurilo, o dimetil-t-butilsililo. Este compuesto protegido luego se pone en contacto con hidr3xido de sodio acuoso para rendir 17. La conversi3n de 17 en la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15-substituido-omega-pentano-3-prostaglandinas de la serie "uno" de esta invenci3n, sigue el procedimiento sealado en lo que antecede.



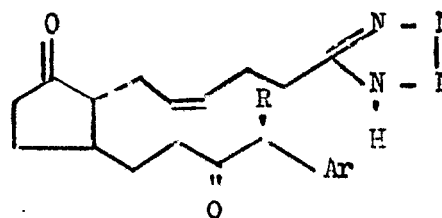
25



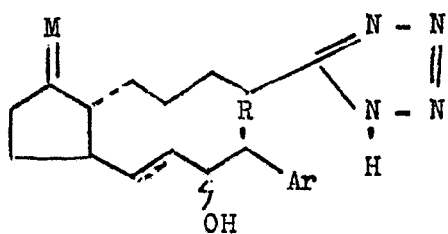
26



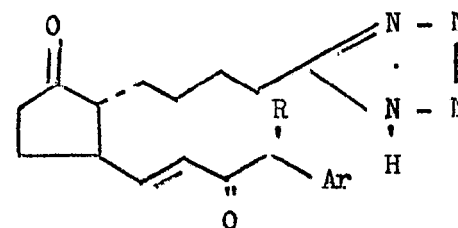
27



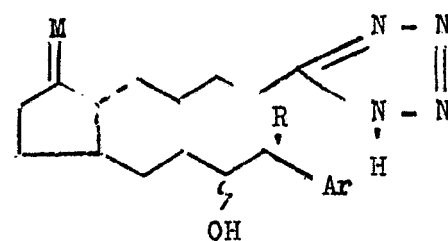
28



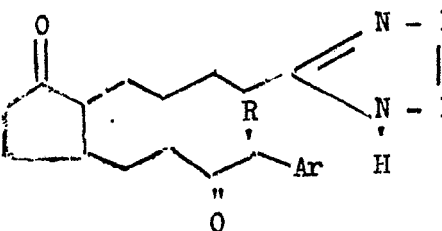
29



30

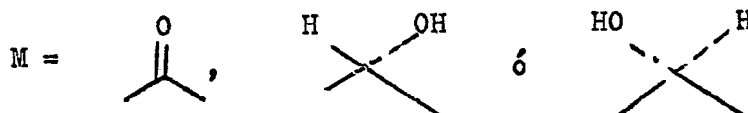


31



32

Gráfica E (continuación)

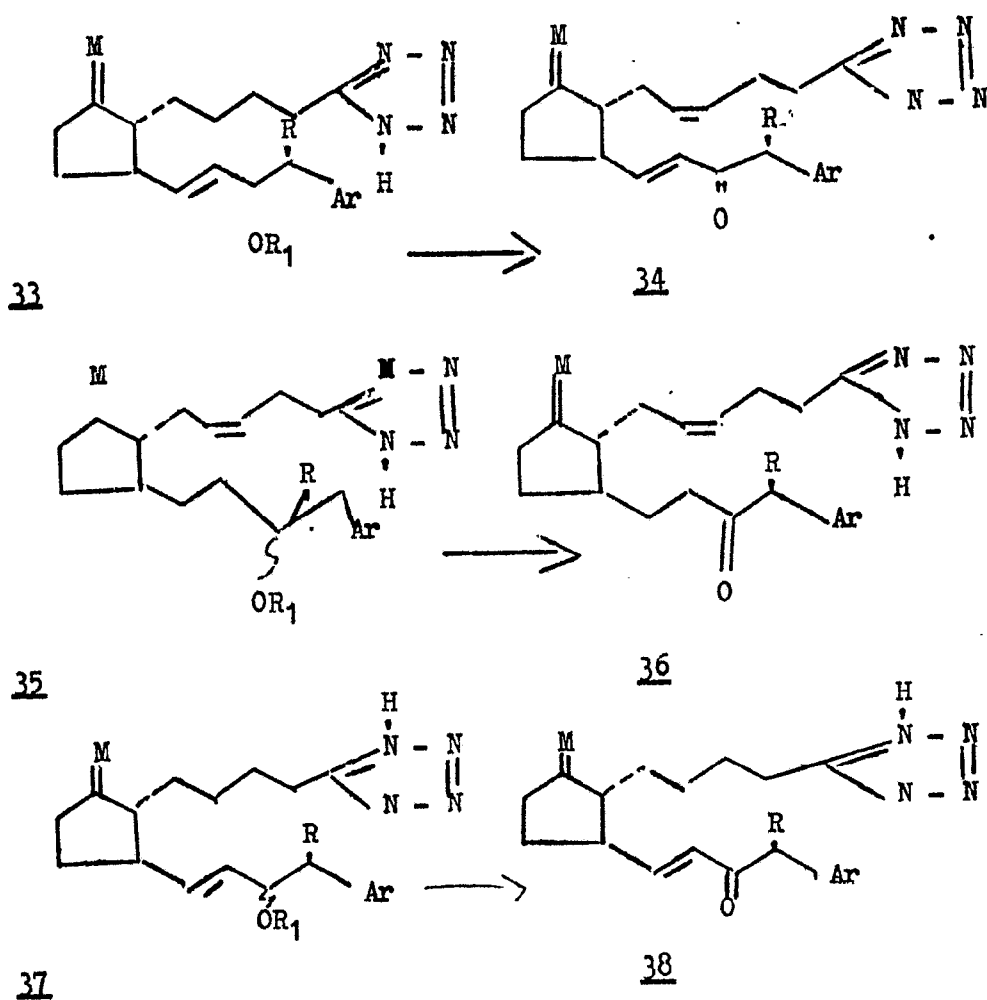


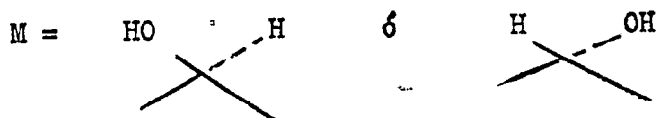
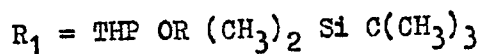
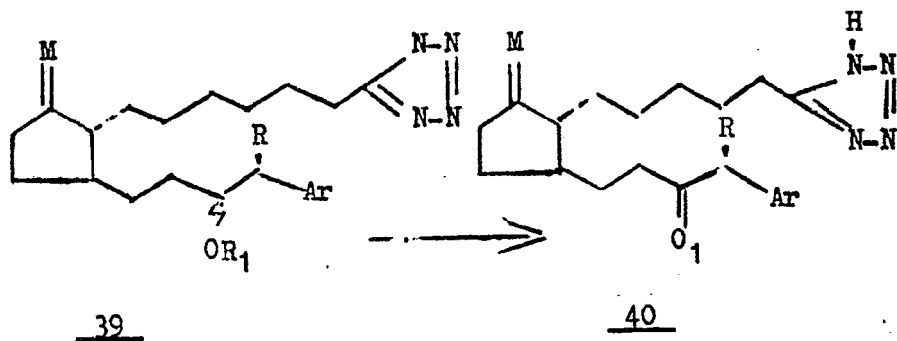
Las 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15-ceto-15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas E de esta invención pueden prepararse tal y como se resume en la Gráfica E. 25 \longrightarrow 26 involucra la oxidación de los residuos de alcohol de 25. Cualquier reactivo capaz de oxidar los grupos hidroxilo no atacando los enlaces dobles, se puede usar, sin embargo, se prefiere usualmente el reactivo de Jones. Los análogos de 15-ceto-prostaglandina E de esta invención de la serie dos de 13,14-dihidro, uno y cero, pueden prepararse de los compuestos 27, 29, y 31 tal y como se describe para 25 \longrightarrow 26 anterior.

En Gráfica F resume la preparación de la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15-ceto-15-substituida-omega-pentanorprostaglandina F_{beta} y los análogos de F_{beta} de esta invención. 33 \longrightarrow 34 involucra la acilación de 33 con anhídrido acético y piridina para formar un intermedio de acetato. Pueden usarse otros grupos de bloqueo, con la condición de que el grupo sea estable a la hidrólisis de ácido suave. Dichos grupos incluyen alcanofilo de 2 a 9 átomos de carbono, fenilalcanofilo hasta de 10 átomos de carbono, benzofilo, tofilo, p-

fenilbenzoilo o alfa- o beta-naftoilo. El grupo protector en C₁₅ luego se remueve tal y como se describe en lo que antecede para proporcionar un segundo intermedio. El siguiente paso involucra la oxidación del residuo del alcohol de C₁₅ para proporcionar un tercer intermedio. Cualquier reactivo capaz de oxidar los grupos hidroxilo que no ataque los enlaces dobles, puede usarse, sin embargo, se prefiere usualmente el reactivo de Jones. El último paso en esta secuencia involucra la transesterificación del grupo protector en C₉.

Gráfica F





Esta se lleva a cabo por lo general mediante el tratamiento de carbonato de potasio anhidro en un solvente alcohólico tal como metanol, que proporciona los análogos 15-ceto $F_{2\alpha}$ ó $F_{2\beta}$ de esta invención. Los análogos de 15-ceto-prostaglandina F_{α} ó F_{β} de la presente invención de la serie dos de 13,14-dihidro, uno- y cero- se pueden preparar de los compuestos 35, 37 y 39 tal y como se describe para 33 —> 34. Debe observarse que la estereoquímica del grupo hidroxilo en C_{15} no es importante para la preparación de todos los compuestos de 15-ceto de la presente invención; 15be-

ta, 15alfa, o una mezcla epimérica proporcionará el mismo análogo de 15-ceto.

En los procedimientos anteriormente citados, en donde se desea purificación mediante cromatografía de columna, los soportes cromatográficos apropiados incluyen alúmina neutral y gel de sílice y gel de sílice de malla 60-200 es el que se prefiere por lo general. La cromatografía se lleva a cabo apropiadamente en solventes inertes a la reacción tal como éter, acetato de etilo, benceno, cloroformo, cloruro de metileno, clorohexano y n-hexano, como se ilustra además en los ejemplos anexos. Cuando se desea purificación mediante cromatografía de líquido de alta presión, los soportes apropiados incluyen 'Corasil', 'Porasil', y 'Lichrosorb' con solventes inertes tales como éter, cloroformo, cloruro de metileno, ciclohexano y n-hexano.

Las sales de magnesio de la presente invención se preparan del análogo de prostaglandina desde donde se derivaron de la siguiente manera: El tetrazol de prostaglandina se disuelve en un solvente inerte a la reacción y se pone en contacto con metóxido de magnesio en metanol, a una temperatura de reacción de -78° C., hasta que se completa la reacción (típicamente 5 minutos) y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y los componentes volátiles de la mezcla se remueven al vacío. La trituration del sólido resultante con éter, proporciona la sal de magnesio deseada como un só-

lido blanco.

Estos compuestos son especialmente deseables, no solamente debido a su actividad terapéutica sino también debido a su cristalinidad elevada que permite una fácil purificación y facilidad para formularse en medicamentos.

Se verá que las fórmulas anteriores ilustran compuestos ópticamente activos. Aún cuando solamente un antípodo óptico se ilustra, se pretende que ambos antípodos ópticos (es decir ent y nat) queden abarcados mediante las fórmulas anteriores en la presente y en las cláusulas anexas. Será evidente, además que los racematos correspondientes exhibirán actividad biológica valiosa y también se pretende que estos racematos queden también abarcados mediante las fórmulas anteriores en la presente y las cláusulas anexas. Las mezclas racémicas se preparan fácilmente, mediante los métodos empleados en la presente, para sintetizar las especies ópticamente activas, mediante la sola substitución de los precursores orgánicos correspondientes, en vez de los materiales de partida ópticamente activos (es decir t y rat). Además, en las fórmulas anteriores en donde R es metilo se crea un centro quiral adicional. Se pretende que tanto R como S (+ y -) así como las formas racémicas en su centro, queden abarcadas mediante las fórmulas anteriormente citadas en la presente y en las cláusulas anexas.

En numerosas pruebas in vivo e in vitro, se ha demos-

trado que los nuevos análogos de prostaglandina poseen actividades fisiológicas de mayor selectividad, potencia y duración de acción que aquellas exhibidas por las prostaglandinas naturales (véase lo anterior). Estas pruebas incluyen, entre otras, una prueba para el efecto en el músculo liso aislado del útero del conejillo de indias, la inhibición del bronquiospasmo inducido por histamina en el conejillo de indias, el efecto en la presión sanguínea del perro, la inhibición de la ulceración inducida por esfuerzo en la rata, el efecto de diarrea en el ratón, y la inhibición de la secreción de ácido gástrico estimulada en la rata y en los perros.

La respuesta fisiológica observada en estas pruebas, son útiles para determinar la utilidad de la sustancia de prueba para el tratamiento de las distintas condiciones naturales y patológicas. Estas utilidades determinadas, incluyen: actividad vasodilatadora, actividad antihipertensiva, actividad broncodilatadora, actividad de antifertilidad y actividad antiulcerante.

Las 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15-sustituídas-omega-pentanorprostaglandinas novedosas de esta invención así como sus sales de magnesio poseen perfiles altamente selectivos de actividad en comparación con las prostaglandinas naturales correspondientes y, en muchos casos exhiben una duración de acción más prolongada. Los análogos de prostaglandina novedosos de esta invención poseen actividad vasodilatadora útil. Un ejemplo principal de la importancia terapéutica de estos

análogos de prostaglandina es la eficiencia de la 2-descarboxi-1-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-16-fenil-omega-tetranorprostaglandina E₀ y 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15(+)-1-fenilet-il)omega-pentanorprostaglandina E₂ que exhibe actividad hipotensiva de potencia y duración grandemente mejorada en comparación con la PGE₂ misma. Al mismo tiempo, la actividad estimulante de músculo liso se disminuye marcadamente en comparación con la PGE₂. De manera semejante, otros análogos de E y F_{beta} de esta invención exhiben actividad hipotensiva deseable.

Además, la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-16-fenil-omega-tetranorprostaglandina E₂ y la 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-16-(5-fenil-alfa-tienil)omega-tetranorprostaglandina E₂ exhiben actividad broncodilatadora considerable con actividad de músculo liso no vascular reducida. De manera semejante, otros análogos de 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15-substituída-omega-pentanorprostaglandina E₁ y E₂ de la presente invención tienen actividad broncodilatadora deseable.

Otro ejemplo notable de la importancia terapéutica de estos análogos de prostaglandina es la actividad potente selectiva antiulcerante y antisecretoria exhibida por 2-descarboxi-2-tetrazol-5-il)-11-desoxi-16-(beta-naftil)-omega-tetranor PGE₂ y 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-15-ceto-16-(m-tolil)-omega-tetranor-PGE₂. De manera semejante, otros análogos de PGE y 15-ceto de esta invención poseen estos efectos gastro-

intestinales deseables.

Los ésteres de los análogos de prostaglandina de esta invención que se acilan con C₉ y/o C₁₅ se preparan rápidamente del original correspondiente, mediante acilación que usualmente se lleva a cabo usando anhídrido de ácido carboxílico o cloruro de ácido carboxílico como los agentes de acilación. Estos grupos de acilo son alcanofilo inferior, benzofilo y benzofilo sustituido, en donde el sustituyente es halo, trifluometilo, alcoxi inferior o fenilo o formilo. Dichos ésteres poseen la actividad del análogo de la prostaglandina del cual se derivan.

Los análogos de prostaglandina que tienen un beta-hidroxilo en C₁₅ y que poseen un grupo inferior de C₁₅ tienen una acción que es semejante a los epímeros. En algunos casos, sin embargo, la selectividad que exhiben estos compuestos, tales como la actividad antiulcerante del análogo de PGE₂ de 15-epi-16-m-tolilo, excede aquella de los compuestos epiméricos. Las sales farmacológicamente aceptables útiles para los objetos descritos en lo que antecede, son aquellas con cationes de metal farmacológicamente aceptables, amonio, cationes de amina, o cationes de amonio cuaternario.

Los cationes de metal especialmente preferidos son aquellos derivados de los metales alcalinos, v.gr., litio, sodio y potasio y de los metales alcalinotérreos, v.gr., magnesio y calcio, aún cuando quedan dentro del alcance de esta invención formas de cationes de otros metales, v.gr., aluminio,

zinc y hierro.

Los cationes de amina farmacológicamente aceptables, son aquellos derivados de las aminas primarias, secundarias, y terciarias. Los ejemplos de aminas apropiadas son metilamina, dimetilamina, trietilamina, etilamina, dibutilamina, trisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, dicitclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, alfa-feniletilamina, beta-feniletilamina, etilendiamina, dietilentriamina, y las aminas alifáticas, cicloalifáticas y aralifáticas semejantes, que contienen hasta y que incluyen aproximadamente 18 átomos de carbono, así como las aminas heterocíclicas, v.gr., piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina y los derivados de alquilo inferior de las mismas, v.gr., 1-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, 2-metilpiperidina y semejantes, así como las aminas que contienen grupos hidrofílicos o de solubilización en agua, v.gr., mono-, di- y trietanolamina, etildietanolamina, N-butiletanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, tris(hidroximetil)aminometano, N-feniletanolamina, N-(p-ter-amilfenil)dietanolamina, galactamina, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina, fenilefrina, epinefrina, procaína y semejantes.

Los ejemplos de los cationes de amonio cuaternario farmacológicamente aceptables apropiados son tetrametilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio, feniltrietilamino y seme-

jantes.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden usarse en una variedad de preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y pueden administrarse de la misma manera que las prostaglandinas naturales, mediante una variedad de vías, tales como intravenosa, oral y tópica, incluyendo aerosol, intravaginal e intranasal entre otras.

Para producir la broncodilatación o para aumentar la potencia nasal, una forma de dosificación apropiada sería una solución etanólica acuosa de 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-16-Ar-substituida-omega-tetran PGE_1 ó PGE_2 que se emplea como un aerosol usando hidrocarburos clorados como el impelente en una cantidad de aproximadamente 3 a 500 microgramos por dosis.

Los análogos de 15-Ar substituido-omega-tetranorprostaglandina de la serie E α y 13,14-dihidro-E α ó F β de la presente invención son agentes hipotensivos útiles. Para el tratamiento de hipertensión estas drogas podrían administrarse apropiadamente como una inyección intravenosa a dosis de aproximadamente 0.5 a 10 microgramos por kilogramo o de preferencia en la forma de cápsulas o pastillas a dosis de 0.005 a 0.5 miligramos por kilogramo por día.

Los análogos de 15-ceto-16-Ar substituida-omega-tetranorpostaglandina o los análogos de 15-epi-16-Ar-substituida-

omega-tetranor-prostaglandina E de la presente invención son agentes antiulcerantes útiles. Para el tratamiento de las úlceras pépticas, estas drogas pueden administrarse en la forma de cápsulas o pastillas a dosis de 0.005 a 0.5 miligramos por kilogramo por día.

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

Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de las cláusulas anexas. En estos ejemplos se apreciará que todas las temperaturas se expresan en grados centígrados y todas las temperaturas de fusión y de ebullición no se han corregido.

Ejemplo I

2-Oxo-3-fenilpropilfosfonato de dimetilo

Una solución de 6.2 gramos (50 milimoles) de dimetilmetilfosfonato (Aldrich) en 125 mililitros de tetrahidrofurano seco se enfrió a temperatura de -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada, se añadieron 21 mililitros de n-butil-litio de 2.37 M en una solución de hexano (alfa Inorganicos, Inc.) por gotas a través de un período de 18 minutos, a un régimen tal que la temperatura de reacción nunca se elevó a más de -65° . Después de 5 minutos adicionales de agitación a temperatura de -78° , se añadieron por gotas 7.5 gramos (50.0 milimoles) de metilo a un régimen tal que mantuvo la temperatura de reacción a menos de -70° (20 minutos). Después de 3.5 horas a temperatura de -78° , la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se neutralizó con 6 mililitros de ácido acético y se evaporó mediante evaporación giratoria, hasta formar un gel blanco. El material gelatinoso se absorbió en 75 mililitros de agua, la fase acuosa se extrajo con porciones de 100 mililitros de cloroformo (3 veces), los extractos orgánicos combinados se retrolavaron (50 centímetros cúbicos de H_2O), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron (aspirador de agua) hasta formar un residuo crudo y se destilaron, de temperatura de ebullición de 134° a 135° (≤ 0.1 milímetro) para proporcionar 3.5 gramos (29 por ciento) de 2-oxo-3-fenil-propilfosfonato de dimetilo.

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) mostró un doblete centrado a 3.7 δ ($J = 11.5$ cps, 6H), para $(\text{CH}_3\text{O})-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-$, un triplete centrado a 3.37 δ (2H), para $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, un singulete a 3.28 δ (3H), para $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, un doblete centrado en 3.14 δ ($J=23$ cps, 2H)- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-$, un singulete a 3.9 δ (2H), para $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ y un singulete amplio a 7.2 δ (6H) para C_6H_5 .

Ejemplo II

Gamma-lactona del ácido 2- \int 5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1alfa-il \int acético (2a):

Método A:

El 2-oxo-3-fenilpropilfosfonato de dimetilo (6.93 gramos, 28.6 milimoles) en 420 mililitros de THF anhidro, se trató con 1.21 gramos (28.6 milimoles) de hidruro de sodio al 57 por ciento en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente. Después de 60 minutos de agitación, la gamma-lactona del ácido 2- \int 5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopent-1alfa-il \int acético conocido (1) en 50 mililitros de THF anhidro se añadió. Después de 95 minutos, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 4.2 mililitros de ácido acético glacial, se filtró, se evaporó y se combinó con 250 mililitros de acetato de etilo que se lavó sucesivamente con 100 mililitros de una solución sa-

turada con bicarbonato de sodio (2 veces), 150 mililitros de agua (una vez), 150 mililitros de salmuera saturada (una vez), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para rendir 2.51 gramos de gamma-lactora del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1-alfa-il/ácético, como un sólido después de cromatografía de columna (Gel de sílice, Baker, malla 60-200), de temperatura de ebullición de 52° a 56°, $\sqrt{\text{alfa}}_D^{25} = +35.0^\circ$ ($c=0.8$, CHCl_3).

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un doblete de dobletes centrado de 6.80 δ (1H, $J=7$, 16 cps) y un doblete centrado en 6.27 δ (1H, $J=16$ cps) para los protones olefinicos, un singulete amplio a 7.26 δ (5H) para C_6H_5 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$, un singulete a 3.82 δ (2H) para C_6H_5 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$, y multipletes a 4.78 y 5.18 δ (1H) y 1.2-2.8 δ (8H) para el resto de los protones.

Método B:

A una solución de 6.93 gramos (28.6 milimoles) de 2-oxo-3-fenilpropilfosfonato de dimetilo en 200 mililitros de 1,2-dimetoxietano, enfriado a temperatura de 0°, se añaden 28 mililitros de una solución de 1.0M de n-butillitio en hexano.

La solución se deja agitar durante 5 minutos y luego se añaden 3.85 gramos (25 milimoles) del aldehído 1. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas, y luego se enfría rápidamente mediante la adición de ácido acético glacial. La reacción enfriada rápidamente se concentra y luego se diluye con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera saturada, se seca (MgSO₄ anhidro), y se concentra. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna proporciona la gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (2a) deseada.

Ejemplo III

Gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (3a) y gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético (epi 3a):

A una solución de 2.5 gramos (9.25 milimoles) de gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético, (2) en 30 mililitros de THF seco en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura de -78° se añadieron por gotas 9.25 mililitros de una solución de trietilborohidruro de litio de 1.0M. Después de agitarse a

temperatura de -78° durante 30 minutos, se añadieron 20 mililitros de ácido acético/agua (40:60). Después de que la reacción llegó a temperatura ambiente, se añadieron 40 mililitros de agua y la reacción se extrajo con cloruro de metileno (3 veces 50 mililitros), se lavó con salmuera (2 veces 5 mililitros), se secó (Na_2SO_4) y se concentró (aspirador de agua). El aire resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Reactivo "Analizado" de Baker malla 60-200) usando ciclohexano y éter como los eluyentes. Después de la elución de las impurezas menos polares se obtuvieron una fracción que contenía 365 miligramos de gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/ácético, (3a), una fracción de 578 miligramos de 3a y epi 3a mezclados y finalmente una fracción (489 miligramos) de gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta(3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-il) ciclopent-1alfa-il/ácético, epi 3a.

La 3a tenía $[\alpha]_D^{25} = + 6.623^{\circ}$ ($C=1.0$, CHCl_3) y epi 3 tenía $[\alpha]_D^{25} = + 24.305^{\circ}$ ($C=1.69$, CHCl_3).

El producto de este ejemplo (epi 3a) puede también convertirse en la 15-epi- ó 15-ceto-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-16-fenil-11-desoxi-omega-tetranorprostaglandina E, F_{alfa} y F_{beta} de la serie dos-, uno-, cero- y dos de 13,14-dihidro mediante los procedimientos de los Ejemplos IV a XII, XXVI, XXIX a XXXII, y XXXVIII.

Los productos de este Ejemplo (3a y epi 3a) pueden convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XXVI en 7a y epi 7a, los intermedios apropiados para la preparación de las 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il) 13,14-dihidro-16-fenil-11-desoxi-omega-tetranorprostaglandina E₂ F₂alfa y F₂beta de esta invención.

Ejemplo IV

gamma-lactona del ácido 2-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético, (4a):

A una solución de 805 miligramos (2.96 milimoles) de gamma-lactona del ácido 2-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético (3a) en 20 mililitros de cloruro de metileno anhidro y 0.735 mililitros de 2,3-dihidropiran a temperatura de 0° en una atmósfera de nitrógeno seco se añadieron 35.3 miligramos del monohidrato del ácido p-toluensulfónico. Después de agitarse durante 3 minutos la mezcla de reacción se combó con 150 mililitros de éter, la solución de éter se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 veces 100 mililitros) y luego con salmuera saturada (1 vez 100 mililitros), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para rendir 1.2 gramos (>100 por ciento) de la gamma-lactona del ácido 2-

25alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il7-acético cruda (4a).

El espectro infrarrojo (CHCl_3) tenía una adsorción media a 975 centímetros⁻¹ para enlace doble-trans- y una adsorción intensa a 1770 centímetros⁻¹ del carbonilo de lactona.

Ejemplo V

gamma-lactona del ácido 2-25alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-dimetil-ter-butilsililoxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il7-acético (4a):

Una solución de 548 miligramos (2.0 milimoles) de la gamma-lactona del ácido 2-25alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il7 (3a), 375 miligramos (2.5 milimoles) de cloruro de dimetil-ter-butilsililo y 340 miligramos (5.0 milimoles) de imidazol en 1.0 mililitros de dimetilformamida se calienta a temperatura de 35° durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluye con agua y la capa acuosa se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se seca (MgSO_4 anhidro) y se concentra para proporcionar la gamma-lactona del ácido 2-25alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-dimetil-ter-butilsililoxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il7 acético deseado, (4a).

El producto de este Ejemplo (4a) puede convertirse mediante los procedimientos del Ejemplo XXVI en 7a, un intermedio apropiado para la preparación de las 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro-16-fenil-11-desoxi-omega-tetra-norprostaglandina E₂, F₂alfa y F₂beta de esta invención.

Ejemplo VI

Gamma-hemiacetal de 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/acetaldérido (5a):

Una solución de 1.1 gramos (2.96 milimoles) de gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta- $\sqrt{3}$ alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético, (4a) en 15 mililitros de tolueno seco se enfrió a temperatura de -78 ° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se añadieron 4.05 mililitros de hidruro de diisobutil-aluminio al 20 por ciento en n-hexano (Alfa Inorgánicas) por gotas a un régimen tal de manera que la temperatura interna nunca se elevó a más de -65° (15 minutos). Después de 30 minutos adicionales de agitación a temperatura de -78°, se añadió metanol anhidro hasta que cesó la evolución de gas y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con 150 mililitros de éter, se lavó con

una solución de tartrato de potasio de sodio al 50 por ciento (2 veces 50 mililitros), salmuera (una vez 75 mililitros) se secó ((Na₂SO₄) y se concentró para rendir 883 miligramos de gamma-hemiacetal de 2-5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)cicopent-1-il⁷acetaldehído, (5a) después de la cromatografía de columna.

El producto de este Ejemplo (5a) puede convertirse mediante el procedimiento del Ejemplo XXVI a 9a, un intermedio apropiado para la preparación de 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-13,14-dihidro-16-fenil-11-desoxi-omega-tetranorprostaglandinas E₂, F₂alfa y F₂beta de esta invención.

Ejemplo VII

5alfa-hidroxi-2beta-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il⁷-1alfa-6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il⁷cicopentano (10a):

A una solución de 4.6 gramos (9.8 milimoles) de bromuro de 4-(tetrazol-5-il)-n-butil⁷trifenilfosfonio en una atmósfera de nitrógeno seco en 20 mililitros de dimetilsulfóxido seco se añadieron 9.8 mililitros (19.6 milimoles) de una solución 2M de metiuro de metilsulfinilo de sodio en dimetilsulfóxido. A esta solución de iluro rojo se añadió por gotas a una solución de 883 miligramos (2.46 milimoles) de gamma-hemiacetal

de 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acetaldehído, (5a) en 10 mililitros de dimetilsulfóxido seco a través de un período de 20 minutos. Después de 1 hora adicional de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vació en agua de hielo, acetato de etilo (150 mililitros) y 20 mililitros de HCl de concentración 1.0N. La solución acídica se extrajo además con acetato de etilo (2 veces 75 mililitros) y los extractos orgánicos se combinaron se lavaron dos veces con agua (100 mililitros) salmuera (1 vez 100 mililitros), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta formar un residuo sólido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Reactivo "Analizado" de Baker de malla 60-200) usando cloroformo y acetato de etilo como los eluyentes. Después de la remoción de las impurezas de R_f elevado, se recogieron 576 miligramos de 5alfa-hidroxi-2beta- $\sqrt{3}$ alfa-(tetrahidropiraniloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ ciclopentano (10a).

El producto de este Ejemplo (10a) puede hidrolizarse tal y como se describe en el Ejemplo IX para proporcionar el 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-16-fenil-omega-tetranor $PGF_{2\alpha}$ (11a).

Este producto (11a) puede hidrogenarse tal y como se describe en los Ejemplos XI y XII para proporcionar los

análogos de $\text{PGF}_{1\alpha}$ y $\text{PGF}_{0\alpha}$ correspondientes.

EJEMPLO VIII

2alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- $\sqrt{7}$ -3beta- $\sqrt{3}$ alfa-(tetra-
hidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona
(12a):

A una solución enfriada a temperatura de -10° bajo una atmosfera de nitrógeno de 576 miligramos (1.24 milimoles) (10a) en 20 mililitros de acetona de calidad reactiva se añadieron por gotas 0.56 mililitros (1.48 milimoles) de reactivo de Jones. Después de 15 minutos a temperatura de -10° , se añadieron 0.4 mililitros de 2-propanol y la mezcla de reacción se continuo agitando durante 5 minutos adicionales a través de cuyo período de tiempo se combinó con 150 mililitros de acetato de etilo, se lavó con agua (2 veces 50 mililitros), se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar 566 miligramos de la 2alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- $\sqrt{7}$ -3beta- $\sqrt{3}$ alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il- $\sqrt{7}$ -ciclopentanona (12a) que se usó sin purificación.

La reducción del producto de este Ejemplo (12a) mediante el procedimiento del Ejemplo X seguido por hidrólisis tal y como se describe en el Ejemplo IX, proporciona el 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-16-fenil-omega-tetranor

PGF₂alfa y PGF₂beta.

EJEMPLO IX

2alfa-5-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il-3beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopentanona (13a):

Una solución de 566 miligramos (12a) en 5.6 mililitros de una mezcla de 65:35 de ácido acético glacial: agua se agitó a una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 25° durante 18 horas y luego se concentró mediante evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Baker malla 60-200) usando cloroformo y acetato de etilo como los eluyentes. Después de la elución de las impurezas menos polares, se recogió el 13a aceitoso que pesaba 89 miligramos. El espectro infrarrojo (CHCl₃) exhibió una adsorción intensa a 1730 centímetros⁻¹ para el carbonilo de ciclopentanona y una adsorción mediana a 973 centímetros⁻¹ para el enlace doble trans. La rotación específica (C 0.89, CHCl₃) se registró a tres longitudes de onda: $[\alpha]_D^{25} = -20.8^\circ$ $[\alpha]_{4366}^{25} = -73.5^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = -239.9^\circ$.

EJEMPLO X

5alfa-hidroxi-2beta-3alfa-hidroxi-4-fenilbut-1-il-1alfa-

6-(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano y 5beta-hidroxi-2beta-3alfa-hidroxi-4-fenilbut-1-il-1alfa-6-(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano:

A una solución enfriada a temperatura de 0° de 100 miligramos de 2alfa-6-(tetrazol-5-il)hex-1-il-3beta-3alfa-hidroxi-4-fenilbut-1-il/ciclopentanona en 10 mililitros de metanol se añadió a una solución enfriada de 300 miligramos de borohidruro de sodio en 35 mililitros de metanol. La mezcla se agitó a temperatura de 0° a 5° durante 30 minutos y luego se añadieron 2 mililitros de agua. Después de la remoción del metanol mediante evaporación giratoria, la capa acuosa se colocó por encima con acetato de etilo y se acidificó hasta un pH de 3 con HCl al 10 por ciento. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron (MgSO₄ anhidro) y se concentraron. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna proporciona el 5alfa-hidroxi-2beta-3alfa-hidroxi-4-fenilbut-1-il-1alfa-6-(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano y 5beta-hidroxi-2beta-3alfa-hidroxi-4-fenilbut-1-il-1alfa-6-(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano, deseados.

EJEMPLO XI

2alfa- $\overline{6}$ -(tetrazol-5-il)hex-1-il $\overline{7}$ -3beta- $\overline{3}$ alfa-hidroxi-4-fenilbut-1-il $\overline{7}$ -ciclopentanona:

Una mezcla de 500 miligramos de 2alfa- $\overline{6}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il $\overline{7}$ -3beta- $\overline{3}$ alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il $\overline{7}$ -ciclopentanona y 50 miligramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento en 50 mililitros de acetato de etilo se agita bajo una atmosfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtra y el material filtrado se concentra para proporcionar, después de la purificación mediante cromatografía de columna, la 2alfa- $\overline{6}$ -(tetrazol-5-il)-hex-1-il $\overline{7}$ -3beta- $\overline{3}$ alfa-hidroxi-4-fenilbut-1-il $\overline{7}$ -ciclopentanona.

EJEMPLO XII

2alfa- $\overline{6}$ -(tetrazol-5-il)hex-1-il $\overline{7}$ -3beta- $\overline{3}$ alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il $\overline{7}$ -ciclopentanona:

Una solución de 46 miligramos de 2alfa- $\overline{6}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il $\overline{7}$ -3beta- $\overline{3}$ alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il $\overline{7}$ -ciclopentanona en 5 mililitros de éter seco se trata con 448 miligramos (3.6 milimoles) de clorosilano de dimetil isopropilo y 360 miligramos (3.6 milimoles) de trietilamina a temperatura de 25° durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura de 0°, se añade metanol y la solución resultante

se lava con agua (3 veces 2 mililitros), se seca ($MgSO_4$) y se evapora hasta formar un residuo (67 miligramos). El residuo crudo se absorbe en 5 mililitros de metanol y 30 miligramos de Pd/C al 5 por ciento y la suspensión espesa resultante se hidrogena durante 4 horas a temperatura de -22° (CCl_4 /HIELO Seco). Después de la filtración a través de "super cell" y evaporación, el producto de la hidrogenación se hidroliza en 2 mililitros de ácido acético y agua (3:1) durante 10 minutos, se diluye con agua (20 mililitros) y se extrae con acetato de etilo (4 veces 15 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 veces 10 mililitros), se seca ($MgSO_4$) y se evaporan para rendir 2alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)hex-1-il- $\sqrt{7}$ -3beta- $\sqrt{3}$ alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il- $\sqrt{7}$ ciclopentanona después de cromatografía de columna.

EJEMPLO XIII

gamma-hemiacetal de 2- $\sqrt{2}$ beta-benciloximetil-5alfa-hidroxiciclopent-lalfa-il- $\sqrt{7}$ acetaldehído (21):

A una solución enfriada a temperatura de -78° bajo una atmósfera de nitrógeno, de 10.0 gramos (40.5 milimoles) de la gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{2}$ beta-benciloximetil-5alfa-hidroxiciclopent-lalfa-il- $\sqrt{7}$ acético conocido en 100 mililitros de tolueno se añaden 55.5 mililitros de una solución al 20 por ciento de

hidruro de diisobutilaluminio en hexano (Alfa). La solución se agitó durante 40 minutos y luego se enfrió en frío mediante la adición por gotas de metanol hasta que cesó la evolución del gas. La mezcla de reacción enfriada rápidamente se dejó calentar a temperatura ambiente, y luego se concentró. El aceite resultante se formó en una suspensión espesa en metanol, caliente, se filtró y el material filtrado se concentró. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de gel de sílice usando mezclas de benceno: acetato de etilo como eluyentes proporcionó el γ -hemiacetal de 2- β -benciloximetil-5 α -hidroxiciclopent-1 α -il/acetaldéhido deseado (21a) como un aceite viscoso que pesaba 8.91 gramos (rendimiento del 86 por ciento).

EJEMPLO XIV

5 α -hidroxi-2 β -benciloximetil-1 α - β -(tetrazol-5-il)/
cis-2-hexen-1-il/ciclopentano (23a):

A una solución de 11.7 gramos (25.0 milimoles) de bromuros de β -(tetrazol-5-il)-butil/trifenilfosfonio en 25 mililitros de dimetilsulfóxido se añadieron por gotas 27 mililitros de una solución de 1.81 M de metiuro de metilsulfinilo de sodio en dimetilsulfóxido. A la solución de iluro rojo resultante se añadió una solución de 2.48 gramos (10.0 milimoles)

de gamma-hemiacetal de 2- $\sqrt{2}$ beta-benciloximetil-5alfa-hidroxiciclo-
pent-1alfa-il/acetaldéhidó (21a) en 20 mililitros de dimetilsul-
fóxido. Después de agitarse durante 1.5 horas bajo una atmosfera
de nitrógeno a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se
vació en agua y hielo. La solución acuosa básica se extrajo con
una mezcla de 2:1 de acetato de etilo:éter y luego se colocó
en capas con acetato de etilo, se acidificó hasta un pH de 3
con ácido clorhídrico acuosa al 10 por ciento y luego se extrajo
con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combina-
dos se lavaron con agua, se secaron (sulfato de magnesio anhidro)
y se concentraron. El producto crudo se disolvió en acetato de
etilo y luego se dejó cristalizar. La concentración del material
filtrado proporcionó el 5alfa-hidroxi-2beta-benciloximetil-1alfa-
 $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ciclopentano (23a) deseado
que pesaba 5.32 gramos el cual se usó sin purificación.

EJEMPLO XV

5alfa-acetoxi-2beta-benciloximetil-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-
cis-2-hexen-1-il/ciclopentano:

Una mezcla de 5.32 gramos (10.0 milimoles) del alcohol
crudo del Ejemplo XIV, 30.0 mililitros de piridina y 4.43 mili-
litros (46.8 milimoles) de anhídrido acético se agitó bajo una

atmosfera de nitrógeno a temperatura de 50° durante 5.5 horas. La mezcla se vació en 200 mililitros de ácido clorhídrico frío de concentración 6N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron (sulfato de magnesio anhidro), y se concentraron. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de gel de sílice usando mezclas de benceno: acetato de etilo, como los eluyentes proporcionó el 5alfa-aceto-2beta-benciloximetil-1alfa- \int_6 -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il \int_7 ciclopentano deseado que pesaba 2.78 gramos (rendimiento del 70 por ciento).

EJEMPLO XVI

5alfa-acetoxi-2beta-hidroximetil-1alfa- \int_6 -(tetrazol-5-il)-hex-1-il \int_7 -ciclopentano:

Una mezcla heterogénea de 2.38 gramos (5.97 milimoles) del éster de bencilo cromatografiado del Ejemplo XV, 500 miligramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento y 24 mililitros de una mezcla de 20:1 de etanol absoluto:ácido acético glacial se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite 545 y el material filtrado se concentró y se sometió a destilación azeotrópica bajo presión reducida con tolueno para proporcionar el 5alfa-acetoxi-2beta-hidroximetil-1alfa- \int_6 -(tetrazol-5-il)-

hex-1-il/ciclopentano deseado que pesaba 1.74 gramos (rendimiento del 94 por ciento), que se recristalizó de acetato de etilo: hexano (temperatura de ebullición de 65.5 a 66°).

EJEMPLO XVII

5alfa-acetoxi-2beta-formil-1alfa-6-(tetrazol-5-il)-hex-1-il/ciclopentano (24a):

A una solución agitada de 3.88 mililitros (48.0 milimoles) de piridina en 58 mililitros de cloruro de metileno enfriada a temperatura de 10° a 15° bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron en porciones a través de un período de 30 minutos 2.4 gramos (24.0 milimoles) de trióxido de cromo. La solución de color rojo oscuro de borgoña se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se enfrió a temperatura de 0°. A la solución fría se añadió una solución de 930 miligramos (3.0 milimoles) del alcohol del Ejemplo XVI de 9.0 mililitros de cloruro de metileno con la formación simultánea de un material precipitado de color negro, denso. La suspensión se agitó en frío durante 45 minutos y luego se añadieron 8.30 gramos (60.0 milimoles) de monohidrato de bisulfito de sodio finamente molido. Después de agitarse durante 10 minutos, se añadieron 7.22 gramos (60.0 milimoles) de sulfato de magnesio anhidro. Después de agitarse durante 5 minutos la suspensión color oscuro se filtró a través de una almo-

hadilla de Celite, se lavó con cloruro de metileno, y luego se concentró. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de 1:1 de cloruro de metileno: acetato de etilo como el eluyente proporcionó el 5alfa-acetoxi-2beta-formil-1alfa-6-(tetrazol-5-il)-hex-1-il/7 ciclopentano (24a) es deseado como un aceite incoloro que pesaba 633 miligramos (rendimiento del 69.0 por ciento).

EJEMPLO XVIII

5alfa-acetoxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa-6-
(tetrazol-5-il)-hex-1-il/7ciclopentano:

A una suspensión de 260 miligramos (6.18 milimoles) de una dispersión al 57.0 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral en 30 mililitros de tetrahidrofurano se añadieron 1.58 gramos (6.18 milimoles) del dimetil-2-oxo-3-fenilpropilfosfonato conocido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos bajo una atmosfera de nitrógeno con la formación simultánea de un material precipitado de color amarillo. A esta suspensión se añadió una solución de 6.33 miligramos (2.06 milimoles) del aldehído del Ejemplo XVII en 5 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió rápidamente mediante la adición de ácido acético glacial hasta un

pH de 5 y se concentró. La mezcla resultante se disolvió en acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó (sulfato de magnesio anhidro), y se concentró. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna seca (gel de sílice) proporcionó el 5alfa-acetoxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa-6-(tetrazol-5-il)-hex-1-il/ciclopentano deseado como un aceite incoloro que pesaba 533 miligramos (rendimiento del 61 por ciento).

EJEMPLO XIX

5alfa-acetoxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa-6-(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano:

A una solución enfriada a temperatura de -78° de 849 miligramos (2.0 milimoles) de la enona del Ejemplo XVIII en 20 mililitros de tetrahidrofurano se añadieron 4.0 mililitros (4.0 milimoles) de una solución de 1.0 M de tri-etilborohidruro de litio en tetrahidrofurano. La solución se agitó a temperatura de -78° bajo una atmosfera de nitrógeno durante 0.5 horas y luego se enfrió rápidamente mediante la adición de 10 mililitros de ácido acético acuoso al 40 por ciento. La mezcla de reacción enfriada rápidamente se deja calentar a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo; los extractos orgánicos combinados

se lavan con agua y salmuera saturada y se secan (sulfato de magnesio anhidro), se concentran y se someten a destilación azeotrópica con tolueno. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de gel de sílice proporciona el 5alfa-acetoxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-hex-1-il/ciclopentano y 5alfa-acetoxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano.

El 5alfa-acetoxi-2beta-(3beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano puede convertirse mediante los procedimientos en los Ejemplos XX a XXIII en 11-deshidroxi-15-epi-2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)PGE₁ y PGE₁alfa.

EJEMPLO XX

5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-hex-1-il/ciclopentano (17a):

Una solución de 424 miligramos (1.00 milimoles) de alcohol del Ejemplo XIX, 3.0 mililitros (3.0 milimoles) de hidróxido de sodio acuoso de concentración 1.0 N, 3.0 mililitros de tetrahydrofurano y 3.0 mililitros de metanol absoluto se agita bajo una atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La solución se acidifica mediante la adición de 3.0

mililitros de ácido clorhídrico de concentración 1.0N y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (sulfato de magnesio anhidro) y se concentran. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de gel de sílice proporciona el 5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-hex-1-il/ $\sqrt{7}$ ciclopentano.deseado.

EJEMPLO XXI

5alfa-acetoxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-hex-1-il/ $\sqrt{7}$ ciclopentano:

Una solución de 250 miligramos del alcohol del Ejemplo XIX, 0.250 mililitros de dihidropirano, 2.5 mililitros de cloruro de metileno, y 2.5 miligramos de monohidrato del ácido p-toluensulfónico se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción luego se diluye con éter, se lava con agua, se seca (sulfato de magnesio anhidro) y se concentra para proporcionar el 5alfa-acetoxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-hex-1-il/ $\sqrt{7}$ ciclopentano.deseado.

EJEMPLO XXII

5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano:

Una solución homogénea de 221 miligramos (0.436 milimoles) de éter de THP del Ejemplo XXI, 1.30 mililitros (1.30 milimoles) de una solución de hidróxido de sodio acuoso de concentración 1.0N, 1.3 mililitros de metanol y 1.3 mililitros de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfría luego rápidamente mediante la adición de 1.30 mililitros (1.30 milimoles) de una solución acuosa de ácido clorhídrico de concentración 1.0 N y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se seca (sulfato de magnesio anhidro) y se concentra. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de gel de sílice proporciona el 5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)-1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano deseado.

EJEMPLO XXIII

1alfa- $\sqrt{6}$ -(tetrazol-5-il)-hex-1-il/2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-1-buten-1-il)ciclopentanona:

A una solución enfriada a temperatura de -23° bajo una atmósfera de nitrógeno de 178 miligramos (0.371 milimoles) del

alcohol del Ejemplo XXII en 4.0 mililitros de acetona se añaden por gotas 0.163 mililitros (0.408 milimoles) del reactivo de Jones. La mezcla de reacción se agita enfrio durante 15 minutos y luego se enfria rápidamente mediante la adición de 0.163 mililitros de alcohol isopropílico. La mezcla de reacción enfriada rápidamente se agita en frío durante 5 minutos y luego se diluye con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua, se seca (sulfato de magnesio anhidro) y se concentra para proporcionar la alfa- β -(tetrazol-5-il)hex-1-il-2beta-(3alfa-tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopentanona deseada que se usa sin purificación.

EJEMPLO XXIV

alfa- β -(tetrazol-5-il)-hex-1-il-2beta-(3alfa-hidroxi-trans-4-fenil-1-buten-1-il)ciclopentanona:

Una solución homogénea de 0.190 gramos de éter de THP crudo del Ejemplo XXIII en 2.0 mililitros de una mezcla de 65:35 de ácido acético glacial: agua, se agita bajo una atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante dos horas y luego se concentra y se somete a destilación azeotrópica con tolueno. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de gel de sílice proporciona la alfa- β -(tetrazol-5-il)hex-1-il-2beta-(3alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopentanona deseada.

EJEMPLO XXV

gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(m-tolil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ -acético (6b):

Una mezcla de 6.8 gramos (23 milimoles) de gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ -acético (2b), 50 mililitros de acetato de etilo, y 670 miligramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento se hidrogenó en un agitador Parr. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró para proporcionar 6.8 gramos de la gamma-lactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(m-tolil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ -acético deseado (6b) como un aceite que se cristalizó al dejarse reposar (temperatura de fusión de 60° a 62°).

El espectro infrarrojo (CHCl₃) de 6b exhibió absorciones intensas a 1765 y 1700 centímetros⁻¹.

El producto de este Ejemplo (6b) puede convertirse en los análogos de 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-16-(m-tolil)-13,14-dihidro-omega-tetranor PGE₂, PGF₂beta, y PGF₂alfa de esta invención entre los procedimientos de los Ejemplos III a IX, X a XII, XXVIII, XXIX a XXXII, y XXXVIII.

EJEMPLO XXVI

Gamma-lactona del ácido 2- $\bar{\Delta}$ 5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetra-
hidropiran-2-iloxi)-4-(m-tolil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il $\bar{\Delta}$ acé-
tico (8b):

Una mezcla de 2.4 gramos (6.1 milimoles) de gamma-lac-
tona del ácido 2- $\bar{\Delta}$ 5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropiran-
2-iloxi)-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il)acé-
tico (4b), 50 mililitros de acetato de etilo y 250 miligramos de
paladio sobre carbono al 10 por ciento se hidrogenó en un agita-
dor Parr. La mezcla de reacción luego se filtró y el material
filtrado se concentró hasta proporcionar 2.4 gramos de la gamma-
lactona del ácido 2- $\bar{\Delta}$ 5alfa-hidroxi-2beta-(3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-4-(m-tolil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il $\bar{\Delta}$ acético,
(8b) deseada, como un aceite incoloro que se usó sin purificación.

El espectro infrarrojo (CHCl₃) de 8b exhibió una absor-
ción intensa a 1770 centímetros⁻¹.

El producto de este Ejemplo (8b) puede convertirse me-
diante los procedimientos de los Ejemplos VII-X, XXVIII y XXIX-
XXXII en los análogos de 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-deso-
xi-13,14-dihidro-16-(m-tolil)-omega-tetranor PGE₂, PGF₂alfa y
PGF₂beta de esta invención.

Ejemplo XXVII

2alfa- $\bar{\Delta}$ 6-(tetrazol-5-il)hex-1-il $\bar{\Delta}$ -3beta- $\bar{\Delta}$ 3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-4-fenilbut-1-il $\bar{\Delta}$ ciclopentanona:

Una mezcla de 618 miligramos del producto del Ejemplo VIII, 100 mililitros de metanol y 135 miligramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento se hidrogenó en un agitador Parr durante 1.0 hora. La mezcla luego se filtró a través de "Super Cell" y el material filtrado se concentró para proporcionar la 2alfa- $\bar{\Delta}$ 6-(tetrazol-5-il)-hex-1-il-3beta- $\bar{\Delta}$ 3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenilbut-1-il/ciclopentanona deseada que se usó sin purificación.

Ejemplo XXVIII

2alfa- $\bar{\Delta}$ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il-3beta-(3-oxo-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il)ciclopentanona:

A una solución enfriada a temperatura de -10° bajo una atmósfera de nitrógeno de 394 miligramos (1 milimol) de 2alfa- $\bar{\Delta}$ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il-3beta-(3beta-hidroxi-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il)ciclopentanona en 30 mililitros de acetona de calidad reactiva, se añadieron por gotas 0.52 mililitros (1.1 milimoles) del reactivo de Jones. Después de 3 minutos a temperatura de -10° , se añadieron 0.3 mililitros de 2-propanol y la mezcla de reacción se combinó con 150 mililitros de acetato de etilo, se lavó con agua (2 veces 50 mililitros) se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar 400 miligramos del producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna para rendir 300 miligramos de

2alfa- $\overline{\text{6}}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ $\overline{\text{3}}$ beta-(3-oxo-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ $\overline{\text{7}}$ ciclopentanona.

Ejemplo XXIX

5alfa-acetoxi-2beta- $\overline{\text{3}}$ alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ $\overline{\text{7}}$ -1alfa- $\overline{\text{6}}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ $\overline{\text{7}}$ ciclopentanona:

Una solución de 300 miligramos (.62 milimoles) de 5alfa-hidroxi-2beta- $\overline{\text{3}}$ alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ $\overline{\text{7}}$ -1alfa- $\overline{\text{6}}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ $\overline{\text{7}}$ ciclopentano en 1.9 mililitros de piridina que contiene 0.28 mililitros de anhídrido acético, se agitó a temperatura de 50° en una atmósfera de nitrógeno seco durante 5 horas. La mezcla de reacción se vació luego en 10 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 6N helado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 veces 10 mililitros) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 306 miligramos de 5alfa-acetoxi-2beta- $\overline{\text{3}}$ alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ $\overline{\text{7}}$ -1alfa- $\overline{\text{6}}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ $\overline{\text{7}}$ ciclopentano deseado.

Ejemplo XXX

5alfa-acetoxi-2beta- $\overline{\text{3}}$ alfa-hidroxi-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ $\overline{\text{7}}$ -1alfa- $\overline{\text{6}}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ $\overline{\text{7}}$ ciclopentano:

Una solución de 306 miligramos de 5alfa-acetoxi-2beta- \int 3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ \int ciclopentano en 5 mililitros de una mezcla de 65:35 de ácido acético glacial:agua, se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 25° durante 18 horas y luego se concentró mediante evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Baker, malla 60-200) usando cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyentes. Después de la elución de las impurezas menos polares, se recogieron 85 miligramos del 5alfa-acetoxi-2beta- \int 3alfa-hidroxi-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ \int -1alfa- \int 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ \int ciclopentano deseado. El espectro infrarrojo (CHCl₂) exhibió absorciones intensas a 1720 centímetros⁻¹ para el carbonilo de éster y absorción amplia a 3550 centímetros⁻¹ para el hidroxilo.

Ejemplo XXXI

5alfa-acetoxi-2beta- \int 3-oxo-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ \int -1alfa- \int 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ \int ciclopentano:

A una solución enfriada a temperatura de -10° a una atmósfera de nitrógeno de 85 miligramos (0.2 milimoles) de 5alfa-acetoxi-2beta- \int 3alfa-hidroxi-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ \int -1alfa- \int 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ \int ciclopentano en 2.5 mililitros de una acetona de calidad reactiva, se añadieron

por gotas 73 microlitros del reactivo de Jones. Después de 3 minutos a temperatura de -10° se añadió 1 gota de 2-propanol y la mezcla de reacción se combinó con 50 mililitros de acetato de etilo, se lavó con agua (2 veces 25 mililitros) se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 80 miligramos de 5alfa-acetoxi-2beta- $\overline{\Delta}$ 3-oxo-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ $\overline{\Delta}$ 1alfa- $\overline{\Delta}$ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ciclopentano deseado. El espectro infrarrojo (CHCl_3) exhibió una absorción intensa a 1710 cm^{-1} para el carbonilo de éster y una absorción a 1675 , 1650 y 1605 para el carbonilo de enona.

Ejemplo XXXII

5alfa-hidroxi-2beta- $\overline{\Delta}$ 3-oxo-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ $\overline{\Delta}$ 1alfa-(6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ciclopentano:

Una solución de 80 miligramos (0.18 milimoles) de 5alfa-acetoxi-2beta- $\overline{\Delta}$ 3-oxo-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il/ $\overline{\Delta}$ 1alfa- $\overline{\Delta}$ 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ciclopentano en 2 mililitros de tetrahidrofurano que contiene 0.6 mililitros de hidróxido de sodio acuoso de concentración de 1.0N y 1.5 mililitros de metanol, se agitó durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación giratoria y se purificó mediante cromatografía de columna con elución de gel de sílice con cloruro de metileno y acetato de etilo. Después de la elución, las impurezas menos polares,

se recogieron 18 miligramos de 5alfa-hidroxi-2beta- γ -3-oxo-4-(m-tolil)-trans-1-buten-1-il- γ -1alfa- γ -6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il- γ -ciclopentano. El espectro infrarrojo (CHCl_3) exhibió absorción intensa a 1700 y 1600 centímetros⁻¹ para la enona y absorción amplia a 3550 centímetros⁻¹ para el hidroxilo.

Ejemplo XXXIII

Gamma-lactona del ácido 2- γ -5alfa-hidroxi-2beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)-but-1-il)ciclopent-1alfa-il- γ -acético:

Una solución de 2.83 gramos (9.9 milimoles) de gamma lactona del ácido 2- γ -5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(m-tolil)-but-1-il)ciclopent-1alfa-il- γ -acético, 6.2 gramos (100 milimoles) de etilenglicol y 100 miligramos de ácido p-toluensulfónico en 30 mililitros de benceno, se calentó a temperatura de reflujo con remoción azeotrópica del agua (trampa de Dean-Stark). La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar 3.2 gramos de la gamma-lactona del ácido 2- γ -5Alfa-hidroxi-2beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)but-1-il)ciclopent-1alfa- γ -il-acético deseado, como un aceite.

El espectro infrarrojo (CHCl_3) exhibió absorción intensa a 1765 centímetros⁻¹.

Ejemplo XXXIV

Gamma-hemiacetal de 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il]acetaldehído:

Una solución de 3.2 gramos (9.7 milimoles) de gamma-lactona del ácido 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)but-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético, en 150 mililitros de tolueno seco se enfrió a temperatura de -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada, se añadieron 13.34 mililitros de hidruro de diisobutilaluminio al 20 por ciento en n-hexano (Alfa Inorganics) por gotas a un regimen de manera tal que la temperatura interna nunca se elevó a más de -65° (15 minutos). Después de 30 minutos adicionales a temperatura de -78° , la mezcla de reacción se vació en éter, se lavó con sodio saturado, un solvente de tartrato de potasio, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar 3.0 gramos del gamma-hemiacetal de 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)-but-1-il)ciclopent-1alfa-il]acetaldehído deseado, después de cromatografía de columna.

Ejemplo XXXV

5alfa-hidroxi-2beta-[3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)-but-1-il]-1alfa-[6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il]ciclopentano:

A una solución de 16.81 gramos (36 milimoles) de bromuro de (4-(tetrazol-5-il)-n-butil)trifenilfosfonio en una atmósfera de nitrógeno seco en 100 mililitros de dimetilsulfó-

xido seco, se añadieron 32.6 mililitros (68 milimoles) de una solución de 2M de metiuro de metilsulfinilo de sodio en dimetilsulfóxido. A esta solución de iluro rojo se añadió por gotas una solución de 3.0 gramos (9 milimoles) de gamma-hemiacetal de 2- $\bar{5}$ alfa-hidroxi-2beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)-but-1-il)ciclopent-1alfa-il $\bar{7}$ acetaldehído en 100 mililitros de dimetilsulfóxido seco. Después de una hora de agitarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vació en agua de hielo y acetato de etilo. Esta mezcla se acidificó (HCl de concentración 1N) con agitación vigorosa. La solución acídica se extrajo además con acetato de etilo y los extractos de acetato de etilo combinados se evaporaron hasta formar un residuo sólido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Reactivo "Analizado" de Baker, malla 6-200) usando benceno y acetato de etilo como eluyentes. Después de la remoción de las impurezas de R_f más elevado, se recogieron 450 miligramos de 5alfa-hidroxi-2beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)-but-1-il $\bar{7}$ -1alfa- $\bar{6}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il $\bar{7}$ ciclopentano.

Ejemplo XXXVI

2alfa- $\bar{6}$ -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il $\bar{7}$ -3beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)but-1-il $\bar{7}$ ciclopentanona:

A una solución enfriada a temperatura de -10° bajo

una atmósfera de nitrógeno, de 420 miligramos (0.95 milimoles) de 5alfa-hidroxi-2beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)-but-1-il)2alfa- \square 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il/ciclopentano se añadieron por gotas 0.4 mililitros (1.0 milimol) del reactivo de Jones. Después de 15 minutos a temperatura de -10° , se añadió una gota de 2-propanol y la mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar 400 mililitros del producto deseado que se usó sin purificación.

Ejemplo XXXVII

2alfa- \square 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il-3beta-3-oxo-4-(m-tolil)but-il/ciclopentanona:

Una solución de 400 miligramos de 2alfa- \square 6-(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il-3beta-(3-(1,3-dioxolano)-4-(m-tolil)-but-1-il)/ciclopentanona en 5 mililitros de una mezcla de 65:35 de ácido acético glacial:agua se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 25° durante 18 horas y luego se concentró mediante evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Mallinckrodt CC-7) usando cloruro de metileno y éter como los eluyentes. Después de la elución de las impurezas menos polares, se obtuvo un producto aceitoso que pesaba 100 miligramos.

El espectro infrarrojo exhibió una absorción intensa a 1730 centímetros⁻¹ y 1700 centímetros⁻¹ para los carbonilos.

Ejemplo XXXVIII

2alfa- β -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-1-il-3beta- β alfa-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il/ciclopentanona:

Una mezcla de 494 miligramos (1.0 milimil) de 2alfa- β -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-il-3beta- β alfa-(dimetil-ter-butilsiloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il/ciclopentanona y 522 miligramos (2.0 milimoles) de fluoruro de tetra-n-butilamonio en 5 mililitros de tetrahidrofurano se agitó a temperatura de 0° durante 5 minutos y luego a temperatura de 25° durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO₄ anhidro) y se concentraron para proporcionar, después de la purificación cromatográfica, la 2alfa- β -(tetrazol-5-il)-cis-2-hexen-il-3beta- β beta-hidroxi-4-fenil-trans-1-buten-1-il/ciclopentanona.

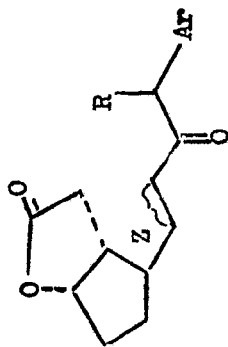
Ejemplo XXXIX

5alfa-hidroxi-2beta- β alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il-1alfa- β -(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano:

Una solución del producto del Ejemplo VII (250 miligramos) y 25 miligramos de paladio sobre carbono al 5 por ciento en 2.5 mililitros de metanol enfriado a temperatura de -20° se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtra y el material filtrado se concentra para proporcionar el 5alfa-hidroxi-2beta- β 3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-trans-1-buten-1-il- γ 1alfa- δ 6-(tetrazol-5-il)hex-1-il/ciclopentano crudo que se usa sin purificación.

El producto de este Ejemplo puede hidrolizarse tal y como se describe en el Ejemplo IX para proporcionar, después de la purificación cromatográfica, 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-16-fenil-11-desoxi-omega-tetranor-PGE₁alfa. El producto de este Ejemplo puede también convertirse en 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-16-fenil-11-desoxi-omega-tetranor PGE₂ mediante los procedimientos de los Ejemplos VIII-IX.

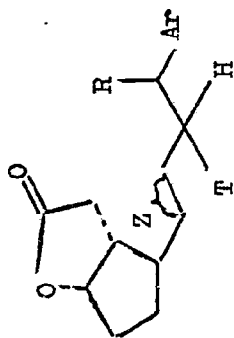
Compuestos Adicionales de la Estructura



<u>Ar</u>	<u>Z*</u>	<u>R</u>	<u>t.f.</u>	<u>datos de Espectro Infrarrojo cm⁻¹</u>	<u>Rotación</u>
m-metilfenilo	D	H	80.5-82.5	1770, 1680, 1620, 980	
o-bifenilo	D	H	51-52 ^g	1770, 1675, 1620, 980	
5-fenil-2-tienilo	D	H	aceite	1775, 1700, 1680, 1640, 980	
beta-naftilo (rac.)	D	H	aceite	1770, 1700, 1680, 1620, 970	
p-clorofenilo	D	H	aceite	1779, 1709, 1672, 1639, 980	
p-t-butilfenilo	D	H	aceite	1770, 1695, 1675, 1635, 975	
fenilo	D	(+)Me	aceite	1770, 1710, 1620, 975	+112.1 (CHCl ₃)
fenilo	D	(-)Me	55-58°	1770, 1710, 1620, 975	-32.79 (CHCl ₃)

* D=enlace doble trans; S=enlace sencillo.

Compuestos Adicionales



Ar	R	T	Z (a)	Polaridad (b)	SS (c)	Dato de Espectro Infrarrojo cm^{-1}
m-metilfenilo	H	alfa-OH	D	LP	H \emptyset /Et $_2$ O	1770, 970, 3600
m-metilfenilo	H	beta-OH	D	MP		1770, 970, 3600
o-bifenilo	H	alfa-OH	D	LB	H \emptyset /Et $_2$ O	1770, 975, 3600
o-bifenilo	H	beta-OH	D	MP		1770, 975, 3600
5-fenil-2-tienilo	H	alfa-OH	D	LP	H \emptyset /Et $_2$ O	1770, 975, 3600
5-fenil-2-tienilo	H	beta-OH	D	MP		1770, 970, 3600
beta-naftilo	H	alfa-OH	D	LP	H \emptyset /Et $_2$ O	1770, 970, 3598
beta-naftilo	H	beta-OH	D	MP		1770, 970, 3598
p-clorofenilo	H	alfa-OH	D	LP	H \emptyset /Et $_2$ O	1770, 970, 3598
p-clorofenilo	H	beta-OH	D	MP		1770, 970, 3598

Compuestos Adicionales (continuación....)

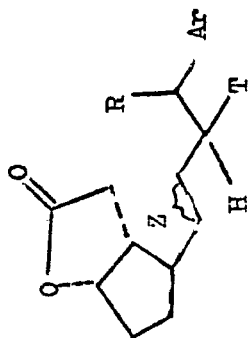
Ar	R	T	Z(a)	Polaridad(b)	SS(c)	Dato de espectro infrarrojo cm ⁻¹
p-t-butilfenilo	H	alfa-OH	D	LP	H ₂ O/EtoAc	1770, 970, 3598
p-t-butilfenilo	H	beta-OH	D	MP		1770, 970, 3598
fenilo	(+)Me	alfa-OH	D	LP	10%EtOAc/Benzeno	1770, 970, 3600
fenilo	(+)Me	beta-OH	D	MP	"	1770, 970, 3598
fenilo	(-)Me	alfa-OH	D	LP	20%Et ₂ O/Benzeno	1770, 970, 3600
fenilo	(-)Me	beta-OH	D	MP	"	1770, 970, 3600

(a) D es un enlace doble trans; S es un enlace sencillo

(b) Movilidad de cromatografía de capa delgada; LP = menos polar; MP = más polar

(c) Sistema de solvente para separación del isómero mediante cromatografía de columna.

Compuestos Adicionales



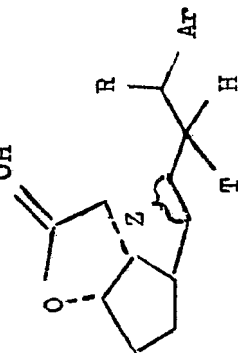
Ar	T	R	Z*	Datos de Espectro Infrarrojo cm^{-1}
m-metilfenilo	alfa-OTHP	H	D	1770, 970
m-metilfenilo	beta-OTHP	H	D	1770, 970
o-bifenilo	alfa-OTJP	H	D	1770, 970
o-bifenilo	beta-OTHP	H	D	1770, 970
5-fenil-2-tienilo	alfa-OTHP	H	D	1770, 970
5-fenil-2-tienilo	beta-OTHP	H	D	1770, 970
beta-naftilo	alfa-OTHP	H	D	1770, 970
beta-naftilo	beta-OTHP	H	D	1770, 970
p-clorofenilo	alfa-OTHP	H	D	1770, 970
p-clorofenilo	beta-OTHP	H	D	1770, 970

Compuestos Adicionales (cont.)

Ar	T	R	Z*	Datos de espectro infrarrojo cm^{-1}
p-t-butilfenilo	alfa-OTHP	H	D	1770, 970
p-t-butilfenilo	beta-OTHP	H	D	1770, 970
fenilo	alfa-OTHP	(+)Me	D	1770, 970
fenilo	beta-OTHP	(+)Me	D	1770, 970
fenilo	alfa-OTHP	(-)Me	D	1770, 970
fenilo	beta-OTHP	(-)Me	D	1770, 970

*D es enlace doble trans; S es enlace sencillo.

Compuestos Adicionales



Datos de espectro infrarrojo cm^{-1}

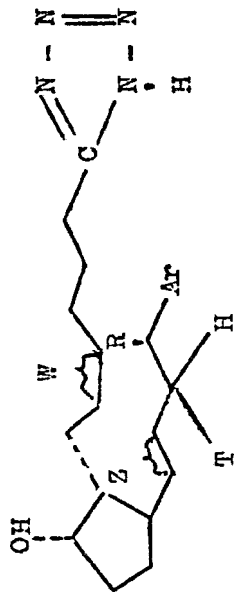
Ar	T	R	Z*	Datos de espectro infrarrojo cm^{-1}
m-metilfenilo	alfa-OTHP	H	D	970
m-metilfenilo	beta-OTHP	H	D	970
o-bifenilo	alfa-OTHP	H	D	970
o-bifenilo	beta-OTHP	H	D	970
5-fenil-2-tienilo	alfa-OTHP	H	D	970
5-fenil-2-tienilo	beta-OTHP	H	D	970
beta-naftilo	alfa-OTHP	H	D	970
beta-naftilo	beta-OTHP	H	D	970
p-clorofenilo	alfa-OTHP	H	D	970
p-clorofenilo	beta-OTHP	H	D	970

Compuestos Adicionales (cont.)

Ar	T	R	Z*	Datos de espectro infrarrojo, cm^{-1}
p-t-butilfenilo	alfa-OTHP	H	D	965
p-t-butilfenilo	beta-OTHP	H	D	965
fenilo	alfa-OTHP	(+)Me	D	975
fenilo	beta-OTHP(+) Me	D	975	975
fenilo	alfa-OTHP	(-) Me	D	975
fenilo	beta-OTHP	(-) Me	D	975

*D es el enlace doble trans; S es un enlace sencillo.

Compuestos Adiccionales



Ar	T	R	WP*	Z**
m-metilfenilo	alfa-OTHP	H	D	D
m-metilfenilo	beta-OTHP	H	D	D
o-bifenilo	alfa-OTHP	H	D	D
o-bifenilo	beta-OTHP	H	D	D
5-fenil-2-tienilo	alfa-OTHP	H	D	D
5-fenil-2-tienilo	beta-OTHP	H	D	D
beta-naftilo	alfa-OTHP	H	D	D
beta-naftilo	beta-OTHP	H	D	D
p-clorofenilo	alfa-OTHP	H	D	D
p-clorofenilo	beta-OTHP	H	D	D

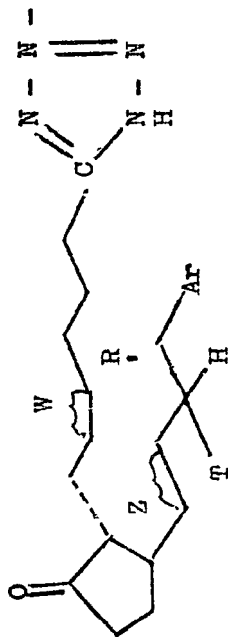
Compuestos Adicionales (cont.)

Ar	T	R	W*	Z**
p-t-butilfenilo	alfa-OTHP	H	D	D
p-t-butilfenilo	beta-OTHP	H	D	D
fenilo	alfa-OTHP	(+)Me	D	D
fenilo	beta-OTHP	(+)Me	D	D
fenilo	alfa-OTHP	(-)Me	D	D
fenilo	beta-OTHP	(-)Me	D	D

*D es enlace doble cis; S es enlace sencillo.

**D es enlace doble trans; S es enlace sencillo.

Compuestos Adicionales



Ar	T	R	W*	Z**	Dato de Espectro infrarrojo
m-metilfenilo	alfa-OTHP	H	D	D	1740, 970
m-metilfenilo	beta-OTHP	H	D	D	1740, 970
o-bifenilo	alfa-OTHP	H	D	D	1740, 970
o-bifenilo	beta-OTHP	H	D	D	1740, 970
5-fenil-2-tienilo	alfa-OTHP	H	D	D	1740, 970
5-fenil-2-tienilo	beta-OTHP	H	D	D	1740, 970
beta-naftilo	alfa-OTHP	H	D	D	1738, 970
beta-naftilo	beta-OTHP	H	D	D	1738, 970
p-clorofenilo	alfa-OTHP	H	D	D	1740, 970
p-clorofenilo	beta-OTHP	H	D	D	1740, 970

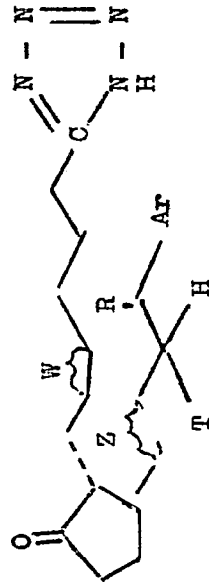
Compuestos Adicionales (cont.)

Ar	T	R	W*	Z**	Datos de espectro infrarrojo
p-t-butilfenilo	alfa-OTHP	H	D	D	1740, 965
p-t-butilfenilo	beta-OTHP	H	D	D	1740, 965
fenilo	alfa-OTHP	(+)Me	D	D	1740, 970
fenilo	beta-OTHP	(+)Me	D	D	1740, 970
fenilo	alfa-OTHP	(-)Me	D	D	1740, 970
fenilo	beta-OTHP	(-)Me	D	D	1740, 970

*D es enlace doble cis; S es enlace sencillo

** D es enlace doble trans; S es enlace sencillo.

Compuestos Adicionales



Ar	T	R	W**	Z**	Espectro Datos: infrarrojo cm ⁻¹
m-metilfenilo	alfa-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
m-metilfenilo	beta-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
o-bifenilo	alfa-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
o-bifenilo	beta-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
5-fenil-2-tienilo	alfa-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
5-fenil-2-tienilo	beta-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
beta-naftilo	alfa-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
beta-naftilo	beta-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
p-clorofenilo	alfa-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
p-clorofenilo	beta-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 970

Compuestos Adicionales (cont.)

Ar	T	R	W*	Z**	Datos de: Espectro Infrarrojo cm^{-1}
p-t-butilfenilo	alfa-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 965
p-t-butilfenilo	beta-OH	H	D	D	3550 (amplio) 1740, 965
fenilo	alfa-OH	(+)Me	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
fenilo	beta-OH	(+)Me	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
fenilo	alfa-OH	(-)Me	D	D	3550 (amplio) 1740, 970
fenilo	beta-OH	(-)Me	D	D	3550 (amplio) 1740, 970

* D es enlace doble cis; S es enlace sencillo

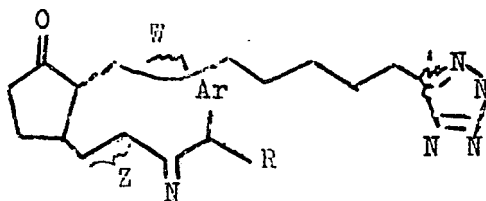
** D es enlace doble trans; S es enlace sencillo.

EJEMPLO XL

A una solución enfriada a temperatura de -78° en una atmósfera de nitrógeno seco, de 1.68 gramos (4.40 milimoles) de ácido prostanóico de 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-9-15-diceto-16-fenil-omega-tetranor en 25 mililitros de tetrahidrofurano seco se añadieron por gotas 7.04 mililitros (3.52 milimoles) de una solución al 0.5 M de metóxido de magnesio en metanol. Después de agitarse a temperatura de -78° durante 5 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Los materiales volátiles se removieron mediante evaporación giratoria y el aceite resultante se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco. El sólido se lavó completamente con éter y se secó al vacío para proporcionar 1.60 gramos de sal de magnesio.

Las otras sales de magnesio de los análogos de prostaglandina de la presente invención de las series E y F, se preparan de acuerdo con el procedimiento anterior.

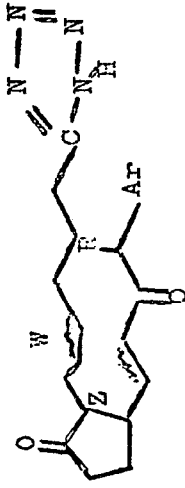
Sales preparadas mediante el método del Ejemplo XL:



	<u>N</u>	<u>W</u>	<u>Z</u>	<u>Ar</u>	<u>R</u>
nat-estereoquí- mico	0	enlace sencillo	enlace sencillo	fenilo	H
racémico	0	enlace sencillo	enlace sencillo	fenilo	H
ent-estereoquí- mico	0	enlace sencillo	enlace sencillo	fenilo	H
	0	enlace doble	enlace doble	<u>m</u> -tolilo	H
	0	enlace doble	enlace sencillo	<u>m</u> -tolilo	H
	0	enlace sencillo	enlace sencillo	<u>m</u> -tolilo	H
	0	enlace sencillo	enlace sencillo	<u>p</u> -tolilo	H
H, alfa- OH		enlace sencillo	enlace sencillo	fenilo	H
H, alfa- OH		enlace doble	enlace doble	fenilo	Me
H, alfa- OH		enlace sencillo	enlace sencillo	fenilo	Me
H, alfa- OH		enlace	enlace	<u>p</u> -bifenilo	H

La temperatura de fusión de todas las sales era mayor de 250°C. con descomposición.

Compuestos Adicionales



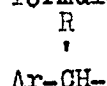
Ar	R	W*	Z**	datos del espectro infrarrojo cm^{-1}
Beta-naftilo	H	D	D	1740, 1700, 1680, 1620, 970

* D es el enlace doble cis; S es el enlace sencillo.

** D es el enlace doble trans; S es un enlace sencillo

REIVINDICACIONES

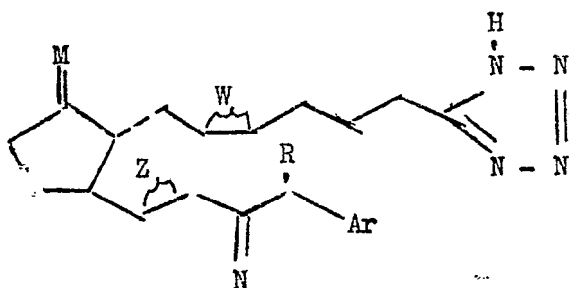
1. Un procedimiento para la preparaci3n de una composici3n farmac3utica que contiene una 2-descarboxi-2-[tetrazol-5-il]-11-desoxi-omega-pentanorprostaglandina que tiene en la posici3n 15, un grupo hidroxilo o ceto y un sustituyente de la f3rmula



en donde Ar es alfa- o beta-tienilo; 5-fenil-alfa- o beta-tienilo; 5-alquilo inferior-alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; tropilo, fenilo; 3,5-dimetilfenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxifenilo; 3,4-diclorofenilo; y fenilo monosustituído en donde el sustituyente es bromo, cloro, flu3r, trifluometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; R es hidrógeno o metilo; y las sales farmac3uticamente aceptables de los mismos y los derivados acilados 9 y/o 15 de los mismos, caracterizado por preparar el compuesto mediante métodos químicos que se usan en la química de la prostaglandina, purificarse hasta una norma farmac3utica y si es necesario combinarse

con un portador.

2. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1 para la preparación de una 2-descarboxi-2-[Tetrazolil-5-il]-11-desoxi-omega-pentano prostaglandina de la fórmula



en donde Ar es alfa- o beta-tienilo; 5-fenil-alfa- o beta-tienilo; 5-alquilo inferior-alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; tropilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxi-fenilo; 3,4-diclorofenilo; 3,5-dimetilfenilo y fenilo monosubstituído en donde el substituyente es bromo, cloro, fluór, trifluometilo, fenilo, alquilo inferior, o alcoxi inferior; R es hidrógeno o metilo; y en donde

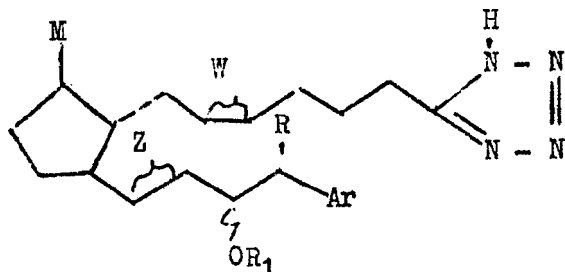
W es un enlace sencillo o un enlace doble cis

Z es un enlace sencillo o un enlace doble trans; y

N y M cada uno es ceto $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ o los deriva-

o los derivados acilados de los grupos OH y las sales farmacéu-

ticamente aceptables de los mismos
 caracterizado en que una prostaglandina 15 bloqueada de la fórmula

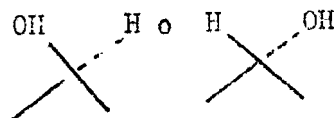


en donde R_1 , M, W, Z, R y Ar son como se ha definido en lo que antecede, y

R_1 es 2-tetrahidropiraniilo o dimetil-ter-butilsililo, se hidroliza en N como



con la condición de que cuando en el producto de hidrólisis M es ceto, se reduce cuando M va a ser

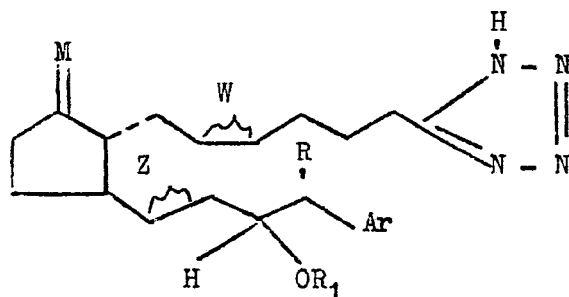


y si N en la Fórmula I va a ser ceto, el producto de la hidrólisis se oxida protegiéndose M durante la oxidación para aquellos productos finales en donde M contiene OH y cuando es necesario los grupos OH o 9 o 15 se acilan y opcionalmente se preparan las sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un procedimiento de conformidad con lo reivindi-

cado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, caracterizado en que se prepara la sal de magnesio.

4. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que se prepara durante el procedimiento un intermedio para la preparación de prostaglandinas de la Fórmula I cuyo intermedio tiene la fórmula



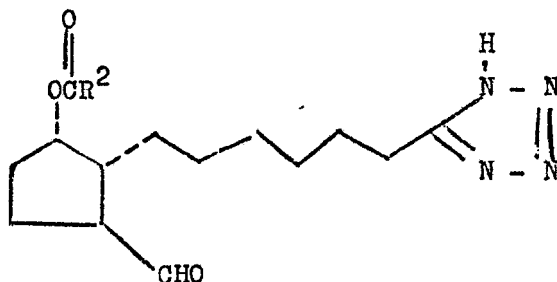
y los epímeros de C_{15} de las mismas, en donde R_1 es 2-tetrahidropiraniilo o dimetil-ter-butilsililo; M es O, $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$ o $\begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ H \end{matrix}$ o un derivado acilado del grupo oH y en donde $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$ o $\begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ H \end{matrix}$ Ar es alfa- o beta-tienilo; 5-fenil-alfa- o beta-tienilo; 5-alkilo inferior-alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; tropilo, fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxifenilo; 3,4-diclorofenilo; 3,5-dimetilfenilo y fenilo monosustituído en donde el sustituyente es bromo, cloro, fluór, trifluometilo, fenilo, alkilo inferior, o alcoxi inferior; R es hidrógeno o metilo; y en donde

W es un enlace sencillo o un enlace doble cis; y

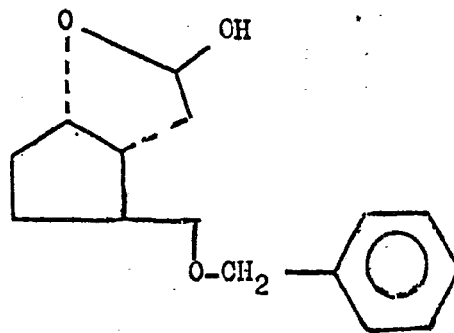
Z es un enlace sencillo o un enlace doble trans,

caracterizado por hacer reaccionar un compuesto en donde R_1 es H con un compuesto de pirano o sililo para formar el 2-tetrahidropirano o dimetil-ter-butilsililo respectivamente y cuando sea necesario reducir u oxidar M, hidrogenar o deshidrogenar W y Z, todo ello mediante los métodos convencionales en la tecnología de prostaglandinas.

5. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que se prepara mediante el procedimiento pentano substituído para usarse como un intermedio para la preparación de los compuestos de la Fórmula I cuyo pentano tiene la fórmula



en donde R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; fenilalquilo de 7 a 9 átomos de carbono; alfa- o beta-naftilo; fenilo, tolilo o p-bifenilo, caracterizado en que un compuesto de la fórmula



se hace reaccionar con un bromuro de 4-(tetrazol-5-il) butiltrifenil fosfonio de disodio, el producto se acila con un agente de acilación equivalente a R²COOH y luego se reduce y se forma el grupo CHO.

6.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA QUE CONTIENE UNA 2-DESCARBOXI-2-[TETRAZOL-5-IL]-11-DESOXI- α -PENTANORPROSTAGLANDINA.

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

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

Madrid,

10 ENE. 1946

P. A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.