



ESPAÑA

19 ES	11 NÚMERO	10 A 1
21	452538	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	20.10.76	

P.- 64.236

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO	21.10.75	EE.UU.
624.486		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D;A61K	

50 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 11-DESOXI-16-ARIL-OMEGA-TETRANORPROSTAGLANDINAS OPTICAMENTE ACTIVAS"

71 SOLICITANTE (S)
PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)
James Frederick Egger, Jasjit Singh Bindra y Hans-Jurgen Ernst Hess

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

BAD ORIGINAL

Esta invención se refiere a ciertos análogos novedosos de las prostaglandinas que se presentan en forma natural, a intermediarios sintéticos y a los procedimientos empleados en su preparación. En particular, se refiere a 11-dosoxi-13,14-deshidro-16-aril-omega-tetranorprostaglandinas novedosas de las series E₂ y F₂.

Las prostaglandinas son ácidos grasos insaturados de C-20 que exhiben diversos efectos fisiológicos. Su química, su estereoquímica, su nomenclatura y sus empleos son discutidos extensamente en la literatura y revisados en la Patente Belga 800,580 concedida el 7 de diciembre de -

1973, y también en nuestra solicitud copendiente presentada .

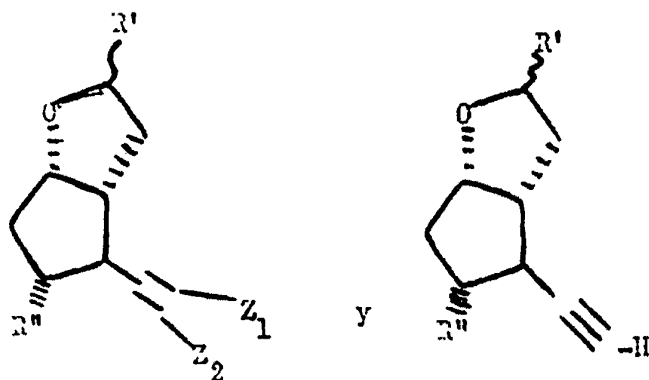
En la preparación de agentes farmacóuticos sintéticos, entre los objetos principales se encuentra el desarrollo y análogos de los compuestos que se presentan en forma natural los cuales son altamente selectivos en su actividad fisiológica y los cuales tienen una duración de actividad incrementada. En una serie de compuestos como las prostaglandinas que se presentan en forma natural, que tienen un espectro de actividad extremadamente amplio, el incremento de la selectividad de un compuesto individual, usualmente involucra la mejora de un efecto fisiológico y la disminución de los otros. Incrementando la selectividad, en el caso de las prostaglandinas naturales, se esperaría aliviar los efectos colaterales severos, particularmente aquel gastrointestinal frecuentemente observado después de la administración sistémica de las prostaglandinas naturales.

A fin de lograr una duración de acción y una selectividad incrementadas en la serie de la prostaglandina, muchos investigadores se han concentrado en la modificación molecular de por lo menos cinco carbonos de la cadena lateral terminada en metilo. Una modificación consiste en separar de uno a cuatro carbonos del extremo de la cadena lateral inferior y terminar la cadena con un grupo arilo o heteroarilo. Los compuestos de este tipo se describen, por ejemplo, en la -

Patente Belga No. 802,231. Los análogos 11-desoxi de las prostaglandinas naturales, se han descrito por ejemplo, en la publicación de Patente Holandesa publicada No. 16,804, la Patente Belga No. 766,521 y la descripción de patente publicada de Alemania Occidental No. 2,103,005.

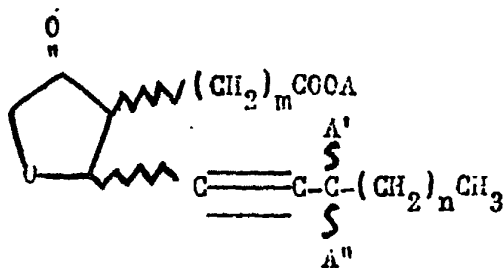
Los análogos 13,14-deshidro de las PGG_2 y PGF_2 que se presentan en forma natural, son conocidos y se han descrito sus síntesis totales mediante rutas que difieren de aquellas descritas en la presente (Fried y otros, Annals, N.Y. Academy of Sciences, 180, 33 (1971) y las referencias citadas ahí).

La descripción de patente publicada de Alemania Occidental No. 2,357,781 describe una serie de análogos 13,14-acetilónicos de PGA y PGF , que tienen un grupo trifluorometilo y también un grupo alquilo o alqueno de cinco a diez carbonos en la posición 15. Adicionalmente, los intermediarios de la estructura



en la cual R' y R'' son hidroxilo libre o eterizado, y uno de Z₁ y Z₂ es hidrógeno y el otro es halógeno. El resto de la cadena lateral inferior se agrega metalizando el compuesto alquinilo y haciéndolo reaccionar con una cetona de la estructura CF₃(C=O)R₆ en donde R₆ es un radical alquilo o alqueno de cinco a diez átomos de carbono.

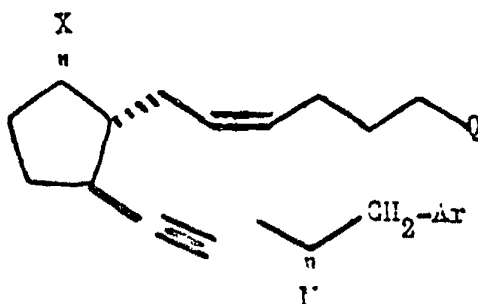
La solicitud de los Estados Unidos Serie No. 278,760, presentada el 8 de agosto de 1972, describe, como se ve en la publicación de patente de los Países Bajos 73/05304, una serie de prostaglandinas de la estructura



en la cual Q es entre otros metileno, hidroxil- o tetrahidropirani-oxi-metileno; A es hidrógeno o alquilo de uno a siete átomos de carbono; A' es hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; A'' es hidroxil, tetrahidropirani-oxi, alcoxi-alquilo-oxi o trialkilsiloxi todos de uno a siete átomos de carbono; m es de 6 o 7; y n es un entero de dos a ocho. Estos compuestos difieren de los compuestos de la presente invención tanto en estructura como en función. Los compuestos de la presente invención tienen cuatro átomos de

carbono en la parte recta de la cadena inferior que está terminada por un grupo fenilo o naftilo; aquellos de la técnica anterior tienen de seis a doce átomos de carbono en la cadena terminada por un grupo metilo. Además, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes hipotensores y antiulcerosos, mientras que aquellos de la técnica anterior se utilizan en el tratamiento de úlceras y en el control de la fertilidad.

De conformidad con la presente invención, se proporcionan compuestos ópticamente activos de la estructura



sus antípodas ópticos y mezclas racémicas de los mismos, X y M se seleccionan del grupo que consiste de ceto, $\text{H} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{OH}$

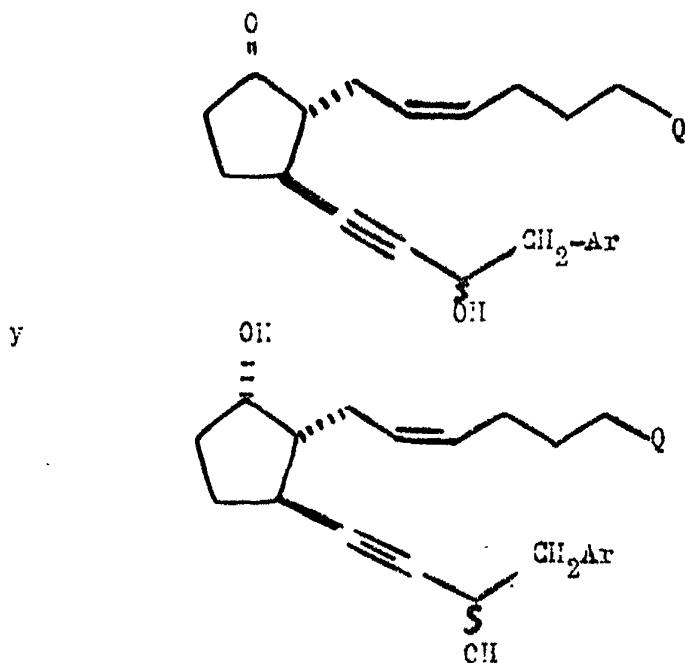
y $\text{H} \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{OH}$. La unión en la posición 5 es una doble ligadura

cis. Q se selecciona del grupo que consiste de tetrazol-5-

ilo y $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{-OR}'$. Ar se selecciona del grupo que consiste de feni-

lo, fenilo monosustituido, _____
_____ y alfa- y beta-naftilo. R' se selecciona del grupo -
que consiste de hidrógeno, alquilo de uno a diez átomos de car-
bono, aralquilo de siete a nueve átomos de carbono, cicloal-
quilo de tres a ocho átomos de carbono, fenilo, fenilo mono-
sustituido y alfa- y beta-naftilo. El sustituyente en di-
chos fenilos monosustituidos se selecciona del grupo que con-
siste de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, fenilo, al-
quilo inferior y alcoxi inferior. Se describen también las -
sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos.

Las estructuras preferidas son



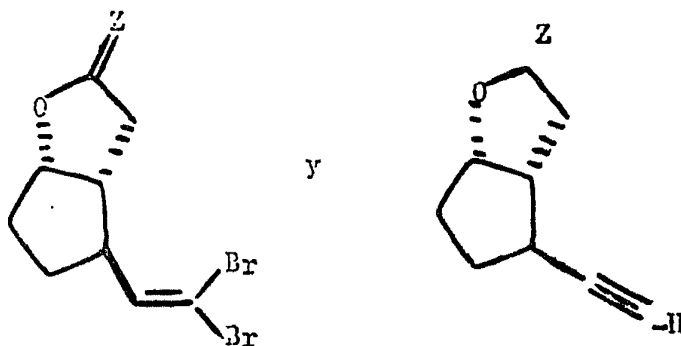
en donde la línea ondulada indica que el grupo hidroxilo en la posición 15, pudo unirse a cualquiera de las posiciones alfa o beta.

Entre las R' posibles, se prefieren el hidrógeno y el p-bifenilo. Se prefieren el fenilo y el beta-naftilo como Ar.

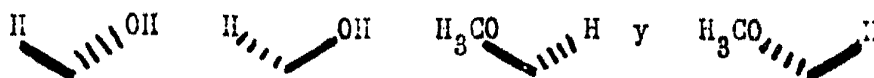
Son de especial interes los ácidos 9-oxo-11-desoxi-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranorprosta-cis-5-en-13-ineico y sus ésteres p-bifenilicos. Estos compuestos son extremadamente útiles como agentes hipertensores, según se hace ovidente por su capacidad para disminuir la presión sanguínea sistémica. Este efecto se observó en perros.

Los compuestos de la presente invención también exhiben actividad antiulcerosa. Este efecto se observa en ratas que reciben dosis orales del orden de 1.0 mg.

Se ha encontrado también que los compuestos de la estructura



y sus antipodas ópticos y sus mezclas racémicas, en donde Z se selecciona del grupo que consiste de ceto,



son valiosos como intermediarios sintéticos en la preparación de prostaglandinas que tienen una ligadura acetilénica entre C_{13} y C_{14} . Estos compuestos, por supuesto, son también útiles para producir precursores de las prostaglandinas 13,14-acetilénicas, anteriormente mencionadas.

Se ha encontrado también un procedimiento para producir los intermediarios mencionados con anterioridad del compuesto conocido, la gamma-lactona del ácido 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(aldehído)ciclopent-1alfa-il]acético (Corey y Ravindranathan, Tetrahedron Lett., 1971 4753). El procedimiento comprende poner en contacto tetrabromuro de carbono con trifenilfosfina en la relación molar aproximada de uno a dos, en un solvente inerte a la reacción, hasta que la reacción para formar el ésterano o el éster es substancialmente completa. La gamma-lactona se agrega entonces a la mezcla de reacción para formar el compuesto 2beta/2,2-dibromovinilo) correspondiente. Este se convierte entonces al gamma-hemiacetal mediante la reducción conocida con un hidruro de metal que no reduce las ligaduras olefinicas. Entre los hidruros útiles, se encuentra el hidruro de diisobutilaluminio. El hemiacetal se convierte entonces al gamma-metilacetal en la

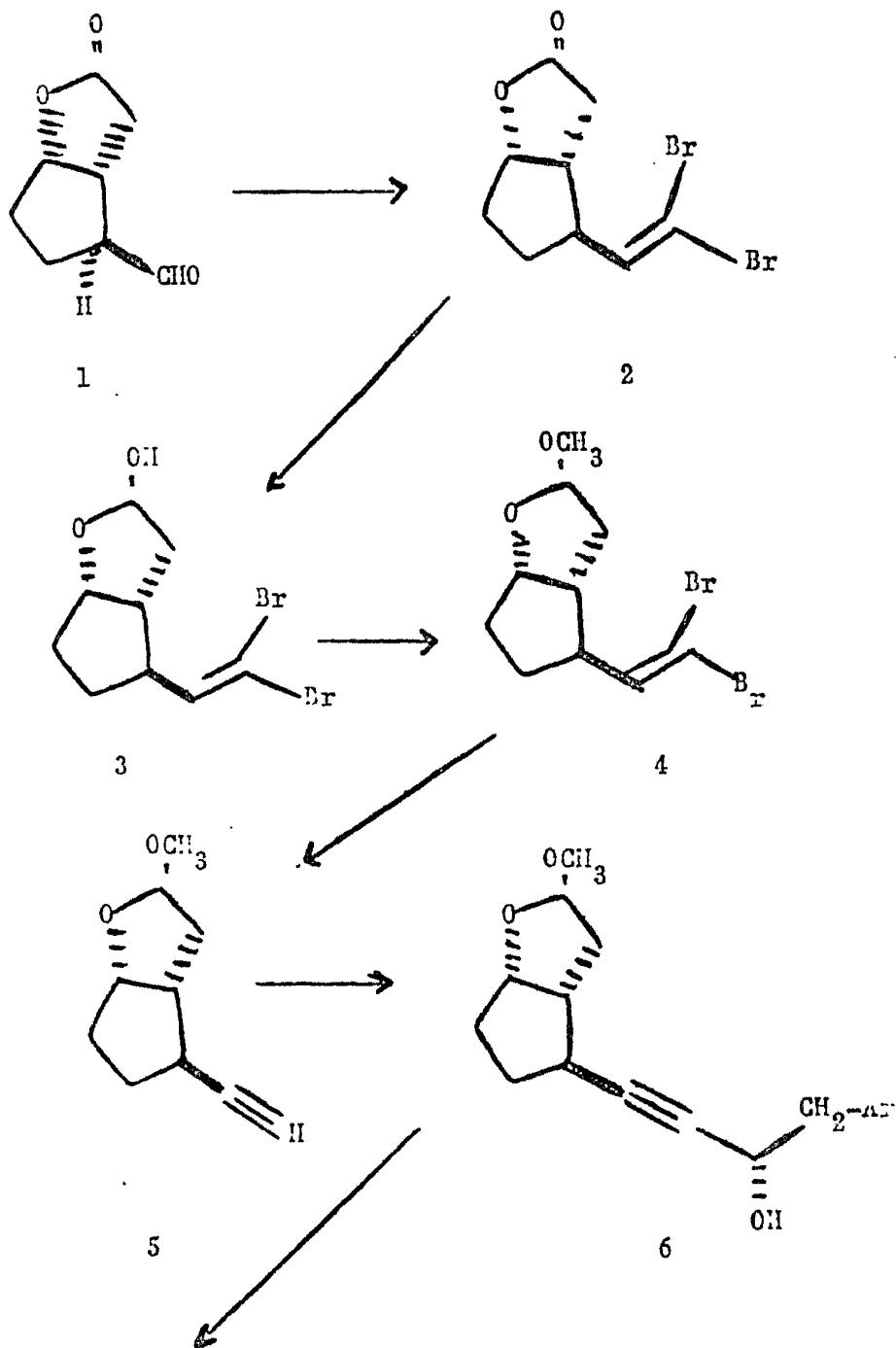
forma usual, y este compuesto se convierte al compuesto β -otínilo, poniéndolo en contacto con una base fuerte tal como n-butil litio, t-butil litio o fenil litio en un solvente - inerte a la reacción a una temperatura inferior a aproximadamente -60°C ., permitiendo que la mezcla de reacción se caliente a la temperatura ambiente y después enfriando rápidamente la mezcla en agua.

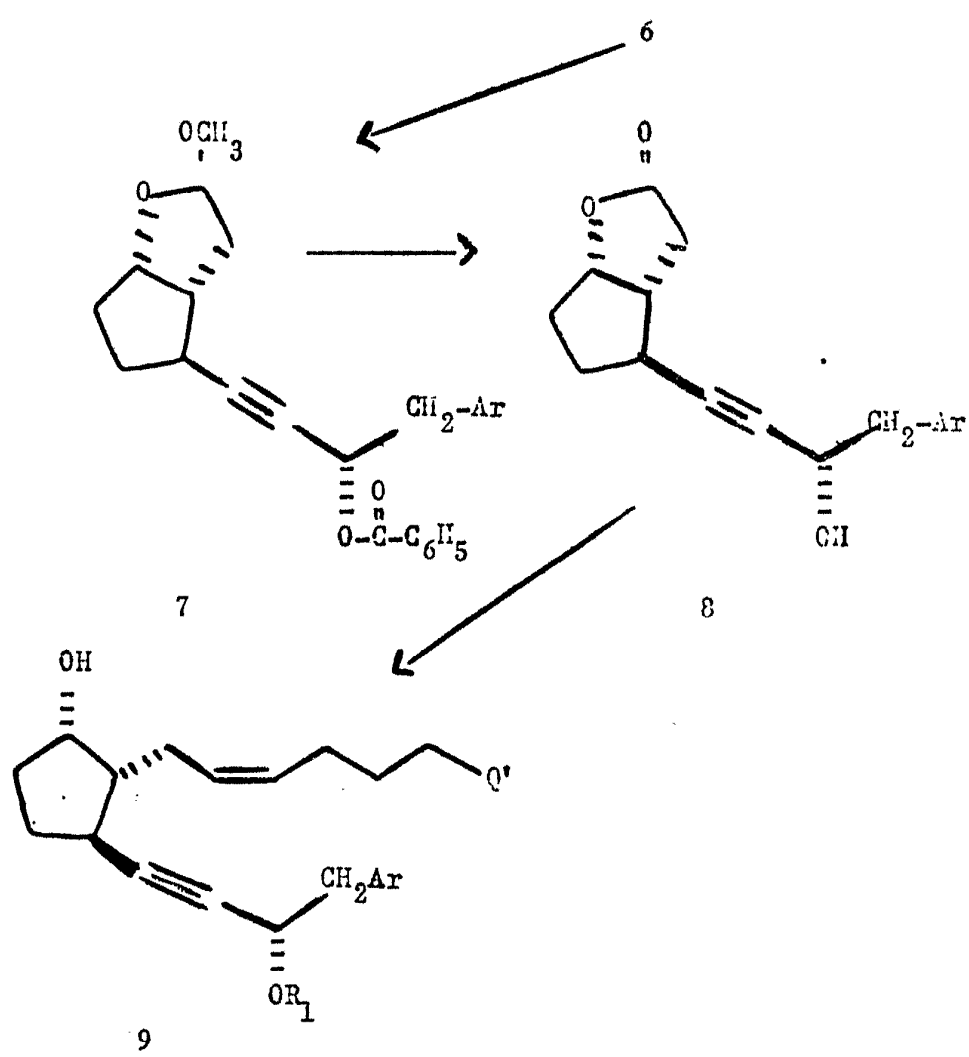
Según se muestra en el Esquema de Reacción A, la primera etapa (1 \longrightarrow 2) es una condensación del tipo de Wittig entre el aldehído conocido 1 (ver Corey y Ravindranathan, anterior) y bromuro de trifeniltribromometilfosfonio para formar el β -(2,2-dibromovinilo), compuesto 2. En la reacción de Wittig usual, el fosforano o ildro reactivo se forma mediante la reacción de la sal fosfonio con una base fuerte tal como n-butil litio y el aldehído se agrega entonces a la mezcla de reacción para formar el producto de condensación de Wittig. En el presente caso, sin embargo, se pone en contacto tetrabromuro de carbono con aproximadamente el doble del número de moles de trifenilfosfina en un solvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno substancialmente anhidro bajo una atmósfera inerte hasta que la reacción para formar el fosforano es substancialmente completa. - Los solventes inertes a la reacción y también las atmósferas que están substancialmente exentas de efectos adversos en los reactivos y los productos bajo las condiciones empleadas. En

el presente caso, el fosforano se forma cuando la trifonilfosfina en exceso reacciona con la sal de fosfonio. Un mecanismo redox es probablemente operante aquí aun cuando dicho mecanismo no es necesario para la operación apropiada del procedimiento. El aldehído 1 se agrega entonces y la mezcla se agita hasta que la reacción para formar gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)-ciclopent-1alfa-il)acético 2 es substancialmente completa. El producto se aísla mediante precipitación con un solvente de hidrocarburo no polar tal como pentano o éter de petróleo. La fracción insoluble se separa y se vuelve a trabajar con un solvente polar tal como cloruro de metileno, seguido por precipitación con un solvente no polar para un número de ciclos. El producto 2 se aísla evaporando las fracciones no polares combinadas y puede purificarse mediante cromatografía de sólido-líquido en un adsorbente tal como gel de sílice.

(2 → 3) es una reducción de la lactona 2 al homiacetal 3 utilizando un agente de reducción adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio en un solvente inerte a la reacción. Esta reducción produce una mezcla de epimeros que no necesita ser resuelta. Se muestra el epimero beta. Se prefieren las temperaturas de baja reducción y son usuales de -60 a -80°C. Sin embargo, pueden emplearse temperaturas más elevadas si no ocurre una sobrerreducción. Se pu-

Esquema de Reacción A





en donde Q' es $-\text{COOH}$ o

The structure of Q' is a 1,2,4,5-tetrazine ring with a hydrogen atom at the 4-position.

rifica entonces 3 mediante cromatografía en columna.

(3→4) involucra la conversión del homiacetal 3 al metilacetal 4. Esto se logra disolviendo 3 en metanol anhidro en presencia de un catalizador tal como octato de trifluoruro de boro. El producto se recupera mediante evaporación, dilución con éter, extracción con salmuera, secado con un desecador tal como sulfato de sodio y finalmente otra evaporación.

(4→5) involucra la conversión del grupo 2,2-dibromovinilo a un grupo etinilo. Esto se logra mediante tratamiento del compuesto con por lo menos dos equivalentes de una base organometálica fuerte tal como n-butil litio o fenil litio en un solvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano substancialmente anhidro hasta que la reacción es substancialmente completa. Se prefieren las bajas temperaturas y son usuales de aproximadamente -60 a aproximadamente -80°C. La mezcla de reacción se enfría rápidamente en agua. El producto crudo se recupera como en (3→4) anterior y entonces se destila para dar origen al producto puro.

(5→6) involucra el contacto de 5 en el solvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano substancialmente anhidro bajo una atmósfera inerte en presencia de una base organometálica fuerte tal como n-butil-litio con un aldehído de la estructura ArCH_2CHO en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo, fenilo monosustituido, -

_____ y alfa- o beta-naftilo. El monosustituyente se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior y alcoxi inferior. Puede utilizarse aquí cualquiera de los grupos Ar con el alcance de la presente invención. Se mezclan lentamente 5 y la base a aproximadamente 0°C., y se enfría a de -60 a -80°C. antes de que el aldehído se agregue lentamente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca y se evapora para dar origen al producto crudo 6, el cual puede purificarse mediante cromatografía sobre gel de sílice. Esta reacción produce una mezcla epimérica de compuestos 3alfa- y 3beta-hidroxi. Únicamente se muestra el epímero alfa. Si se desea, la mezcla puede resolverse en este momento mediante cromatografía en líquido a presión elevada, como se describe a continuación. Si la mezcla se resuelve y el resto de la síntesis se lleva a cabo en un epímero particular, el análogo de prostaglandina final tendrá la configuración idéntica en la posición 15 al epímero de 6, como se utilizó, a menos por supuesto, que el grupo hidroxi se oxide a un grupo ceto.

(6 → 7) requiero de la esterificación del grupo 3-hidroxi poniéndolo en contacto con cloruro de benzilo en un solvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno, en presencia de una base tal como piridina. La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera inerte tal como ni-

trógeno seco hasta que la reacción es substancialmente completa. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae varias veces con éter. Los extractos se combinan y se lavan con ácido clorhídrico diluido frío. La capa etérea se seca entonces y se evapora para producir 7.

En (7 → 8) la primera etapa es la conversión del metilacetal 7 al hemiacetal. Esto se logra mediante solvolisis del metilacetal en un solvente tal como agua/tetrahidrofurano 1:1 en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico a temperaturas ambiente. El hemiacetal se recupera mediante extracción con éter, secado y evaporación. El hemiacetal se convierte entonces a la lactona mediante oxidación con un reactivo que oxida los grupos hidroxilo pero no las ligaduras insaturadas de carbono a carbono. El reactivo de Jones es usualmente preferido (Fieser and Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Wiley (Nueva York, 1967), páginas 142-143). El producto se recupera mediante dilución con agua, extracción con éter, secado el extracto y evaporando. El producto crudo puede purificarse mediante cromatografía en columna para producir la gamma-lactona 3-benzilo protegida substancialmente pura. Alternativamente, la gamma-lactona 3-benzilo protegida puede prepararse directamente a partir de 7 mediante la acción de reactivo de Jones. El grupo benzoxi se separa mediante solvolisis del compuesto en metanol substancialmente anhidro en presencia de carbonato de potasio substancialmente anhidro bajo

una atmósfera inerte a temperaturas ambiente. El producto 8 se aísla mediante acidificación de la mezcla de reacción a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico, diluyendo con agua y extrayendo con éter. El extracto etéreo se lava con salmuera, se seca con un desecador tal como sulfato de sodio y se evapora para producir 8 crudo, el cual puede purificarse mediante cromatografía en columna.

En (8 → 9), la primera etapa involucra la protección del grupo 3-hidroxi poniendo en contacto 8 con un exceso molar ligero de 2,3-dihidropirano en un solvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno a aproximadamente 0°C. bajo una atmósfera inerte en presencia de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. El producto crudo se recupera vertiendo la mezcla de reacción en éter, lavando con bicarbonato de sodio saturado y después con salmuera, secando y evaporando. Este producto crudo se convierte entonces al gamma-hemiacetal mediante reducción como se describió anteriormente, con hidruro de diisobutilaluminio. El producto se aísla entonces y se purifica mediante cromatografía en columna como se describió antes. Para convertir el gamma-hemiacetal a 9, éste se pone en contacto con un iluro. El iluro se forma a partir de un bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio con metilsulfonilmeturo de sodio en una relación molar de aproximadamente uno a dos en un solvente inerte a la reacción tal como sulfóxido de dimetilo seco bajo una -

atmósfera inerte a aproximadamente 40°C. Esta mezcla de reacción que contiene el iluro se agrega lentamente al gamma-hemiacetal. Después de aproximadamente 1 hora, la reacción se enfría rápidamente en agua helada y se cubre con una capa de acetato de etilo. La solución se extrae entonces varias veces con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan con sulfato de sodio y se evaporan a un residuo sólido el cual se tritura con éter y se filtra. El filtrado se concentra entonces, se purifica mediante cromatografía en columna y se evapora para producir 9. Los análogos de tetrazolilo de la presente invención pueden prepararse utilizando el iluro de bromuro de (4-(2-tetrazol-5-il)-butil)trifenil-fosfonio en la reacción descrita con anterioridad.

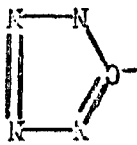
Como se muestra en el Esquema de Reacción B, 9 puede convertirse al análogo 15alfa-hidroxi PGE₂ 12 correspondiente, oxidando primero la porción 9alfa-hidroxi a un grupo ceto, tratándolo con reactivo de Jones y aislando el producto como se describió antes. El compuesto 9-oxa-15alfa-tetrahidropiran-2-iloxi se hidroliza entonces a un compuesto 15alfa-hidroxi por ejemplo disolviendo en una mezcla de 65:35 de ácido acético glacial:agua bajo una atmósfera inerte y agitando aproximadamente la temperatura ambiente hasta que la reacción es substancialmente completa. La mezcla se evapora entonces y se cromatografía sobre gel de sili-

ce para producir 12 substancialmente puro.

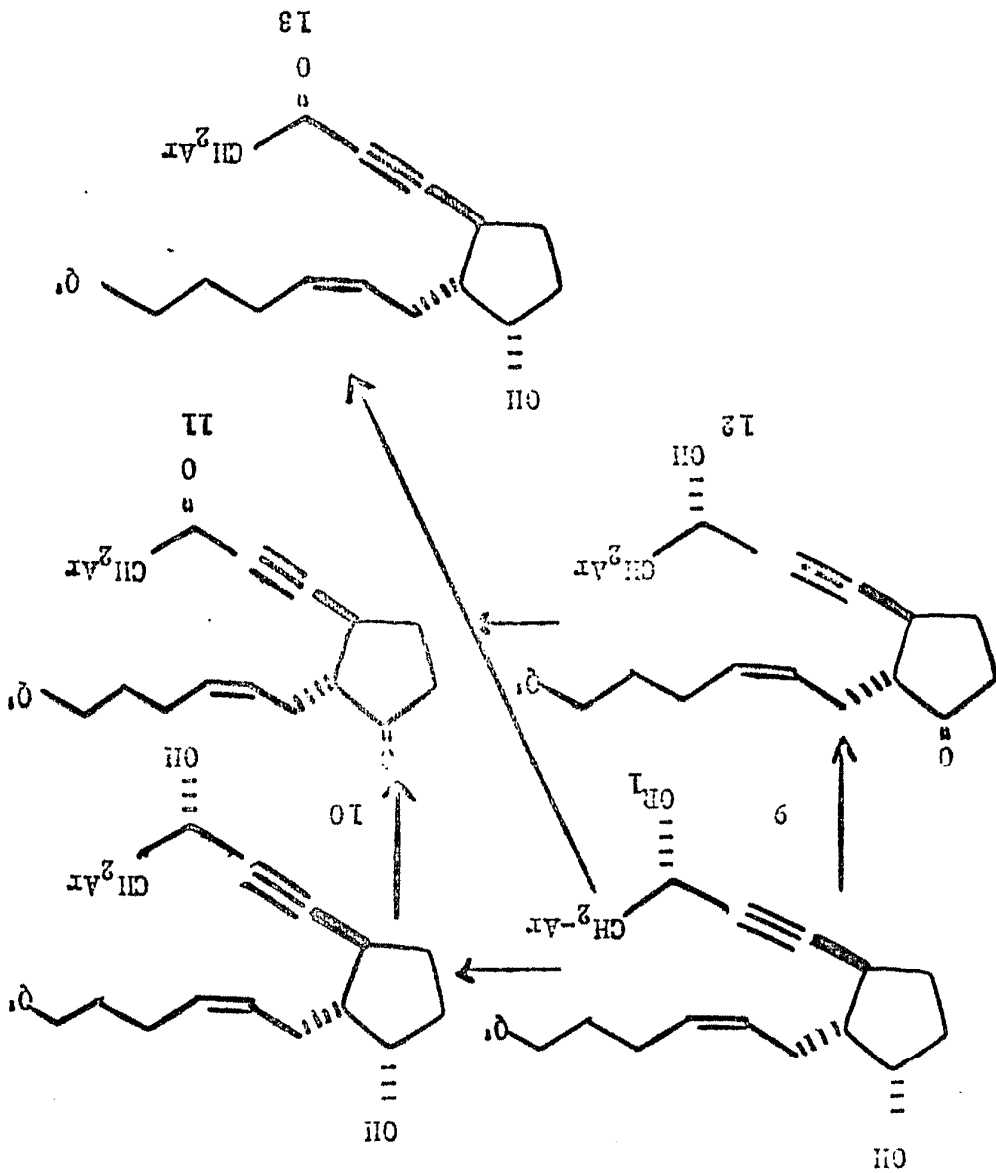
Como se muestra también en el Esquema de Reacción B, 9 puede convertirse al 15 α -hidroxi PGE₂ α 10 correspondiente. Esto se logra mediante la hidrólisis de ácido acético glacial: agua descrito en la serie de reacción (9 \rightarrow 12) anterior.

12 puede convertirse al 15-ceto-PGE₂ 11 correspondiente, tratándolo con por lo menos aproximadamente un equivalente de reactivos de Jones u otro reactivo que oxide los grupos hidroxilo pero sin dobles o triples ligaduras. Alternativamente 10, puede tratarse con por lo menos dos equivalentes de reactivo de Jones para producir 11.

9 \rightarrow 13 involucra la acilación de 9 en la posición 9 con anhídrido acético y piridina, para formar un intermediario de acetato. Pueden utilizarse otros grupos de bloqueo con la condición de que el grupo sea estable a la hidrólisis ácida moderada. Dichos grupos incluyen alcanofilo de 2 a 9 átomos de carbono, fonalcánfido de hasta 10 carbonos, benzofilo, tofilo, p-fenilbenzofilo, o alfa- o beta-naftofilo. El grupo de protección en C₁₅ se separa entonces según se describió antes para proporcionar un segundo intermediario. La segunda etapa involucra la oxidación de la porción de alcohol de C₁₅ para proporcionar un tercer intermediario. Cualquier reactivo capaz de oxidar los grupos hidroxilo que no ataque las dobles ligaduras puede ser emplea-



en donde O^{\ominus} es $-\text{COOH}$



Esquema de Reacción B

do, sin embargo, se prefiere usualmente el reactivo de Jones. La última etapa en esta secuencia involucra la transesterificación del grupo de protección en C₉.

Esto se hace usualmente mediante tratamiento con carbonato de potasio anhidro en un solvente alcohólico tal como metanol, lo cual produce los análogos de 15-ceto F₂beta de esta invención.

La asignación de la configuración en C₁₅ se hace con base en las movilidades en la cromatografía en capa delgada de los alcoholes 8 y C₁₅-epi-8. Se supone que el epímero menos polar (R_f superior) tiene la configuración 15alfa-hidroxi y el epímero más polar (R_f inferior) tiene la configuración 15beta-hidroxi. Entre los sistemas solventes adecuados se encuentran las mezclas de éter o acetato de etilo en benceno. Esta asignación de la configuración C₁₅ se basa en aquella observada para la síntesis de las prostaglandinas naturales (Corey, y otros, J. Am. Chem. Soc., 93, 1491 (1971)).

Los ésteros fenílicos y fenílicos sustituidos de la presente invención se preparan mediante el contacto de un ácido prostanóico con un fenol apropiado en un solvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno seco en presencia de un agente de acoplamiento tal como dicitolobencilcarbodiimida o dietilcarbodiimida. Por ejemplo, el ácido ent-9-oxo-11-desoxi-15beta-hidroxi-16-fenil-omega-tetranorprosta-cis-5-en-13-inoico puede ponerse en contacto con p-fenilfenol en cloruro

de metileno seco, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida para formar el éster correspondientes. Los ésteres alquílicos y fenalquílicos de la presente invención pueden prepararse mediante el contacto de un ácido prostanóico con un diazoalcano apropiado en un solvente inerte a la reacción tal como éter o tetrahidrofurano. Alternativamente, los ésteres de la presente invención pueden prepararse poniendo en contacto primero un ácido prostanóico con cloruro de pivaloilo en un solvente inerte a la reacción tal como éter en presencia de una base apropiada tal como trietilamina y tratando después el intermediario resultante con un alcohol apropiado.

En los procedimientos anteriores, en donde se desea la purificación mediante cromatografía en columna, los soportes cromatográficos apropiados incluyen alúmina neutra y gel de sílice. La cromatografía se conduce adecuadamente en solventes inertes a la reacción tales como éter, acetato de etilo, benceno, cloroformo, cloruro de metileno, ciclohexano y n-hexano, como se ilustra adicionalmente en los ejemplos anexos. En donde se desea la purificación mediante cromatografía en líquido a presión elevada, los soportes apropiados incluyen "Corasil", "Porasil", y "Lichrosorb" empleándose solventes inertes tales como éter, cloroformo, cloruro de metileno, ciclohexano y n-hexano.

Se verá que las fórmulas anteriores exhiben compuestos ópticamente activos. Se pretende que ambos antipodas

ópticos v.gr. 8,12-nat y 8,12-ent, sean abarcados por las fórmulas anteriores y en las cláusulas anexas. Los dos antipodas ópticos se preparan fácilmente mediante los mismos métodos, mediante mera substitución del aldehído precursor ópticamente activo apropiado. Se aclarará, sin embargo, que los racematos correspondientes exhibirán actividad biológica valiosa, en virtud de su contenido de los isómeros ópticos biológicamente activos mencionados con anterioridad, y se pretende que dichos racematos estén también abarcados por las fórmulas anteriores en la presente y en las cláusulas anexas. Las mezclas racémicas se preparan fácilmente mediante los mismos métodos empleados en la presente para sintetizar las especies ópticamente activas mediante mera substitución de los precursores racémicos correspondientes en lugar de los materiales de partida ópticamente activos.

En numerosas pruebas in vivo e in vitro, se ha demostrado que los nuevos análogos de prostaglandina poseen propiedades fisiológicas comparables pero una acción más prolongada y más selectiva de tejido que aquellas exhibidas por las prostaglandinas naturales (ver anteriormente). Estas pruebas incluyen, entre otras, una prueba para efectuarse sobre la presión sanguínea del perro, la inhibición de la ulceración inducida por tensión en la rata, el efecto sobre la diarrea en el ratón, la inhibición de la secreción de ácido gástrico estimulada en ratas y perros, el efecto espasmogénico

en conejillos de indias aislados y en el útero de la rata, el efecto protector sobre el broncoespasmo inducido con histamina en los conejillos de indias y la actividad contra la fertilidad en las ratas y en los conejillos de indias.

Las respuestas fisiológicas observadas en esta prueba son útiles para determinar la utilidad de la sustancia de prueba para el tratamiento de varias condiciones patológicas y naturales. Dichas utilidades determinadas incluyen: actividad vasodilatadora, actividad antihipertensora, actividad broncodilatadora, actividad antiarrítmica, actividad estimulante cardíaca, actividad contra la fertilidad y actividad antiulcerosa.

Una ventaja poseída por las 11-desoxi-prostaglandinas de la serie E en general es su estabilidad incrementada según se compara con compuestos tales como la PGG_2 . Además, las 11-desoxi-16-aril-omega-tetranorprostaglandinas novedosas de esta invención poseen perfiles de actividad altamente selectivos comparados con las prostaglandinas que se presentan en forma natural correspondientes y, en muchos casos, exhiben una duración de acción más prolongada. Los análogos de prostaglandina novedosos de esta invención, especialmente los compuestos de 16-fenilo, poseen actividad antihipertensora útil. Al mismo tiempo, otras actividades fisiológicas, se disminuyen notablemente en comparación con la PGG_2 . A este respecto, son especialmente útiles, los ácidos 9-oxo-11-des-

oxi-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranorpersta-cis-5-en-13-inoico y sus ésteres p-bifenilicos. Además, estos compuestos exhiben un grado elevado de actividad antiulcerosa. Los compuestos de 16-fenilo y beta-naftilo son especialmente útiles para el tratamiento de úlceras pépticas.

Las sales farmacológicamente aceptables de los ácidos de esta invención útiles para los propósitos descritos anteriormente, son aquellas con cationes de metal farmacológicamente aceptables, cationes de amonio, de amina, o cationes de amonio cuaternario.

Son cationes de metal especialmente preferidos, aquellos derivados de los metales alcalinos, v.gr. de litio, de sodio y de potasio y de los metales alcalino térreos, v.gr. de magnesio y de calcio, aunque se encuentran dentro del alcance de la invención las formas catiónicas de otros metales, v.gr. de aluminio, de zinc y de hierro.

Los cationes de amina farmacológicamente aceptables son aquellos derivados de aminas primarias, secundarias o terciarias. Son ejemplos de aminas adecuadas, metilamina, dimetilamina, trietilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, dicitclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, alfa-feniletilamina, beta-feniletilamina, etilendiamina, diotilentriamina y aminas aralifáticas, cicloalifáticas y alifáticas similares, que contie-

nea hasta, y que incluyen aproximadamente 18 átomos de carbono, así como también aminas heterocíclicas, v.gr. piperidina, morfina, pirrolidina, piperazina y derivados alquili-
cos inferiores de las mismas, v.gr. 1-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, 2-metilpiperidina, y similares, así como también aminas que contienen grupos hidrofílicos o de solubilización en agua, v.gr. mono-, di-, y trietanolamina, etil-dietanolamina, N-butiletanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, tri-(hidroximetil)aminometano, N-feniletanolamina, N-(p-toramilfenil)-dietanolamina, gactamina, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, ofedrina, fenilefrina, epinefrina, procaína y similares.

Son ejemplos de cationes de amonio cuaternario farmacológicamente aceptables, adecuados, el tetrametilamonio, el tetraetilamonio, el benciltrimetilamonio, el fenil-trietilamonio y similares.

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

Los análogos de 16-fenil-oxy-tetranorprostaglan-

dina y sus ésteros p-bifenílicos de la presente invención son útiles como agentes hipotensores. Pueden administrarse sistémicamente o preferiblemente en forma intravenosa a un nivel de dosis de 0.01 a aproximadamente 1.0 mg/kg. de peso del cuerpo por día.

Los análogos de 16-aril-omega-tetranorprostaglandina de la presente invención y sus ésteros son también agentes antiulcerosos útiles. Para el tratamiento de úlceras pépticas, estos medicamentos pueden administrarse oralmente en la forma de cápsulas o tabletas a dosis de 0.01 a 1.0 mg/kg. por día.

Para preparar cualquiera de las formas de dosis anteriores o cualesquiera de las numerosas otras formas posibles, pueden emplearse varios diluyentes, excipientes o portadores inertes a la reacción. Dichas sustancias incluyen, por ejemplo, agua, etanol, gelatinas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes benzoílicos, 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 conservadores, agentes humectantes, agentes estabilizantes u otros agentes terapéuticos tales como antibióticos.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de las cláusulas anexas.

En estos ejemplos se apreciará que todas las temperaturas - están expresadas en centígrados, y todos los puntos de fusión y de ebullición están sin corregir.

EJEMPLO I

Gamma-lactona del ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromo-vinil)ciclopent-1alfa-il)acético (2) - - - - -

A una solución de 133 g. (0.520 moles) de trifosfina en 300 ml. de cloruro de metileno anhidro a 0° en una atmósfera de nitrógeno seco se agregó a una porción de - una solución de 37.3 g. (0.264 moles) de tetrabromuro de carbono en 100 ml. de cloruro de metileno anhidro. La solución anaranjada brillante resultante se agitó durante 5 minutos. Se agregó después una solución de 20.4 g. (0.132 moles) de - gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(aldehído)-ciclopent-1alfa-il)acético (1) en 100 ml. de cloruro de metileno anhidro durante el transcurso de 2 minutos através de un embudo de agitación. Después de agitar durante 4 minutos adicionales, la reacción se diluyó con 5 litros de pentano, y se filtró para separar material insoluble. La fracción insoluble se trabajó mediante ciclos adicionales de extracción con cloruro de metileno y precipitación con pentano para separar todo el producto olefínico. Las fracciones de pentano combinadas se evaporaron para producir 90 g. (mayor que 100%) de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibro-

movinil)ciclopent-1alfa-il)acético (2). El producto se purificó mediante cromatografía sobre 700 g. de gel de sílice (reactivo Baker "Analizado" de malla 60-200). El rendimiento de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)ciclopent-1alfa-il)acético puro (2) fue de 23.7 g. (70%).

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un doblete 6.40 delta (1H) para el hidrógeno del vinilo, un singlete amplio a 5.05 delta (1H) y multipletes a 2.40-3.20 delta (4H) y 1.25-2.40 delta (4H) para el resto de los protones. El espectro infrarrojo (CHCl_3) tuvo una absorción fuerte a 1770 cm^{-1} para el carbonilo de la gamma-lactona.

EJEMPLO II

Gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)-ciclopent-1alfa-il)acetaldehído (3) - - - - -

Se enfrió a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco una solución de 23.7 g. (92.6 mmoles) de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)-ciclopent-1alfa-il)acético (2) en 700 ml. de tolueno seco. A esta solución enfriada se agregaron 114 ml. (92.6 mmoles) de hidruro de diisobutilaluminio al 20% en hexano (Alfa Inorganics) gota a gota, a un régimen tal que la temperatura interna permaneció a -56° . Después de 10 minutos de agitación a -78° , la reac-

ción se diluyó con 2.5 litros de éter, se lavó con solución al 50% de tartrato de sodio potasio (2 x 200 ml.), se socó ($MgSO_4$) y se concentró para producir 28.1 g. de gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehído, (3).

EjemPlo III

Gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)ciclopent-1alfa-il)-acetaldehído (4) _ _ _ _ _

A una solución de 23 g. (90 mmoles) de gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)-ciclopent-1alfa-il)acetaldehído (3) en 500 ml. de metanol anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seca a 25°, se agregaron 40 gotas de éterato de trifluoruro de boro. Después de agitar 25 minutos, la reacción se enfrió rápidamente con 40ml. de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La reacción se evaporó a un volumen de 75 ml., diluyéndose con 1 litro de éter. La capa etérea se lavó con salmuera (2 x 100 ml.), se socó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para producir 30 g. (mayor que 100%) de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)ciclopent-1alfa-il)-acetaldehído, (4).

EjemPlo IV

Gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-etinil-ciclopent-1alfa-il)acetaldehído (5) _ _ _ _ _

Se enfrió a -70° en una atmósfera de nitrógeno se-

co, una solución de 30.0 g. (92 mmoles) de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(2,2-dibromovinil)-ciclopent-1alfa-il)-acetaldehído (4) en 500 ml. de tetrahidrofurano anhidro. A esta solución enfriada se agregaron gota a gota 92 ml. (202 mmoles) de butil litio 2.2 molar (Alfa Inorgánicos), a un régimen tal que la temperatura interna permaneció inferior a -60° (15 minutos). La reacción se agitó durante 2 horas a -278°, y 1 hora a 25°, enfriándose después con 200 ml. de agua helada y extrayéndose con éter (2 x 300 ml.). Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para producir 15.3 g. de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-etinilciclopent-1alfa-il)acetaldehído (5). El producto se purificó mediante destilación produciendo 12.9 g. (69% de (1)) de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-etinilciclopent-1alfa-il)acetaldehído puro (5), p.e. 55-65° a 0.15 mm.

El espectro de resonancia magnética nuclear (CCl_4) exhibió un doblete de 4.85 delta (1H) para el protón acetal, un doblete a 3.16 delta (2H) para los protones metoxi, un multiplete a 4.30-4.78 delta (1H) y un multiplete 1.50-3.00 delta (9H) para los protones restantes. El espectro infrarrojo (CCl_4) tuvo una absorción fuerte a 3320 cm^{-1} para el acetonio.

POOR
QUALITY

EJEMPLO V

Gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-fenil-1-butinil)-ciclopent-1alfa-il)acetaldehido, (6) _ _ _

Se enfrió a 0° una solución de 2.51 g. (15.1 mmoles) de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-otinil-ciclopent-1alfa-il)acetaldehido, (5) en 125 ml. de tetrahidrofurano anhidro, en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se agregó gota a gota (durante 10 minutos) 3.9 ml. (22.7 mmoles) de butil litio 2.2 molar en hexano (Alfa Inorganics). La solución amarilla resultante se agitó a 0° durante 20 minutos enfriándose después a -78°. Se agregó después gota a gota una solución de 2.66 g. (22.7 mmoles) de fenilacetaldehido en 5 ml. de tetrahidrofurano anhidro, a un régimen tal que la temperatura interna permaneció inferior a -66° (10 minutos). Después de agitar durante 1 hora a -78°, la reacción se vertió en agua, se extrajo con éter, se secó (Ca_2SO_4) y se evaporó para producir 5.7 g. de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-fenil-1-butinil)-ciclopent-1alfa-il)acetaldehido crudo (6), que se purificó mediante cromatografía en columna sobre 250 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" malla 60-200). Después de la elución de las impurezas menos polares, se recogió el producto (3.0 g. (70%).

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un singlete a 7.30 delta (5H) para los proto-

nos de fenilo, un doblete a 4.95 delta (1H) para el protón del acetal, un singlete a 3.32 delta (3H) para los protones de metoxi, un doblete a 2.94 delta (2H) para los protones de bencilo, un multiplete 4.29-4.90delta (2H) y un multiplete 3.20-1.20delta (8H) para los protones restantes. El espectro de absorción infrarroja (CCl_4) mostró 3600 cm^{-1} para el hidroxilo.

6 es una mezcla epimérica de compuestos 3alfa y 3beta-hidroxi que no se resolvió. La síntesis se llevó a cabo con esta mezcla de manera que los productos de prostaglandina son mezclas de epimeros 15alfa- y 15-beta-hidroxi.

Otros 2-arylacetaldehidos (por ejemplo ver a continuación) pueden estar substituidos para el fenilacetaldehido utilizado anteriormente para generar los gamma-motacetales de 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-aryl-1-butinil)ciclopent-1alfa-il]acetaldehido.

m-tolilacetaldehido

o-tolilacetaldehido

p-tolilacetaldehido

p-aifenilacetaldehido

(alfa-naftil)acetaldehido

(m-trifluorometilfenil)acetaldehido

(p-trifluorometilfenil)acetaldehido

(o-fluorofenil)acetaldehido

(m-fluorofenil)acetaldehido

(p-fluorofenil)acetaldehído
(m-clorofenil)acetaldehído
(p-bromofenil)acetaldehído
(p-metoxifenil)acetaldehído
(p-(t-butil)fenil)acetaldehído)

EJEMPLO VI

Gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehído (7) - - - - -

A una solución de 3 g. (10.5 mmoles) de gamma-metilacetal de (2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehído (6) en 32 ml. de cloruro de metileno anhidro que contiene 21 ml. de piridina, se agregaron, en una porción 2.22 g. (15.8 mmoles) de cloruro de benzoilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2 horas, vertiéndose después en agua (150 ml.) y extrayéndose con éter (2 x 500 ml.). Los extractos etéreos combinados se lavaron con ácido clorhídrico acuoso al 10% frío para separar la piridina. La capa etérea se secó entonces (Na_2SO_4) y se evaporó para producir 4.3 g. de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehído crudo (7).

En una forma similar, los otros compuestos del ejemplo V pueden convertirse al derivado de benzoiloxi co-

correspondiente.

EJEMPLO VII

Gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-3-benzoiloxi-
4-fenil-1-butinil)ciclopent-lalfa-il)acetaldehido - - - - -

Una solución de 4.3 g. de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-3-benzoiloxi-fenil-1-butinil)ciclopent-lalfa-il'acetaldehido (7) crudo en 1 litro de tetrahidrofurano acuoso (50/50 de agua/tetrahidrofurano) que contiene 40 gotas de ácido clorhídrico concentrado, se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas, extrayéndose después con éter (2 x 500 ml.). Los extractos etéreos combinados se evaporaron para separar la mayoría de tetrahidrofurano. El residuo (100 ml.) se diluyó con benceno, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para producir 4.3 g. de gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-3-benzoiloxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-lalfa-il)acetaldehido crudo.

En una forma similar, los otros compuestos del ejemplo VI pueden convertirse a los derivados de gamma-hemiacetal correspondientes.

EJEMPLO VIII

Gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-3-benzoiloxi-
4-fenil-1-butinil)ciclopent-lalfa-il)acético - - - - -

Se enfrió a 0°C. en una atmósfera de nitrógeno -

seco, una solución de 4.3 g. de gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butinil)-ciclopent-1alfa-il)acetaldehido crudo en 200 ml. de acetona. A esta solución enfriada se agregaron gota a gota (durante 5 minutos) 3.9 ml. (10.5 mmoles) de 2.57 molar de reactivo de Jones. Después de agitar durante 45 minutos a 0°, la reacción se diluyó con agua (200 ml.) y se extrajo con éter (3 x 300 ml). Los extractos etéreos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para producir 4.4 g. de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético crudo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre 250 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" malla 60-200). El rendimiento de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butinil)-ciclopent-1alfa-il)acético puro, fue de 3.5 g. (90% de (6)).

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un multiplete a 7.68-7.10 delta (8H) y un multiplete a 7.80-8.18delta (2H) para los protones fenilo, un doblete a 3.14 delta (2H) para los hidrógenos del benilo, un triplete a 5.79 delta (1H), un multiplete a 5.00-4.66 delta (1H) y un multiplete a 2.98-1.44 delta (8H) para los protones restantes. El infrarrojo (CHCl_3) tuvo una absorción fuerte a 1720 cm^{-1} y 1770 cm^{-1} para el éster y la lactona, respectivamente.

En una forma similar, los otros compuestos del ejemplo VII pueden convertirse a los derivados de gamma-lactona correspondientes.

EJEMPLO IX

Gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-3-hidroxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético, (8) _____

A una solución de 3.5 g. (9.37 mmoles) de gamma lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético, en 70 ml. de metanol anhidro se agregaron 1.29 g. de carbonato de potasio pulverizado anhidro. Después de agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante dos horas, la reacción se enfrió a 0° y se acidificó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 1 normal. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml.) y se extrajo con éter (2 x 300 ml.). Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2CO_3) y se evaporaron para producir 3.6 g. de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético crudo (8). El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre 125 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" malla 60-200). El rendimiento de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-3-hidroxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético puro, (8) fue de 2.3 g.

(91%).

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un singlete a 7.28 delta (5H) para los protones de fenilo, un doblete a 2.94 delta (2H) para los protones de bencilo, un multiplete a 4.77 delta (1H), un triplete a 4.54 delta (1H), y un multiplete a 2.80-1.40 delta (8H) para los protones restantes. El espectro infrarrojo (CHCl_3) tuvo una absorción fuerte a 1770 cm^{-1} para el carbonilo de la lactona y una absorción a 3600 cm^{-1} para el hidroxilo.

En una forma similar los otros compuestos del ejemplo VIII pueden convertirse a los derivados de hidroxil gamma-lactona correspondientes.

EJEMPLO X

Gamma-lactona de ácido 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il]acético

A una solución de 2.3 g. (3.52 mmoles) de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético (8) en 70 ml. de cloruro de metileno anhidro que contiene 0.79 g. (9.4 mmoles) de 2,3-dihidropirano a 0° en una atmósfera de nitrógeno seco se agregaron 35 mg. de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Después de agitar durante 40 minutos a 0° , la reacción se - vertió en éter (300 ml.). La solución etérea se lavó con di-

POOR
QUALITY

carbonato de sodio saturado (1 x 50 ml.) después con salmuera saturada (1 x 30ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir 2.8 g. de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético cruda.

En una forma similar los otros compuestos del ejemplo IX pueden convertirse a los derivados de gamma-lactona de tetrahidropiran-2-iloxi correspondientes.

EJEMPLO XI

Gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehído

Se enfrió a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco una solución de 2.74 g. (7.75 mmoles) de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético en 50 ml. de tolueno anhidro. A esta solución enfriada se agregaron 10.7 ml. (8.52 mmoles) de hidruro de diisobutilaluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganics) gota a gota, a un régimen tal que la temperatura permaneció inferior a -66° (durante 20 minutos). Después de 45 minutos adicionales de agitación a -78° , la reacción se diluyó con éter (300 ml.). La solución etérea se lavó con solución de tartrato de sodio potasio 5% (2 x 150 ml.), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir 3.0 g. de gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi})

4-fenil-1-butilil)ciclopent-1-alfa-il)acetaldehído (12) crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre 120 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado). El rendimiento de gamma-hemiacetal de 2-(5-alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-fenil-1-butilil)ciclopent-1-alfa-il)-acetaldehído puro fue de 2.03 g.

En una forma similar, los otros compuestos del ejemplo X pueden convertirse a los derivados de gamma-hemiacetal de tetrahidropiran-2-iloxi correspondientes.

EJEMPLO XII

Acido 9-alfa-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-on-13-inoico (9). _ _ _ _ _

A una solución de 6.20 g. (14 mmoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio en 20 ml. de sulfóxido de dimetilo seco en una atmósfera de nitrógeno seco se agregaron 11.7 ml. (26.6 mmoles) de una solución 2.27 molar de metilsulfinilmeturo de sodio. A esta solución de color roja a 40° (baño de aceite) se agregó gota a gota, una solución de 1.65 g. (4.65 mmoles) de gamma-hemiacetal de 2-(5-alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-fenil-1-butilil)ciclopent-1-alfa-il)acetaldehído, en 15 ml. de sulfóxido de dimetilo seco durante un período de 10 minutos. Después de 45 minutos a 40°, la reacción se vertió en agua helada. La solución acuosa básica (200 ml.) se cubrió con acetato de etilo (200 ml.) y con

agitación vigorosa se acidificó a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 normal. La solución ácida se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml.) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a un residuo sólido que se trituró con éter y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre 250 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" malla 60-200). Después de la separación de las impurezas de R_g elevado, se recogieron 1.7 g. de ácido 9alfa-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico (9).

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un singlete a 7.34 delta (5H) para los protones de fenilo, un multiplete a 5.65-5.25 delta (2H) para los protones olefinicos, un doblete a 3.03 delta (2H) para los protones benilicos, y un singlete amplio a 6.32 delta (2H), multipletes a 5.20-5.00 delta (1H), 4.75-4.32 delta (1H), 4.30-4.04 delta (1H) y 3.30-1.20 delta (20H) para los protones restantes.

En una forma similar, los otros compuestos del ejemplo XI pueden convertirse al ácido 9alfa-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-aril-omega-tetranorprosta-cis-5-en-13-inoico correspondiente.

Los productos de este ejemplo (9) pueden convertir-

se mediante los procedimientos de los ejemplos XXX-XXXIV a los análogos 15-ceto 11-desoxi PGF₂alfa de esta invención. Además, el producto de este ejemplo (9) puede hidrolizarse mediante el procedimiento del ejemplo XXVI a los análogos 11-desoxi PGF₂alfa de esta invención. Los análogos de 11-desoxi PGF₂alfa preparados por lo tanto pueden convertirse a los ésteres correspondientes de esta invención mediante los procedimientos de los ejemplos XV, XXVII y XXVIII.

EJEMPLO XIII

Acido 9-oxo-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico

A una solución de 990 mg. (2.25 mmoles) de ácido 9alfa-hidroxi-15-tetrahidropiran-2-iloxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico (9) en 45 ml. de acetona a -10° en una atmósfera de nitrógeno seco, se agregaron 0.91 ml. (2.47 mmoles) de reactivo de Jones, 2.67 molar). Después de 10 minutos a -10°, la reacción se vertió en acetato de etilo (350 ml.), se lavó con agua (2 x 50 ml.), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir 933 mg. de ácido 9-oxo-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico crudo.

En una forma similar, los compuestos del ejemplo XII pueden convertirse a los derivados 9-oxo correspondientes.

EJEMPLO XIV

Acido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-
15-en-13-inoico (12). - - - - -

Una solución de 933 mg (2.2 mmoles) de ácido 9-oxo-15-tetrahidropiran-2-iloxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico en 50 ml. de una mezcla de 65:35 de ácido acético glacial:agua, se agitó bajo nitrógeno a 27° durante 3 días, concentrándose después mediante evaporación giratoria. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre 65 g. de gel de sílice (Mallinckrodt GG-7 malla 100-200). Después de la elución de las impurezas menos polares, se recogió el ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-15-en-13-inoico (12) que pesa 450 mg.

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un singlete a 7.30 delta (5H) para los protones fenilo, un singlete amplio a 6.56 delta (2H) para los protones de ácido o hidroxil, un multiplete a 5.55-5.23 delta (2H) para los protones olefinicos, un doblete a 2.94 delta (2H) para los protones benzoílicos, un triplete a 4.59 delta (1H), y un multiplete 2.30-1.30 delta (14H) para los protones restantes. - El espectro infrarrojo (CHCl_3) tuvo una absorción a 1700 cm^{-1} y 1730 cm^{-1} para el ácido carboxílico y la cetona, respectivamente.

En una forma similar, los compuestos del ejemplo XIII pueden convertirse a los análogos de 11-dosoxi PGF_2 de -

la presente invención.

EJEMPLO XV

Éster p-bifenílico de ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ineólico. -----

A una solución de 1.06 mg. (.3 mmoles) de ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ineólico y 510 mg. (3 mmoles) de alcohol p-bifenílico en 30 ml. de cloruro de metileno, se agregan 93 mg. (.45 mmoles) de dicitclohexil-carbodiimida. Después de agitación, durante 18 horas a temperatura ambiente, la solución se concentra mediante evaporación giratoria y se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado"). Después de la elución de las impurezas menos polares, se recoge el éster p-bifenílico del ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ineólico

En una forma similar, los compuestos de los ejemplos XIV, XXV, XXVI, XXX y XXIV pueden convertirse a un éster en donde R' puede ser fenilo, fenilo monosustituído o alfa- o beta-naftilo. El monosustituyente puede ser flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior.

EJEMPLO XVI

Gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehido, (6)

Se enfria a 0° en una atmósfera de nitrógeno seco una solución de 2.32 g. (14mmoles) de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-ctinil ciclopent-1alfa-il)acetaldehido, (5) en 125 ml. de tetrahidrofurano anhidro. A esta solución enfriada se agregan gota a gota (durante 10 minutos) 9.1 ml. (21 mmoles) de butil litio 2.2 molar en n-hexano (Alfa Inorganics). La solución amarilla resultante se agitó a 0° durante 20 minutos enfriándose después a -78°. Se agregó gota a gota una solución de 3.6 g. (21 mmoles) de naftilacetaldehido en 15 ml. de tetrahidrofurano anhidro, a un régimen tal que la temperatura interna permaneció inferior a -66° (durante 10 minutos). Después de agitar durante 1 hora a -78°, la reacción se vertió en agua, se extrajo con éter, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para producir 6.2 g. de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-(beta-naftil)-1-butinil)-ciclopent-1alfa-il)acetaldehido crudo (6) que se purificó mediante cromatografía en columna sobre 300 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" malla-60-200). Después de la elución de impurezas menos polares, se recogió el producto, 2.53 g.

El espectro de resonancia magnética nuclear exhibió un multiplete a 8.20-7.10delta (7H) para los protones de naftilo, un singlete a 3.26 c (3H) para los protones de metoxi, un multiplete a 5.69-4.26c (3H), un doblete a 3.40c (2H) y un

multiplete a 3.30-1.10 τ (8H) para los protones restantes. -
El infrarrojo (CHCl₃) tuvo absorción a 3600 cm⁻¹ para el hidroxilo.

EJEMPLO XVII

Gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(Beta-naftil)-1-butinil)-ciclopent-1alfa-il)acetaldehido (7)

Se agregó en una porción, 1.72 g. (12.3 mmoles) de cloruro de benzoilo, a una solución de 2.75 g. (8.2 mmoles) de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-(beta-naftil)-butinil)-ciclopent-1alfa-il)acetaldehido, (6) en 24 ml. de cloruro de metileno anhidro, que contiene 16 ml. de piridina. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2 horas, vertiéndose después en agua (150 ml.) y extrayéndose con éter (2 x 300 ml.). Los extractos etéreos combinados se lavaron con ácido clorhídrico acuoso al 10% frío para separar la piridina. La capa etérea se secó entonces (Na₂SO₄) y se evaporó para producir 4.1 g. de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehido crudo.

EJEMPLO XVIII

Gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(Beta-naftil)-butinil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehido _ _ _

Se agitó a temperatura ambiente toda la noche, una solución de 4.1 g. de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(beta-naftil)-1-butilil)ciclopent-lalfa-il)acetaldehido crudo (7) en 1 litro de tetrahidrofurano acuoso (50/50 de agua/tetrahidrofurano) que contiene 40 gotas de ácido clorhídrico concentrado, extrayéndose después con éter (2 x 500 ml.). Los extractos etéreos combinados se evaporaron para separar la mayoría del tetrahidrofurano. El residuo (100 ml.) se diluyó con benceno, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para producir 4.4 g. de gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(beta-naftil)-1-butilil)-ciclopent-lalfa-il)acetaldehido crudo.

EjemPlo XIX

Gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(beta-naftil)-1-butilil)ciclopent-lalfa-il)acético

Se enfrío a 0° en una atmósfera de nitrógeno seco, una solución de 4.4 g. de gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(beta-naftil)-1-butilil)ciclopent-lalfa-il)acetaldehido en 200 ml. de acetona. A esta solución enfrida se agregaron, gota a gota (durante 5 minutos) 37 ml. (.01 moles) del Reactivo de Jones 2.67 molar. Después de agitar durante 45 minutos a 0°, la reacción se diluyó con agua (200 ml.) y se extrajo con éter (3 x 300 ml.). Los extractos etéreos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evapora-

ron para producir 4.4 g. de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético cruda. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre 250 g. de gel de sílice - (Reactivo Baker "Analizado" malla 60-200). El rendimiento de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-beta-naftil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético pura fue de 3.90 g.

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un multiplete a 3.48-7.15 σ (12H) para los protones de fenilo y de naftilo, un triplete a 6.09 δ (1H), un multiplete a 4.91-4.64 σ (1H), un multiplete a 4.00-3.20 σ (2H) y un multiplete a 3.90-1.46 σ (8H) para los protones restantes. El espectro infrarrojo (CDCl_3) tubo una absorción fuerte a 1170 cm^{-1} y 1750 cm^{-1} para la lactona y el éster respectivamente.

EJEMPLO XXI

Gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético. (8) _ _

A una solución de 3.09 g. (6.8 μmoles) de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)-acético en 70 ml. de metanol anhidro, se agregaron .94 g. (6.8 μmoles) de carbonato de potasio pulverizado, anhidro. Después de agitar a tempe-

**POOR
QUALITY**

ratura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2 horas, la reacción se enfrió a 0° y se acidificó a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 1 normal. Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se diluyó con agua (150 ml.) y se extrajo con éter (2 x 300 ml.). Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2CO_3) y se evaporaron para producir 3.0 g. de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-(beta-naftil)-1butinil)ciclopent-1alfa-il)acético cruda (8). El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre 125 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" malla 60-200). El rendimiento de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético, pura, (8) fue de 1.83 g.

El espectro infrarrojo (CHCl_3) tuvo una absorción fuerte a 1770 cm^{-1} para el carbonilo de la lactona y una absorción a 3600 cm^{-1} para el hidroxilo.

EJEMPLO XXI

Gamma-lactona de ácido 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il]acético

A una solución de 1.83 g. (5.17 mmoles) de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-hidroxi-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)acético (8) en 30 ml. de

cloruro de metileno anhidro que contienen 70 ml. (7.7 mmoles) de 2,3-dihidropirano a 0° en una atmósfera de nitrógeno seco, se agregaron 15 mg. de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Después de agitar durante 40 minutos a 0°, la reacción se vertió en éter (300 ml.). La solución etérea se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 x 40 ml.), después con salmuera saturada (1 x 30 ml.), se secó (Na₂CO₄) y se concentró para producir 2.15 g. de gamma-lactona de ácido 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il]acético, cruda.

EJEMPLO XXII

Gamma-hemiacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-(beta-naftil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il)-acetaldehído -----

Se enfrió a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco, una solución de 2.45 g. (5.6 mmoles) de ácido 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-(beta-naftil)-1-butinil)ciclopent-1alfa-il]acético en 40 ml. de tolueno anhidro. A esta solución enfriada se agregaron 7.75 ml. (6.2 mmoles) de hidruro de diisobutil-aluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganics) gota a gota a un régimen tal que la temperatura permaneció inferior a -66° (durante 20 minutos). Después de 45 minutos adicionales de agitación a -78°, la reacción se diluyó con éter (300 ml.). La solución etérea se lavó con -

éter (300 ml.). La solución etérea se lavó con solución al 50% de tartrato de sodio potasio (2 x 150 ml.), se secó (K_2SO_4) y se concentró para producir 2.5 g. de gamma-hemiacetal de 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-(beta-naftil)-1-butilil)ciclopent-1alfa-il]acetaldehído, -crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre 100 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado"). El rendimiento de gamma-hemiacetal de 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-(beta-naftil)-1-butilil)-ciclopent-1alfa-il]acetaldehído puro, fue de 2.03 g.

EJEMPLO XXIII

Acido 9alfa-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ionóico (9) - - - - -

A una solución de 6.13 g. (13.8 mmoles) de bromuro de 4-carbohidroxi-n-butil)trifenil-fosfonio en 35 ml. de sulfóxido de dimetilo seco en una atmósfera de nitrógeno seco, se agregaron 12.8 ml. (26.2 mmoles) de una solución 2.05 molar de metilsulfonilmeturo de sodio. Esta solución de color roja a 40° (baño de aceite) se agregó gota a gota una solución de 3.01 g. (4.5 mmoles) de gamma-hemiacetal de 2-[5alfa-hidroxi-2beta-(3-{tetrahidropiran-2-iloxi}-4-(beta-naftil)-1-butilil)-ciclopent-1alfa-il]acetaldehído en 15 ml. de sulfóxido de dimetilo seco durante un periodo de 10 minutos. Después de 45 minutos a 40°, la reacción se vertió en agua helada. La solu-

ción acuosa básica (200 ml) se cubrió con acetato de etilo (200 ml. y con agitación vigorosa se acidificó a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 normal. La solución ácida se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a un residuo ácido que se trituró con ótor y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre 250 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" malla 60-200). Después de la separación de las impurezas de R_f - elevado, se recogieron 1.7 g. de ácido 9alfa-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico (9).

EXEMPLO XXIV

Acido 9-(oxo-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16(beta-naftil)-
omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico - - - - -

A una solución de 1.15 g. (2.1 mmoles) de ácido 9alfa-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico (9) en 25 ml. de acetona, a -10° en una atmósfera de nitrógeno seco, se agregaron .89 ml. (2.4 mmoles) de reactivo de Jones 2.67 molar. Después de 10 minutos a -10° , la reacción se vertió en acetato de etilo (150 ml.), se lavó con agua (2 x 50 ml.), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir 1.16 g. de ácido 9-oxa-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-

prosta-cis-5-en-13-inoico, crudo.

EJEMPLO XXV

Acido 9-oxo-15-hidroxi-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-prosta-15-en-13-inoico (12) _ _ _ _ _

Se agitó bajo nitrógeno a 27° toda la noche, una solución de 430 mg. de ácido 9-oxo-15-(tetrahidropirán-2-iloni)-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico en 20 ml. de una mezcla de 65:35 de ácido acético glacial:agua, concentrándose después mediante evaporación - giratoria. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre 50 g. de gel de sílice (Mallinckrodt CC-7 malla 100-200). Después de la elución de las impurezas menos polares, se recogió el ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-prosta-15-en-13-inoico (12) que pesa 124 mg.

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDC 1₃) exhibió un multiplete a 3.20-7.10 τ (7H) para los protones de naftilo, un singlete a 6.60 τ (2H) para los protones de hidroxilo y de ácido, un multiplete a 5.30 τ (2H), un singlete a 3.80 τ (1H), un dobleto a 3.43 τ (2H) y un multiplete a 2.80-1.10 τ (14H) para los protones restantes.

EJEMPLO XXVI

Acido 9alfa-hidroxi-15-hidroxi-16-(beta-naftil)-omega-tetra-

**POOR
QUALITY**

nor-prosta-cis-5-en-13-inoico (10) _ _ _ _ _

Se agitó bajo nitrógeno a 27° toda la noche, una solución de 400 mg. (.617 mmoles) de ácido 9alfa-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico (9) en 20 ml. de una mezcla de 65:35 de ácido acético glacial::agua, concentrándose después mediante evaporación giratoria. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre 35 g. de gel de sílice (Mallinckrodt CC-7 malla 100-200). Después de la elución de las impurezas menos polares, se recogió el ácido 9alfa-hidroxi-15-hidroxi-16-(beta-naftil)-omega-tetranor-prosta-15-en-13-inoico (10) que pesa 148 mg.

En una forma similar, los compuestos del ejemplo XXIII pueden convertirse en los análogos de 11-desoxi PGF₂alfa de la presente invención.

EJEMPLO XXVII

Éster metílico de ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico _ _ _ _ _

A una solución de 106 mg. (.3 mmoles) de ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico en 20 ml. de éter se agregó una solución etérea de diazometano generada a partir de 100 mg. (.63 mmoles) de N-metil-N¹-nitro-N-nitrosoguanidina. Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agrega ácido acético para

destruir el diazometano en exceso. La solución etérea se lavó entonces con bicarbonato de sodio (1 x 20 ml.) agua (1 x 20 ml.) y se secó (Na_2SO_4). La solución se concentró mediante evaporación giratoria para producir éster metílico de ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico.

En una forma similar, los compuestos de los ejemplos XIV, XXV, XXVI, XXX y XXXIV pueden convertirse a un éster en donde R^1 puede ser alquilo de uno a diez átomos de carbono o aralquilo de uno a nueve átomos de carbono.

EJEMPLO XXVIII

Ester ciclohexílico del ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico

A una solución de 65 mg. de ácido 9-oxo-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico en 13 ml. de cloruro de metileno, se agregan 21 mg. de trietilamina. Después de 5 minutos, se agregan 25 mg. de cloruro de pivólo agitando después durante 10 minutos adicionales. Se agrega una porción de 0.2 ml. de ciclohexanol y 0.3 ml. de piridina, agitando después a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluye entonces con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en gel de sílice, proporciona

POOR
QUALITY

después de la separación de las impurezas menos polares, el compuesto del título.

En una forma similar, los compuestos de los Ejemplos XIV, XXV, XXVI, XXX y XXIV pueden convertirse a un éster en donde R¹ puede ser alquilo de uno a diez átomos de carbono, aralquilo de siete a nueve átomos de carbono, fenilo, fenilo monosustituido o alfa- o beta-naftilo. El monosustituyente puede ser flúor, cloro, bromo trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior.

EJEMPLO XXIX

Acido 2-descarboxi-2-(tetrayol-5-il)-9-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-tetranor-prosten-13-inóico -----

A una solución de 242 g. (5.16 mmoles) de bromuro de 4-(tetrayol-5-il)butiltrifenilfosfonio en 20 ml. de sulfóxido de dimetilo seco en una atmósfera de nitrógeno seco - se agregan 4.2 ml. de una solución 2.2 molar de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A una solución de - iluro roja, se agregagpta a gota una solución de 500 mg. (1.3 mmoles) de gamma-hemiacetal de 2-[5-(hidroxi-2beta-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1alfa-il]acetaldehído en 6 ml. de sulfóxido de dimetilo durante un periodo de 5 minutos. Después de agitación durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte

en agua helada. La solución acuosa básica se acidifica a un pH de aproximadamente 3, y se extrae con acetato de etilo - (3 x 75 ml.). Los extractos orgánicos se evaporan a un residuo sólido. Este residuo sólido se tritura con acetato de etilo y el filtrado se concentra para producir ácido 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-9-hidroxi-15-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-omega-tetranor-prosten-13-inoico que se purifica mediante cromatografía en columna. Después de elución de impurezas menos polares, se recoge el producto deseado.

En una forma similar, los compuestos de los ejemplos XI y XXII pueden convertirse a los derivados de tetrazol-5-ilo correspondientes.

El producto de este ejemplo puede convertirse a los análogos de 11-desoxi PGF₂ y PGF₂ alfa tetrazol de la presente invención mediante los procedimientos de los ejemplos XXIV-XXVI y XXX-XXXIV.

EJEMPLO XXX

Acido 9,15-dioxo-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico

A una solución de 356 mg. (1 mmol) de ácido 9alfa,15-dihidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico en 30 ml. de acetona, se agregan a 10° en una atmósfera de nitrógeno seco 0.89 ml. (2.4 mmol) de reactivo de Jones 2.67 molar. Después de 10 minutos a -10°, la reacción

se vierte en acetato de etilo (100 ml.), se lava con agua - (2 x 50 ml.), se seca (Na_2SO_4) y se concentra para producir 360 mg. de ácido 9,15-dioxo-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Reactivo Baker "Análizado"). Después de la separación de las impurezas menos polares, se recoge el producto.

En una forma similar, los compuestos de los ejemplos XIV, XV, XXV, XXVI, XXVII y XXVIII pueden convertirse a los análogos 11-desoxi-15-ceto PGF_2 correspondientes de la presente invención.

EJEMPLO XXXI

Ácido 9alfa-acetoxi-15-(tetrahidropirán-2-iloxi)-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico _ _ _ _ _

A una solución que contiene 2 ml. de piridina, - 2 ml. de anhídrido acético y 10 ml. de cloruro de metileno, se agrega en una porción, una solución de 440 mg. (1 mmol) de ácido 9alfa-hidroxi-15-(tetrahidropirán-2-iloxi)-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-inoico en 3 ml. de cloruro de metileno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se diluye con éter (100 ml.). La capa éterea se lava con ácido clorhídrico 1 molar (2 x 20 ml.), agua (2 x 20 ml.), se seca (Na_2SO_4), concentrándose entonces mediante evaporación giratoria para producir ácido 9alfa-aco-

toxi-15-(tetrahidropirán-2-iloxi)-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-on-13-ineóico que se utilizó sin purificación adicional.

En una forma similar, los compuestos de los ejemplos XII, XXIII y XXIX pueden convertirse al derivado acetoxi correspondientes.

EJEMPLO XXXII

Ácido 9alfa-acetoxi-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-on-ineóico

Se agita bajo nitrógeno a 27°, toda la noche, una solución de 500 mg. (1.1 mmoles) de ácido 9alfa-acetoxi-15-(tetrahidropirán-2-iloxi)-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-on-13-ineóico en 20 ml. de una mezcla de 65:25 de ácido acético glacial:agua, concentrándose después mediante evaporación giratoria. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía sobre 35 g. de gel de sílice (Reactivo Baker - "Analizado"). Después de la elución de las impurezas menos polares se recoge el producto, el ácido 9alfa-acetoxi-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-on-13-ineóico.

En una forma similar, los compuestos del ejemplo XXXI pueden convertirse a los derivados de hidroxi correspondientes.

EJEMPLO XXXIII

Acido 9alfa-acetoxi-15-oxo-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ineoico -----

A una solución de 396 mg (1 mmoles) de ácido 9alfa-acetoxi-15-hidroxi-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ineoico en 20 ml. de acetona -10° en una atmósfera de nitrógeno seco, se agregan 0.45 ml. (1.2 mmoles) de reactivo de Jones 2.67 molar. Después de 10 minutos a -10° , la reacción se vierte en acetato de etilo (150 ml.) se lava con agua (2 x 50 ml.), se seca (Na_2SO_4), y se concentra para dar ácido 9alfa-acetoxi-15-oxo-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ineoico crudo que se utilizó sin purificación adicional.

En una forma similar los compuestos del ejemplo - XXXII pueden convertirse a los derivados oxo correspondientes.

EJEMPLO XXXIV

Acido 9alfa-hidroxi-15-oxo-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ineoico -----

Se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, una solución de 300 mg. (0.76 mmoles) de ácido 9alfa-acetoxi-15-oxo-16-fenil-omega-tetranor-prosta-cis-5-en-13-ineoico en 20 ml. de una mezcla de 50:50 de metanol-agua que contiene 900 mg. de hidróxido de sodio. La solución se neutraliza con ácido clorhídrico 1 normal y se concentra mediante evaporación giratoria para producir el ácido 9alfa-hidroxi-15-oxo-16-

inecico crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado"). Después de la elución de las impurezas menos polares, se recogió el producto deseado.

En una forma similar los compuestos del ejemplo XXXIII pueden convertirse a los análogos 11-dosoxi-15-ceto RGT₂ alfa de la presente invención.

EJEMPLO XXXV

Gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butilil)ciclopent-1alfa-il)acético

Se enfrió a 0°, en una atmósfera de nitrógeno seco, una solución de 4.5 g. de gamma-metilacetal de 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butilil)ciclopent-1alfa-il)acetaldehído (7) en 200 ml. de acetona. A esta solución enfriada se agregaron gota a gota (durante 5 minutos) 4.0 ml. de reactivo de Jones 2.67 molar. Después de agitar durante 1 hora a 0°, la reacción se diluyó con agua (200 ml.) y se extrajo con éter (3 x 200 ml.). Los extractos de éter combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para producir 4.3 g. de gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butilil)-ciclopent-1alfa-il)acético crudo. El producto se purificó mediante cromatografía sobre 200 g. de gel de sílice (Reactivo Baker "Analizado" malla 60-200). El rendimiento de la gamma-lactona de ácido 2-(5alfa-hidroxi-2beta-

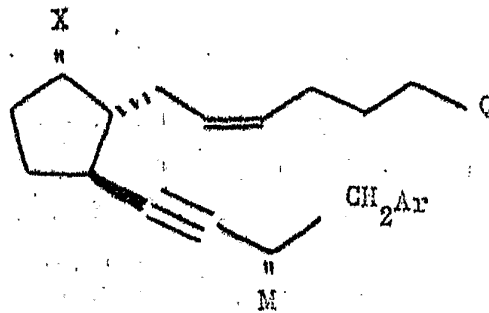
(3-benzoiloxi-4-fenil-1-butinil)ciclopent-1-alfa-il)acético puro fue de 3.7 g.

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) exhibió un multiplete a 7.68-7.10 (8H) y un multiplete a 7.80-8.18 (2H) para los protones de fenilo, un doblete a 3.14 (2H) para los hidrógenos de bencilo, un triplete a 5.79 (1H), un multiplete a 5.00-4.66 (1H) y un multiplete a 2.98-1.44 (8H) para los protones restantes. El infrarrojo (CHCl_3) tuvo una absorción fuerte a 1720 cm^{-1} y 1770 cm^{-1} para el éster y la lactona, respectivamente.

En una forma similar, los compuestos del ejemplo VI y XVIII pueden convertirse a la Gamma-lactona correspondiente.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de 11-desoxi-16-aril-omega-tetranorprostaglandinas ópticamente activas de la fórmula:



sus racematos y antipodas ópticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos en donde:

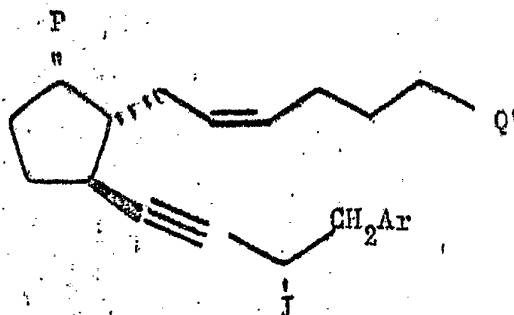
X y M se seleccionan del grupo que consiste de oxo, alfa-hidroxi y beta-hidroxi;

Q se selecciona del grupo que consiste de $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OR}'$ y tetrazol-5-ilo;

R' se selecciona del grupo que consiste de hidró-

geno, alquilo de uno a diez átomos de carbono, cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono, fenilo, fenilalquilo de siete a nueve átomos de carbono y fenilo mono-substituido;

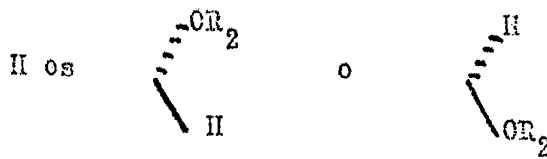
Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo, alfa-naftilo, beta-naftilo y fenilo monosubstituido; y los substituyentes en dichos fenilos monosubstituidos, se seleccionan del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior y alcoxi inferior; caracterizados por tratar un compuesto de la fórmula:



sus racematos, y antipodas ópticos, en donde Ar es como se definió antes.

Q' es -COOH o tetrazol-5-ilo;

P es oxo, alfa-hidroxi, beta-hidroxi, alfa-acetoxi o beta-aciloxi, seleccionándose dicho grupo aciloxi de alcanilo de dos a nueve átomos de carbono, fenilalcanilo de hasta 10 átomos de carbono, benzilo, tolilo, p-fenilbenzilo y alfa- y beta-naftilo, y



siendo dicho R^2 un grupo de protección que puede separarse mediante un agente moderador;

con un agente moderado y en donde H' es oxo;

tratar con un agente de oxidación,

con la condición de que cuando X es hidroxilo

y M es oxo, P es aciloxi y el compuesto oxidado

formado se transesterifica para disociar dicho grupo aciloxi;

y esterificar opcionalmente los compuestos en -

donde Q' es $-COOH$;

y formar opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables.

2.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 1, en donde el agente de oxidación es reactivo de Jones.

3.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 1 o 2, en donde R^2 es 2-tetrahidropiraniilo y el agente moderado es ácido acético acuoso.

4.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 1 o 2, en donde R^2 es dimetil-t-butilsililo y el agente moderado es fluoruro de tetraalquilamonio.

5.- Un procedimiento de conformidad con las cláusulas 1, 2, 3 o 4, en donde el grupo acilo es acetilo.

**POOR
QUALITY**

6.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde Q es tetrazol-5-ilo.

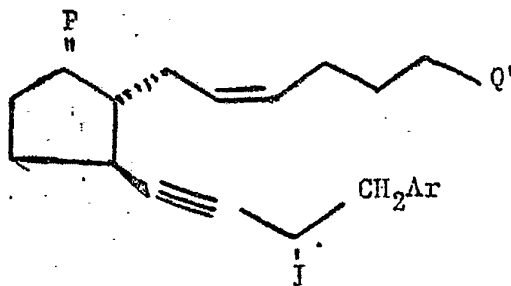
7.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde Q es $-COOR'$.

8.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 7, en donde R' es hidrógeno o p-bifenilo.

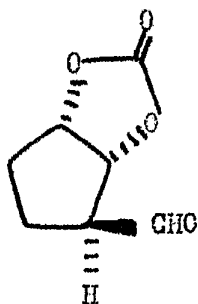
9.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las cláusulas precedentes en donde Ar es fenilo o betanaftilo.

10.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde X es oxo.

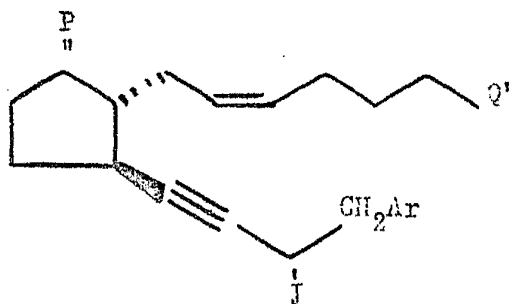
11.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 1, caracterizado porque dicho material de partida de la fórmula



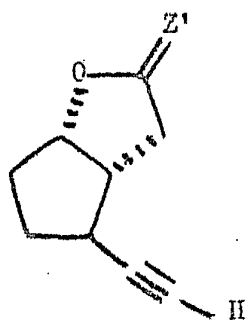
se prepara a partir de



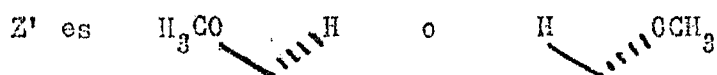
mediante las etapas sucesivas de 1) someter dicho compuesto a una condensación del tipo de Wittig con bromuro de trifoniltribromometilfosfonio, 2) reducir la lactona así formada al hemiacetal, 3) convertir el hemiacetal al metilacetal, (4) convertir el grupo dibromovinilo formado en la etapa 1 a un grupo etinilo, 5) hacer reaccionar el grupo etinilo con un aldehído de la fórmula $ArCH_2CHO$ en presencia de una base organometálica fuerte, 6) esterificar el grupo hidroxilo formado en la etapa 5 con cloruro de benzilo, 7) convertir el grupo metilacetal formado en la etapa 3 al hemiacetal y separar el grupo benzilo formado en la etapa 6, 8) esterificar el grupo hidroxilo que permanece después de la separación del grupo benzilo en la etapa 7) con 2,3-dihidropirano y 9) convertir el producto de un compuesto de la fórmula



12.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula:

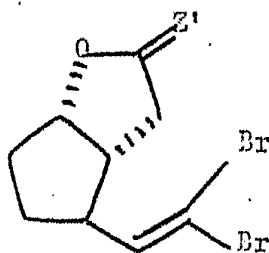


sus racematos y antipodas ópticos en donde:



caracterizado por

tratar el compuesto de la fórmula:



con una base fuerte en un solvente inerte a la reacción, a una temperatura baja.

13.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 12, en donde dicha base fuerte es un compuesto de organo-litio en donde dicha temperatura baja es inferior a -60°C .

14.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 11-DESOXI-16-ARIL-OMEGA-TETRANORPROSTAGLANDINAS OPTICAMENTE ACTIVAS.

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

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

Madrid, 20. OCT. 1976

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder

POOR
QUALITY