

6 NOV. 1977

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

NUMERO	461.388
FECHA DE PRESENTACION	5-8-77

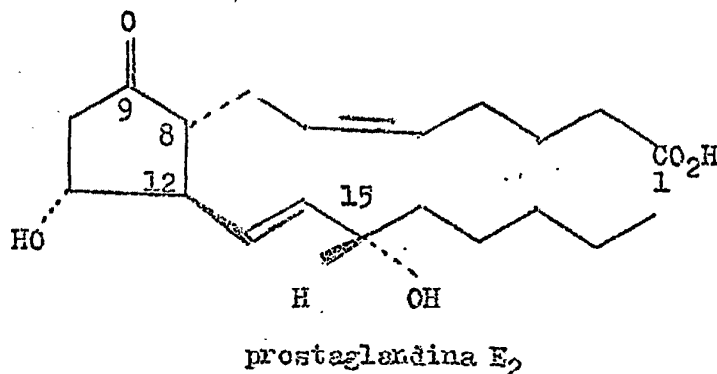
A1

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES: 31 NUMERO 712.362 parcial		22 FECHA 6-8-76	33 PAIS EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
24 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE PIRRO LIDONA"			
71 SOLICITANTE (S) PFIZER INC.		240356 CASE 5780	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América			
72 INVENTOR (ES) Albin James Nelson			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		(P.- 66.642)	

1 Esta invención se relaciona con una serie novedosa --
de 1,5-disustituido-2-pirrolidonas que son semejantes a
la prostaglandina en la estructura química y carácter bio-
lógico, con los procedimientos para producir estas 2-pi-
5 rrolidonas y con los intermedios sintéticos empleados en
estos procedimientos.

Los ácidos grasos no saturados de C₂₀ conocidos como
prostaglandinas, forman una gran familia de compuestos na-
turales. Estas moléculas pueden tener tantos así como --
10 cinco centros asimétricos y están presentes en y evocan --
la respuesta de una diversidad de tejidos biológicos. Un
ejemplo de una especie específica de los géneros de la --
prostaglandina E es la PGE₂ que se ilustra a continuación.

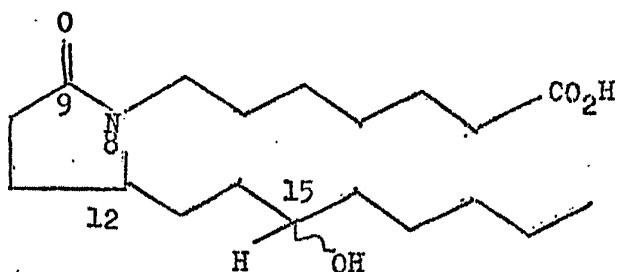


25 De conformidad con la designación empleada usualmen-
te para describir la estereoquímica de las prostaglandinas,
una línea continua gruesa representa la configuración be-
ta que se define como un enlace que sale del plano de pa-
pel y hacia el lector. De manera semejante, una línea de
30 puntos o guiones representa la configuración alfa que se

1 define como un enlace que va por detrás del plano del pa-
pel alejada del lector. Por lo tanto la configuración de
la prostaglandina E₂, que se ilustra en lo que antecede,
es la configuración alfa en el átomo de carbono 8 y beta
5 en el átomo de carbono 12. [S. Bergström, et al., Acta.
Chem. Scand., 16, 501 (1962)].

Mediante la misma terminología, una línea ondulada -
representa una mezcla de las dos formas alfa y beta. Por
lo tanto, una 2-pirrolidona de la estructura:

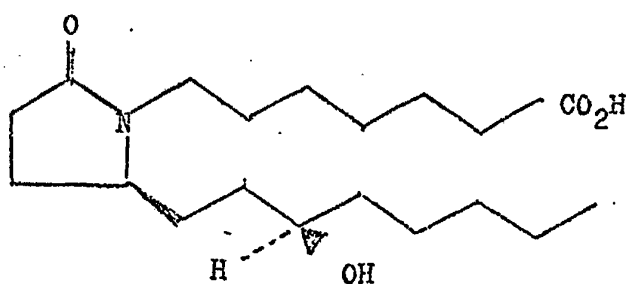
10



15

representa una mezcla de los epimeros

20



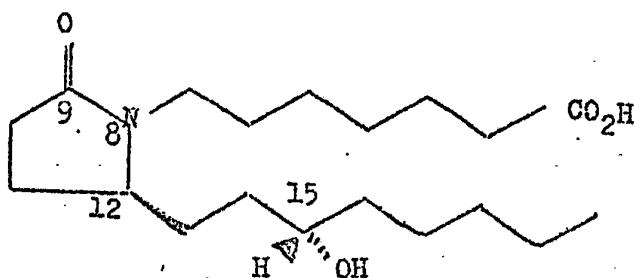
25

30

1

y

5



10

15

20

Haciendo referencia a la pirrolidona de la estructura beta y a la prostaglandina E_2 que se muestra en lo que antecede, puede efectuarse una comparación estereoquímica entre los dos juegos de compuertas. La estereoquímica en las posiciones 12 y 15 es igual en ambos tipos, pero aquella en la posición 8 es diferente. Es decir, la configuración del enlace de C8 a C7 de la prostaglandina E es al fa, pero aquella del enlace N8-C7 está en el plano del -- papel de acuerdo con la representación del dibujo ante--- rior. Otra manera para representar los dos ejemplos ante riormente citados, que desarrollará una apreciación mejor de esta diferencia, en la configuración, es el dibujo de la orilla que se dará a continuación:

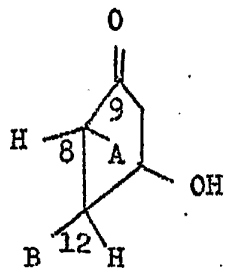
25

30

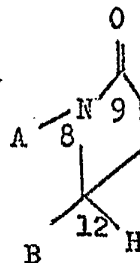
23088

1

5



prostaglandina E



pirrolidona

10

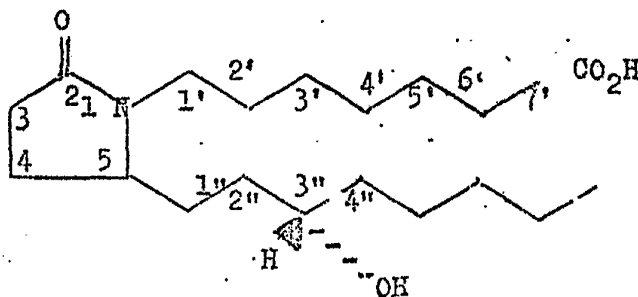
15

en donde A y B representan dos cadenas secundarias de los ejemplos. Aquí, la ilustración representa eclipsar del enlace A-C8 con el enlace C12-H y eclipsar el enlace C12-B con el enlace C8-H en el caso de la prostaglandina E y la posición de bisección del enlace A-N8 con respecto al ángulo dihedro formado mediante B-C12-H en el caso de la pirrolidona. Esta diferencia en la conformación es un resultado de la planaridad generada por el residuo de amida de la pirrolidona. ["Basic Principles of Organic Chemistry", J. D. Roberts y M. C. Caserio, W.A. Benjamín, New York, 1965, p. 674]

20

Un nombre sistemático para una 1,5-disustituida-2-pirrolidona de la estructura:

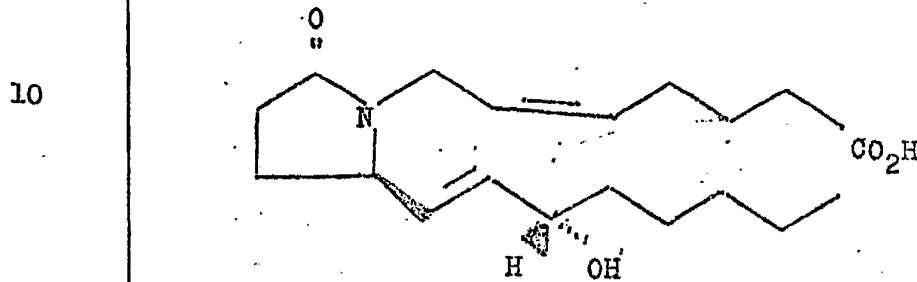
25



30

1 es la 1-(6'-carboxihexil)-5beta-(3"alfa-hidroxioc-1"-
 -enil)-2-pirrolidona y también puede denominarse como un
 derivado de la 11-desoxiprostaglandina E₁; es decir, 8-
 -aza-11-desoxi PGE₁.

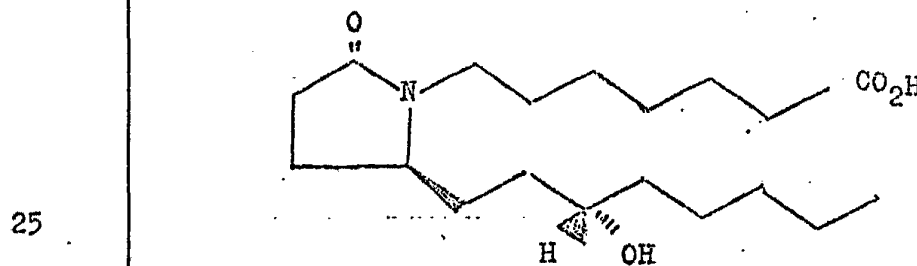
5 El compuesto de 8-aza-11-desoxi PGE₂ correspondiente
 tiene la estructura:



15

en donde el solo enlace entre C2' y C3' se ha reemplazado
 por un enlace doble. El compuesto de 8-aza-11-desoxi - -
 PGE₀ correspondiente tiene la estructura:

20

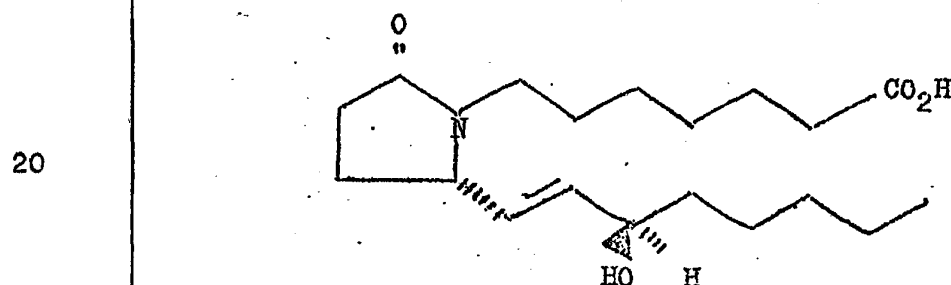


25

30 en donde el enlace doble entre C1" y C2" se ha reemplazado
 por un enlace sencillo.

1 Las pirrolidonas anteriormente citadas tienen varios
centros de asimetría y pueden existir en la forma racémi-
ca (opcionalmente inactiva) en cualesquiera de las dos --
formas enantioméricas (ópticamente activas) es decir, las
5 formas dextrógira (D) y levógira (L). Como se ha trazado
en lo que antecede, cada estructura de pirrolidona repre-
senta la forma ópticamente activa específica o el enantió-
mero que es derivable en parte del ácido D-glutámico. La
imagen especular o el antípodo óptico de cada una de las
10 estructuras anteriormente citadas representa el otro enan-
tímero de esa pirrolidona y es capaz de derivarse en par-
te del ácido L-glutámico.

Por ejemplo, en antípodo óptico de la 1-(6'-carboxihe-
xil)-5beta-(3"alfa-hidroxioc-1"-enil)-2-pirrolidona se -
15 traza como:

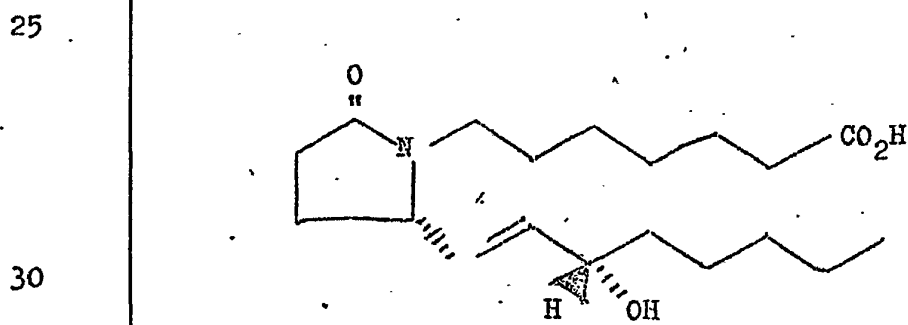
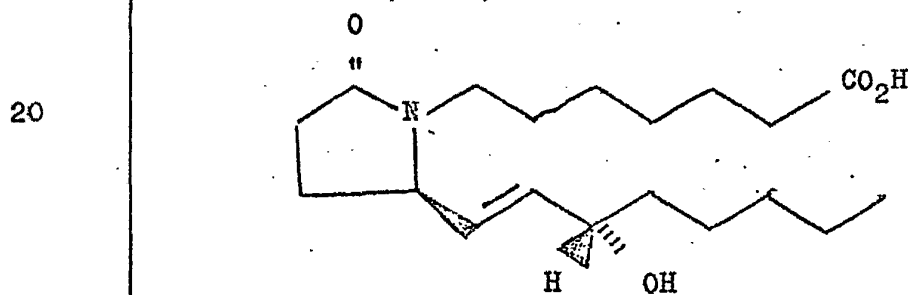


25 y se denomina 1-(6'-carboxihexil)-5alfa-(3''beta-hidroxioc-
-1''-enil)-2-pirrolidona.

La forma racémica de la pirrolidona anteriormente ci-
tada contiene números iguales de un enantiómero especifi-
co y la imagen especular. Cuando se hace referencia al -
30 racemato de un compuesto contenido en la presente el símbo

1 - lo "rac" precederá el nombre del compuesto. Este término
entonces significará y será representado apropiadamente -
por una mezcla equimolar de la forma D y L o enantiómeri-
cas.

5 Un par de isómeros ópticos que son antípodos ópticos
o enantiómeros están relacionados a través de la inversión
de la configuración absoluta en todos sus centros de asi-
metría. En contraste, cuando la relación es una inversión
10 de la configuración absoluta en uno o más pero no todos -
los centros de asimetría, el par de isómeros son epímeros
o diastereómeros. Por ejemplo, la 1-(6'-carboxihexil)-
-5beta-(3"alfa-hidroxi-oct-1"-enil)-2-pirrolidona y 1-(6'-
-carboxihexil)-5alfa-(3"alfa-hidroxi-oct-1"-enil)-2-pirro-
lidona son diastereómeros relacionados mediante una inver-
15 sión de la configuración de aproximadamente el átomo C5 y
se muestran respectivamente como:



1 Es un hecho de que los experimentos químicos en cualquier miembro de un par enantiómero o al mezclarse los dos producirán los resultados iguales e idénticos.

5 Como se ha señalado anteriormente, la sustitución de un nitrógeno por el carbono en C8 ocasiona un cambio dramático en la conformación tridimensional de la prostaglandina resultante. Debido a que la estructura está relacionada con la actividad biológica y frecuentemente un cambio en la estructura tal como un cambio de conformación
10 tendrá un efecto pronunciado en la actividad biológica; esta modificación molecular de las prostaglandinas mediante sustitución de los heteroátomos se ha investigado recientemente. La mayoría de los compuestos son intentos de investigar las sustituciones del heteroátomo en las
15 posiciones C9 y C11 de la prostaglandina e incluyen ejemplos tales como 9-oxaprostaglandinas [I. Vlattas, Tetrahedron Let., 4455 (1974)]; 11-oxaprostaglandinas [A. Fougere, Tetrahedron Let., 3983 (1974)] y S. Hanessian et al., Tetrahedron Let., 3983 (1974) y 9-tiaprostaglandinas [I. Vlattas Tetrahedron Let., 4459 (1974)].

20 Dos 8-aza-11-desoxi prostaglandina E' con la cadena secundaria omega natural, es decir, los compuestos con la sustitución aza en C8 de la 11-desoxi prostaglandina E₁ y E₂ se han dado a conocer en la literatura [G. Bolliger y J. M. Muchowski, Tetrahedron Let., 2931 (1975)] (Agosto 1975); y J.W. Bruin, y otros., Tetrahedron Let., 4599 --
25 (1975)]. Estos ejemplos de compuestos de pirrolidona -- quedan fuera del alcance de la presente invención que presentará un orden superior de complejidad y variación molecular
30 lar en la posición C1 de la prostaglandina y en la cadena

1 - secundaria omega. Se da a conocer una actividad biológica
relativamente pequeña para estos ejemplos de la literatura y pueden compararse en forma y en complejidad molecular con los compuestos novedosos de la presente invención.

5 Las prostaglandinas naturales y muchos de sus derivados tales como los ésteres, acilatos, y las sales farmacológicamente aceptables son agentes de inducción extremadamente potentes de varias respuestas biológicas -
10 [D. E. Wilson, Arch. Intern. Med., 133 (29) (1974)] en los tejidos compuestos del músculo liso tales como aquellos de los sistemas cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal y reproductivo, en los tejidos celulares así como aquellos en los sistemas del sistema nervioso, hematológico, reproductivo, gastrointestinal, pulmonar, nefrítico, epidérmico, cardiovascular y adiposa y pueden también funcionar como mediadores en el procedimiento de la homostásis. Con una amplia escala de respuestas, es evidente que las prostaglandinas están involucradas en los procedimientos biológicos básicos de la célula. Desde luego, esta implicación básica de las prostaglandinas se sustenta mediante el hecho de que pueden encontrarse en el tejido celular de casi todos los organismos animales.

20 Frecuentemente, a este nivel celular, las acciones de las prostaglandinas naturales estrechamente relacionadas pueden ser opuestas. Por ejemplo, el efecto de la PGE_2 en las plaquetas de los seres humanos, es mejorar la agregación mientras que aquella de la PGE_1 es la inhibición de la agregación.

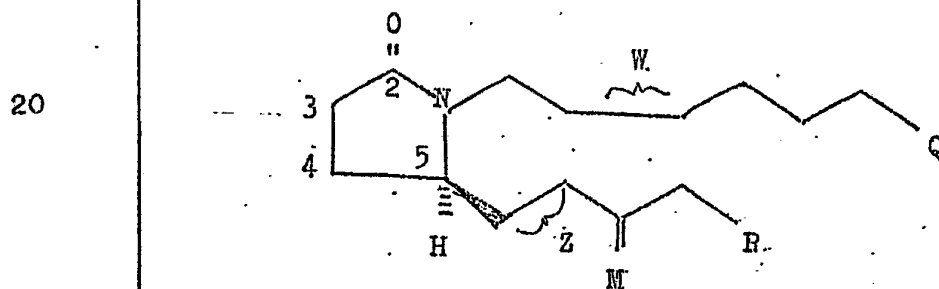
25 Estos efectos de contraste pueden también observarse

1 -al nivel del tejido. Por ejemplo, la acción in vivo de -
la PGE_2 en el sistema cardiovascular de los mamíferos se
manifiesta por sí ocasionando hipotensión mientras que la
acción in vivo de la $PGF_{2\alpha}$ es la hipertensión [J. B. -
5 Lee, Arch. Intern. Med., 133 56 (1974)]. Sin embargo, -
la capacidad para predecir la acción biológica de las cla-
ses de prostaglandina basándose en estas observaciones, -
es principalmente ilusoria en la actualidad. Por ejemplo,
aún cuando las acciones cardiovasculares de la PGE_2 y -
10 $PGF_{2\alpha}$ son opuestas tal como se ha descrito en lo que
antecede, su acción in vivo o in vitro en el músculo liso
uterino de los mamíferos es igual y es de carácter estimu-
lante (ocasiona contracción) [H. R. Behrman, et al., - -
Arch. Intern. Med., 133 77 (1974)].

15 En la preparación de agentes farmacéuticos sintéti-
cos, entre los objetos principales está el desarrollo de
los compuestos que sean altamente selectivos en su activi-
dad farmacológica y que tengan duración aumentada de acti-
20 vidad a través de aquellos compuestos relacionados natura-
les. En una serie de compuestos que es semejante a las
prostaglandinas naturales, el aumentar la selectividad de
un solo compuesto usualmente involucra la mejora un efec-
to fisiológico semejante a la prostaglandina y la disminu-
ción de otros. Aumentando en la selectividad se resolverían
25 rían los efectos secundarios serios observados frecuente-
mente después de la administración de las prostaglandinas
naturales; por ejemplo, aquellos efectos secundarios gas-
trointestinales de diarrea y emesis a los efectos secunda-
rios cardiovasculares cuando se desean efectos broncodila-
30 tadores. Los desarrollos recientes encaminados a un aumento

1 de la selectividad biológica incluye las 11-desoxi-prosta-
 glandinas [N. H. Anderson, Arch. Intern. Med., 133, 30 -
 (1974) Review], 2-descarboxi-2-(tetrazol-5-il)-11-desoxi-
 5 -15-substituido-omega-pentano-prostaglandinas (M. R. -
 Johnson y otros, Patente Norteamericana Número 3,932,389)
 en donde se citan varias modificaciones como produciendo
 propiedades selectivas vasodilatadoras, antiulcerantes, -
 antifertilizantes, broncodilatadores y antihipertensivas,
 las 16-fenoxi-16-omega-tetranor-prostaglandinas que tie-
 10 nen actividad antifertilizante (Patente del Reino Unido -
 Número 1,350,971) y 1-imida y 1-sulfonimida-prostaglandi-
 nas (Patente Norteamericana Número 3,954,741).

La presente invención consiste de los compuestos no-
 vedosos semejantes en la prostaglandina que tienen activi-
 15 dad selectiva y biológica potente y que tiene la estructu-
 ra:



25

y al epímero de C5 de los mismos, en donde:

30

Q se selecciona del grupo que consiste de $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COR}' \end{matrix}$,
 tetrazol-5-ilo y $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNHR}'' \end{matrix}$;

1

W es un enlace sencillo o un enlace doble de configuración cis;

Z es un enlace sencillo o un enlace doble de configuración trans;

5

M es H $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ OH ó HO $\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array}$ H;

10

R se selecciona del grupo que consiste de alfa-tienilo, fenilo, fenoxi, fenilo monosustituido y fenoxi monosustituido, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de cloro, fluor, fenilo, metoxi, trifluo metilo y alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono;

15

R' se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, que tiene de uno a cinco átomos de carbono, fenilo y p-bifenilo;

20

R" se selecciona del grupo que consiste de $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CR}'''' \end{array}$ y $-\text{SO}_2\text{R}''''$, R'''' se selecciona del grupo que consiste de fenilo y alquilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono;

25

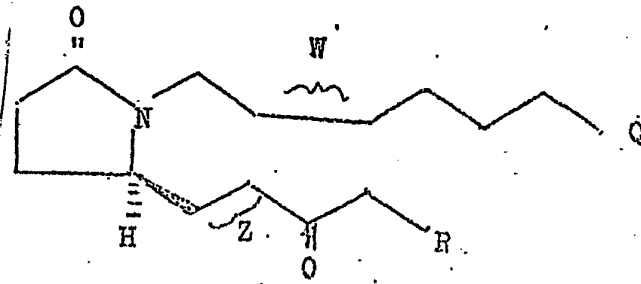
y las sales de metal alcalino, de metal alcalinotérrico y amonio de aquellos compuestos que tienen un grupo carboxilato o tetrazol-5-ilo.

Además, la presente invención consiste de los intermedios que también permitirán la preparación de los productos finales anteriormente citados y que tiene las estructuras:

30

1

5



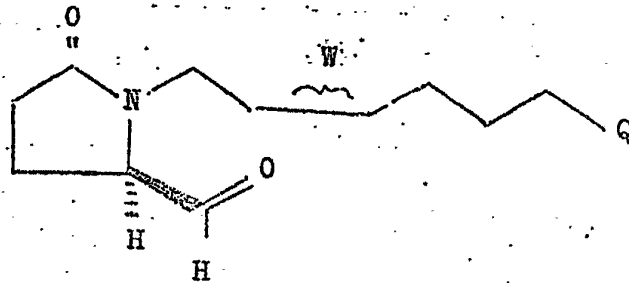
10

y el epímero de C5 de los mismos en donde Q se selecciona

15

del grupo que consiste de $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -COR', tetrazol-5-ilo, N-(aciloximetil) tetrazol-5-ilo que tiene de dos a cinco átomos de carbono en el grupo aciloxi, N-(ftalidil)tetrazol-5-ilo y N-(tetrahidropiran-2-il)tetrazol-5-ilo, y W, Z, R y R' son como se ha definido en lo que antecede:

20



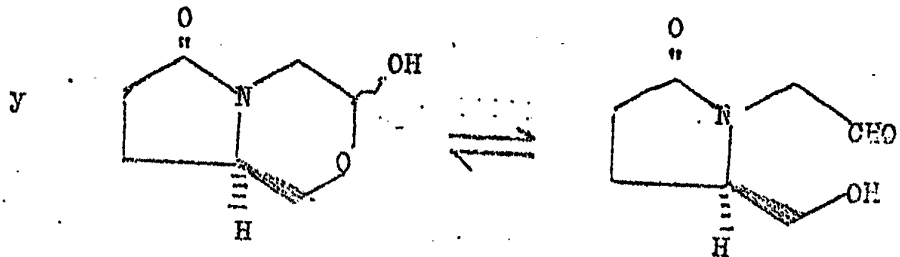
25

y el epímero de C5 de los mismos en donde W y Q son como se ha definido en lo que antecede:

30

1

5



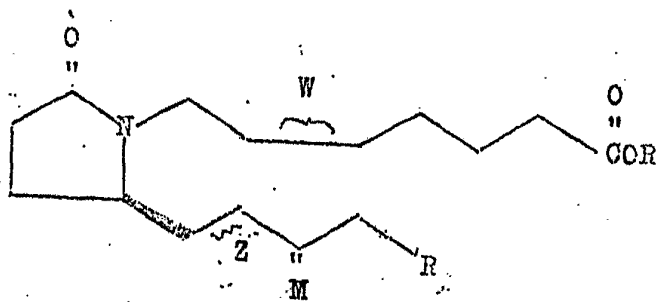
10

y el epímero de C5 del mismo.

Es de interés como agentes que tienen una actividad biológica selectiva semejante a la prostaglandina la serie de pirrolidonas que tienen la estructura:

15

20



25

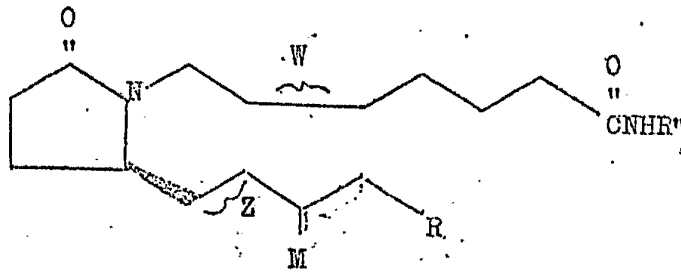
en donde W, Z, M, R y R' son como se ha definido en lo --- que antecede y el epímero C5 del mismo.

Es de interés también a este respecto a la serie de pirrolidonas que tienen las estructuras:

30

1

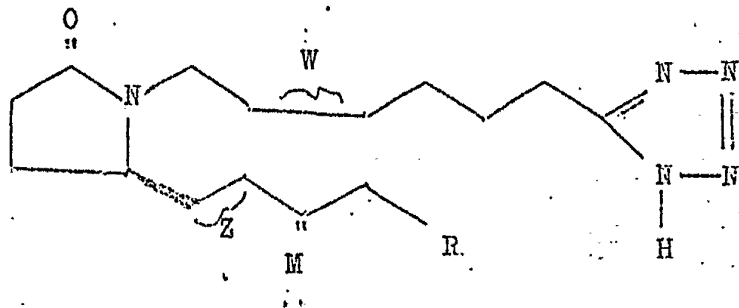
5



y

10

15



20

en donde W, Z, M, R y R'' son como se ha definido en lo que antecede y los epímeros de C5 de las mismas.

De especial interés en relación con lo que antecede es la serie de compuestos representados mediante la estructura

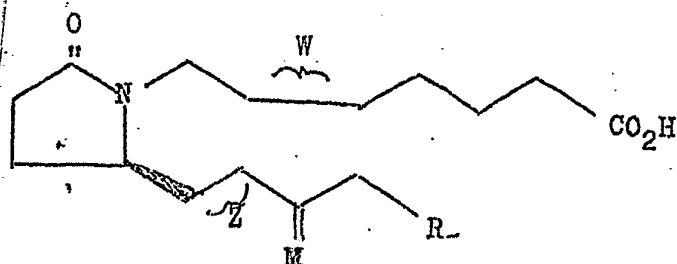
25

30

23088

1

5



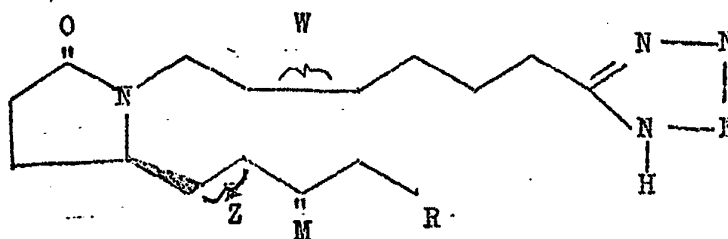
10

en donde W, Z, M y R son como se ha definido en lo que an
tecede y el epímero de C5 de los mismos.

15

Otra serie de compuestos especialmente interesante -
que tiene la actividad biológica selectiva que está repre-
sentada mediante la estructura:

20



25

en donde W, Z, M y R como se ha definido en lo que antece
de y el epímero de C5 de los mismos.

Se prefieren especialmente debido a su actividad bio-
lógica selectiva:

30

1-(6'-carboxihexil)-5beta-(3"alfa-hidroxi-4"-fenil
but-1"-enil)-2-pirrolidona, y el éster de metilo y el 5a1

- 1 -fa-epímero de la misma.
1-(6'-carboxi-hex-2'-enil)-5beta-(3"alfa-hidroxi-4"-
-fenilbut-1"-enil)-2-pirrolidona y el 5alfa-epímero de la
misma,
- 5 1-(6'-carboxihexil)-5beta-(3"alfa-hidroxi-4"-fenil-
butanil)-2-pirrolidona y el 5alfa-epímero de la misma,
1-(6'-carboxihexil)-5beta-(3"alfa-hidroxi-4"-fenoxi
but-1"-enil)-2-pirrolidona y el 5alfa-epímero de la mis-
ma,
- 10 1-(6'-carboxihex-2'-enil)-5beta-(3"alfa-hidroxi-4"-
-fenoxi-but-1"-enil)-2-pirrolidona y el 5alfa-epímero de -
la misma,
1-(6'-carboxihexil)-5beta-(3"alfa-hidroxi-4"fenoxi-
butanil)-2-pirrolidona, y el 5alfa-epímero de la misma,
- 15 Los compuestos en donde 6'-(tetrazol-5-ilo) reempla-
za el grupo 6'-carboxi de cada uno de los compuestos espe-
cialmente preferidos anteriormente citados,
y los compuestos en donde 3"beta-hidroxi reemplaza -
el grupo 3"alfa-hidroxi de cada uno de los compuestos de
20 6'-carboxi y 6'-(tetrazol-5-ilo) anteriormente citados.
Los compuestos de pirrolidona de la presente inven-
ción de prostamiméticos se preparan en una forma óptica-
mente activa mediante una secuencia de seis pasos que fi-
ja las dos cadenas secundarias, la cadena alfa o cadena -
25 secundaria superior y la cadena omega o cadena secundaria
inferior, en el anillo de pirrolidona y comienza con un -
aminoácido resuelto, el ácido D- ó L-glutámico. Se obser-
vará que la selección de la vía a partir del ácido D- ó
L-glutámico establece la confirmación absoluta del C5 del
30 anillo de 2-pirrolidona y aseguran la necesidad de resol-

1 ver esta posición al final de la síntesis. En los ejemplos
y discusión que se darán a continuación, se muestra la con-
figuración D. Los compuestos de la configuración L se pre-
paran mediante la misma secuencia a partir del ácido L-glu-
5 támico.

La secuencia sintética que se muestra mediante la --
Gráfica A ilustra los métodos mediante los cuales la cade-
na alfa se fija en el núcleo de la 2-pirrolidona. Se ob-
servará que los métodos preparan en cada caso un interme-
10 dio 19 de pirrolidona que difiere sólo en el enlace de --
C2'-C3'. Los productos finales de la presente invención
luego se sintetizan del intermedio 19 de acuerdo con los
métodos presentados en las Gráficas B, C y D.

15

20

25

30

1

GRAFICA A - FIJACION DE LA CADENA ALFA

5

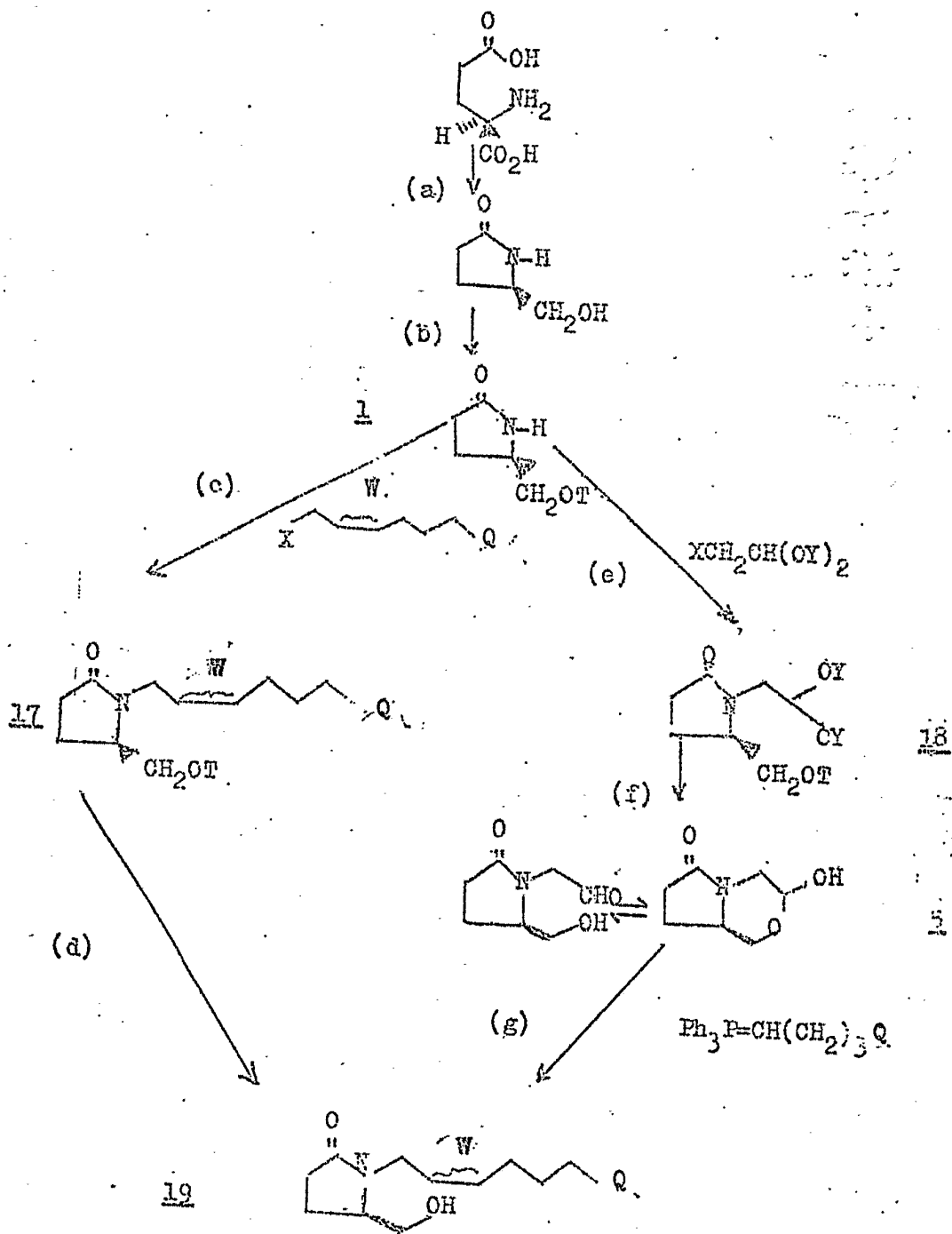
10

15

20

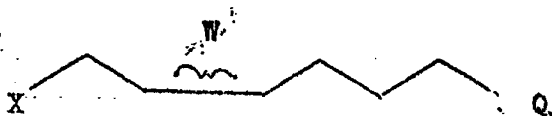
25

30



1 Un resumen breve de los pasos de la Gráfica A se da-
 rá a continuación. El primer paso, marcado (a), ilustra
 la ciclización del ácido D-glutámico en D-piroglutamato -
 de metilo y la reducción del piroglutamato en 5-D-hidroxi-
 5 -2-pirrolidona ya es conocido [V. Bruckner et al., Acta,
Chim. Hung. Tomus, 21, 106 (1959)]. El segundo paso (b)
 es la protección del grupo hidroximetilo con el agente --
 protector T que puede ser cualquier grupo apropiado para
 la protección del hidroxilo contra alquilación; por ejem-
 10 plo, bencilo, sililo de dimetil-t-butilo, acetilo, 1-eto-
 xietilo, o especialmente tetrahidropiraniilo. Los pasos -
 (c) y (e) ilustran la alquilación de la sal de sodio o de
 litio de la pirrolidona 1 mediante agentes de alquilación
 de la fórmula

15



20

o $XCH_2CH(OY)_2$, respectivamente, en donde X es Cl, I, o es
 pecialmente Br; Q es CO_2R' , N-aciloximetil)tetrazol-5-ilo
 que tiene de dos a cinco átomos de carbono en el grupo aci-
 25 loxi, N-(ftalidil)tetrazol-5-ilo, N-(tetrahidropiran-2-
 -ilo)tetrazol-5-ilo o tetrazol-5-ilo; Y es alquilo que -
 tiene de uno a tres átomos de carbono, y W y R' son como
 se ha definido en lo que antecede. El paso (d) es la re-
 moción del grupo protector T, el método del cual depende-
 30 rá de la identidad de T. El paso (f) es la desprotección

1 del compuesto 18 de pirrolidona para producir in situ ---
1-(etan-2'-al)-5-hidroximetil-2-pirrolidona que puede ---
existir en equilibrio íntimo con el compuesto 5 de hemi-
-acetal. El paso (g) es una reacción de Wittig de la mez
5 cla de equilibrio que contiene bicyclo [4,3,0]nonan-5-ona-
-5-con un fosforano de la estructura $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{Q}$ en ---
donde Q, como se ha definido en lo que antecede, no está
protegida para producir el compuesto 19 de 2-pirrolidona
correspondiente en donde A es un enlace doble.

10 Las reacciones necesarias para producir los produc-
tos de la invención se efectúan de manera que no ocurra -
epimerización del centro ópticamente activo en C5. Por -
lo tanto, comenzando con cualesquiera de los dos enantió-
meros del ácido glutámico, se conservan los productos a
15 la misma configuración en los centros asimétricos. Asi--
mismo comenzando con el ácido glutámico racémico, se pro-
ducen los productos racémicos o rac.

La posición C5 de los intermedios y productos de la
presente invención se trazarán en la configuración beta -
20 pero la configuración alfa en la posición C5 es aplicable
asimismo, siempre y cuando el ácido glutámico de partida
tiene la configuración apropiada.

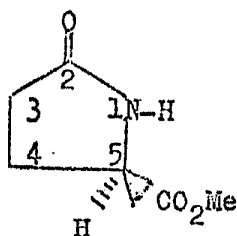
Los primeros dos pasos de la secuencia de reacción -
son la condensación y esterificación del ácido D-glutámi-
25 co para producir el piroglutamato de D-metilo correspon--
diente de la estructura:

30

23088

1

5



10

[E. Hardegger, et al., Helv. Chem. Acta., 38, 312 (1955);
E. Segel, J. Am. Chem. Soc., 74, 851 (1952)].

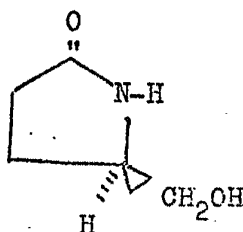
15

El tercer paso, conocido de la secuencia que se muestra en la Gráfica A, como el paso (a) es la reducción del grupo 5-carboximetilo del D-metilpiroglutamato para producir la 5-D-hidroximetil-2-pirrolidona. Esta reacción convenientemente, se lleva a cabo empleando una variación -- del método dado a conocer por V. Bruckner, et. al. [Acta. Chem. Hung. Tomus, 21, 106 (1959)].

20

El piroglutamato de D-metilo se agita con borohidruro de litio en tetrahidrofurano seco o cualquier otro solvente etéreo hasta que se complete esencialmente la reducción. El aislamiento del producto de la manera dada a conocer proporciona 5-D-hidroximetil-2-pirrolidona de la estructura:

25



30

1 A fin de alquilar el nitrógeno de amida de la 5-D-hi
droximetil-2-pirrolidona, es apropiado proteger el hidró-
geno de 5-hidroximetilo lábil con un grupo tetrahidopira
nilo conocido. Esta protección (Gráfica A, paso (b)) se
5 logra convenientemente poniendo en contacto la 5-D-hidro-
ximetil-2-pirrolidona con dihidropirano en presencia de -
un ácido orgánico tal como ácido p-toluensulfónico y en -
un solvente inerte tal como cloruro de metileno, clorofor
mo, tetrahidrofurano o dietoxietano. La escala de tempe-
10 ratura apropiada para esta reacción es de que la tempera-
tura de un baño de hielo a aquella del solvente a reflujo
de preferencia temperatura ambiente. Después de que se -
ha esencialmente completado la formación de la 5-D-(tetra
hidropiran-2'-iloximetil)-2-pirrolidona 1 usualmente duran
15 te la noche, se aísla removiendo primero el ácido orgáni-
co mediante extracción básica y removiendo el solvente y
cualquier exceso de dihidropirano mediante técnicas de --
evaporación al vacío. El producto se purifica comúnmente
mediante cromatografía de columna.

20 Otros agentes protectores que pueden emplearse con -
facilidad igual incluyen cualesquiera de los que protejan
el hidroxilo de la alquilación. Algunos ejemplos son ben
cilo, acetilo, sililo de dimetil-t-butilo y 1-etoxietilo.
Estos agentes protectores pueden obtenerse fácilmente y -
25 pueden fijarse en el grupo 5-hidroximetilo mediante méto-
dos conocidos. Su selección para fines sintéticos depen-
derá del grupo protector en C7'. Por ejemplo, si se desea
emplear el N-tetrahidropiran-2-ilo como un grupo protector
para el hidrógeno ácido de un C7'-tetrazol-5-ilo (W), -
30 los grupos protectores de C3"-hidroxilo apropiados (T) --

1 en donde X es Cl, I y especialmente Br,
Q y W son cada uno como se define en lo que antecede,
y

5 Y es alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono. Esta segunda parte del procedimiento de alquilación usualmente se lleva a cabo mediante la adición de una mezcla del agente de alquilación en un solvente orgánico inerte definido anteriormente especialmente mediante la adición de una mezcla del agente de alquilación en un solvente orgánico aprótico polar tal como dimetilformamida o dimetilacetamida a la mezcla anteriormente formada de la sal de sodio o litio de la pirrolidona 1 en un solvente orgánico inerte y luego permitiendo el contacto entre la mezcla del agente de alquilación y la sal de sodio o litio de la 2-pirrolidona a temperaturas ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente hasta que se haya completado esencialmente la alquilación, usualmente durante la noche.

20 Desde luego, la 2-pirrolidona alquilada que resulta del uso de $XCH_2CH(OY)_2$ puede prepararse también empleando XCH_2CO_2Et como el agente de alquilación seguido por la conversión selectiva del grupo éster de la 1-(2'-etilacetato)-5-(substituido)-2-pirrolidona resultante en un aldehído.

25 Cuando hay posibilidad de que haya presente hidrógeno ácido en Q, el procedimiento de alquilación se lleva a cabo convenientemente protegiendo o removiendo de otra manera aquel hidrógeno ácido. Por ejemplo, en el caso en donde R' es hidrógeno, el método mejor es emplear un derivado de éster, que puede luego removerse mediante hi-

30

1 - drólisis alcalina al final de la secuencia sintética. El
 caso en donde Q es tetrazol-5-ilo, el mejor método es la
 reposición del hidrógeno ácido mediante un aciloximeti-
 lo tal y como se define en lo que antecede, una grupo - -
 5 ftalidilo [W. v. Daehne, *J. Med. Chem.*, 13, 607 (1970); I.
 Isaka, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 24, 102 (1976)] o un
 grupo tetrahidropiran-2-ilo. Los primeros dos grupos pa-
 ra la protección del tetrazol-5-ilo se removerá mediante
 hidrólisis alcalina al final de la síntesis (Gráfica B) -
 10 pero el grupo de THP se removerá mediante hidrólisis aci-
 dica. Se supondrá en la siguiente discusión que el hidró-
 geno ácido del grupo Q se ha protegido a no ser que se
 manifieste lo contrario.

15 El carácter del enlace C2'-C3' del compuesto 17 de
 2-pirrolidona que se obtiene del paso de alquilación se -
 determina mediante la naturaleza de W en el agente de al-
 quilación



25

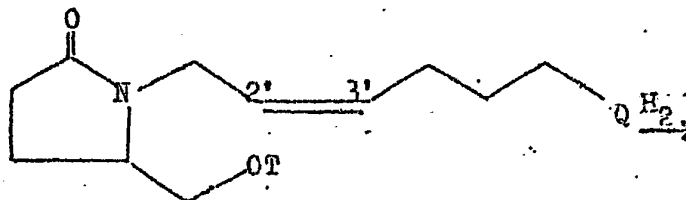
La selección de W también determinará el carácter -
 no saturado o saturado de cadena secundaria alfa del pro-
 ducto final de la síntesis; es decir, si el producto fi-
 nal es una 8-aza-11-desoxi PGE₁ o un 8-aza-desoxi PGE₂.

30

Evidentemente, la selección de W sólo ocasiona una -

1 diferencia en el carácter de enlace de C2'-C3' de la ca--
 2 dena secundaria alfa y de hecho, la conversión de los com-
 3 puestos de pirrolidona en donde W es un enlace doble a --
 4 aquellos en donde W es un enlace sencillo es posible en -
 5 la etapa de la síntesis del compuesto 17 de pirrolidona.
 6 Por ejemplo, el compuesto 17 de 2-pirrolidona con el enla-
 7 ce doble en W puede convertirse en el compuesto 17 de 2-pi-
 8 rrolidona con el enlace sencillo en W mediante hidrogena-
 9 ción a través de un catalizador de metal noble tal como -
 10 paladio sobre carbono a temperatura ambiente, hasta que--
 11 se haya absorbido un equivalente de hidrógeno.

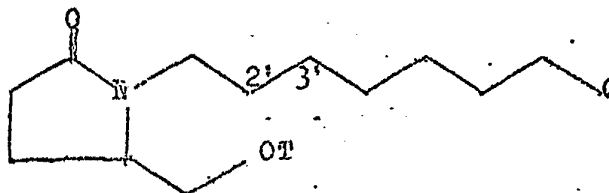
15



16 Compuesto 17 W = enlace doble

20

25

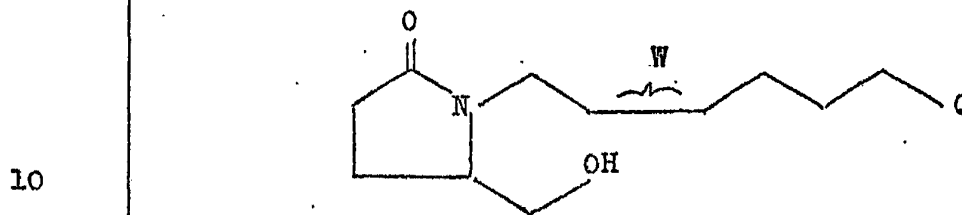


30

31 Compuesto 17 W = enlace sencillo

23088

1 En cualquier caso, el grupo T protector se remueve -
 (paso d, Gráfica A) mediante métodos conocidos para aque-
 llos familiarizados con el ramo en anticipación de la for-
 mación de la cadena secundaria omega. Los compuestos de
 5 2-pirrolidona resultantes de la estructura:



Compuesto 19

15 en donde Q y W cada uno es como se ha definido en lo que
 antecede, se llevan luego a través de las Gráficas B y C
 y D para producir los productos finales novedosos de la -
 presente invención.

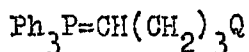
20 El compuesto 19 de 2-pirrolidona anteriormente cita-
 do pueden también prepararse poniendo en contacto la for-
 ma hidrolizada de la 2-pirrolidona de la estructura:



Compuesto 18

30

1 en donde Y y T son como se ha definido en lo que antecede,
 con un fosforano de la estructura:

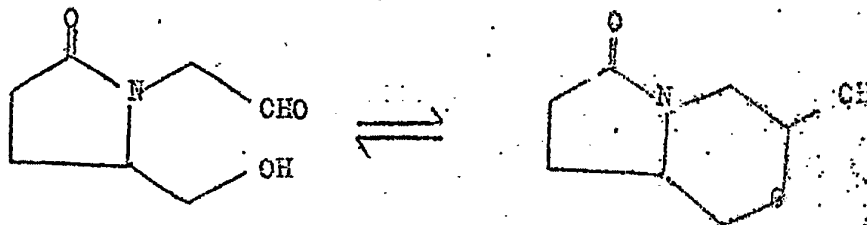


5

en donde Q, como se define en lo que antecede, no está --
 protegida, v. gr., CO_2H o tetrazol-5-ilo. La síntesis --
 del fosforeno de tetrazol-5-ilo se encontrará en la Paten --
 te Norteamericana Número 3,953,466.

10

Este subjuogo de reacciones que se ilustra mediante
 los pasos (f) y (g) de la Gráfica A, puede llevarse a ca --
 bo de la siguiente manera: Si el grupo protector T prefe --
 rido, el tetrahidropirán-2-ilo, se usa en el compuesto --
18, entonces la hidrólisis de ácido del compuesto 18 de --
 acuerdo con el método usual para la remoción de acetal --
 15 por ejemplo ácido acético en agua a temperatura de aproxi --
 madamente 40°C . disociará tanto el tetrahidropirán-2-ilo
 como el acetal en la forma de 1-(etan-2'-al)-5beta-hidro --
 ximetil-2-pirrolidona que existirá en equilibrio íntimo --
 20 con la 4-aza-2-hidroxi-1-oxa-biciclo [4,3,0]nonan-5-ona 5.



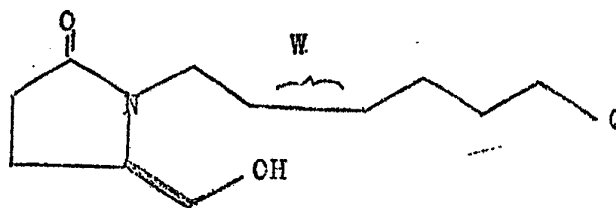
25

nonanona 5

30

1 La mezcla de equilibrio que contiene el hemiacetal 5 pue-
 de luego ponerse en contacto con aproximadamente 2 equiva-
 lentes de fosforona tal y como se define en lo que antece-
 de, en un solvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxi-
 5 do o una mezcla de un solvente etéreo y un solvente apró-
 tico polar por ejemplo tetrahidrofurano y dimetilsulfóxi-
 do a temperatura de 0°C. a 60°C. usualmente durante la no-
 che a fin de producir la 2-pirrolidona 19 en donde W es -
 un enlace doble. Se observará que el hidrógeno ácido -
 10 o el grupo Q pueden luego protegerse como un éster en el
 caso del ácido carboxílico o como un grupo N-aciloximetil-
 o, N-ftalidilo o N-tetrahidropiran-2-ilo

15

19

20

25

en el caso del tetrazol-5-ilo. Estas 2-pirrolidona 19 --
 con W como un enlace doble, si se desea, puede convertir-
 se en la 2-pirrolidona 19 en donde W es un enlace senci-
 llo mediante el método de hidrogenación descrito en lo --
 que antecede.

30

Se preparan varios de los productos finales de la --
 presente invención, los compuestos 22 de 2-pirrolidona --
 carb. y tet., mediante oxidación del grupo 5beta-hidroxii-

1 metilo de la 2-pirrolidona 19 y la reacción de Horner-
-Wittig del compuesto 20 de 5beta-formil-2-pirrolidona --
formado de esta manera con la sal de sodio o de litio de

5 un fosfonato de la estructura $(\text{MeO})_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{PCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{R}$ en donde R
es como se ha definido en lo que antecede, seguido por --
reducción del residuo de 5-(4"-substituido-but-1"-en-3"-
-onilo) de la 2-pirrolidona 21, formado de esta manera.

10 La Gráfica B ilustra este procedimiento señalado, el
método del cual fija la cadena omega.

15

20

25

30

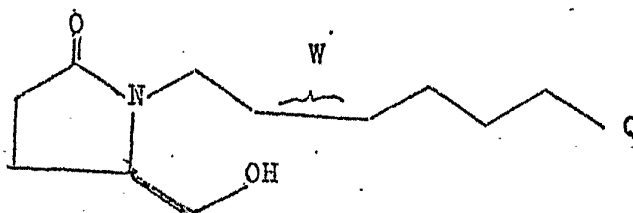
23088

1

GRAFICA B

FIJACION DE LA CADENA OMEGA

5

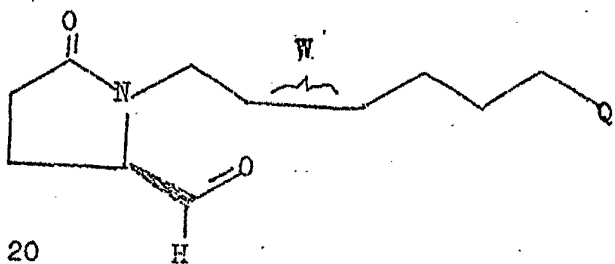


10

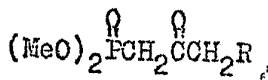
19

oxidación

15

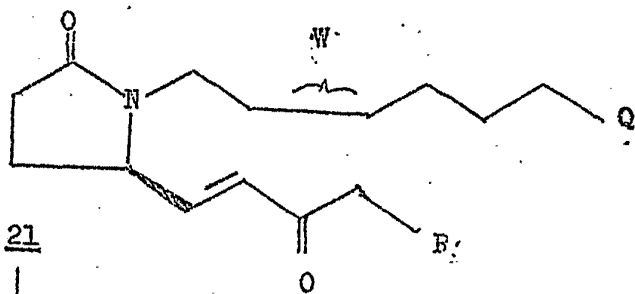


20



20

25

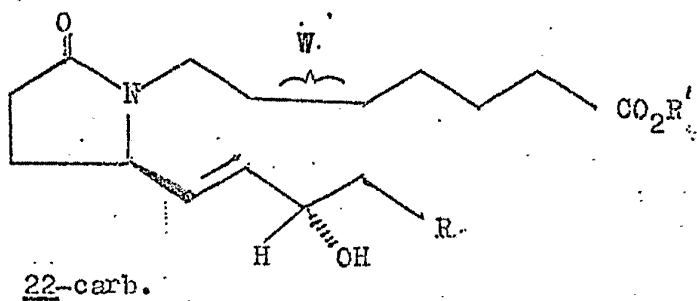
21

reducción

30

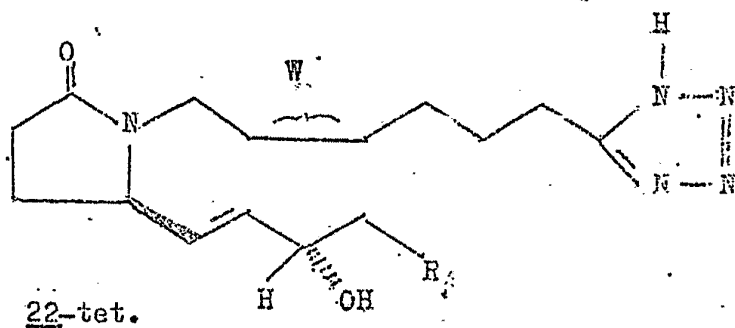
1 - GRAFICA B (continuación)

5



10

15



20

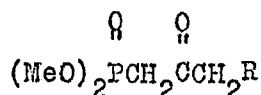
25

30

23088

1 El aldehído 20 se obtiene a partir del compuesto 19
 de 5beta-hidroximetil-2-pirrolidona mediante una modifi-
 cación de la oxidación de Pfitzner Moffatt [K. E. Pfitzner
 y M. E. Moffatt, J. Am. Chem. Soc., 87 5661 (1965)] que
 5 evita el contacto del compuesto 20 de 5beta-formilo con
 agua. Por ejemplo; agitando una suspensión espesa de --
 1-(7'-metilheptanato)-5beta-hidroximetil-2-pirrolidona u
 otra 5beta-hidroximetil-2-pirrolidona apropiada en un sol
 vente de hidrocarburo inerte tal como tolueno, xileno o
 10 especialmente benceno con dimetil-sulfóxido, un ácido dé
 bil tal como ácido acético o especialmente trifluoacetato
 de piridinio y una diimida soluble en agua tal como dietil
 carbodiimida o especialmente dimetilaminopropiletilcarbo-
 diimida o si se desea, su sal de hidrocioruro a tempera-
 15 turas de 0°C. hasta la temperatura ambiente durante 1 a
 4 horas, oxidará el alcohol 19 primario en el aldehído -
20. Los métodos alternativos para lograr la oxidación -
 incluyen la reacción de Pfitzner-Moffatt usual y la oxi-
 dación con un complejo de trióxido de cromo y piridina -
 20 [R. Ratcliffe, et. al., J. Org. Chem., 35, 4000 (1970)]
 aún cuando el método que se selecciona es la reacción --
 que se describe en lo que antecede.

El compuesto 21 de 5beta-(4"-substituida but-1"-en-
 -3"-onil)-2-pirrolidona se prepara poniendo en contacto
 25 el compuesto 20 de 5beta-formil-2-pirrolidona con la sal
 de sodio o de litio de un fosfonato de la estructura:



30 en donde R es como se ha definido en lo que antecede, en

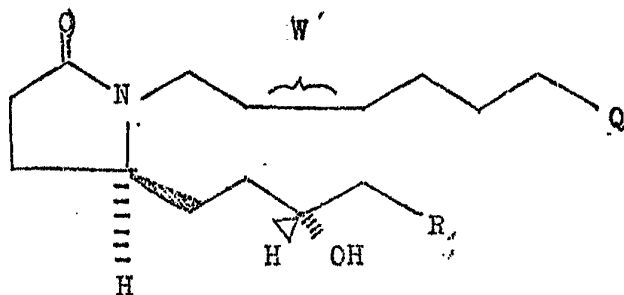
1 una solución o suspensión espesa con un solvente etéreo -
tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano o dioxano a tem-
peraturas de 0° a 50°C. hasta que se haya completado esen-
5 cialmente la reacción, tal y como se determina mediante -
los métodos para supervisar la reacción. El aislamiento
del producto de esta reacción de Horner-Wittig, el método
de la cual es conocido por aquellas personas expertas en
el ramo, se logra de la manera usual mediante cromatogra-
10 fía. Otros métodos incluyen cromatografía de líquidos a -
alta presión y en algunos casos recristalización fraccio-
nada. El método para la preparación de los fosfonatos se
encontrará en la Patente Norteamericana Número 3,932,389.

La reducción y, si se desea, la hidrólisis alcalina
o acídica del compuesto 21 de la 2-pirrolidona produce va-
15 rios productos finales de la invención en donde Q es - -
CO₂R o tetrazol-5-ilo. El reactivo que se selecciona -
para llevar a cabo la reducción es trietilborohidruro de
litio, pero otros reactivos de reducción selectiva redu-
cirán la acetona, pero ningunos otros grupos, v. gr., bo-
20 rohidruro de zinc o borohidruro de sodio, pueden emplear-
se con igual facilidad. Los solventes usuales que se --
emplean son de naturaleza etérea, tal como tetrahidrofu-
rano y éter de dietilo. La selección de la temperatura
se basará en la actividad del agente reductor y en la ma-
25 yoría de los casos es conveniente emplear un baño de hie-
lo seco/acetona.

Bajo las condiciones de reacción usuales, la reduc-
ción del residuo de but-1"-en-3"-onilo de la pirrolidona
21 en realidad producirá dos compuestos 22, de 2-pirroli-
30 dona que son diastereomeros.

1

5

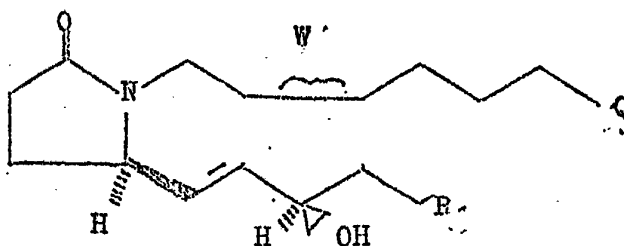


y

10

Compuesto 22a de 3^{alpha}-hidroxi

15

Compuesto 22b de 3^{beta}-hidroxi

20

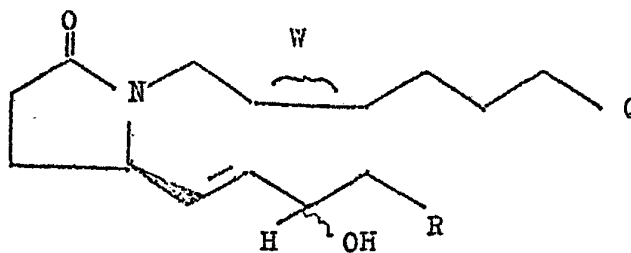
25

Por lo tanto, estos dos compuestos, que son separables mediante las técnicas de aislamiento comunes, tales como -- cromatografía de líquido a alta presión, se preparan ambos de la manera anteriormente descrita; y se supone que ambos se indican aún cuando el alfa-isómero se muestra -- completamente. Si la separación de los dos diastereomeros se lleva a cabo, entonces resultará una mezcla de los dos compuestos y se indica como:

30

1

5



10

y se toma como dando a entender una mezcla de alfa-epímero y el beta-epímero.

15

Después del aislamiento del producto de la reacción de reducción anteriormente citado de la manera usual, el grupo protector en la posición acídica del grupo Q de 67, puede removerse si se desea, usando las condiciones comunes para la remoción de estos grupos. Por ejemplo, si se seleccionó un éster de alquilo como Q y se desea el ácido, la hidrólisis alcalina sencilla con un equivalente de la base a temperatura ambiente, a aquella del solvente de reflujo, usualmente durante la noche, rendirá, después de la neutralización, el ácido carboxílico. De manera semejante, los grupos ftalidilo y aciloximetilo pueden removerse, pero el grupo tetrahidropirán-2-ilo (THP) se removerá con ácido tal como ácido acético con agua o ácido p-toluensulfónico en metanol a temperatura ambiente hasta temperatura de 50° usualmente durante la noche.

25

30

Los productos de la presente invención en donde W y Z son cada uno enlaces sencillos, v. gr., el compuesto 23 carb. y tet., se preparan mediante reducción catalítica del derivado de 3"-tetrahidropirán-2'"-iloxi de la 2-pi-

1 rrolidona 22 en donde W es un enlace sencillo. Esa se--
cuencia se señala en la Gráfica C.

5 Alternativamente, los compuestos 23 de pirrolidona
pueden producirse mediante reducción catalítica del deri-
vado de 3'''-tetrahidropiran-2'''-iloxi de la 2-pirrolido
na 22 en donde W es un enlace doble. En este caso, W y Z
se reducirán a enlaces sencillos, al mismo tiempo.

10

15

20

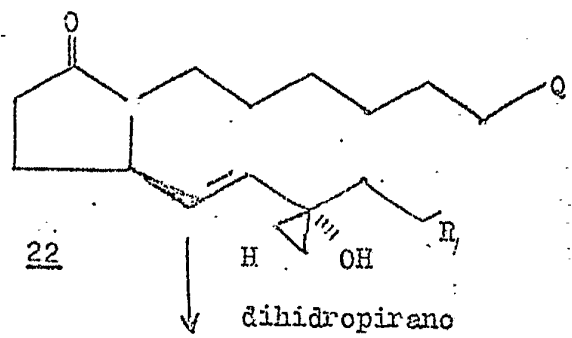
25

30

1

GRAFICA C

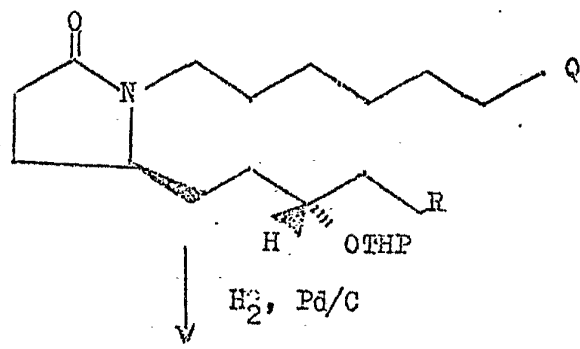
5



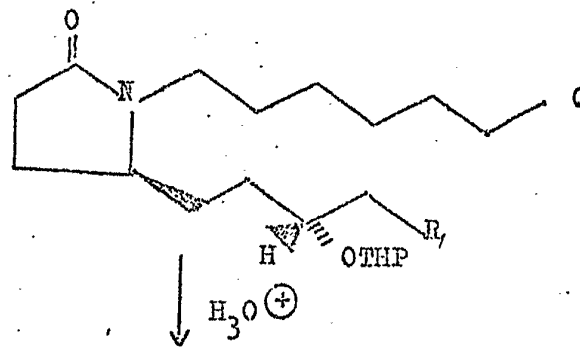
W = enlace sencillo

dihidropirano

10



15



20

25

30

23088

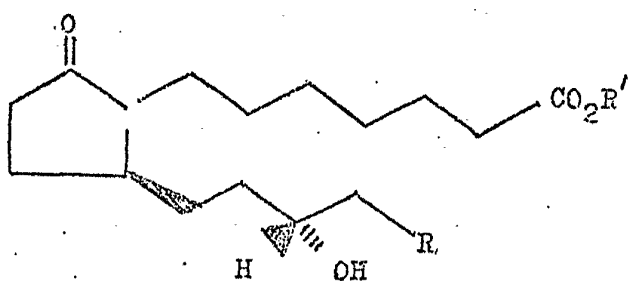
1

GRAFICA C (continuación)

5



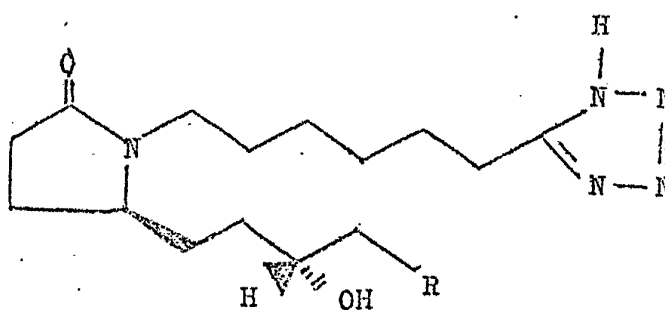
10



15

23 carb.

20

23 tet.

25

30

23088

1 El derivado de tetrahidropiran-2'''-iloxi del compues
to 22 en donde W es un enlace sencillo se forma de la mis
ma manera que aquella descrita para la 5-D-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi-metil)-2-pirrolidona 1. Luego, la hidrogena-
5 ción a través de catalizadores de metal noble, tales como
paladio sobre carbono u óxido de platino en solventes ta-
les como acetato de etilo, metanol o etanol a temperatura
ambiente hasta temperatura de reflujo hasta que se haya -
absorbido un equivalente de hidrógeno seguido por la remo-
10 ción del grupo tetrahidropiran-2''-ilo y, si se desea, el
grupo protector Q mediante los métodos usuales, permitirá
la preparación de los compuestos 23 de 8-aza-11-desoxi-
-prostaglandina E₀.

15 Los productos de la presente invención en donde Q --
" O
es "CNHR" se preparan a partir de los derivados de tetra-
hidropiran-2'''-iloxi de los compuestos 22 y 23 que tienen
un grupo CO₂H en Q. Esa secuencia sintética se señala en
la Gráfica D, en donde R'' es como se ha definido en lo
20 que antecede. Estos derivados del ácido, los compuestos
24 y 25, se forman de acuerdo con los métodos bien conoci-
dos descritos para las preparaciones de imida y sulfonimi-
da a partir de ácidos carboxílicos. El método preferido
es aquel de acuerdo con el procedimiento de Speziale y --
25 Hurd en donde el isocianato de acilo o de sulfonilo se po-
ne en contacto con los derivados anteriormente citados de
los compuestos 22 y 23 en un solvente inerte, tal como --
éter o tetrahidrofurano, a temperaturas de la -temperatura
ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente, --
30 usualmente durante la noche. Véase lo siguiente: [A. J.

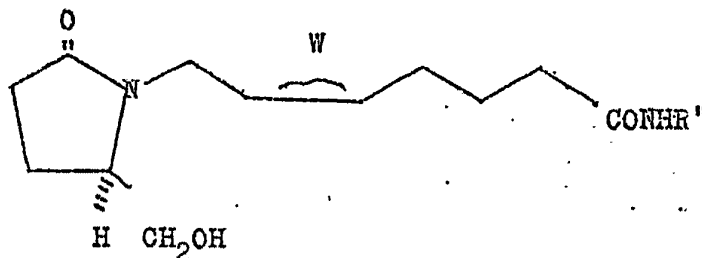
1 - Speziale, et. al., J. Org. Chem., 30, 4306 (1965), C. D.
Hurd y A. G. Prapas, J. Org. Chem., 24, 388 (1959); las
reacciones de los isocianatos con ácidos carboxílicos en
"Survey of Organic Synthesis", C. A. Beuhler, D. E. Pear-
5 son, Wiley Interscience, Nueva York, 1970, la N-acilación
de amidas y de imidas, J. March, "Advanced Organic Chemis-
try: Reactions, Mechanism and Structure", McGraw-Hill, --
Nueva York, 1968, página 340].

10 Hay también varios otros métodos para preparar los -
productos de la presente invención en donde Q es CONHR".
La primera vía alternativa consiste de tratar el compues-
to 21- de 5-(4"-substituida-but-1"-on-3"-onil)-2-pirrolidi-
dona en donde Q es COOH con un isocianato de acilo o de -
sulfonilo bajo las condiciones descritas en lo que antece-
15 de para el procedimiento de Speziale y Hurd. El grupo --
C-15 el intermedio de pirrolidona sulfonaminado o aminaño
resultante, se reduce luego en el grupo hidroxilo usando
el procedimiento descrito para la reducción del compuesto
21 de pirrolidona en el compuesto 22 de pirrolidona.

20 La segunda vía alternativa consiste de condensar el
compuesto 5 de nonanona con un fosforano de la estructura
 $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CONHR}$ usando el procedimiento descrito --
para la preparación análoga de la pirrolidona 19 a partir
de nonanona 5. Después de la hidrogenación opcional del
25 enlace doble de C5 a C6 resultante, esta vía produce un -
intermedio de pirrolidona de la estructura

1

5



10

El intermedio de carboxamida de pirrolidona anteriormente citado es análogo al compuesto 17 de pirrolidona y por lo tanto puede llevarse a través de los pasos subsecuentes - que se ilustran en la Gráfica B para preparar los compues- tos de la presente invención, en donde Q es CONHR".

15

Los productos de éster de la presente invención en - donde Q es carboalcoxi, carbofenoxi y carbo-para-bifenoxi se pueden preparar a partir de los productos de ácido co- rrespondientes de la presente invención en donde Q es - - COOH mediante métodos bien conocidos de esterificación in- cluyendo la reacción con diazoalcanos de uno a cinco áto- mos de carbono, y la reacción de fenol o p-bifenol con el ácido y la dicitclohexilcarbodiimida.

20

25

Además de formar las 8-aza-prostaglandinas tal y co- mo se describe mediante las gráficas A a C, pueden sinte- tizarse del intermedio 13 a través de la fijación inicial de la cadena secundaria y la parte inferior y luego la -- formación de la cadena secundaria de la parte superior. - Las reacciones usadas para esta secuencia sintéticas se - muestran mediante la gráfica E. Se han descrito anterior- mente en detalle las Gráficas A a C. La reacción 1 es la

30

1 - separación del grupo protector de sililo de dimetil-t-butilo que se representa como T en la gráfica y se describe en las páginas 17, 23 y 42. La reacción 2 es la oxidación del grupo de alcohol primario en un grupo aldehído que --

5 forma la base para la fijación de la cadena secundaria inferior. Esta reacción se describe en la página 27, líneas 1 a 14. La reacción 3 es la reacción de Honer-Wittig que se describe en la página 27, líneas 15 a 25. Se emplea -- el mismo tipo de fosfonato usada a través de la síntesis

10 principal. La reacción 4-1 es la reducción del residuo -- de enona de la cadena secundaria inferior en un residuo -- de alilo. Se describe en la página 28 líneas 1 a 20. La reacción 4-2 es la protección de la función hidroxilo que el residuo de alilo formado en la reacción 4-1. Se des--

15 cribe en la Página 20. La reacción 5 es la desprotección del grupo acetal que forma la base para la cadena secundaria superior. Es una hidrólisis sencilla y se describe -- en la página 41. La reacción 6 es la reacción de Wittig usual que se utiliza para formar la cadena secundaria superior de las prostaglandinas y se describe en la Página 24, líneas 8 a 12 y en la Página 43. La reacción 7 de --

20 nuevo es la desprotección del grupo hidroxilo y es análoga a la Reacción 1. Los símbolos Y, T, R y Q tienen los significados anteriormente dados.

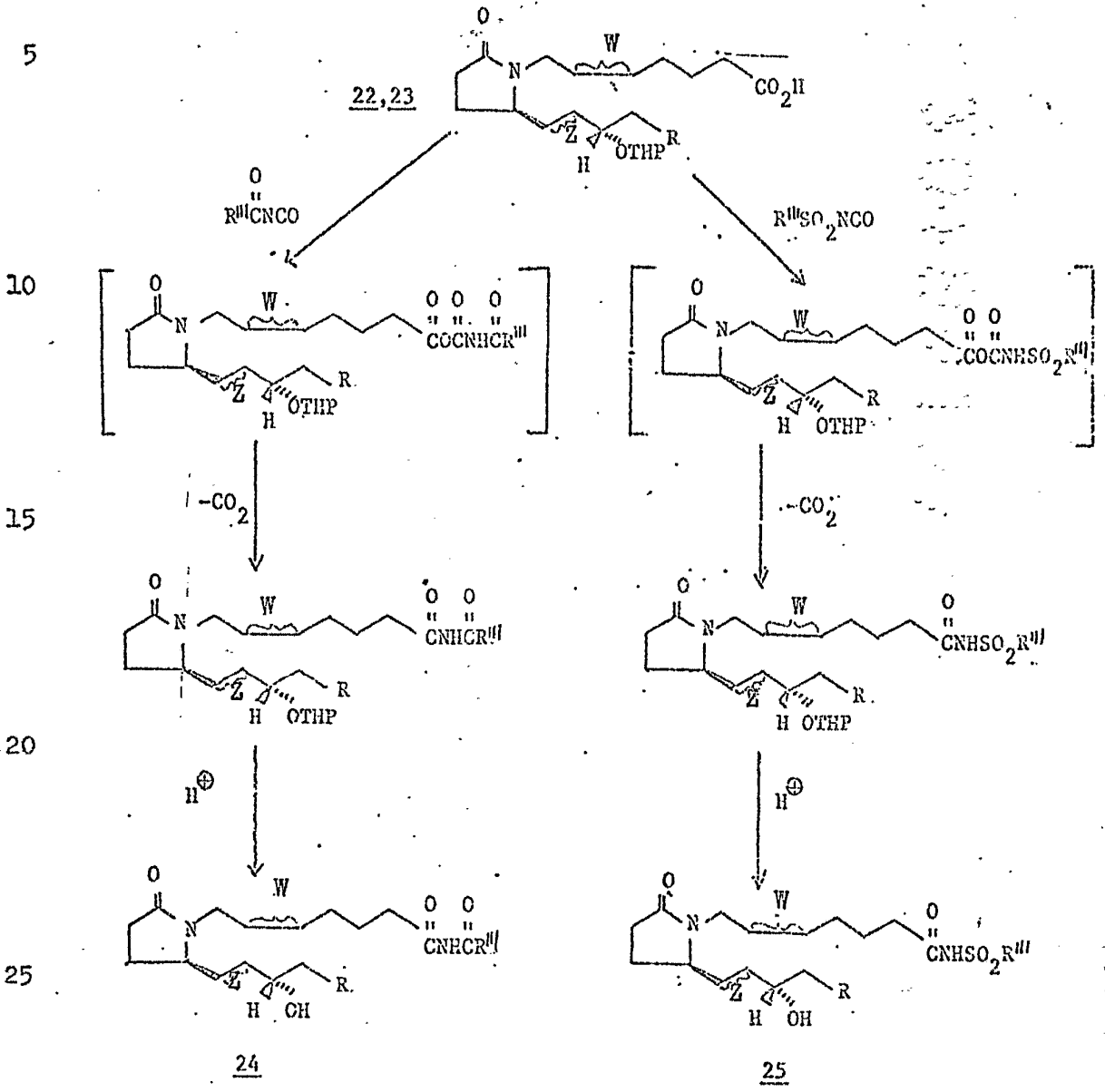
25

30

23088

1

GRAFICA D - DERIVADOS DE IMIDA Y DE SULFONILIDA



30

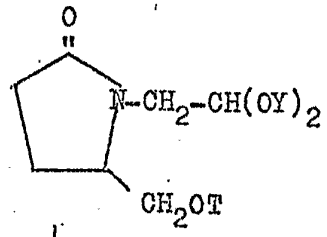
23088

1

GRAFICA E

La gráfica de la reacción alternativa para la síntesis de la 8-aza prostaglandina

5

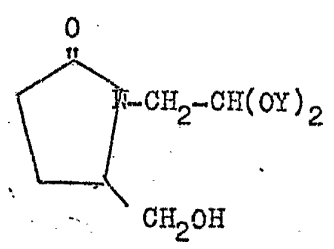


Y=Me,Et

T=SiMe₂tBu

10

1.

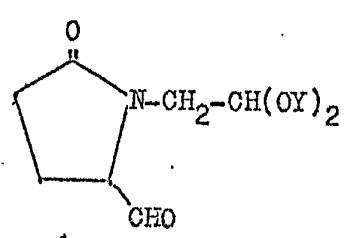


15

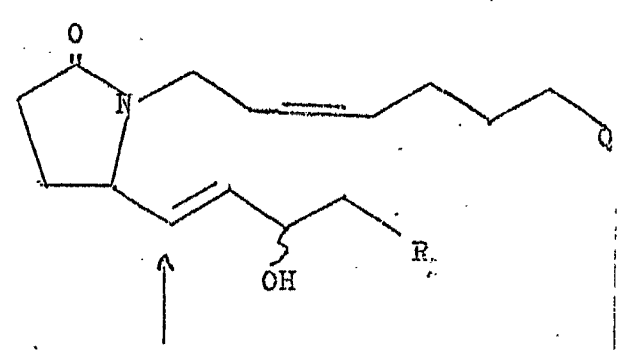
2.

DAFPO [reactivo oxidante]
DMSO

20

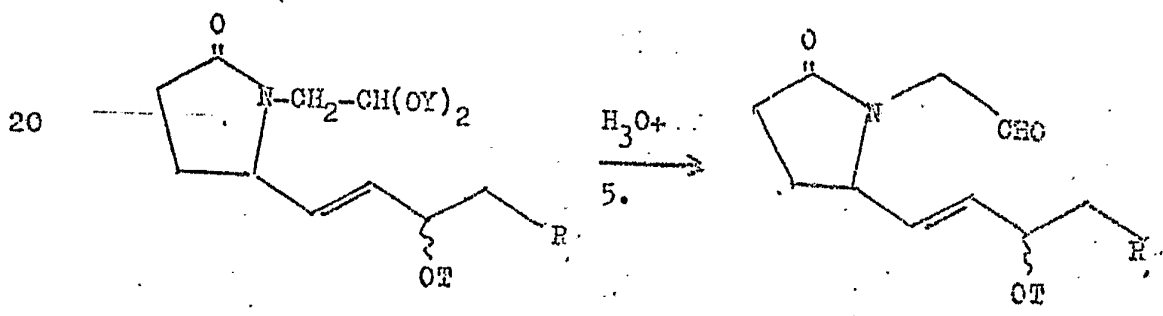
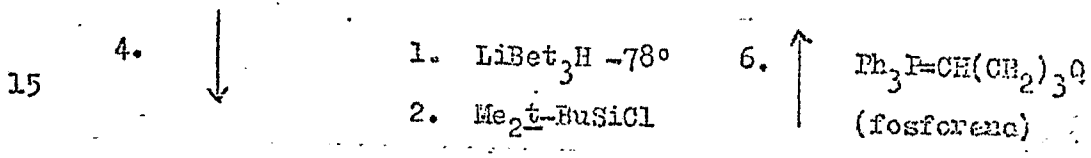
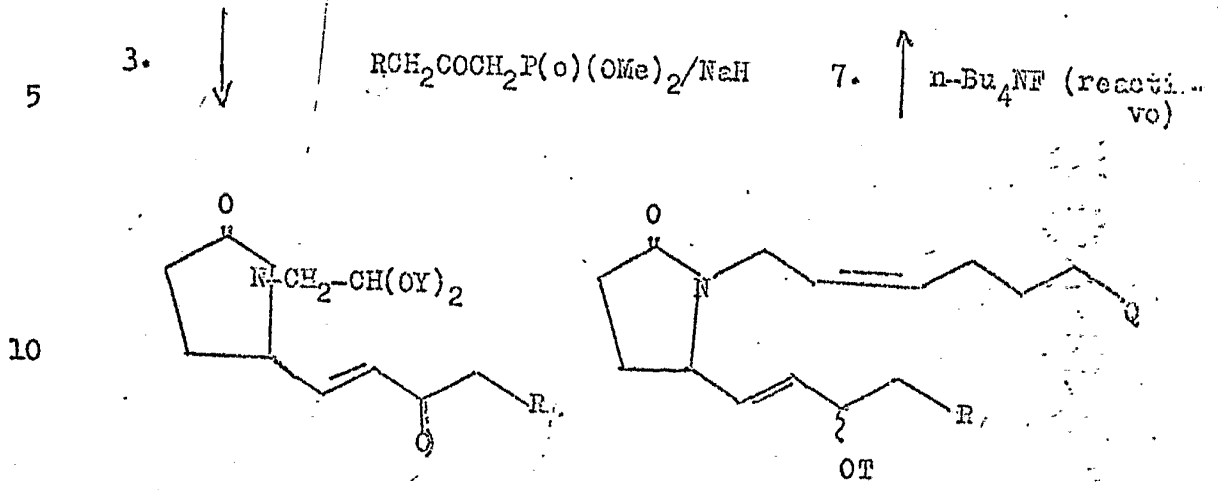


25



30

1 - GRAFICA E (continuación)



25

30

23088

1 En numerosas pruebas in vivo y in vitro se ha demos-
trado que los nuevos análogos de prostaglandina poseen ac-
t tividades fisiológicas de mayor selectividad, potencia y
5 duración de acción que aquellas actividades exhibidas por
las prostaglandinas naturales. Estas pruebas incluyen, -
entre otras, una prueba para el efecto en el músculo liso
aislado del útero del conejillo de indias, la inhibición
del broncoespasmo inducido por histamina en el conejillo
de indias, el efecto en la presión sanguínea del perro,
10 la inhibición de la ulceración inducida por esfuerzo en -
la rata, el efecto de diarrea en el ratón y la inhibición
de la secreción del ácido gástrico estimulado en las ratas
y perros.

15 Las respuestas fisiológicas que se observan en estas
pruebas son útiles para determinar la utilidad de la subs-
tancia que se está probando para el tratamiento de varias
condiciones naturales y patológicas. Estas utilidades de
terminadas incluyen: actividad vasodilatadora, actividad
antihipertensiva, actividad broncodilatadora, actividad an-
20 tifertilizante y actividad antiulcerante.

25 Las 8-aza-11-desoxi prostaglandinas novedosas de la
presente invención poseen perfiles de actividad selecti-
vos considerables en comparación con las prostaglandinas
naturales correspondientes y, en muchos casos exhiben una
duración y acción más prolongada. Por ejemplo, las pirro-
lidonas prostamiméticas novedosas de la presente invención
tienen las sustituciones de arilo (incluyendo fenilo fe-
nilo substituido y alfa-tienilo) en R y el ácido carboxí-
lico, el éster carboxílico o el tetrazol-5-ilo en Q poseen
30 actividad vasodilatadora útil. Los ejemplos principales

1 de la importancia terapéutica de estos compuestos de pi-
rrolidona son las eficaces de 1-(6'-carboxihexil)-5beta-
-(3"-hidroxi-4"-fenilbut-1"-enil)-2-pirrolidona y 1-(6'-
-carboxihexil)-5alfa-(3"-hidroxi-4"-fenilbut-1"-enil)-2-
5 -pirrolidona que exhiben actividad hipotensiva a una po-
tencia semejante en comparación con la PGE₂ misma cuando
se administran intravenosamente a perros anestesiados de
acuerdo con el procedimiento de la Patente Norteamericana
Número 3,956,284.

10 Al mismo tiempo, otras actividades tales como bronco
dilatación y antiulceración se disminuyen grandemente
cuando se comparan con la PGE₂ tal y como se mide median-
te el procedimiento descrito en la Patente Norteamericana
Número 3,956,284.

15 Otro caso notable de importancia terapéutica de las
pirrolidonas de la presente invención es la actividad anti-
ulcerante selectiva de los compuestos que tienen las --
substituciones de ariloxi (incluyendo fenoxi y fenoxi subs-
tituido) en R y el ácido carboxílico, el éster o imida --
20 carboxílico tetrazol-5-ilo o sulfonimida en Q. Por ejem-
plo, la 1-(6'-carboxihexil)-5beta-(3"-hidroxi-4"-fenoxi-
-but-1"-enil)-2-pirrolidona exhibe actividad antisecreto-
ria notable selectiva cuando se administra oralmente a --
los perros.

25 Los nuevos compuestos de esta invención pueden usar-
se en una variedad de preparaciones farmacéuticas que con-
tienen el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo. Pueden administrarse mediante una variedad de
30 maneras que dependerán del tipo de dolencia y la condición
de la persona.

1 Los compuestos de 8-aza-11-desoxi-16-aril-omega-tetra-
tranorprostaglandina de la presente invención y los epíme-
ros de los mismos, son útiles como agentes vasodilatado-
res. Para el tratamiento hipertensión, estas drogas pue-
5 den administrarse apropiadamente como una inyección intra-
venosa a dosis de aproximadamente 0,5 a 10 miligramos por
kilogramo o de preferencia en la forma de cápsulas o pas-
tillas a dosis de 0,005 a 0,5 miligramos por kilogramo --
por día.

10 Los compuestos de 8-aza-11-desoxi-16-ariloxi-omega-
-tetranor prostaglandina de la presente invención y los -
epímeros de los mismos, son útiles como agentes antiulce-
rantes. Para el tratamiento de la úlcera péptica, estas
drogas pueden administrarse en la forma de cápsulas o pas-
15 tillas a dosis de 0,005 a 0,5 miligramos por kilogramo --
por día.

Las sales farmacológicamente aceptables útiles para
los objetos descritos en lo que antecede son aquellas con
cationes de metal, amonio, cationes de amina o cationes -
de amonio cuaternario farmacológicamente aceptables.
20

Los cationes de metal especialmente preferidos son -
aquellos que se derivan 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 las formas catiónicas de otros
25 metales, v. gr., aluminio, zinc y hierro.

Los cationes de amina farmacológicamente aceptables
son aquellos que se derivan de las aminas primarias, se-
cundarias y terciarias. Los ejemplos de las aminas apro-
piadas son metilamina, dimetilamina, trietilamina, etilami-
30

1 na, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, -
decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopen-
tilamina, dicitclohexilamina, bencilamina, dibencilamina,
5 alfa-feniletilamina, beta-feniletilamina, etilendiamina,
dietilentriamina y otras aminas alifáticas y cicloalifá-
ticas y aralifáticas que contienen hasta e incluyendo - -
aproxinadamente 18 átomos de carbono, así como las aminas
heterocíclicas, v. gr., piperidina, morfolina, pirrolidi-
na, piperazina, y los derivados de alquilo inferior de --
10 las mismas, v. gr., 1-metil-pirrolidina, 1,4-dimetil-pipe-
razina, 2-metilpiperidina, y semejantes, así como las ami-
nas que contienen grupos solubilizantes en agua o hidro--
fílicos, v. gr., mono-, di-, y tri-etanolamina, etildieta-
nolamina, N-butiletanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-
15 -2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, - -
tris(hidroximetil)aminometano, N-feniletanolamina, N-(p-
-ter-amilfenil)dietanolamina, galactamina, N-metilglucami-
na, N-metilglucosamina, efedrina, fenilefedrina, epinefri-
na, procaina y semejantes.

20 Los ejemplos de los cationes de amonio cuaternario -
farmacológicamente aceptables apropiados son tetrametila-
monio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio, feniltrie--
tilamonio y semejantes.

25 Para preparar cualesquiera de las formulaciones nume-
rosas posibles, pueden emplearse varios diluyentes iner--
tes a la reacción excipientes y portadores. Estas subs--
tancias incluyen por ejemplo, agua, etanol, gelatinas, --
lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites
vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, polialquilenglico
30 les, jalea de petróleo, colesterol y otros portadores co-

1 - nocidos para los medicamentos. Si se desea, estas compo-
siciones farmacéuticas pueden contener sustancias auxi-
liares tales como agentes de conservación, agentes humec-
tantes, agentes estabilizantes u otros agentes terapéuti-
cos tales como antibióticos.

5 Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos
y de ninguna manera limitan el alcance de las cláusulas -
anexas. Los datos del espectro se obtuvieron en un Espec-
trómetro Variante T-60 de un modo de Resonancia Magnética
10 Nuclear A-60, un Espectrómetro Infrarrojo de Injerto Per-
kin-Elmer y un Espectrómetro de Masa LKB-9000. Los datos
del espectro infrarrojo proporcionan en centímetros reci-
procos y los datos de resonancia magnética nuclear se --
proporcionan en partes por millón δ usando TMS como una
15 norma.

Por lo general, las temperaturas de las reacciones -
descritas en los ejemplos cuando no se especifican, se to-
marán como siendo la temperatura ambiente que varía de --
15° a 30°C.

20 Requisito de tiempo de las reacciones descritas en -
los ejemplos, a no ser que se manifieste lo contrario se
determinó supervisando el mismo con cromatografía de capa
delgada (CCD). El sistema de cromatografía de capa delga-
da usual era gel de sílice en vidrio (Placas de Gel de Sí-
lice de E. Merck, E. Merck Dormstadt, Alemania Occidental)
25 con benceno/éter o metanol/cloroformo como el eluyente y
vanillina/etanol o yodo como agentes de revelado. ["In-
troduction to Chromatography" J. M. Bobbitt, A. E. - - -
Schwartzing, R. J. Gritter, Van Nostrand-Reinhold, N. Y.
30 1968]. Como regla general, la reacción en cuestión se -

1 — consideró como habiéndose esencialmente completado cuando el punto de la cromatografía de capa delgada que representa el material de partida crítico había desaparecido o había dejado de cambiar.

5

EJEMPLO 1

5Beta-(Tetrahidropiran-2'-iloximetil)-2-pirrolidona 1

10 En un matraz secado en llama bajo una atmósfera de nitrógeno se colocaron 2,54 gramos (22,1 milimoles) de 5-D-hidroximetilen-2-pirrolidona que se prepara de acuerdo con el método de V. Bruckner y otros., Acta Chim. Hung Tomus 21, 106 (1959), y 50 mililitros de cloruro de metileno. A esta solución a temperatura de 0°C. a 5°C. se añadieron luego 3,72 gramos (44,2 milimoles) de dihidropirano redestilado y 0,2 gramos de ácido p-toluensulfónico (tóxico). La solución luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de diluir la reacción con 20 mililitros de acetato de etilo, la solución se extrajo con 2 porciones de 5 mililitros de una solución de bicarbonato de sodio saturada y una porción de 20 mililitros de salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró para remover el agente secante y el solvente se removió al vacío para proporcionar 4,1 gramos de un aceite de color amarillo. Este aceite se cromatografió en una columna de 50 gramos de gel de sílice Merck empacado en cloroformo. La elución con un litro de cloroformo removió menos impurezas polares. La elución con metanol al 2 por ciento en cloroformo y la recolección de fracciones de 10 mililitros se separaron y purificaron el producto. La combinación de las fracciones del producto y la remoción del solvente al vacío pro-

23088

1 - porcionaron 3,95 gramos del compuesto 1 del encabezado co
mo un aceite de color amarillo, en un redimiento del 90 --
por ciento. El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear
T-60 (CDCl₃) b.s. δ 6,60 ppm (1H), m δ 4,60 ppm (1H), --
5 m δ 4,05- δ 3,25 ppm (5H), m δ 2,50- δ 2,10 ppm, m. δ 2,00 -
δ 1,40 ppm (10H). Espectro de Resonancia Magnética Nu--
clear (solución de CHCl₃) 3425, 2980, 2930, 2850, 1680, --
1250-1200 1025 centímetros⁻¹.

10 Además, puede emplearse el grupo protector de sílilo
de dimetio-t-butilo en vez del grupo de tetrahidropiran-
-2-ilo aplicando el procedimiento de E.J. Corey, et al.,
J. Am. Chem Soc., 94, 6190 (1974) a la 5-D-hidroximetilen-
-2-pirrolidona.

EJEMPLO 2

15 1-(7'-(Etilheptanato)-5Beta-(tetrahidropiran-2"-iloxime--
til)-2-pirrolidona 2

20 En un matraz secado en llama que contiene una atmós-
fera de nitrógeno se colocaron 0,725 gramos (18,7 milimo-
les) de una dispersión de hidruro de sodio al 62 por cien-
to en aceite mineral y 10 mililitros de THF seco. A esta
suspensión espesa agitada mecánicamente se añadieron lue-
go lentamente por gotas 3,74 gramos (18,7 milimoles) de -
5-D-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-2-pirrolidona 1 en 10
mililitros de THF, seco. Después de completarse la adi--
25 ción, la suspensión espesa se agitó durante 30 minutos --
hasta que había cesado toda la evolución del hidrógeno.

La alquilación de la sal de sodio se llevó a cabo --
a continuación.

30 A esta suspensión espesa a temperatura ambiente se -
añadieron luego por gotas 5,34 gramos (22,5 milimoles) de

1 etil-7-bromoheptanoato en 15 mililitros de DMF seco. Al
completarse la adición, en aproximadamente 15 minutos, la
suspensión espesa se había disuelto y el bromuro de sodio
comenzó lentamente a precipitarse de la solución. La reac
5 ción se agitó durante la noche y luego se filtró y el sol
vente se removió al vacío del producto filtrado. Al resi
duo se añadieron luego 100 mililitros de acetato de etilo
y esta solución orgánica se extrajo con 2 porciones de --
agua de 20 mililitros. Después de secar la capa orgánica
10 con sulfato de magnesio y filtrar la misma para remover --
el agente secante, el solvente se removió al vacío del --
producto filtrado para proporcionar un aceite color amari
llo que se cromatografió en una columna de 120 gramos de
gel de sílice Merck empacado en cloroformo. La elución --
15 con: (a) 250 mililitros de cloroformo; (b) 500 mililitros
de acetato de etilo al 5 por ciento en cloroformo; (c) 1
litro de acetato de etilo al 10 por ciento en cloroformo,
y la recolección automática de fracciones de 10 mililitros
permitió la separación y purificación del producto. Las
20 fracciones del producto se combinaron y se depuraron del
solvente para rendir el compuesto 2 del encabezado como --
un aceite incoloro en cantidad de 3,30 gramos, rendimien
to del 51 por ciento.

25 Espectro de Resonancia Magnética nuclear T-60 (CDCl_3):
M δ 4,60 ppm (1H), c δ 4,17 ppm $J_1 = 8$ Hz., m, δ 4,00 -
2,70 ppm (9H), m, δ 2,6 - 1,4 ppm, t. δ 1,3 ppm $J_1 = 8$ Hz.
(23H)

30 Espectro Infrarrojo (solución de HCCl_3) 2975, 2915,
2840, 1720, 1665, 1450, 1250-1200, 1125, 1024 centíme--
tros⁻¹.

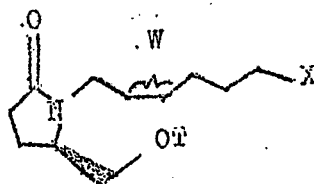
1

Espectro de masa-entrada calentada (m/e-%) 356-1%, 355-3%, 310-17%, 240-100%, 194-83%.

5

El procedimiento anteriormente citado puede adaptarse para la preparación de pirrolidonas de la estructura que se da a continuación mediante la sustitución del agente de alquilación apropiado por el etil-7-bromoheptanoato y opcionalmente mediante el empleo del sililo de dimetil-t-butilo que es el análogo de la pirrolidona 1.

10



15

X = $-\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$
 N-(tetrahidropiran-2-il) tetrazol-5-ilo

20

N-(acetiloximetil)tetrazol-5-ilo

W = enlace sencillo o enlace dobles cis

T = THP o sililo de dimetil-t-butilo

25

Como se ha manifestado, el 1-(substituído)-5Beta-(tetrahidropiran-2"-iloximetilo o las dimetil-t-butil siloxi metil)-2-pirrolidonas se pueden preparar mediante la sustitución del agente de alquilación apropiado por el etil-7-bromoheptanoato. Por ejemplo si la 1-(6'-carboximetilhex-2'-enil)-5Beta-(tetrahidropiran-2"-iloximetil)-2-pirrolidona va a prepararse, el agente de alquilación será metil-7-bromohept-5-enoato. Si se va a preparar la

30

1 1-(6'-1''''-acetiloximetiltetrazol-5''''-ilhexil)-5Beta-(tetrahidropiran-2''-iloximetil)-2-pirrolidona, el agente de alquilación será 6-bromo-1-(1'-acetiloximetiltetrazol-5'-il)-n-hexano.

5 La 1-(2,2-Dietoxietil)-5Beta-(tetrahidropiran-2''-iloximetil)-2-pirrolidona 3 pueden también prepararse mediante el mismo procedimiento empleando el dietil acetal de 2-bromo acetaldehído como el agente de alquilación.

10 La preparación de 6-bromo-1-tetrazol-5''-il-n-hexano puede lograrse mediante el siguiente método.

Una mezcla de 2,98 gramos (23,5 milimoles) de 7-hidroxihexanitrito, 1,60 gramos (30,0 milimoles) de cloruro de amonio, 0,032 gramos (0,76 milimoles) de cloruro de litio, 1,91 gramos (29,3 milimoles) de azida de sodio y 50 mililitros de dimetil formamida puede calentarse a temperatura de 120° bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación durante 18 horas o hasta que se haya completado esencialmente la reacción. La dimetil formamida luego puede removerse al vacío y el residuo resultante puede purificarse mediante uno de varios métodos tales como cromatografía o extracción. Este producto, el 6-hidroxil-(tetrazol-5-il)hexano, puede luego tratarse con tribromuro de fósforo bajo condiciones apropiadas para producir 6-bromo-1-(tetrazol-5-il)hexano. El grupo de N'-acetiloximetilo puede fijarse empleando el método de W. W. Daehne y otros. opt. cit. mientras que el grupo de N-tetrahidropiran-2-ilo puede fijarse de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

30 El tratamiento de 7-(tetrahidropiran-2'-iloxi)hept-5-inonitrilo de la misma manera que la anterior permitirá

1 la preparación de 6-(tetrahidropiran-2'-iloxi)-1-(tetrazol-
-5'-il)hex-4-ino. Este material puede convertirse en el
6-bromo-1-(tetrazol-5'-il)hex-4-eno de acuerdo con el pro-
cedimiento de Ger. Offen. 2,121,361 (C.A. 76:24712d). Des-
5 de luego, el hept-5-inonitrilo puede también hidrogenarse
en la olefina antes de convertir el nitrilo en el tetra-
zol, esencialmente siguiendo el mismo procedimiento. De
nuevo pueden fijarse mediante los métodos anteriormente -
citados los grupos protectores del hidrógeno ácido del
10 tetrazol-5-ilo.

EJEMPLO 3

1-(7'-Metilheptanato)-5Beta-hidroximetil-2-pirrolidona 4

15 A una solución de 200 mililitros de metanol y 3,99
gramos de THP-pirrolidona 2 se añadieron 79 miligramos --
del ácido p-toluen sulfónico (tóxico) y la solución se so-
metió a reflujo durante la noche. Después de tratarse --
tal y como se describirá a continuación, un espectro de --
Resonancia Magnética Nuclear de la mezcla de reacción re-
veló la presencia de una pequeña cantidad del éster de --
20 etilo de partida. Por lo tanto, la mezcla de reacción se
redisolvió en 160 mililitros de metanol, se añadieron --
,080 gramos de ácido tóxico, y la reacción de nuevo se so-
metió a reflujo durante la noche. La remoción del solven-
te al vacío de la reacción proporcionó un aceite de color
25 amarillo que se disolvió en acetato de etilo y se extrajo
con una porción de 10 mililitros de una mezcla al 1:2 de
bicarbonato de sodio saturado y una solución de la sal de
Rochelle semisaturada. La fase orgánica se secó sobre --
sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó -
30 para proporcionar el compuesto 4 del encabezado como un -

1 aceite de color amarillo cristalino. 2,528 gramos (88 - por ciento).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear A-60 (DCCl_3) s. δ 3,86 ppm, m. δ 4,00 - 3,33 ppm, m. δ 3,20 - δ 2,70 ppm (13H), m. δ 2,50 - δ 2,00 ppm, m. δ 1,90 - δ 1,20 ppm (10H), espectro parcial.

Espectro Infrarrojo (solución de HCCl_3) 3550-3100, 2980, 2910, 2840, 1720, 1650, 1450, 1425, 1410, 1250, -- 1190 centímetros⁻¹.

10 Espectro de Masa, LKB 9000, entrada sólida (m/e-%) 70eV 226-26%, 194-19,8% 74-100%-13eV 257-3,3%, 226-100%, 168-24,6%.

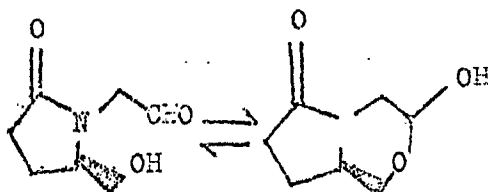
Alternativamente, el grupo de tetrahidropiran-2-ilo puede removerse mediante hidrólisis en una mezcla de 15 65:35 de ácido acético glacial:agua durante aproximadamente 18 horas esencialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14.

En este caso, el grupo de éster de etilo de la pirrolidona 2 se mantendrá intacto.

20 El ácido acético anteriormente citado, del procedimiento de hidrólisis con agua pueden también usarse para remover el grupo protector de tetrahidropiranilo de los otros productos de pirrolidona del Ejemplo 2 que luego producirán las 1-(substituidas)-5Beta-hidroximetil-2-pirrolidonas correspondientes. Sin embargo, si el grupo protector de tetrazol-5-ilo es tetrahidropiran-2-ilo, entonces será apropiado emplear el grupo de sililo de dime 25 til-t-butilo como T. El grupo sililo puede removerse selectivamente con fluoruro de tetra-n-butil amonio de acuerdo con el método de Corey, opt. cit.

30

1 Al aplicarse el procedimiento del ácido acético a la
 1-(2,2-dietoxietil)-5-(tetrahidropiran-2"-iloximetil)-2-
 -pirrolidona 3 del Ejemplo 2, la remoción del grupo de te
 trahidropiraniolo se logrará mediante disociación del ace-
 5 tal y ciclización para rendir como el producto una mezcla
 de equilibrio de la forma abierta y las 4-aza-2-hidroxi-
 -1-oxa-biciclo[3,4,0] nonan-5-ona 5.



5

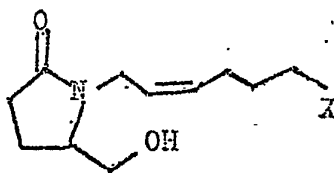
15 La mezcla de equilibrio que contiene el compuesto -
5 puede convertirse en las 1-(substituída)-5Beta-hodrixi-
 metil-2-pirrolidonas mediante el siguiente procedimiento.

20 A una solución de 23,04 gramos (52,0 milimoles) de -
 ácido 5-trifenilfosfoniopentanóico (sal de bromuro) en 46
 mililitros de dimetil sulfóxido seco se añaden por gotas
 49,3 mililitros (98,6 milimoles) de una solución de metil
 sulfinilmetido de sodio en dimetil sulfóxido, de concen-
 25 tración 2,0N. A la solución de color rojo resultante se
 puede añadir a través de un período de 1,0 horas 3,27 gra
 mos (20,8 milimoles) de la 4-aza-2-hidroxi-1-oxa-biciclo
 [3,4,0] nonan-5-ona 5 en dimetil sulfóxido seco (63 milili
 30 tros). Después de agitarse durante media hora adicional
 o hasta que se haya esencialmente completado, la mezcla -

1 de reacción puede vaciarse en 600 mililitros de hielo y -
agua y luego puede extraerse con 2 porciones de 300 mili-
litros de acetato de etilo. La capa acuosa fría puede cu-
brirse con acetato de etilo y acidificarse hasta un pH de
5 \sim 3 con ácido clorhídrico al 10 por ciento después de -
lo cual la capa acuosa puede extraerse con dos porciones
de 200 mililitros de acetato de etilo. Los extractos or-
gánicos combinados se lavan con agua, seguido por salmue-
ra y la capa orgánica puede secarse sobre sulfato de sodio
10 anhidro. La concentración de la capa orgánica filtrada -
proporcionará la 1-(6'-carboxihex-2'-enil)-5Beta-hidroxi-
metil-2-pirrolidona cruda que puede cromatografiarse. El
ácido luego puede esterificarse con diazometano.

15 Este procedimiento puede también usarse para prepa-
rar la 1-(substituídas)-5Beta-hidroximetil-2-pirrolidonas
de la estructura.

20



25

30

en donde X es igual que aquella del Ejemplo 2 pero substi-
tuyendo la sal de fosfonio apropiada del ácido 5-trifenil-
fosfonopentanóico y luego protegiendo el hidrógeno acídi-
co con un grupo de N-aciloximetilo de acuerdo con el pro-
cedimiento descrito por W. V. Daehne et al., op. cit., -

1 con un grupo de N-tetrahidropirran-2-ilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 o esterificándose en el caso del ácido de carboxi.

EJEMPLO 4

5 1-(7'-Metilheptanato)-5Beta-formil-2-pirrolidona 6

A un matraz secado en llama que contiene una atmósfe
ra de nitrógeno se añadieron 0,1286 gramos (0,5 milimoles)
de 1-(7'-metilheptanato)-5Beta-hidroximetil-2-pirrolidona
4 en 5 mililitros de benceno seco. A esta solución se --
añadieron 0,1286 gramos (1,5 milimoles) de hidrocioruro -
de dimetilaminopropiletilcarbodiimida (DAPC) y 0,142 mili
litros (2 milimoles) de dimetilsulfóxido seguido después
de cinco minutos por 0,108 gramos (0,55 milimoles) de tri
fluoacetato de piridinio. La mezcla de reacción se agitó
15 bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente du
rante 1,75 horas y luego el benceno se decantó y la segun
da fase viscosa que se había formado al fondo del matraz
se lavó con tres porciones de 5 mililitros de benceno. --
Las soluciones de benceno se combinaron y el solvente se
20 removi6 al vacío para proporcionar 0,152 gramos del com--
puesto 6 del encabezado como un aceite de color amarillo
cristalino. El producto crudo inmediatamente se usó y --
sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear T-60 - -
25 (DCCL₃), d. \int 9,72 ppm $J_1 = 3$ hz (1H), m. \int 4,37 - \int 4,07
ppm (1H, s \int 3,70 ppm (3HO). espectro parcial.

El procedimiento anteriormente citado puede también
usarse para oxidar las otras 1-(substituídas)-5Beta-hidro
ximetil-2-pirrolidonas del Ejemplo 3 en las 1-(substituí-
30 das)-5Beta-formil-2-pirrolidonas correspondientes.

1

EJEMPLO 5

1-(7'-Metilheptenato)-5Beta-(4"-fenilbutil-1"-en 3"-onil)-
-2-pirrolidonas 7

5

10

15

20

25

30

En un matraz secado en llama que contiene una atmósfera de nitrógeno se colocaron 0,1188 gramos (2,97 milimoles) de una dispersión en aceite mineral de hidruro de sodio al 60 por ciento y 5 mililitros de THF. A esta suspensión espesa se añadió una solución de 0,7815 gramos (3,24 milimoles) de dimetil-(3-fenilpropan-2-onil)fosfonato en 5 mililitros de THF. Después de haber cesado la evolución de hidrógeno, se formó una suspensión blanca que se agitó durante 15 minutos. A esta suspensión se añadieron 0,6894 gramos (2,70 milimoles) de 1-(7'-metilheptenato)-5Beta-formil-2-pirrolidona 6 en 10 mililitros de THF a través de un período de un minuto. Dentro de los cinco minutos, la reacción se convirtió en una solución de color amarillo cristalino y se agitó durante dos horas adicionales. La reacción se enfrió rápidamente con ácido acético glacial a un pH de 5. El solvente se removió al vacío y el residuo se absorbió en 100 mililitros de acetato de etilo. La solución orgánica se extrajo con dos porciones de 10 mililitros de bicarbonato de sodio acuoso saturado, 3 porciones de 10 mililitros de agua y una porción de 10 mililitros de salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se removió al vacío para proporcionar 1,141 gramos de un aceite color amarillo. Este producto crudo se cromatógrafió en una columna de 35 gramos de gel de sílice E. Merck empacado en acetato de etilo. La elución con acetato de etilo y la recolección automática de fracciones de

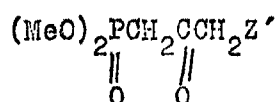
1 10 mililitros permitió la purificación del producto. Las
fracciones del producto se combinaron y el solvente se re-
movió al vacío para proporcionar 0,614 gramos del compues-
to 7 del encabezado como un aceite incoloro (rendimiento
5 del 61 por ciento del alcohol de partida).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear T-60 (DCCl_3)
s. δ 7,33 ppm (5H), dofd. δ 6,73 ppm $J_1 = 7\text{hz}$ $J_2 = 16\text{hz}$,
d. δ 6,60 ppm $J_2 16\text{hz}$ (2H), m δ 4,27 ppm centro (1H), s.
 δ 3,93 (2H), s. δ 3,73 ppm (3H). espectro parcial.

10 Espectro Infrarrojo (solución de CHCl_3) 2980, 2900,
2840, 1725, 1685(sH), 1675, 1625, 1250-1200 centímetros⁻¹.

Espectro de Masa, LKB9000 (m/e⁺) 70eV 372-20%, 371-
82%, 252-96%, 226-24%, 194-35%, 12eV 372-18%, 371-100%,
252-24%, 226-39%.

15 Los otros compuestos de l-(substituída)-5Beta-formil-
-2-pirrolidona del Ejemplo 4 se pueden emplear en el pro-
cedimiento anterior en vez de la pirrolidona 6 para elabo-
rar los compuestos correspondientes de l-(substituída)-5Be-
ta-(4"-fenilbut-1"en-3"-onil)-2-pirrolidona. Además los
20 fosfonatos de la estructura:



25 $\text{Z}' = -\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (m)
-alfa-tienilo
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ (p)
 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$ (m)
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (p)
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (o)

30 pueden substituirse con dimetil (3-fenilpropan-2-onil)fos-

1 fonato para elaborar los compuestos correspondientes de -
1-(substituída)-5Beta-(4"-substituída-but-1"-en-3"-onil)-
-2-pirrolidona. A continuación, todas las pirrolidonas -
incluyendo los compuestos de 4"-fenilo se conocerán como
5 1-(substituídas)-5Beta-(4"-substituída-but-1"-en-3"-onil)-
-2-pirrolidonas.

EJEMPLO 6

1-(7'-Metilheptanato)-5Beta-(3"-hidroxi-4"-fenilbut-1"-
-enil)-2-pirrolidonas 8

10 En un matraz secado en llama equipado con una barra
de agitación magnética, un termómetro que contiene una at
mósfera de nitrógeno se añadieron 0,5784 gramos (1,56 mi-
limoles) de 1-(7'-metilheptanato)-5Beta-(4"-fenilbut-1"-
-en-3"-onil)-2-pirrolidona 7 en 20 mililitros de THF seco.
15 La solución incolora cristalina se enfrió a temperatura -
de -78°C. y se añadieron 1,56 mililitros (1,56 milimoles)
de borohidruro de trietilo de litio a través de una jeringa,
una aguja y una tapa de suero durante un período de -
15 minutos. Después de una hora, una cromatografía de ca
20 pa delgada demostró la ausencia de la enona de partida de
manera que la reacción se enfrió rápidamente con ácido --
acético glacial hasta un pH de 5 que fue seguido por la -
remoción del solvente al vacío. El residuo se disolvió -
en 50 mililitros de acetato de etilo y esta solución orgá
25 nica luego se extrajo con una porción de 10 mililitros de
bicarbonato de sodio acuoso semisaturado, 4 porciones de
10 mililitros de agua y una porción de 10 mililitros de -
salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfa-
to de magnesio, se filtró y el solvente se removió al va-
30 cío para proporcionar 700 miligramos del producto crudo.

1 Este producto se cromatografió en una columna de gel de
sílice de 9 gramos empacada en acetato de etilo. La elu-
ción con acetato de etilo y la recolección automática de
5 las fracciones de 5 mililitros separaron el producto de
las impurezas. La combinación de las fracciones del pro-
ducto y la remoción del solvente al vacío proporcionaron
0,298 gramos del compuesto 8 del encabezado como un acei-
te incoloro (rendimiento del 51 por ciento).

10 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear T-60 (CCl_3)
s. δ 7,37 ppm (5H), d. δ 5,72 ppm $J_1 = 7$ hz, d. δ 5,62
 $J_1 = 7$ hz (2H), m. δ 4,67- δ 4,33 ppm, m. δ 4,30- δ 3,83 ppm
(2H), s. δ 3,73 ppm (3H), d. δ 2,90 ppm $J_2 = 6$ hz (2h).
espectro parcial.

15 Espectro Infrarrojo (Solución de CCl_3) 3450-3200,
2975, 2900, 2830, 1725, 1665, 1250-1200 centímetros⁻¹.

Los otros compuestos de 1-(substituída)-5Beta-(4"-
-substituída but-1"-en-3-onil)-2-pirrolidona del Ejemplo
5 se pueden usar en el procedimiento anterior para prepara-
20 rar los compuestos correspondientes de 1-(substituída)-
-5Beta-(4"-substituída-3"-hidroxibut-1"-enil)pirrolido-
na.

EJEMPLO 7

1-6'-Carboxihexil)-5Beta-(3"-hidroxi-4"-fenilbut-1"-enil)-
-2-pirrolidona 9

25 A una solución de 69 miligramos (0,185 milimoles) de
1-(7-metilheptanato)-5Beta-(3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-
-2-pirrolidona 8 en 3 mililitros de metanol se añadieron
0,185 mililitros (0,185 miliequivalentes) de hidróxido de
30 sodio de concentración 1N. La solución de reacción luego
se sometió a reflujo durante la noche y luego se neutrali

1 zó hasta un pH de 4 mediante la adición de ácido acético
glacial. El solvente se removió al vacío y el residuo -
aceitoso se disolvió en 15 mililitros de acetato de eti-
5 lo. La solución orgánica se extrajo con 2 porciones de
2 mililitros de agua y una porción de 2 mililitros de sal-
muera saturada se secó sobre sulfato de magnesio y se
filtró. El solvente se removió al vacío para proporcio-
nar el compuesto 9 del encabezado como un aceite de color
10 amarillo; 59,4 miligramos, rendimiento del 89 por ciento.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear, T-60
DCCL₃, s. δ 7,33 ppm (5H), s.a. \int 6,30 ppm centro (1H),
d. \int 5,73 ppm $J_1 = 7$ hz, d. \int 5,6 ppm $J_1 = 7$ (2H), m.
15 \int 4,6 - \int 3,2 ppm (4H), d. \int 2,93 ppm $J_2 = 7$ hz (2H).
(espectro parcial).

Espectro Infrarrojo, solución de HCCl₃, 3500-3100,
2980, 2920, 1700, 1600, 1250-1200 centímetros⁻¹.

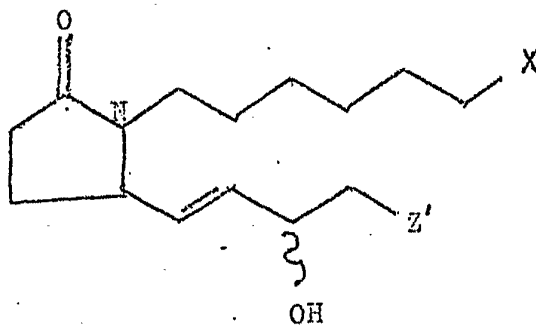
El empleo de las otras 1-(substituidas)-5Beta-hidro-
xi-butenil-2-pirrolidona del Ejemplo 6 en vez de la pirro-
lidona 8 en el procedimiento anterior emitirá la disocia-
ción del éster de metilo o de los grupos protectores de
20 aciloximetilo y permitirá la preparación de los siguien-
tes compuestos de 8-aza-11-deshidroxi prostaglandina E₁
y E₂. El grupo protector de N-tetrahidropiran-2-ilo si
se emplea uno, se puede remover mediante el método del -
Ejemplo 3 o 14.
25

30

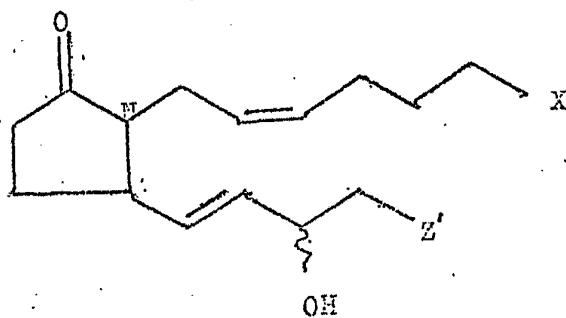
23088

1

5



10



15

20

X = $-\text{CO}_2\text{H}$
 $-\text{tetrazol-5-ilo}$

Z' = $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$
 $-\text{alfa-tienilo}$

$-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$

$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$

$-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$

$-\text{C}_6\text{H}_5$

25

EJEMPLO 8

1-(7'-Metilheptanato)-5Beta-(4"-fenoxibut-1"-en-3"-onil)-
 -2-pirrolidona 10

30

En un matraz secado en llama que contiene una atmós-

1 - fera de nitrógeno se colocaron 22 miligramos (0,55 milimo-
les) de una dispersión de hidruro de sodio en aceite mine-
ral y 5 mililitros de THF. A esta suspensión espesa se -
añadió una solución de 0,1549 gramos (0,6 milimoles) de -
5 dimetil (3-fenoxipropan-2-onil)fosfonato en 5 mililitros
de THF. Después de haber cesado la evolución de hidróge-
no había una solución de color amarillo pálido cristalina
que se agitó durante quince minutos. A esta solución se
añadieron 0,1277 gramos (0,5 milimoles) de 1(7'-metilhep-
10 tanato)-5Beta-formil-2-pirrolidona 6 en 5 mililitros de -
THF a través de un período de 1 minuto. Dentro de cinco
minutos, la mezcla de reacción se había convertido en una
solución de color amarillo cristalina que se agitó durante
15 dos horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió -
con ácido acético glacial hasta un pH de 5. El solvente
se removió al vacío y el residuo se absorbió en 50 milili-
tros de acetato de etilo. La solución orgánica se extra-
jó con 2 porciones de 5 mililitros de bicarbonato de sodio
acuoso saturado, dos porciones de 5 mililitros de agua y
20 una porción de 5 mililitros de salmuera saturada. La ca-
pa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró
y el solvente se removió al vacío para proporcionar 0,231
gramos de aceite de color amarillo. Este producto crudo
se cromatografió en una columna de 25 gramos de gel de sí-
lice E. Merck empacado en ciclohexano. La elución con --
25 cloroformo al 50 por ciento en ciclohexano y la recolec-
ción automática de fracciones de 10 mililitros permitió -
la purificación del producto. Las fracciones del produc-
to se combinaron y el solvente se removió al vacío para -
30 proporcionar 53,6 miligramos del compuesto del encabezado

1 - atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,1046 gramos (0,27 -
milimoles) de 1-(7'-metilheptanato)-5-(4"-fenoxibut-1"-en-
-3"-onil)-2-pirrolidona 10 en 5 mililitros de THF seco. -
La solución incolora cristalina se enfrió a temperatura -
5 de -78°C. y se añadieron por gotas 0,27 mililitros (0,27
milimoles) de borohidruro de trietilo de litio a través -
de una jeringa, aguja y una tapa de suero durante un pe-
ríodo de quince minutos. Después de una hora una cromato-
grafía de capa delgada demostró la ausencia de la enona -
10 de partida de manera que la reacción se enfrió rápidamen-
te con ácido acético glacial hasta un pH de 5 que fué se-
guido por la remoción de solvente al vacío. El residuo -
se disolvió en 25 mililitros de acetato de etilo y esta -
solución orgánica se extrajo luego con una porción de 5 -
15 mililitros de bicarbonato de sodio acuoso semisaturado, -
una porción de 10 mililitros de agua y una porción de 10
mililitros de salmuera saturada. La capa orgánica se se-
có sobre sulfato de magnesio se filtró y el solvente se -
removió al vacío para proporcionar 101 miligramos del pro-
ducto crudo. Este producto se cromatografió en una co-
20 lumna de gel de sílice de 25 gramos empacada en benceno.
La elución con acetato de etilo y la recolección automáti-
ca de las fracciones de 5 mililitros separaron el produc-
to de las impurezas pero no separaron los dos epímeros. -
25 La combinación de las fracciones del producto y la remo-
ción del solvente al vacío proporcionan 85,6 miligramos -
del compuesto 11 del encabezado (rendimiento del 82 por -
ciento).

30 .Espectro de Resonancia Magnética Nuclear T-60 (DCCL₃)
m. \int 7,54-6,82 ppm (5H), m. \int 5,94-5,73 ppm (2H), m. - -

1 δ 4,79-4,43 ppm (1H), m. δ 4,33-3,94 ppm (3H), s. δ 3,70 ppm (3H). espectro parcial.

Espectro Infrarrojo (solución de CHCl_3) 3600-3100, 2980, 2920, 1730, 1670, 1600, 1200-1250 centímetros⁻¹.

5 Los otros compuestos de 1-(substituida)-5Beta-(fenoxibutenoil)-2-pirrolidona del Ejemplo 8 se pueden substituir por la pirrolidona 10 en el procedimiento anterior y producirán los compuestos correspondientes de 1-(substituida)-5Beta-(4"-fenoxi-3"-hidroxibut-1"-enil)-2-pirrolidona.

10

EJEMPLO 10

1-(6'-Carboxihexil)-5Beta-(3"-hidroxi-4'-fenoxibut-1"-enil)-2-pirrolidona 12

15

A una solución de 50 miligramos (0,128 milimoles) de 1-(7'-metilheptanato)-5Beta-(3"-hidroxi-4"-fenoxibut-1"-enil)-2-pirrolidona 11 en 3 mililitros de metanol se añadieron 0,128 mililitros (0,128 milimoles) de hidróxido de sodio de concentración 1N. La solución de reacción se sometió a reflujo durante la noche y luego se neutralizó hasta un pH de 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El solvente se removió al vacío y el residuo aceitoso se disolvió en 15 mililitros de acetato de etilo. La solución orgánica se extrajo con 2 porciones de 2 mililitros de agua y una porción de 2 mililitros de salmuera saturada se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El solvente se removió al vacío para proporcionar el compuesto 12 del encabezado como un aceite de color amarillo; 48,0 miligramos (rendimiento del 99 por ciento).

20

25

30

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear T-60

(DCCl_3) m. δ 7,40-6,82 ppm (5H), m. δ 6,73-6,17 ppm (2H),

1 m. δ 5,87-5,70 ppm (2H), m. δ 4,7-4,4 ppm (1H), m.
2 δ 4,23-3,88 ppm (3H). espectro parcial.

3 Espectro Infrarrojo (solución de HCCl_3) 3600-2900,
4 1700, 1670, 1600, 1200, 1250 centímetros⁻¹.

5 El empleo de los otros compuestos de 1-(substituida)-
6 -5Beta-(hidroxifenoxibutenil)-2-pirrolidona del Ejemplo 9
7 en vez de la pirrolidona 11 en el procedimiento anterior
8 permitirá la disociación del éster de metilo o de los gru
9 pos de aciloximetilo y permitirá la preparación de los si
10 guientes compuestos de 8-aza-11-deshidroxi-prostaglandina
11 E_1 y E_2 . El grupo protector de N-THP puede separarse de
12 acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14.

15

20

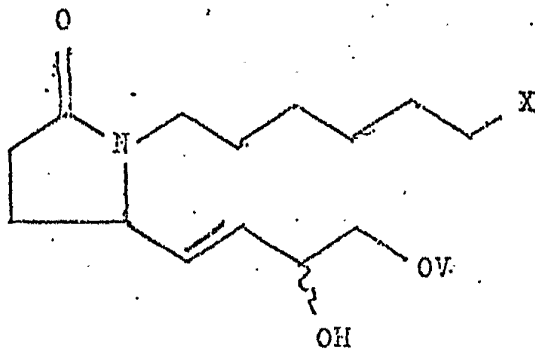
25

30

23088

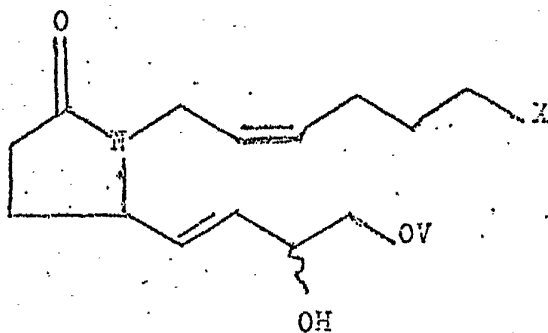
1

5



10

15



20

X = $-\text{CO}_2\text{H}$
 - tetrazol-5-il

25

V = $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (p)
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (m)
 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4$ (p)
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ (p)
 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ (o)
 $-\text{C}_6\text{H}_5$

30

23088

1

EJEMPLO 11

1-(7'-Metilheptanato)-5Beta-(3"-tetrahidropiran-2"-hidroxi-4"-fenilbut-1-enil)-2-pirrolidona 13

5

10

15

20

25

30

En un matraz secado en llama bajo una atmósfera de nitrógeno se colocaron 128 miligramos (0,342 milimoles) de 1-(7'-metilheptanato)-5Beta-(3"-hidroxi-4"-fenilbut-1-enil)-2-pirrolidona 9 y 5 mililitros de cloruro de metileno. A esta solución a temperatura de 0°C. a 5°C. se añadieron luego 0,062 mililitros (0,684 milimoles) de dihidropirano redestilado y 3 miligramos de ácido tósico. La solución luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se trató diluyéndose con 10 mililitros de acetato de etilo mediante extracción con 2 porciones de 2 mililitros de una solución saturada de bicarbonato de sodio y una porción de 5 mililitros de salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se removió al vacío para proporcionar 0,135 gramos de un aceite de color amarillo. Esto se cromatografió en una columna de 15 gramos de gel de sílice de Merck empacada en cloroformo. La elución con 1 litro de cloroformo removió menor cantidad de impurezas polares. La elución con metanol al 2 por ciento en cloroformo y la recolección automática de fracciones de 10 mililitros separó y purificó el producto. La combinación de las fracciones del producto y la remoción del solvente al vacío proporcionaron 0,1756 gramos del compuesto 13 del encabezado como un aceite de color amarillo.

. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear T-60 (DCCl₃)
s. \int 6,34 ppm (5H), m. \int 5,77-5,37 ppm (2H), m. \int 5,13-4,80

1 ppm (1H), s. \int 3,7 ppm (3H). espectro parcial.

Además las 1-(substituídas)-5Beta-(4"-substituídas-
-3"-hidroxibut-1"-enil)-2-pirrolidonas de los Ejemplos 6,
7 y 8, 9 y 10 pueden emplearse en este procedimiento para
5 preparar los derivados de THP correspondientes.

EJEMPLO 12

1-(7'-Metilheptanato-5Beta-(3"-tetrahidropiran-2'''-iloxi-
-4"-fenilbutanil)-2-pirrolidona 14

A una solución de 156,5 miligramos (0,342 milimoles)
10 de 1-(7'-metilheptanato)-5Beta-(3"-tetrahidropiran-2'''-
-iloxi-4"-fenilbut-1-enil)-2-pirrolidona 13 en 10 mililitros
de acetato de etilo se añadieron 31 miligramos de pa-
ladio sobre carbono al 10 por ciento y toda la mezcla se
colocó en un aparato de reducción de hidrógeno Parr y se
15 agitó bajo una presión de 22,70 kilogramos de hidrógeno -
durante 4 horas. La suspensión espesa luego se filtró a
través de celite para remover el catalizador y el solven-
te se removió del producto filtrado para proporcionar - -
158,2 miligramos del compuesto 14 del encabezado.

20 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear T-60 (DCCl₃)
s. \int 7,33 ppm (5H), m. \int 5,13-4,67 ppm (1H), m. \int 4,57-
4,33 ppm (1H), s. \int 3,73 ppm (3H). espectro parcial.

Además pueden emplearse en este procedimiento los --
otros derivados de THP del Ejemplo 11 en donde W es un en-
lace sencillo a fin de preparar los derivados hidrogena--
25 dos correspondientes.

30

23088

1

EJEMPLO 13

1-(6'-Carboxihexil)-5beta-(3"-tetrahidropiran-2'''-ilo-xi-fenilbutanil)-2-pirrolidona 15

5

A una solución de 1582 miligramos (0,342 milimoles) de 1-(7'-metilheptanato)-5beta-(3"-tetrahidropiran-2'''-xiloxi-4"-fenilbutanil)-2-pirrolidona 14 en 5 mililitros de metanol, se añadieron 0,342 mililitros (0,342 milimoles) de hidróxido de sodio de concentración 1N. La solución de reacción se sometió a reflujo durante la noche y luego se neutralizó a un pH de 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El solvente se removió al vacío y el residuo aceitoso se disolvió en 15 mililitros de acetato de etilo. La solución orgánica se extrajo con 2 porciones de 2 mililitros de agua y 1 porción de 2 mililitros de salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El solvente se removió al vacío para proporcionar el compuesto del encabezado 15 como un aceite color amarillo; 134,2 miligramos (rendimiento del 89 por ciento).

10

15

20

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear T-60 (DCl_3) s. δ 7,37 ppm (5H), m δ 4,4 - 3,2 ppm m. δ 2,92 (2H), espectro parcial.

25

Además, los otros derivados hidrogenados del Ejemplo 12 pueden emplearse en este procedimiento para preparar el ácido 6'-carboxílico correspondiente y los compuestos de 6'-tetrazol-5-ilo.

30

1

EJEMPLO 14

1-(6'-Carboxihexil)-5beta-(" -hidroxi-4-fenilbutanil)-2-
-pirrolidona 16 - (8-aza-11-deshidroxi-16-fenil-16-omega-
-tetranor PGE₀ 16

5

Una solución de 134,2 miligramos (0,3 milimoles) del
compuesto 15 se agitó en 5 mililitros de una mezcla de --
65:35 de ácido acético : agua durante la noche bajo una -
atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. El solvent
e luego se removió mediante evaporación al vacío usando
10 una bomba de vacío de aceite y el residuo se sometió a --
destilación azeotrópica con benceno. El producto crudo -
luego se cromatografió en 15 gramos de gel de sílice - -
ARCC7 eluyéndose con metanol al 2 por ciento en cloroformo
para proporcionar 82 miligramos del compuesto del enca
15 bezado 16.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (DCCl₃) -
s. δ 7,17 ppm (5H), m. δ 3,2-4,0 ppm (3H), d. δ 2,77 ppm,
 $J_H = 7$ Hz (2H). Espectro parcial.

20

Espectro Infrarrojo (Solución de HCCl₃) 3600-3100,
2930, 12850, 1700, 1660, 1250, 1200, 710 centímetros⁻¹.

Además, este procedimiento puede emplearse para remo
ver el protector de THP del ácido 6'-carboxílico y los de
rivados de 6'-tetrazol-5-ilo del Ejemplo 13 y los deriva
dos hidrogenados del Ejemplo 12.

25

30

1

EJEMPLO 15

1-(6'-N-fenilimidohexil)-5beta-(3"-hidroxi-4"-fenil-but-
-1"-enil)-2-pirrolidona

5

10

15

A una solución de 64 miligramos (0,171 milimoles) de
1-(6'-carboxihexil)-5beta-(4"-fenil-3"-tetrahidropiran-
-2''''-iloxibut-1"-enil)-2-pirrolidona preparada de confor-
midad con el procedimiento del Ejemplo 11 en 10 mililitros
de tetrahidrofurano seco, se pueden añadir 25,16 miligra-
mos (0,171 milimoles) de isocianato de benzoflo, prepara-
do de conformidad con el procedimiento de A. J. Speziale,
J. Org. Chem., 27, 3742 (1962) en 5 mililitros de THF se-
co. Después de someterse a reflujo durante la noche, el
solvente puede removerse al vacío y el material de la - -
reacción se desprotege (se remueve el grupo THP) de confor-
midad con el procedimiento del Ejemplo 14, para rendir el
compuesto del encabezado.

20

De manera semejante se pueden producir los siguien-
tes derivados de imida: substituyendo los otros ácidos --
carboxílicos apropiadamente protegidos de los Ejemplos 7,
10 y 14.

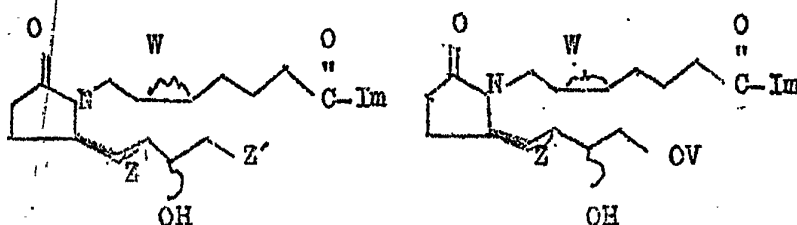
25

30

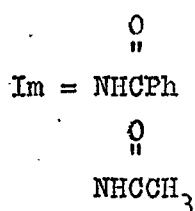
23088

1

5



10



15

Z' es como se ha definido en el Ejemplo 7
 V es como se ha definido en el Ejemplo 10
 W es un enlace sencillo o enlace doble en con
figuración cis,
 Z es un enlace sencillo o enlace doble en con
figuración trans

20

EJEMPLO 16

1-(6'-N-Metilsulfonimidohehexil)-5beta-(3"-hidroxi-4"-fenil-
 but-1"-enil)-2-pirrolidona

25

A una solución de 64 miligramos (0,171 milimoles) de
 1-(' -carboxihexil)-5beta-(4"-fenil-3"-tetrahidropiran-2'''-
 -iloxibut-1"-enil)-2-pirrolidona preparada de conformidad
 con el procedimiento del Ejemplo 11 en 10 mililitros de -
 benceno seco se pueden añadir 20,7 miligramos (0,171 mili
 moles) de isocianato de metilsulfonilo (A. J. Speziale, -
 véase el Ejemplo 16) en 5 mililitros de benceno seco, a

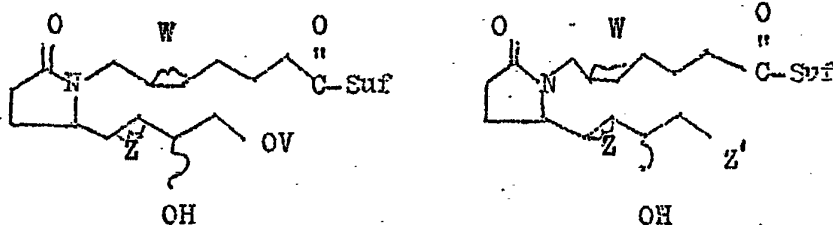
30

1 temperatura ambiente. Después de someterse a reflujo du-
 rante la noche, el solvente puede luego removerse al vacío
 y el residuo resultante se desprotege (se remueve el gru-
 5 po de THP) de conformidad con el procedimiento del Ejem-
 plo 14 para proporcionar el compuesto del encabezado.

Substituyendo el isocianato de fenilsulfonilo por --
 isocianato de metansulfonilo en este procedimiento, pueden
 también producirse los derivados de fenilsulfoximida cc--
 rrespondientes.

10 Además, pueden prepararse las siguientes sulfonimi-
 das substituyendo los otros ácidos carboxílicos apropiada-
 mente substituidos o protegidos de los Ejemplos 7, 10 y -
 14.

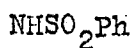
15



20



25



V es como se ha definido en el Ejemplo 10.

Z' es como se ha definido en el Ejemplo 7

W es un enlace sencillo o un enlace doble en -
 30 configuración cis

23088

1

Z es un enlace sencillo o un enlace doble en configuración trans.

5

10

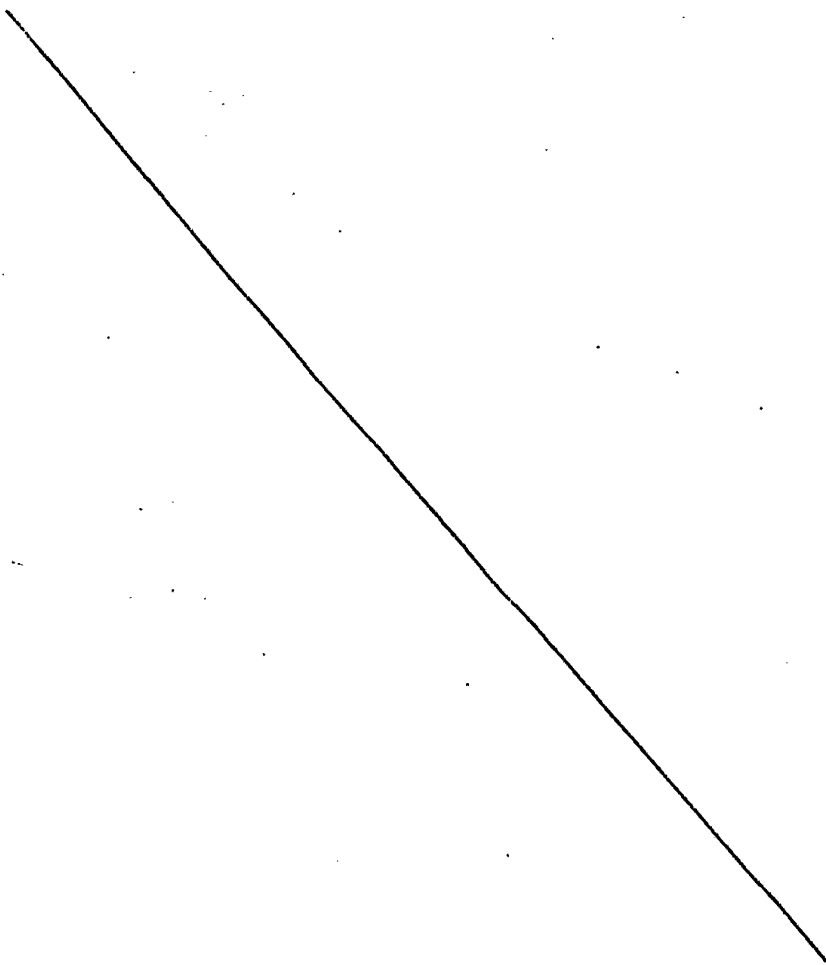
15

20

25

30

23088



1

REIVINDICACIONES

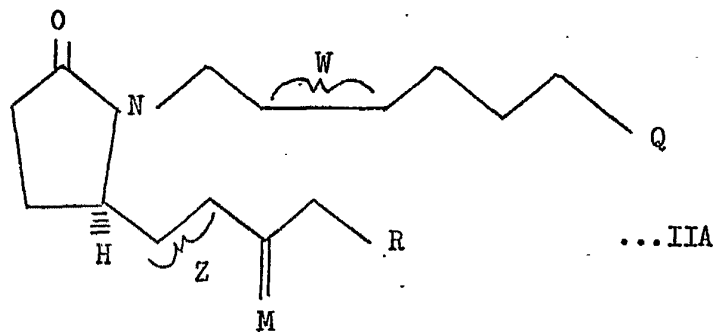
5

10

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

1ª.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de pirrolidona de la fórmula:

15



20

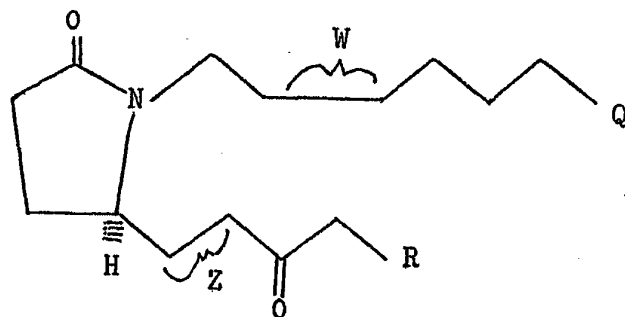
25

30

y el epímero de C5 del mismo, donde: Q es -COOR', tetrazol-5-ilo o -CONHR"; W es un enlace sencillo o un enlace doble con configuración cis; Z es un enlace sencillo o un enlace doble de configuración trans; M es H//OH ó HO//H; R es alfa-tienilo, fenilo, fenoxi, fenilo monosustituído o fenoxi monosustituído, en que el sustituyente es cloro, fluor, fenilo, metoxi trifluometilo o alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono; R' es hidrógeno, alqui

1 lo que tiene de uno a cinco átomos de carbono, fenilo o -
 p-bifenilo; R" es -COR''' o -SO₂R''', en que R''' es feni
 lo o alquilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono;
 5 y las sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo y -
 amonio de aquellos compuestos en que Q es un grupo carbo-
 xilato o tetrazol-5-ilo; caracterizado por hidrogenar el
 grupo oxo de C15 de un intermedio de pirrolidona de la -
 fórmula:

10



15

...IIB

en donde Q, W, Z y R son como se han definido en lo que -
 antecede.

20

25

30

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en
 el que se prepara un compuesto de fórmula IIA en donde Q
 es -CONHR'', caracterizado porque consiste en formar un de
 rivado de tetrahidropiran-2-iloxi de C-15 de un compuesto
 de pirrolidona de la fórmula IIB, como se ha definido en
 la reivindicación 1ª, en donde Q es -COOH, hacer reaccio-
 nar el derivado de tetrahidropiran-2-iloxi con un reacti-
 vo de la fórmula R'''CONCO ó R'''SO₂NCO, en donde R''' es
 como se ha definido en la reivindicación 1ª, y remover el
 grupo tetrahidropiran-2-ilo de C-15 para formar un grupo
 hidroxilo de C-15.

1 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en
el que se prepara un compuesto de fórmula IIA en donde Q
es -COOH, caracterizado porque consiste en hidrolizar un
5 compuesto de pirrolidona de la fórmula IIA, como se ha de
finido en la reivindicación 1ª, en donde Q es -carboalco-
xi, carbofenoxi o carbo-p-bifenoxi.

10 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en
el que se prepara un compuesto de fórmula IIA en donde Q
es carboalcoxi, carbofenoxi o carbo-p-bifenoxi, caracte-
rizado porque comprende esterificar un compuesto de pirroli-
dona de fórmula IIA, como se ha definido en la reivindica-
ción 1ª, en donde Q es -COOH.

15 5ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las --
reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R es -
fenilo o fenoxi.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 5ª, ca-
racterizado porque Q es -COOR' o tetrazol-5-ilo.

20 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, ca-
racterizado porque W es un enlace sencillo, Z es un enla-
ce doble en configuración trans, Q es -COOH, M es H / ⁿ OH
y la configuración en C5 es alfa.

25 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, ca-
racterizado porque W es un enlace sencillo, Z es un enla-
ce sencillo, Q es -COOH, M es H / ⁿ OH y la configuración
en C5 es alfa.

9ª.- Un procedimiento para la preparación de un com-
puesto de pirrolidona.

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

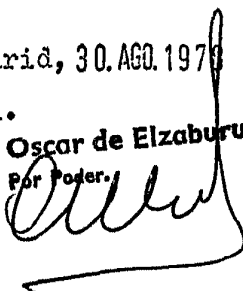
1

Esta Memoria consta de ochenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30. AGO. 1978

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



5

10

15

20

25

30

ARS/.
23088

