

434687

13 FEB. 1975

P.- 59.608

2 328 98

Case 5447/5447A-
DI Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07C177/00

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York 17, N.Y.

Estados Unidos de América

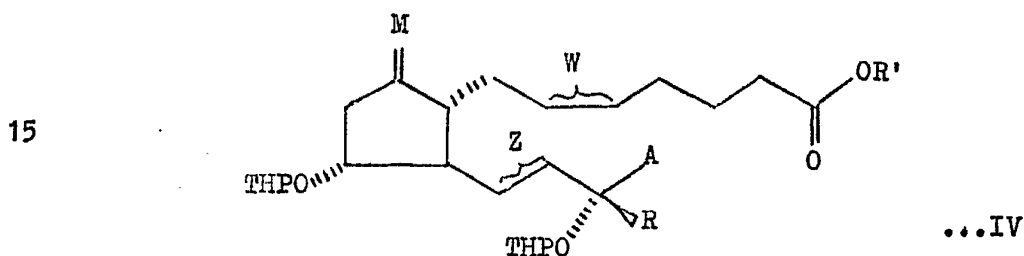
por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PRODUCTOS INTERMEDIOS
TETRAHIDROPIRANILICOS DE PROSTAGLANDINAS".

(Clase Internacional C07c)

La presente solicitud es divisional de la solicitud de patente española Nº 420.326 presentada el 7 de Noviembre de 1973.

5 El invento se refiere a ciertos productos intermedios de ciclopentano útiles en la preparación de nuevos análogos de las prostaglandinas que existen en la naturaleza. En particular se refiere a nuevos productos intermedios útiles en la preparación de nuevas ω -pentanorprostaglandinas sustituidas en la posición 15.

10 El presente invento comprende un compuesto de la estructura:



en donde A es: $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n-$ o $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^2$

20 en donde n es un número entero de 0 a 5.

m es un número entero de 1 a 4.

R^2 es un alquilo inferior

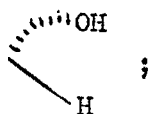
25 Ar es alfa-furilo o beta-furilo; alfa-tienilo o beta-tienilo; alfa-naftilo o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo

lo o fenilo monosustituido en el que dicho sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

5

M es =O

6



W es un enlace sencillo o un enlace doble cis;

Z es un enlace sencillo o un enlace doble trans;

10

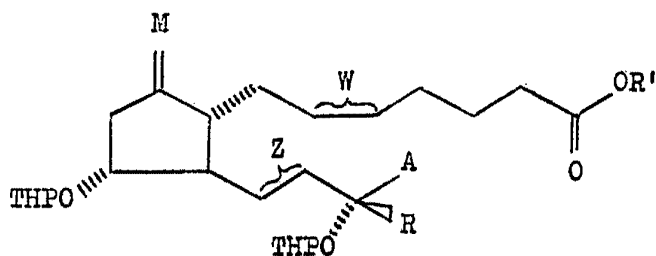
THP es tetrahidropiraniilo;

R' es para-bifenilo; y

R es hidrógeno o alquilo inferior.

El presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la estructura:

15



20

...IV

en donde A es : $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n-$ o $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^2$

en donde n es un número entero de 0 a 5 cuando Z es un enlace sencillo y n es un número entero de 1 a 5 cuando Z es un enlace doble trans,

25

m es un número entero de 1 a 4

R² es un alquilo inferior

M es =0 ó es 

5

Ar es alfa-furilo o beta-furilo; alfa-tienilo o beta-tienilo; alfa-naftilo o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxfenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo monosustituido en el que dicho sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

10

W es un enlace sencillo o enlace doble cis;

Z es un enlace sencillo o un enlace doble trans;

THP es tetrahidropiraniilo;

R' es para-bifenilo; y

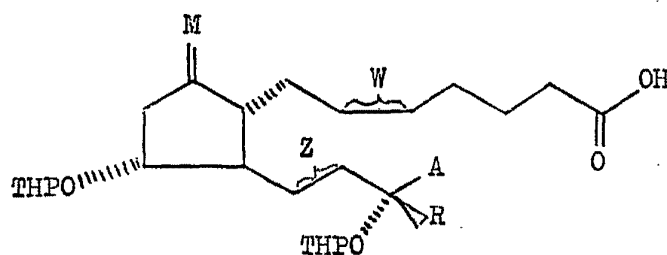
15

R es hidrógeno o alquilo inferior,

caracterizado por

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

20



25

en la que A, M, W, Z, R y THP son tal como se han definido anteriormente con p-fenilfenol en presencia de dicio

hexilcarbodiimida y, cuando se requiera, oxidar el compuesto así formado en el que M es $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ para formar el compuesto en el que M es = O.

5 Los nuevos ésteres p-bifenílicos del presente invento pueden prepararse de varios modos diferentes. Estos difieren unos de otros en que el resto de p-bifenilo se une a la prostaglandina o a su precursor en etapas diferentes de su síntesis.

10 Por ejemplo, el esquema A muestra diferentes rutas para llegar a los ésteres p-bifenílicos ("PBE").

15 En cada caso, el grupo p-bifenilo se introduce mediante una reacción de esterificación que puede efectuarse, de la manera más conveniente, poniendo en contacto la prostaglandina apropiada o su precursor con 1 a 10 moles de p-fenilfenol, en presencia de 1 a 2 moles de dicitclohexilcarbodiimida, en un disolvente inerte para la reacción que, de modo característico, es el cloruro de metileno. Puede emplearse cualquier análogo de prostaglandina en calidad de sustrato para la reacción de esterificación antes citada como se ilustra en el esquema A. Por ejemplo, el compuesto 9 puede convertirse en el 9 PBE por la reacción de esterificación antes citada y el 9PBE puede convertirse luego en el 10 PBE.

20 Los compuestos preparados por este invento se representan en el esquema.

5 malla 60-200. La cromatografía se efectúa adecuadamente en disolventes inertes para la reacción, v.gr.: éter, acetato de etilo, benceno, cloroformo, cloruro de metileno, ciclohexano o n-hexano, como se ilustra adicionalmente en los ejemplos anexos.

10 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y en modo alguno limitan el alcance de las reivindicaciones anexas. En estos ejemplos, debe observarse que todas las temperaturas se expresan en grados centígrados y que todos los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos. Otros ejemplos de la síntesis de los análogos de prostaglandina, a partir de los cuales se preparan los ésteres p-bi-fenílicos de este invento, pueden encontrarse en las solicitudes de EE.UU., Expediente Nº 259.215 del 15 2 de Junio de 1972 y Expediente Nº 271.220 del 13 de Julio de 1972, cuyas descripciones se incorporan a la presente como referencias.

EJEMPLO 1

20 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoato de p-bifenilo:

Una solución del ácido 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico (10a) (1 equivalente), p-fenilfenol 25 (10 equivalentes) y biciclohexilcarbodiimida (1.25 equiva

lentes), en cloruro de metileno, se agita durante la noche, se concentra al vacío y se purifica por una cromatografía en columna, para producir el 9-oxo-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-
5 -omega-tetranorprostadienoato de p-bifenilo.

EJEMPLO 2

9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoato de p-bifenilo:
10

Una solución del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoico (9a) (1 equivalente), p-fenilfenol (10 equivalentes) y biciclohexilcarbodiimida (1.25
15 equivalentes), en cloruro de metileno, se agita durante la noche, se concentra al vacío y se purifica por una cromatografía en columna para preparar el 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenil-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienoato de p-bifenilo.

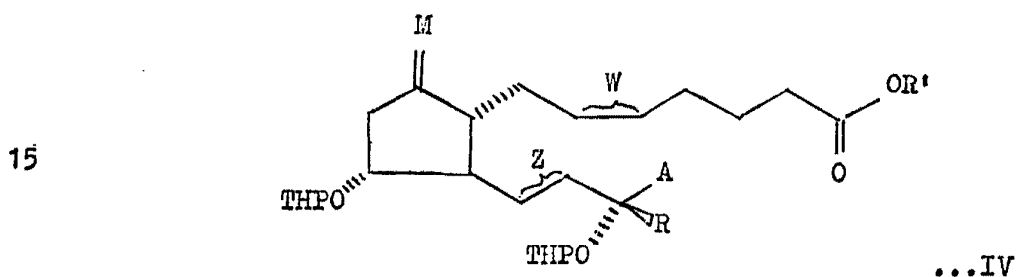
20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 8 de Noviembre de 1972, bajo el Nº 304.815, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.


25

REIVINDICACIONES

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

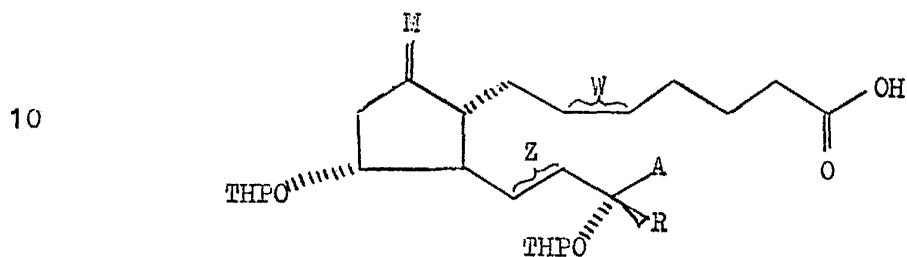
10 1ª.- Procedimiento para preparar productos in-
 termedios tetrahidropiránlicos de prostaglandinas de la
 estructura:



20 en donde A es : Ar-(CH₂)_n- o -(CH₂)_m-OR², en donde n
 es un número entero de 0 a 5 cuando Z es un enlace senci-
 llo y n es un número entero de 1 a 5 cuando Z es un enla-
 ce doble trans, m es un número entero de 1 a 4, R² es un alquilo
 inferior, M es = 0 ó es , Ar es alfa-furilo o be-
 ta-furilo; alfa-tienilo o beta-tienilo; alfa-naftilo o be-
 ta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxi-
 fenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo monosustituido en

25

el que dicho sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; W es un enlace sencillo o enlace doble cis; Z es un enlace sencillo o un enlace doble trans; THP es tetrahidropirani-
 5 ra-bifenilo; y R es hidrógeno o alquilo inferior, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



15 en la que A, M, W, Z, R y THP son tal como se han definido anteriormente con p-fenilfenol en presencia de dicitclohexilcarbodiimida y, cuando se requiera, oxidar el compuesto así formado en el que M es $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ para formar el com-
 20 puesto en el que M es = O.

22.- Procedimiento para preparar productos intermedios tetrahidropiranílicos de prostaglandinas.

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

25 Esta Memoria consta de once hojas escritas a

máquina por una sola cara.

Madrid,

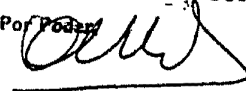
13 FEB. 1975

P.A.

5

Alberto de Elzaburu

Por Poder



10

15

20

25

8.2.75

EBL.