

441002

30 OCT. 1975

P.- 61.386

2 34 989

Case 5405/A DI

Int. CIA C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR OXAPROSTAGLANDINAS"

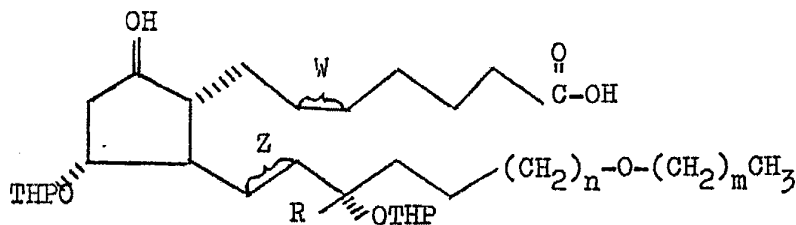
24-10-75

- 1 -

Este invento se refiere a intermedios y a su
 preparación como precursores a ciertos análogos novedo-
 sos de las prostaglandinas naturales. En particular, se
 refiere a intermedios y reactivos novedosos útiles en la
 5 preparación de las 18-oxa, 19-oxa, 20-oxa y 19-oxa-w-ho-
 mo-prostaglandinas novedosas.

Asimismo, el invento se refiere a un procedi-
 miento para preparar un compuesto que tiene la siguiente
 estructura:

10



II

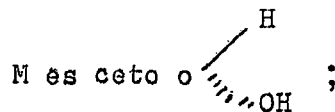
15

en la cual: R es hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a
 3 átomos de carbono;

W es una ligadura sencilla o una doble ligadu-
 ra cis;

20

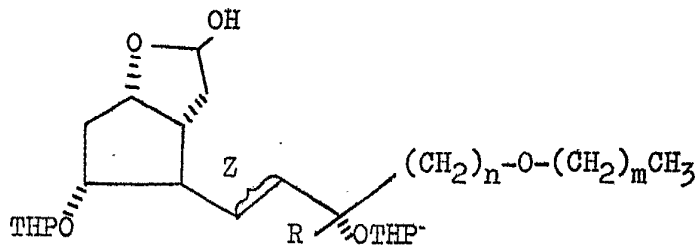
Z es una ligadura sencilla o una doble ligadu-
 ra trans;



n es un entero comprendido entre 0 y 2 y m es
 un número entero que varía de 0 a 4, con la condición de
 25 que la suma de n y m no exceda de 6 y

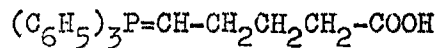
THP es 2-tetrahidropiraniilo;
 caracterizado por hacer reaccionar un compues-
 to de fórmula:

5



10

con un iluro de fórmula:

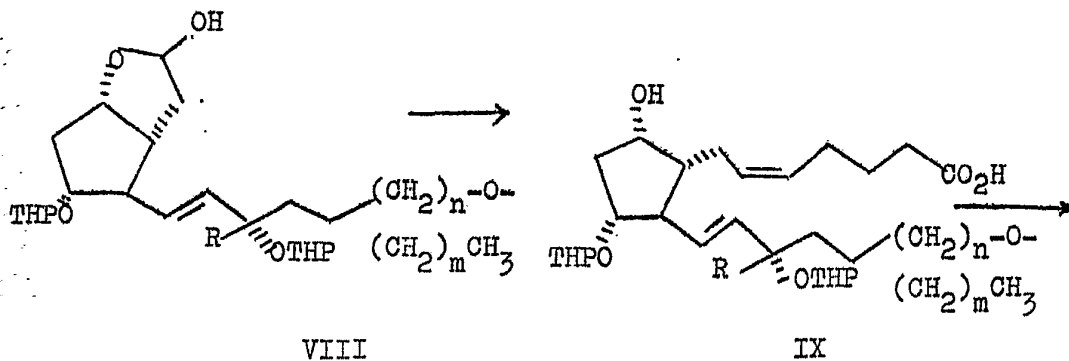


y, cuando se requiera, reducir subsiguientemen-
 te el producto así formado para deparar un compuesto en el
 cual n, m, R y Z representan lo que se indica antes y W es
 una ligadura sencilla;

15

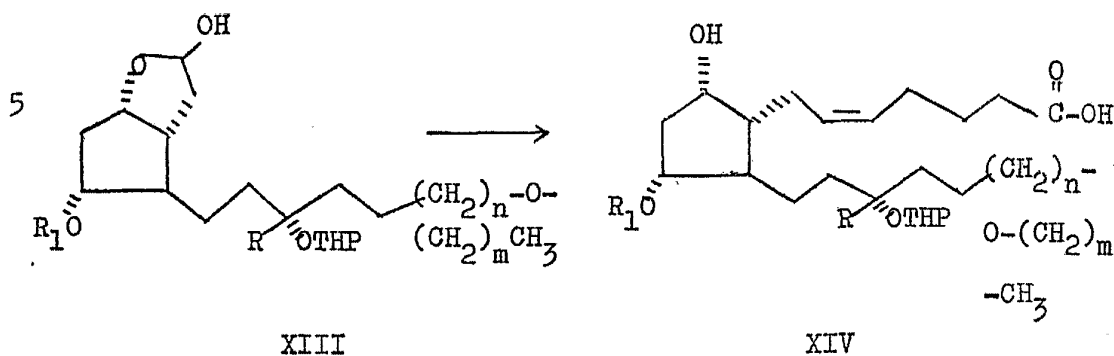
ESQUEMA DE REACCION A

20



25

ESQUEMA DE REACCION B



10

Como se muestra en el Esquema de Reacción A
 De VIII a IX se producen por una reacción con
 bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)-trifenilfosfonio y
 con metilsulfinilmetido en sulfóxido de dimetilo, a tem-
 15 peratura ambiente, cuando menos por 2 horas. En seguida,
 la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico acuoso y lue-
 go se extrae con acetato de etilo, se evapora y se concen-
 tra.

20

Refiriéndonos ahora al Esquema de Reacción B,
 El procedimiento que se sigue del producto XIII
 al XIV es análogo al que se emplea del VIII al IX del Es-
 quema de Reacción A.

25

Ejemplo I (Material de Partida)

Una solución de 310 mg (0.71 milimoles) de la gamalactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-3alfa- $\sqrt{7}$ tetrahidropiran-2-iloxi-7-oxa-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético, en 5 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se incorporan 1.5 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano, a gotas y a tal velocidad que la temperatura interna nunca subió a -65° (15 minutos). Después de 45 minutos más de agitar a -78° , se agrega metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas, y se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 100 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de potasio y sodio al 50% (4 x 20 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para producir 290 mg (93%) de gama-hemiacetal del 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-5alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa- $\sqrt{7}$ tetrahidropiran-2-iloxi-7-oxa-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1-il/7-acetaldehído.

Ejemplo II

A una solución de 870 mg (2.0 milimoles) del bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 5.0 ml de sulfóxido de di-

metilo seco, se incorporan 2.0 ml (4.4 milimoles) de una
solución 2.2H de metilsulfinilmeturo de sodio en sulfóxido
de dimetilo. A esta solución roja de iluro se incorpo-
ra a gotas una solución de 290 mg (0.66 milimoles) del
5 gama-hemiacetal del 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-
-2-iloxi)-2beta-(3-alfa-7tetrahidropiran-2-iloxi)-7-oxa-
-trans-1-octen-1-il)-ciclopent-1-alfa-il-7acetaldehido, en
3.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un período
de 20 minutos. Después de agitar 2 horas más a temperatu-
ra ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada.
10 La solución básica acuosa se lava dos veces con acetato
de etilo (20 ml) y se acidifica a un pH de 3 con ácido
clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con
acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos
15 combinados se lavan una vez con agua (10 ml), se secan en
MgSO₄ y se evaporan hasta quedar un residuo sólido que pesa
784 mg. El residuo sólido se tritura con acetato de etilo
y se filtra. El filtrado se purifica mediante una cromato-
grafía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker
20 "Analyzed" malla 60-200), utilizando acetato de etilo como
eluyente. Después de eliminar impurezas de R_f alto, se co-
lectan 225 mg (66%) del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,-15alfa-
bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-oxa-cis-5-trans-13-prosta-
dienoico.

25

El espectro de resonancia magnética nuclear

(CDCl₃) muestra un múltiplo (variable a 5.84-6.38 delta (2H) para los protones -OH, un múltiplo a 5.27-5.68 delta (4H) para los protones olefínicos, un múltiplo a 4.52-4.84 delta (2H) para los protones de acetal, un sencillo a 3.34 delta (3H) para los protones de éter metílico y múltiplos a 3.25-4.35 delta (9H) y 1.20-2.72 delta (28H) para los protones restantes.

Ejemplo III (Material de Partida)

10

Una solución de 575 mg (1.28 milimoles) de la gamalactona cruda del ácido 2[5alfa-hidroxi-3alfa-tetrahidropiran-2-iloxi]-2beta-(3alfa-[tetrahidropiran-2-iloxi]-7-oxa-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-1alfa-il]acético, en 5.75 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se agregan 1.8 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano, a gotas y a tal velocidad que la temperatura interna no subió nunca a más de -65° (15 minutos). Después de agitar 1 hora más a -78°, se incorpora metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas, y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 50 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50% (4 x 10 ml), se seca en MgSO₄ y se concentra para producir 458 mg (80%)

15

20

25

del gama-hemiacetal del 2- α -hidroxi- β -alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)-2beta-(β -alfa-tetrahidropirán-2-iloxi)-7-oxa-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-1-il acetaldéhid.

5 Ejemplo IV

A una solución de 1330 mg (3.0 milimoles) del bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 6 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 3.4 ml (6,8 milimoles) de una solución 2.0 M de metilsulfonilmeturo de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de color se agrega a gotas una solución de 454 mg (1.0 milimoles) del gama-hemiacetal crudo del 2- α -hidroxi- β -alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)-2beta-(β -alfa-tetrahidropirán-2-iloxi)-7-oxa-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-1-il acetaldéhid, en 3.0 ml de sulfóxido de dimetil seco, durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con acetato de etilo (30 ml) y se acidifica a un pH \approx 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (4 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con agua (25 ml), se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta quedar en un residuo

sólido que pesa 900 mg. Este residuo sólido se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica mediante una cromatografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analyzed", malla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de R_f elevado, se colectan 290 mg (54%) del ácido 9 α -hidroxi-1 α ,15 α -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-oxa-cis-5-trans-13-w-homo-prostadienoico.

El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) muestra un múltiplo (variable a 6.2-6.6 delta (2H) para los protones de -OH, un múltiplo a 5.3-5.7 delta (4H) para los protones olefínicos, un múltiplo a 4.6-4.9 delta (2H) para los protones de acetal, un cuarteto a 3.5 delta (2H) para los protones de éter etílico y múltiplos a 3.3-4.4 delta (9H) y 1.0-2.6 delta (31H) para los protones restantes.

Ejemplo V (Material de Partida)

Una solución de 880 mg (2.01 milimoles) de la gamalactona cruda del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-3alfa-tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3alfa- $\sqrt{7}$ tetrahidropiran-2-iloxi)-6-oxa-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1alfa-il $\sqrt{7}$ acético, en 8,8 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se incorporan 3

ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano, a gotas y a tal velocidad que la temperatura interna no sube a más de -65° (15 minutos). Después de agitar durante 30 minutos más a -78° , se incorpora metanol anhidro hasta que cesa el desprendimiento de gas, y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 100 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50% (4 x 10 ml), se seca en $MgSO_4$ y se concentra para producir 654 mg del gamma-hemiacetal del 2- β -alfo-hidroxi-3-alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3-alfa- β -tetrahidropiran-2-iloxi)-6-oxa-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1-ilalfoacetaldhido.

Ejemplo VI

15

A una solución de 2600 mg (6.0 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 6 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 6.0 ml (12.0 milimoles) de una solución 2.0 M de metilsulfinilmetido de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de hierro se agrega a gotas una solución de 660 mg (1.5 milimoles) del gamma-hemiacetal crudo del 2- β -alfo-hidroxi-3-alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3-alfa- β -tetrahidropiran-2-iloxi)-6-oxa-trans-1-octen-1-il)ciclopent-1-ialfoacetaldhido,

25

en 5.0 ml de sulfóxido de dimetil seco, por un lapso de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se lava dos veces con acetato de etilo (100 ml) y se acidifica a un pH de ~ 3 con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La solución ácido se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con agua (25 ml), se secan en $MgSO_4$ y se evaporan hasta formar un residuo sólido, el cual se tritura con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se purifica mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analyzed", malla 60-200), utilizando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar impurezas de R_f elevado, se colectan 350 mg (70%) del ácido 9 α -hidroxi-11 α ,15 α -bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-18-oxa-cis-5-trans-13-prostadienoi-co.

El espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) muestra un múltiplo (variable a 6.2-6.6 delta (2H) para los protones de $-OH$, un múltiplo a 5.3-5.7 delta (4H) para los protones olefínicos, un múltiplo a 4.6-4.9 delta (2H) para los protones de acetal, un cuarteto a 3.5 delta (2H) para los protones de éter etílico y múltiplos a 3.3-4.4 delta (9H) y 1.0-2.6 delta (31H) para los protones restantes.

Ejemplo VII (Material de Partida)

Gama-hemiacetal del 2- $\sqrt{5}$ alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-2beta-(3beta- $\sqrt{7}$ tetrahidropiran-2-iloxi)-8-oxa-
-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-1alfa-il-7acetaldehido (8a):

5

Una solución de 900 mg (2.0 milimoles) de la gamalactona del ácido 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta- $\sqrt{7}$ tetrahidropiran-2-iloxi)-8-oxa-
-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-1alfa-il-7acético (7a), en
10 15 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se agregan 2.7 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20% en n-hexano (Alfa Inorganica) a gotas, a tal velocidad que la temperatura interna no es mayor nunca de -65° (15 minutos).
15 Después de agitar por 45 minutos más a -78° , se incorpora ácido acético anhidro, hasta que se interrumpe el desprendimiento de gas, y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 60 ml de tolueno, se lava con una solución de tartrato de sodio y potasio al 50% (1 x 25 ml), se seca en Na_2SO_4 y se concentra para producir 554 mg del gamahemiacetal del
20 2- $\sqrt{5}$ alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-(3beta- $\sqrt{7}$ tetrahidropiran-2-iloxi)-8-oxa-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-1-il-7-acetaldehido (8a), después de una cromatografía.
25

Ejemplo VIII (Material de Partida)

5 Gama-hemiacetal del 2- β -5alfa-Hidroxi-3alfa-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)-2beta-(3alfa- β -tetrahidropiran-2-iloxi)-7-8-
-oxa-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-1alfa-il-acetaldehido
(8):

10 Una solución de 3.5 g (7.75 milimoles) de la
gamalactona del ácido 2- β -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidro-
piran-2-iloxi)-2beta-3alfa- β -tetrahidropiran-2-iloxi)-7-8-
-oxa-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-1alfa-il-acético (7),
en 25 ml de tolueno seco, se enfría a -78° en una atmós-
fera de nitrógeno seco. A esta solución enfriada se incor-
poran 10.5 ml de hidruro diisobutílico de aluminio al 20%
15 en n-hexano (Alfa Inorgánica), a gotas y a tal velocidad
que la temperatura interna nunca sube a más de -65° (15
minutos). Después de agitar por 45 minutos más a -78° , se
agrega ácido acético en tolueno, hasta que cesa el des-
prendimiento de gas y la mezcla de reacción se calienta a
20 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con
100 ml de éter, se lava con una solución de tartrato de so-
dio y potasio al 50% (1 x 50 ml), se seca en Na_2SO_4 y se
concentra para producir 2.6 g del gama-hemiacetal del
2- β -5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta-
25 (3alfa- β -tetrahidropiran-2-iloxi)-7-8-oxa-trans-1-nonen-1-il)

ciclopent-1-il/acetaldhido (8), después de una cromatografía.

Ejemplo IX

5

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-20-oxa-cis-5-trans-13-w-homo-prostadienoico (9):

10 A una solución de 7.65 g (17.25 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butyl)trifenilfosfonio en una atmósfera de nitrógeno seco, en 20 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 15.3 ml (32.2 milimoles) de una solución 2.1 N de metilsulfinilmetida sódica en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se
15 incorpora a gotas una solución de 2.6 g (5.76 milimoles) del gama-hemiacetal del 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2beta(3alfa-7tetrahidropiran-2-iloxi)-8-oxa-trans-1-nonen-1-il)-ciclopent-1alfa-il/acetaldhido (8), en 15.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, en un lapso
20 de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada (60 mls.), 250 ml de acetato de etilo y 35 ml de HCl 1N. La solución ácida se extrae adicionalmente con acetato de etilo (2 x 120 ml) y los extractos orgánicos
25 combinados se lavan una vez con agua (60 ml), se secan en

MgSO₄ y se evaporan hasta quedar un residuo, el cual se purifica por una cromatografía de columna en gel de sílice (Reactivo Baker "Analyzed", malla 60-200), empleando acetato de etilo como eluyente. Después de eliminar las impurezas de R_f elevado, se colectan 3.1 g del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)--20-oxa-cis-5-trans-13-w-homo-prostadienoico.

Ejemplo X

Acido 9alfa-Hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropirán-2-iloxi)-20-oxa-cis-5-trans-13-w-homo-prostadienoico (9a):

A una solución de 2120 mg (5.0 milimoles) de bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio, en una atmósfera de nitrógeno seco, en 8.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se incorporan 5.02 ml (9.3 milimoles) de una solución 1.85 M de metilsulfinilmetida de sodio en sulfóxido de dimetilo. A esta solución roja de iluro se agregan, a gotas una solución de 564 mg (1.22 milimoles) del gama-hemiacetal del 2-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)-2beta-(3beta-7tetrahidropirán-2-iloxi)-8-oxa-trans-1-nonen-1-il)-ciclopent-1alfa-il7acetaldehído (8a) en 5.0 ml de sulfóxido de dimetilo seco, durante un lapso de 20 minutos. Después de agitar por 2 horas más

a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La solución básica acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con agua (40 ml), se secan en MgSO₄ y se evaporan hasta quedar un residuo, el cual se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (Reactivo Baker "Analyzed", malla 60-200), utilizando cloroformo y acetato de etilo como eluyentes. Después de eliminar las impurezas de R_f elevado, se colectan 642 mg del ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15beta-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-20-oxa-cis-5-trans-13-w-homo-prostadienoico.

Ejemplo XI

Acido 9-alfa-Hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-19-oxa-prostanoico

Una solución heterogénea de ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-19-oxaprostadienoico y paladio al 5% en carbón, en metanol, se hidrogena a 0° durante 2 horas y a 1 atmósfera. La mezcla de reacción se filtra y se evapora para dar lugar al producto deseado.

Ejemplo XII

Acido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-13-trans-19-oxaprostenoico

5 Una solución heterogénea de ácido 9alfa-hidroxi-11alfa,15alfa-bis-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-cis-5-trans-13-19-oxaprostadienoico y paladio al 5% sobre carbón, en metanol, se hidrogena a -22° durante 4 horas y a 1 atmósfera. La mezcla de reacción se filtra y cromatografía para dar lugar al producto deseado.

10 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América, el 2 de Junio de 1.972, Nº 259.215 y 30 de Abril de 1.973, Nº 355.644, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

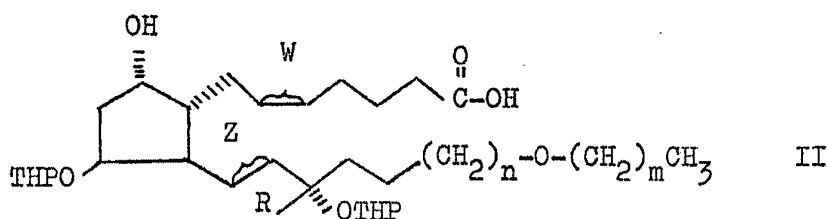
20

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-

te de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1. Un procedimiento para preparar oxaprostaglandinas de la siguiente estructura:

5

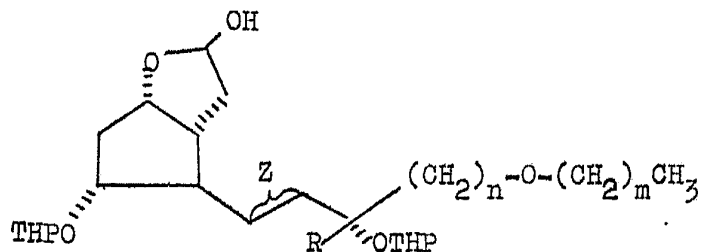


10

en la cual R es hidrógeno o un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; W es una ligadura sencilla o una doble ligadura cis; Z es una ligadura sencilla o una doble ligadura trans; n es un número entero comprendido entre 0 y 2 y m es un número entero que varía de 1 a 5, con la condición de que la suma de n y m no exceda de 6, y THP es 2-tetrahidropirranilo; caracterizado por el hecho de que: se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

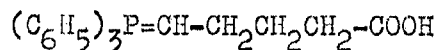
15

20



25

con un dibujo de la fórmula



5 y, cuando se requiera, reducir subsiguientemente el producto así formado para preparar un compuesto en el cual: n, m R y Z representan lo que se indica antes y W es una ligadura sencilla.

10 2ª.- Un procedimiento para preparar oxaprostaglandinas.

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

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

30 OCT. 1975

Madrid,

P.A. Fernando de Elzaburu
Por Poder

20

25