

-7 ENE. 1976

P.- 54.130

B 25022
Case P.C. (Ph) 5395
LH/MK(SDG)

Rehecha I

413786

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:

C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 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 PRODUCTOS INTER-
MEDIOS EN LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS DE LA
SERIE "UNO" .

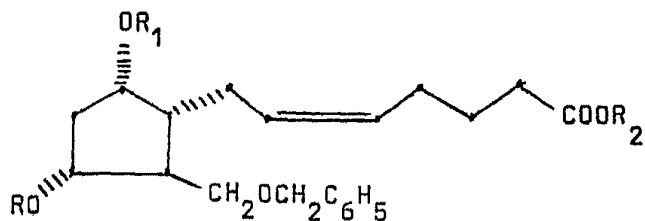
(Clase Internacional C07c)

Esta invención se relaciona con productos intermedios en la síntesis de prostaglandinas de la serie "uno". En particular, se relaciona con un procedimiento de reducción catalítica en donde mediante la facilidad de la preparación de las prostaglandinas, el mismo se mejora grandemente. Los usos farmacéuticos de las prostaglandinas de la serie "uno" en el control de fertilidad, bronquiodilatación y regulación de la presión sanguínea, es ya bien conocido.

La síntesis reciente de la prostaglandina E_1 en su forma ópticamente activa constituyó un adelanto notable por E.J. Corey y sus asociados (Diario de la Sociedad Americana Química, 92, 2586 (1970); y las referencias citadas en el mismo para otras síntesis). Esta secuencia sintética está caracterizada por reacciones estereocontroladas generalmente de alto rendimiento. La reducción selectiva del éster de 11,15-bis-tetrahidropirano de la prostaglandina $F_2\alpha$, un paso esencial en la síntesis de Corey, es, sin embargo, una excepción notable ya que es excesivamente sensible a las condiciones de reacción, y puesto que no es susceptible a preparación en gran escala. La síntesis mejorada presentada aquí, evita este paso molesto y de esta manera mejora grandemente la síntesis de las prostaglandinas de la serie "uno".

La presente invención consiste del paso mejo
rado en la síntesis de las prostaglandinas de la serie
"uno" que comprende la hidrogenación catalítica de un
compuesto no saturado de la fórmula:

5

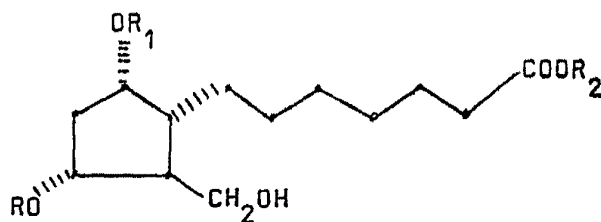


...I

10

para formar un compuesto saturado de la fórmula:

15



...II

en donde

R es un grupo protector orgánico estable a
la hidrogenación y a la hidrólisis básica y fácilmente
removible, mediante hidrólisis ácida suave;

20

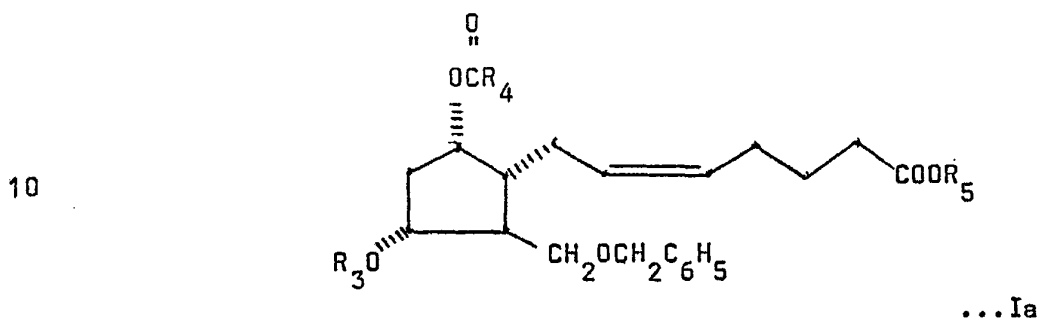
R₁ es un grupo protector de hidrocarbílcarb_o
nil estable a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida
y fácilmente removible mediante hidrólisis básica suave;

25

y

R₂ es un grupo protector de hidrocarbilo estable a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida y fácilmente removible mediante hidrólisis básica suave.

Se prefiere en el procedimiento anteriormente citado el caso en donde I está representado mediante la fórmula:



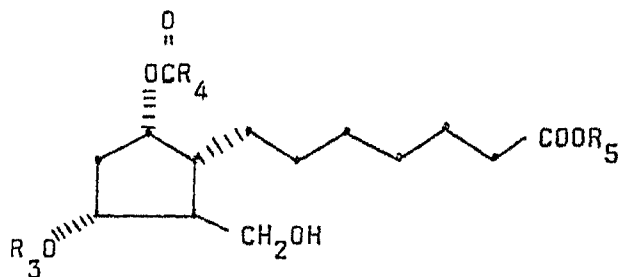
en donde

R₃ es un tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo o dimetil-ter-butilsililo; y

R₄ y R₅ cada uno es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la mitad de alquilo, fenilo, tolilo, bifenilo, fluorenilo ó α - o β -naftilo, y se prefiere especialmente el 7- β -benciloximetil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5 α -acetoxi-ciclopent-1 α -il-cis-5-heptenoato de metilo.

Se prefiere en el procedimiento anterior, el caso en donde II está representado mediante la fórmula:

5



...IIa

en donde

10

R_3 es tetrahidropiranil, tetrahydrofuranilo, ó dimetil-ter-butilsililo; y

15

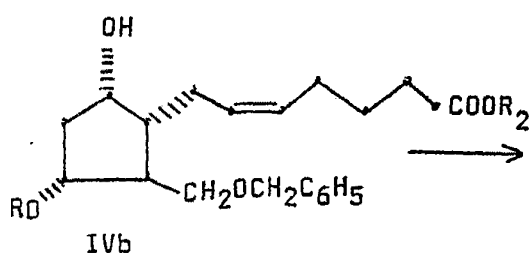
R_4 y R_5 cada uno es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la mitad de alquilo, fenilo, tolilo, bifenilo, fluorenilo ó α - ó β -naftilo y se prefiere especialmente el 7- β -hidroximetil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5 α -acetoxiciclopent-1 α -ilheptanoato de metilo.

20

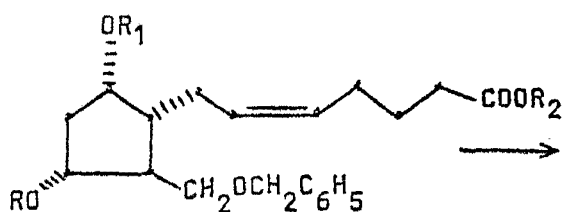
25

Hoja de Flujo para los nuevos intermedios
 en la síntesis PGE₁ y PGF_{1α}

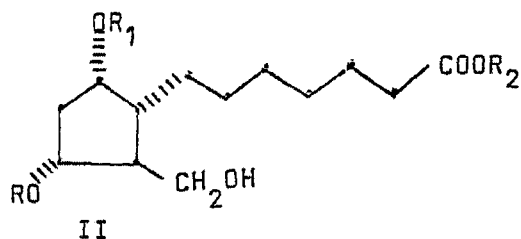
5



10



15



20

en donde

R es un grupo protector orgánico estable a la hidrogenación y la hidrólisis básica y fácilmente removable, mediante hidrólisis ácida suave;

R₁ es un grupo protector de hidrocarbilo estable a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida

25

y fácilmente removible mediante hidrólisis básica suave;
y

5 R_2 es un grupo protector de hidrocarbilo estable a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida y fácilmente removible mediante hidrólisis básica suave.

Una gran cantidad de grupos protectores para alcoholes y ácidos carboxílicos, tal y como se emplean en la síntesis anteriormente citada, ya son conocidos para aquellas personas expertas en el ramo. Véase por ejemplo: C.D. Dierassi, ed., "Reacciones Esteroidales": Un Perfil para Químicos Orgánicos", Holden-Day, San Francisco, 1963, páginas 1 a 89; L.F. Fieser y M. Fieser, "Reactivos para la Síntesis Orgánica", John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1968; L.F. Fieser y M. Fieser, 10 "Reactivos para la Síntesis Orgánica, Volumen II", Wiley-Interscience, Nueva York, 1969. Grupos protectores para los alcoholes estables a la hidrogenación y a la hidrólisis básica, fácilmente removibles mediante hidrólisis ácida suave, incluyen por ejemplo, tetrahidropirani- 15 lo, tetrahydrofuranilo y dimetilisopropilsililo. Asimismo, los grupos protectores de hidrocarbilarbonilo para alcoholes estables a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida y fácilmente removibles mediante hidrólisis básica suave incluyen tales radicales como alcanóilo de 2 a 9 20 átomos de carbono, fenilalcanóilo que tiene hasta cuatro 25

átomos de carbono en la mitad de alcanóilo, fenilcar-
bonilo, toлилcarbonilo, bifenilcarbonilo y fluorenil-
carbonilo.

5 Además, los grupos protectores de hidrocarbilo para los ácidos carboxílicos, estables a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida y fácilmente removibles, mediante hidrólisis básica suave, incluyen tales radicales como alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono en la mitad
10 de alquilo, fenilo, tolılo, bifenilo y fluorenilo. Se les ocurrirán a aquellas personas expertas en el ramo un número de grupos de bloqueo equivalentes.

El éster de hidroxı IVb en piridina se combina con ya sea anhídrido acético, con otros anhídridos
15 del ácido carboxílico o con cloruros del ácido carboxílico. La solución éterea producida de esta manera se lava, se seca y se concentra para formar el éster de carbohidroxı I.

El éster de carbohidroxı I se reduce catalíticamente en presencia de una fuente de protones en un solvente inerte a la reacción, por ejemplo, con paladio sobre carbono en etanol:ácido acético, bajo una atmósfera
20 de nitrógeno. La mezcla se filtra y se concentra en el alcohol II.

25 De conformidad con el procedimiento de la pre

sente invención, el éster de carbohidroxi I puede sus-
penderse en cualesquiera de una variedad de medios sol-
ventes inertes a la reacción en presencia de una canti-
dad catalítica de un catalizador de metal noble que
5 puede ponerse en contacto con hidrógeno a una tempera-
tura y presión apropiadas, hasta que ocurra la reduc-
ción. Luego, el alcohol deseado II puede recuperarse
mediante un procedimiento convencional que involucra
la remoción del catalizador y la recuperación del me-
10 dio solvente.

Tal y como se usa en la presente "medio sol-
vente inerte a la reacción" se refiere a cualquier me-
dio que sea un solvente o un agente de suspensión apro-
piado para el reactivo, que sea estable bajo las condi-
15 ciones de hidrogenación y que no interfiera con la efi-
cacia del catalizador ni interaccione con el reactivo
o el producto. Los solventes orgánicos polares por lo
general son apropiados, e incluyen los alcoholes infe-
riores, tales como metanol, etanol y butano, etc., los
20 ésteres solubles en agua de cadena recta y cíclicos,
tales como dioxano, tetrahydrofurano, éster de monometi-
lo de dietilenglicol, 2-etoxietanol, los ácidos alcanof-
cos inferiores, tales como ácido acético, ácido propi-
nico, medios acuosos, incluyendo los solventes anterior-
25 mente citados, ácido clorhídrico acuoso diluido, etc.

Como se apreciará, estos solventes y otros son convencionales en las técnicas de hidrogenación conocidas y por lo tanto no son críticos. La utilización del solvente preferida se ilustra en los ejemplos de trabajo que aparecen a continuación.

5

La temperatura tampoco es crítica en el procedimiento presente de lo que es en otras hidrogenaciones conocidas. Por lo tanto, la escala de temperatura preferida es de aproximadamente 0° a aproximadamente 60°C., la temperatura preferida dentro de esta escala siendo de aproximadamente 10° a 50°C., y de preferencia a temperatura ambiente. A temperaturas menores de 0°C., la reacción es considerablemente lenta, mientras que a temperaturas mayores de aproximadamente 60°C., puede ocurrir la descomposición del material de partida. Tal y como es de esperarse, cuanto más alta sea la temperatura, más rápido será el régimen de reacción.

10

15

Los catalizadores de metal noble tal y como aquellos que se emplean en la presente invención incluyen platino, paladio, renio, rodio y rutenio, ya sea del tipo sustentado o no sustentado, así como los compuestos catalíticos conocidos de los mismos, tales como los óxidos, cloruros, etc. Los ejemplos de los sopoxtes de catalizador apropiado, incluyen carbono, sílice y sulfato de bario. Los catalizadores pueden preformar-

20

25

se o formarse in situ, mediante pre-reducción de una sal apropiada del compuesto catalítico. Los ejemplos de los catalizadores preferidos son 5 por ciento de paladio sobre carbono, 5 por ciento de platino sobre carbono, 5 por ciento de rodio sobre carbono, cloruro de platino, cloruro de paladio, óxido de platino y óxido de rutenio. Los materiales tales como estos últimos, en donde el metal está en una forma combinada no elemental, por lo general requieren pre-reducción antes de que se efectúe la hidrogenación. Esto se logra simplemente suspendiendo el precursor del catalizador en el medio de hidrogenación, hidrogenándolo, añadiendo el sustrato y continuando la hidrogenación. Alternativamente, todos los componentes pueden incorporarse a la vez y puede comenzarse la hidrogenación. El procedimiento anterior tiene la ventaja de permitir que el operario determine separadamente la cantidad del hidrógeno absorbido durante la pre-reducción del catalizador y la fase de hidrogenólisis. El grado de la hidrogenación puede entonces controlarse más fácilmente.

La expresión "cantidad catalítica" tal y como se usa en la presente, será comprendida por aquellas personas expertas en el ramo de la hidrogenación y se ilustra en los ejemplos que aparecen en la presente.

La presión empleada durante la hidrogenación

no es crítica y depende principalmente del aparato. Por lo general se prefieren presiones desde la presión atmosférica, hasta 140.60 kilogramos por centímetro cuadrado. Como es bien sabido, la hidrogenación a presión atmosférica, por lo general se lleva a cabo en un equipo en donde un volumen medido de hidrógeno contenido en un depósito se fija a un manómetro a fin de medir el volumen de hidrógeno consumido. Alternativamente, una botella de citrato de magnesio y un agitador mecánico con un manómetro de presión calibrado o una autoclave a alta presión o agitación son los aparatos que pueden emplearse.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de las cláusulas apéndice.

EJEMPLO I (MATERIAL DE PARTIDA)

Una mezcla de 1,58 gramos (3,54 milimoles) del éster de hidroxí crudo preparado en el Ejemplo V, 5,0 mililitros de piridina y 0,736 mililitros (7,78 milimoles) de anhídrido acético, se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 50° durante la noche. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter (75 mililitros). La solución etérea se lavó con agua (1 vez) y con sulfato de cobre saturado (3

5 veces) se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró para proporcionar el 7- $\sqrt{2}$ β -benciloximetil-3 α -
 -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5 α -acetoxiciclopent-1 α -il-7-
 -cis-5-heptanoato de metilo aceitoso incoloro que pesa-
 ba 1,61 gramos (rendimiento del 93,5 por ciento).

Espectros:

espectro
 infrarrojo (CHCl₃):

1750 cm⁻¹ ester carbonilos

resonancia magnética nuclear (CDCl₃)

10 7,30 δ singulete 5H aromático
 5,51-5,23 δ multiplete 2H olefínico
 5,22-4,91 δ multiplete 1H -CH-O-Ac
 4,52 δ singulete 2H ϕ -CH₂-O-
 15 3,63 δ singulete 3H -O-CH₃
 4,67-3,20 δ multipletes 8H -O-CH- y -O-CH₂-
 2,06 δ singulete 3H O
 " -CCH₃
 2,55-1,22 δ multipletes 16H protones restantes

20

EJEMPLO II

Una mezcla heterogénea de 1,53 gramos (3,14 milimoles) del éster de acetoxi crudo que se preparó en el Ejemplo VI, 305 miligramos de 5% de paladio sobre carbono y 15,3 mililitros de una mezcla de 20:1 de etanol ab-

25

soluto: ácido acético glacial se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite 545 y el filtrado se concentró para proporcionar el 7- β -hidroximetil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5 α -acetoxiciclo pent-1 α -il/heptanoato de metilo aceitoso incoloro que pesaba 1,10 gramos (rendimiento del 87,5%).

Espectros

infrarrojo (CHCl_3):

10

1750 cm^{-1} éster carbonilos

resonancia magnética nuclear (CDCl_3):

15

5,23-4,92 δ	multiplete	1H	-CH-OAc
4,83-4,46 δ	multiplete	1H	-O-CH-O-
3,65 δ	singulete	3H	-O-CH ₃
4,32-3,18 δ	multipletes	7H	-O-CH y -O-CH ₂ -
3,06-2,70 δ	singulete amplio	1H	-OH
2,04 δ	singulete	3H	O " -CCH ₃
2,58-1,00 δ	multipletes	20H	protones restantes.

20

EJEMPLO III

Se repitieron los Ejemplos I - II substituyendo una cantidad apropiada del cloruro de dimetilisopropilsililo por el dihidropirano introducido en el Ejemplo I.

25

EJEMPLO IV

Se repitieron los Ejemplos I - II substituyendo el dihidrofurano por el dihidropirano introducido en el Ejemplo I.

5

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 17 de abril de 1.972, bajo el número 244,882, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

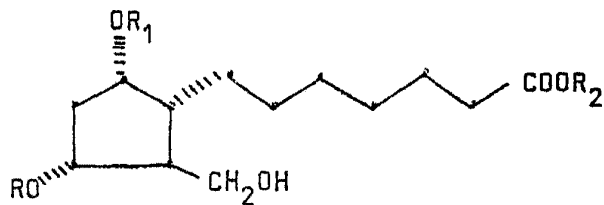
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para preparar productos intermedios en la síntesis de prostaglandinas de la serie "uno", de la fórmula II

25

5

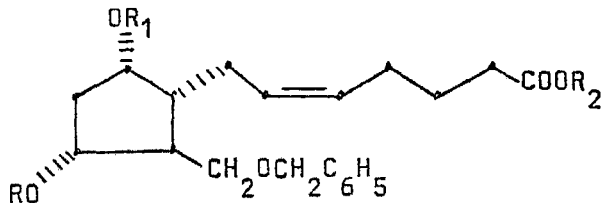


...II

10

en donde R es un grupo protector orgánico estable a la hidrogenación y a la hidrólisis básica y fácilmente removible mediante hidrólisis ácida suave; R₁ es un grupo de hidrocarbílcarbonilo protector, estable a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida y fácilmente removible mediante hidrólisis básica suave; y R₂ es un grupo protector de hidrocarbilo estable a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida y fácilmente removible mediante hidrólisis básica suave; que comprende hidrogenar un compuesto de la fórmula I:

20

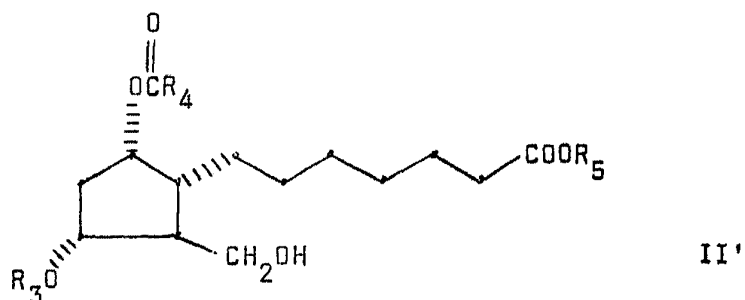


I

25

en donde R, R₁ y R₂ son como se ha definido en lo que antecede, en presencia de un catalizador y una fuente de protones, en un solvente inerte a la reacción.

5 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, para preparar un compuesto de la fórmula la II'

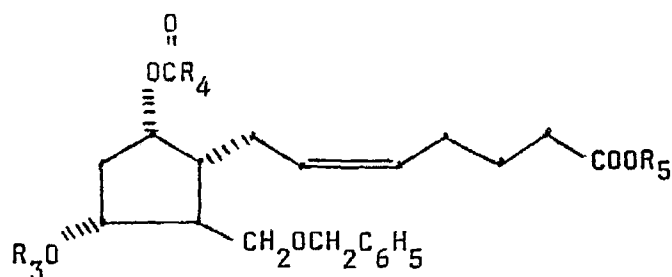


15 en donde R₃ es tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo o dimetil-ter-butilsililo; y R₄ y R₅ son cada uno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la mitad de alquilo, fenilo, tolilo, bifeniilo, fluoreniilo ó α- ó β-naftiilo, que comprende hidrogenar un compuesto de la fórmula I':

20

25

5



...I'

10

en donde R_3 , R_4 y R_5 son como se ha definido en lo que antecede, en presencia de un catalizador y una fuente de protones en un solvente inerte a la reacción.

15

3^a.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a ó 2^a, en donde el compuesto preparado es 7- β -hidroximetil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5 α -acetoxiciclopent-1 α -il-heptanoato de metilo.

20

4^a.— Un procedimiento para preparar productos intermedios en la síntesis de prostaglandinas de la serie "uno".

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

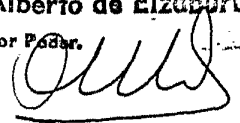
25

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

Madrid, **-7 ENE. 1976**

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Padre.



5

23-6-75

GAM/.

- 19 -