

444.110

-7 ENE. 1976

P.- 60.651

2 33867

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7c // AG1K

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 DERIVADOS DE
CICLOPENTANO"

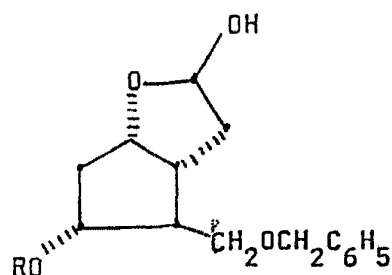
(Clase Internacional CO7c)

Esta solicitud es divisional de la solicitud de patente española Nº 413.786 presentada el 16 de Abril de 1976.

5 Esta invención se relaciona con productos intermedios en la síntesis de prostaglandinas de la serie "uno". Los usos farmacéuticos de las prostaglandinas de la serie "uno" en el control de fertilidad, bronquiodilatación y regulación de la presión sanguínea, es ya
10 bien conocido.

La invención incluye el procedimiento en donde el compuesto no saturado se prepara poniendo en contacto el bromuro de fosfonio de (4-carboxi-n-butil)trifenilo con un compuesto de la fórmula:

15

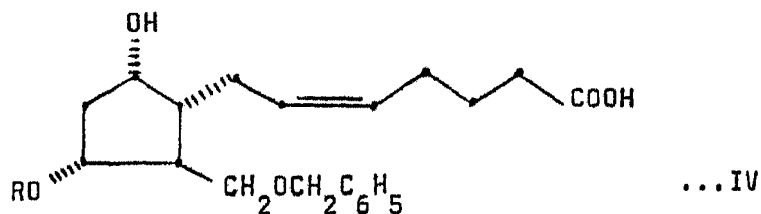


20

para producir un ácido hidroxicarboxílico de la fórmula:

25

5



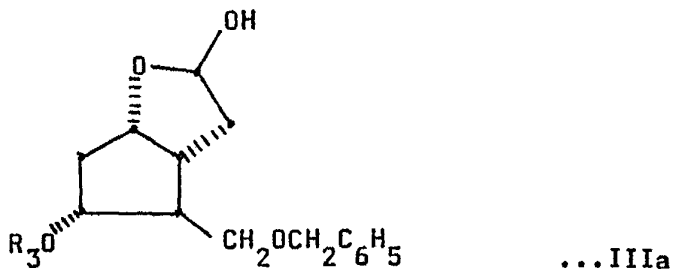
10

y acilar el hidroxilo y esterificar el grupo de carboxilo del ácido hidroxicarboxílico en donde R es un grupo protector orgánico estable a la hidrogenación y a la hidrólisis básica fácilmente removible mediante hidrólisis ácida suave.

15

Se prefiere el procedimiento anterior, el caso en donde III se representa mediante la fórmula:

20



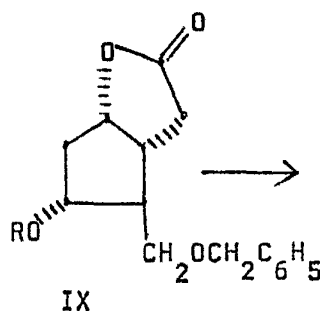
en donde

25

R_3 es tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo ó dimetil-ter-butilsililo, y se prefiere especialmente el gamma-hemiacetal de 2- β -benciloximetil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5 α -hidroxiciclopent-1 α -il/acetal dehidro.

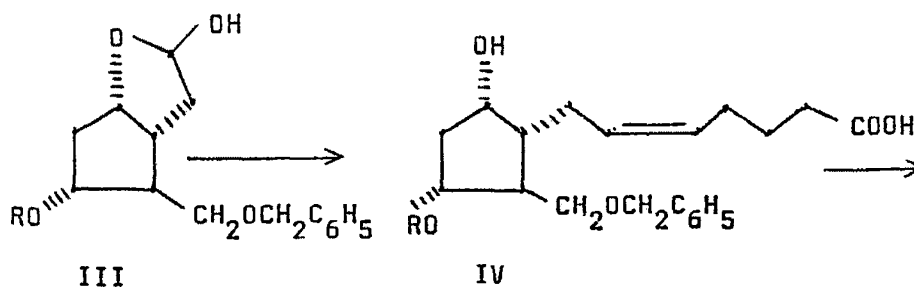
Hoja de flujo para Nuevos intermedios
en la Síntesis de PGE₁ y PGF_{1α}

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.

25

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, "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, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo y dimetilisopropilsililo. Asimismo, los grupos protectores de hidrocarbilo para alcoholes estables a la hidrogenación y a la hidrólisis ácida y fácilmente removibles mediante hidrólisis básica suave incluyen tales radicales como alcancóilo de 2 a 9 átomos de carbono, fenilalcancóilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono en la mitad de alcancóilo, fenilcarbonilo, tolilcarbonilo, bifenilcarbonilo y fluorenilcarbonilo.

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

5 como alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono en la mitad de alquilo, fenilo, tolilo, bifenilo y fluorenilo. Se les ocurrirán a aquellas personas expertas en el ramo un número de grupos de bloqueo equivalentes.

10 Para preparar III, el primer compuesto novedoso en contrato en la secuencia sintética presentada en lo que antecede, la lactona de éter IX en un solvente inerte tal como tolueno se mezcla con un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de butoxi de litio triterciario, en un solvente inerte tal como en hexano. La mezcla de reacción se enfría rápidamente y se diluye con éter, se lava con tartrato de potasio de sodio y salmuera y se seca y se concentra en el hemiacetal III.

20 El hemiacetal III se combina con la solución de ilida producida a partir de bromuro de (4-carboxi-n-butyl)-trifenilfosfonio y metilsulfinilmetida de sodio en dimetilsulfóxido. La solución básica producida de esta manera, se extrae con acetato de etilo:éter, se acidifica, se extrae adicionalmente, se lava, se seca y se concentra. El aceite de color amarillo crudo se purifica mediante cromatografía en el ácido IV.

25 Los siguientes Ejemplos son ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de las cláusulas ane-

xas.

EJEMPLO I (MATERIAL DE PARTIDA)

5 A una solución agitada enfriada a temperatura -78° de la lactona de éter cromatografiada preparada en el Ejemplo II, en 78,8 mililitros de tolueno, se añadieron por gotas 13,4 mililitros (10,8 moles) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio de 0,805M en hexano. La solución se agitó en frío bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,0 hora y luego se enfrió rápidamente mediante la adición por gotas de metanol hasta que cesó la evolución del gas. La mezcla enfriada rápidamente se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con éter (79 mililitros) se lavó con tartrato de potasio de sodio (50%) (3 veces) y salmuera saturada (1 vez) se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró para proporcionar el γ -hemiacetal de 2-(β -benciloximetil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5 α -hidroxiciclo-pent-1 α -il)acetaldehido aceitoso incoloro crudo que pesaba 3,15 gramos (rendimiento del 92,0%). Los espectros infrarrojo, de resonancia magnética nuclear y del aceite eran compatibles con la estructura asignada.

Espectros:

infrarrojo (CHCl₃)

sin carbonilo

25 resonancia magnética nuclear (CDCl₃):

Espectros: (continuación)

	7,31 δ singulete	5H aromático
	5,32-5,75 δ espectro amplio	1H OH
5	4,50 δ singulete	2H $\text{OCH}_2\text{-O}$
	4,45-4,98 δ multiplete	2H $\text{O-CH}_2\text{-O}$
	3,44 δ cuartete	2H $\text{-CH}_2\text{O-BZ}$
	J = 9 ciclos por segundo	
	J = 4 ciclos por segundo	
10	1,20-4,40 δ multipletes	16H protones restantes

EJEMPLO II

A una solución de 4,96 gramos (11,2 milimoles) de bromuro de (4-carboxi-n-butyl)-trifenilfosfonio en 8,85 mililitros de dimetilsulfóxido se añadieron por gotas 9,73 mililitros (21,2 milimoles) de una solución de metilsulfinilmetida de sodio de 2,18M en dimetilsulfóxido. A la solución de lida roja resultante, se añadió por gotas, a través de un período de 1,0 hora, una solución de 1,57 gramos (4,50 milimoles) del hemiacetal crudo preparado en el Ejemplo I en 13,7 mililitros de dimetilsulfóxido. Después de agitarse durante 45 minutos adicionales, la reacción se vació en agua helada. La solución acuosa básica se extrajo con una mezcla de 2:1 de acetato de etilo:éter (2 veces 60 mililitros), y luego

se cubrió con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico de concentración 1,0N hasta un pH de ~ 3 . La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo; los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua, se secaron (sulfato de magnesio anhidro) y luego se concentraron hasta formar un aceite de color amarillo viscoso. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía sobre 30 gramos de gel de sílice, usando acetato de etilo como el eluyente. Después de la elución de las impurezas de R_f elevado, se recogió el ácido 7- $\sqrt{2}$ β -benciloximetil-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-5 α -hidroxiciclopent-1 α -il-cis-5-heptanóico deseado que pesaba 1,75 gramos (rendimiento del 90,0%).

Espectros:

15	infrarrojo (CHCl ₃):		
	5,82 μ	ácido	carbonilo
	resonancia magnética nuclear (CDCl ₃):		
	7,30 δ	singulete	5H aromático
	6,44-7,00 δ	singulete amplio	2H -OH
20	5,28-5,58 δ	multiplete	2H olefínico
	4,62-4,79 δ	singulete amplio	1H -O-CH-O
	4,51 δ	singulete	2H ϕ -CH ₂ -O
	3,23-4,38 δ	multipletas	8H -CH ₂ -O y -CH-O
25	1,22-2,53 δ	multipletas	16H protones restantes

Espectros: (continuación)

Rotación Optica:

$$[\alpha]_D^{25} = +15,1^{\circ} (c\ 9,94, HCCl_3).$$

5

EJEMPLO III

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

10

EJEMPLO IV

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

15

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 17 de Abril de 1972, bajo el número 244.882, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

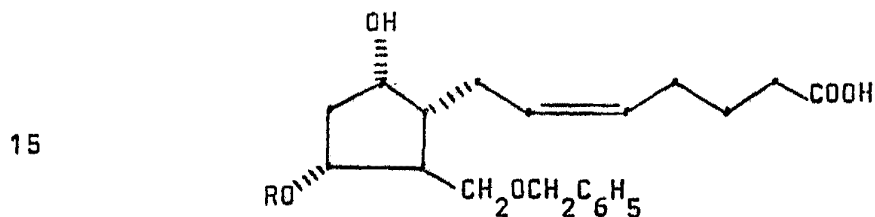
20

25

REIVINDICACIONES

5 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:

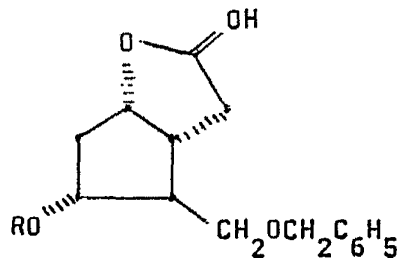
10 1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ciclopentano de la fórmula IV:



20 en donde R es un grupo protector orgánico estable a la hidrogenación y a la hidrólisis básica y fácilmente removible mediante hidrólisis ácida suave, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:

25

5



...III

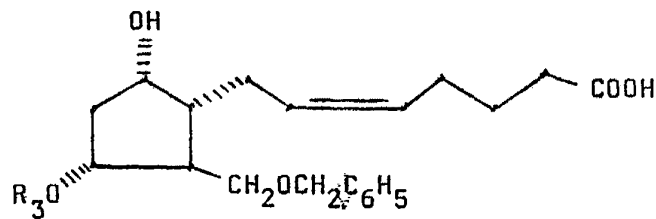
10

en donde R es como se ha definido en lo que antecede,
 con bromuro de (4-carboxi-n-butil)-trifenilfosfonio en
 presencia de metilsulfinilmetida de sodio y, si se de-
 sea, acilar el grupo de hidroxilo y/o esterificar el grupo
 de carboxilo.

15

2^a.— Un procedimiento de acuerdo con la rei-
 vindicación 1^a, para preparar un compuesto de la fórmu-
 la IV':

20



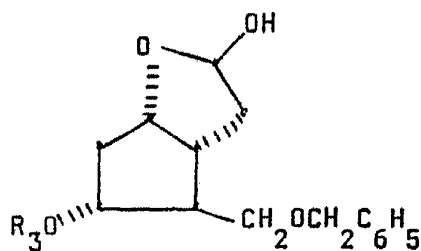
...IV'

25

en donde R₃ es tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo o
 dimetil-ter-butilsililo, que comprende hacer reaccionar

un compuesto de la fórmula III':

5



...III'

10

en donde R₃ es como se ha definido en lo que antecede con bromuro de (4-carboxi-n-butil)-trifenilfosfonio en presencia de metilsulfinilmetida de sodio y, si se desea, acilar el grupo de hidroxilo y/o esterificar el grupo de carboxilo.

15

3^a.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a ó 2^a, en donde el compuesto preparado es ácido 7- $\sqrt{2}$ β -benciloximetil-3 α -(tetrahidropirán-2-iloxi)-5 α -hidroxiciclopent-1 α -117-cis-5-heptenónico.

20

4^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CICLOPENTANO.

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

25

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

Madrid,

-7 LUG. 1970

5

P.A.

Alberto de Lizasoain

Por Poderes

