



ESPAÑA

(11) ES

(12)

450311
FECHA DE PRESENTACION

(13) A1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
31928/75	30 de julio de 1.975	Inglaterra
33433/75	11 de agosto de 1.975	"

(47) FECHA DE PUBLICACION	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
---------------------------	--	--

(59) TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para preparar una prostaglandina

(71) SOLICITANTE(S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres, SW1P 3JF, Inglaterra

(72) INVENTOR(ES)
GRAHAM ERNEST ROBINSON.

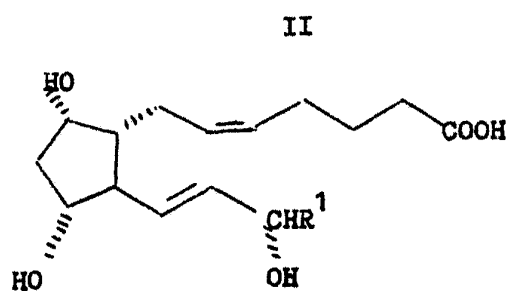
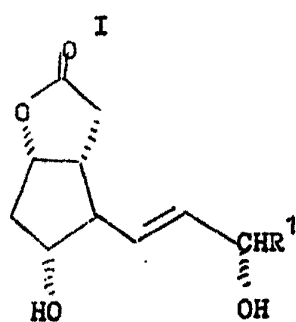
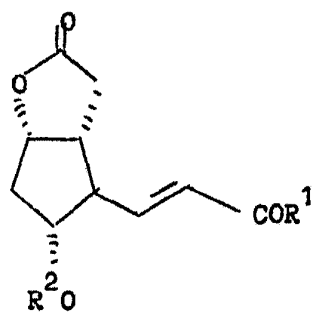
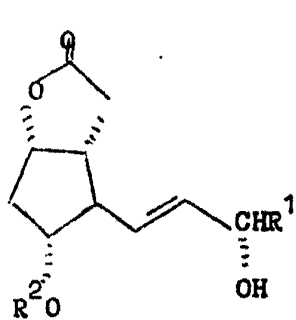
(73) TITULARES

(74) REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

Esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento químico para la preparación de prostaglandinas de la serie F y de ciertos análogos sintéticos de las mismas.

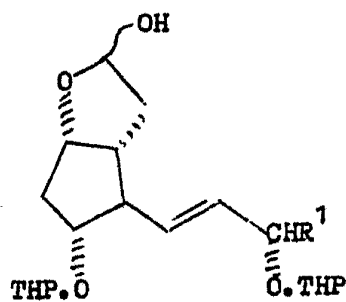
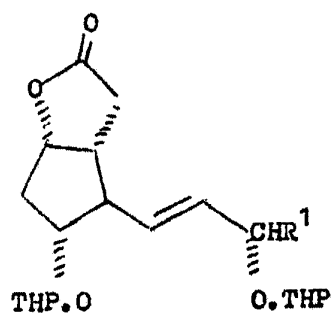
5 Las enol-lactonas de fórmula I en la que R¹ es C₁₆ en adelante de un compuesto de prostaglandina o de tipo prostaglandina conocido, descrito en la literatura química, R² es un radical tetrahidropiran-2-ilo o un radical tri(alquil C₁₋₄)sililo, tribencilsililo o trifenilsililo, son conocidas a partir de la solicitud británica copendiente No. 25012/75 y de correspondientes solicitudes en otros países, como intermediarios que se producen durante la reducción estereoselectiva de una enona II predominantemente a los alfa-dioles III que son intermediarios en la producción de conocidos análogos de prostaglandina IV útiles.

15 En la síntesis usual de análogos de prostaglandina IV, se hidroliza una enol-lactona I a un alfa-diol III, el cual se protege como un bis(tetrahidropiranyléter) V. El anillo lactona se reduce a un lactol VI, con hidruro de diisobutil-aluminio, el cual se hace reaccionar con una sal de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio en presencia de una base fuerte, para dar un análogo de prostaglandina protegido VII, y los grupos protectores se separan para dar el producto requerido IV. La conversión de una enol-lactona I, el producto primario de la reducción estereoselectiva deseable, al producto final requerido IV, requiere por lo tanto una secuencia de al menos 5 etapas de proceso adicionales.



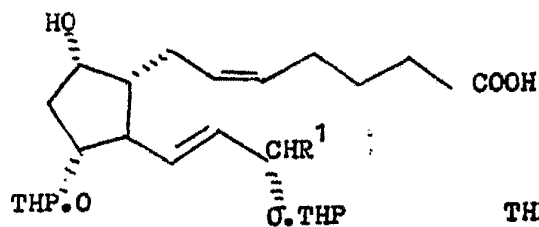
III

IV



V

VI

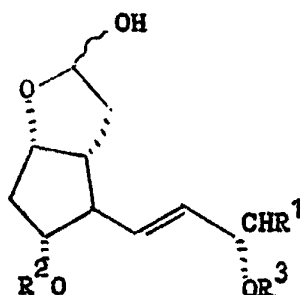


THP = tetrahidropiran-2-ilo

VII

Constituye un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo procedimiento que permite la obtención de productos IV a partir de las enol-lactonas I en menos etapas de proceso.

5 Así, según la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una prostaglandina o compuesto de tipo prostaglandina de fórmula IV, en la que R^1 se define como anteriormente, que se caracteriza por la reacción de un lactol de fórmula:



10

15

en donde R^1 y R^2 se definen como anteriormente y R^3 es un átomo de hidrógeno, un radical tetrahidropiran-2-ilo, un radical tri(alquil C_{1-4})sililo, tribencilsililo o trifenilsililo, a condición de que R^2 y R^3 no sean ambos radicales tetrahidropiran-2-ilo, con una sal de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio en presencia de una base fuerte, tras lo cual el producto de reacción se aísla bajo condiciones ácidas.

20

25

Valores particulares para R^1 son, por ejemplo, un radical alquilo de 4 a 7 átomos de carbono, especialmente un radical n-pentilo, y radicales fenoximetilo y piridiloximetilo opcionalmente sustituidos en el anillo fenilo o piridilo de los mismos con un átomo de halógeno o un radical trifluormetilo. Radicales fenoximetilo particulares son un radical 3-clorofenoximetilo y un radical 3-trifluormetilfenoximetilo, y un radical piridiloximetilo particular consiste en un radical 5-cloropirid-2-iloximetilo.

Valores particulares para R^2 o R^3 , cuando cualquiera de ambos es un radical trialquilsililo, son por ejemplo radicales trimetilsililo, trietilsililo, tributilsililo y t-butildimetilsililo. Preferiblemente, R^2 y R^3 son cada uno un radical trialquilsililo o R^2 es un radical trialquilsililo y R^3 es un átomo de hidrógeno.

Una sal de fosfonio adecuada es, por ejemplo, un bromuro, y una base fuerte adecuada es, por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino, tal como t-butoxido de potasio.

El material de partida de fórmula VIII en la que R^3 es un átomo de hidrógeno, que se utiliza en el proceso de la invención, puede prepararse a partir de las conocidas hidroxi-enonas II (R^2 es hidrógeno) por reacción con 2,3-dihidropirano o un clorosilano sustituido, para dar una enona-éter II (R^2 es un radical tetrahidropiraniilo, tri(alquil C_{1-4})sililo, tribencilsililo o trifenilsililo), el cual se reduce estereoselectivamente, por ejemplo con isopropóxido de diisoborniloxi-aluminio, a un alfa-enol-éter I (R^1 se define como anteriormente y R^2 tiene el valor indicado inmediatamente más arriba) el cual se reduce entonces selectivamente con hidruro de di-isobutil-aluminio al lactol requerido como material de partida VIII.

Los materiales de partida de fórmula VIII en donde R^3 es un radical tetrahidropiraniilo o sililo sustituido, pueden obtenerse mediante reacción adicional de un alfa-enol-éter I con, respectivamente, 2,3-dihidropirano o un clorosilano sustituido.

La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Se agita bajo argon una suspensión de 2,89 g de bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio en 23 ml de tolueno seco, se añaden 1,46 g (2 equivalentes) de t-butoxido de potasio, la mezcla se calienta a 80°C en un baño de aceite durante media hora y se enfria entonces a temperatura ambiente. Se añade una solución de 4beta-[4-(3-clorofenoxi)-3alfa-hidroxi-but-1-trans-enil]-2,3,3aalfa,6abeta-tetrahidro-2-hidroxi-5alfa-(trimetilsililoxi)ciclopenteno[b]furan (901 mg., 1/3 equivalentes) en tolueno seco (8 ml), y la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se añaden 10 ml de agua, la mezcla se agita durante 10 minutos, se separa entonces la capa de tolueno y se lava con un mililitro de agua, combinándose entonces con la capa acuosa. Las capas acuosas combinadas se extractan entonces con éter (3 x 10 ml) para separar el óxido de trifenilfosfina. La solución acuosa se acidifica a pH 4 con ácido oxálico acuoso saturado y se extracta con 100 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separa, se lava con salmuera saturada y agua, y se seca. El disolvente se evapora y el residuo se tritura con acetato de etilo para dar óxido de (4-carboxibutil)-difenilfosfina como un sólido blanco, el cual se filtra.

El filtrado se evapora entonces hasta sequedad, se disuelve el residuo en 5 ml de metanol y se añade una solución de bicarbonato sódico (198 mg, 1 equivalente). La mezcla se evapora y el residuo se seca por destilación azeotrópica de tolueno. El residuo se disuelve en 2,8 ml de metanol, se añaden luego 41 ml de acetona y la solución se deja cristalizar, para dar 16-(3-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15alfa-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoato de sodio, el cual se filtra, se lava con 1,5 ml de acetona y 1,5 ml de éter y se seca

in vacuo, p.f. 92-99°C.

El 4beta-[4-(3-clorofenoxi)-3alfa-hidroxi-but-1-trans-enil]-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-hidroxi-5alfa-(trimetilsililoxi)-ciclopenteno[b]furan usado como material de partida en el proceso anterior, se puede obtener como sigue:

Se disuelven 1,12 g de 4beta-[4-(3-clorofenoxi)-3-oxobut-1-trans-enil]-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-2-oxociclopenteno[b]furan en 7 ml de tetrahidrofurano y 7 ml de tolueno con agitación bajo argon. Se añaden 0,54 g de hexametildisilazano y 0,36 g de trimetilclorosilano y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argon durante 17 horas, para dar una solución del éter de trimetilsililo.

La solución se enfria a -78°C en un baño de acetona/dióxido de carbono sólido, bajo argon, y con agitación, se añade, en 11 minutos, 13,2 ml de isopropóxido de di-isoborniloxi-aluminio (solución 0,3M en tolueno) y la mezcla se agita durante 3 horas. Se añaden 5 ml de agua y la solución se deja calentar a temperatura ambiente y se deja en reposo durante la noche. La mezcla se filtra a través de Hyflo" (marca registrada) kieselguhr, se lava con acetato de etilo (3 x 10 ml), y el filtro se lava con 25 ml de salmuera saturada y se seca. El disolvente se evapora, y el residuo se disuelve en 5 ml de acetato de etilo y la solución se diluye con 10 ml de hexano y se deja cristalizar a 0°C bajo argon. El producto cristalino se filtra, se lava con hexano y se seca in vacuo para dar 4beta-[4-(3-clorofenoxi)-3alfa-hidroxi-but-1-trans-enil]-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(trimetilsililoxi)ciclopenteno[b]furan, p.f. 90-92°C.

Se disuelven 1,025 g del producto anterior en una mezcla de 25 ml de tolueno seco y 13 ml de dicloruro de

metileno, la solución se agita luego bajo argon y se enfria a -78°C y se añade en gotas, en un periodo de 15 minutos, hidruro de diisobutil-aluminio (45 ml de una solución 1,22 M en tolueno). La solución se agita a -78°C durante una hora, se añaden 5 ml de metanol y la solución se deja calentar a temperatura ambiente. Se añaden 5 ml de agua y la solución se agita durante 20 minutos y se filtra a través de "Hyflo", lavándose con tolueno (10 ml y a continuación 5 ml). El filtrado se deja reposar durante la noche, se separa la capa de tolueno, se lava con salmuera saturada/agua 1:1 (2 x 10 ml) y se seca tras lo cual el disolvente se evapora. El residuo se seca por adición de más tolueno, el cual se destila entonces azeotropicamente y por último bajo elevado vacío, para dar el material de partida requerido, $R_F = 0,35$ (cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, desarrollada con tolueno/acetato de etilo, 1:1 v/v).

EJEMPLO 2

Se agita bajo argon una suspensión de 4,12 g de bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio en 32 ml de tolueno seco, se añaden 2,08 g (2 equivalentes) de t-butóxido de potasio, la mezcla se calienta a 85°C en un baño de aceite durante 3/4 de hora y a continuación se enfria a temperatura ambiente. Se añade una solución de 4 beta-[4-(3-clorofenoxi)-3alfa-(trimetilsililoxi)but-1-trans-enil]-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-hidroxi-5alfa-(trimetilsililoxi)-ciclopenteno[b]furan (1,80 g., 1/3 equivalente) en 7 ml de tolueno seco y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añade 10 ml de agua y la mezcla se agita durante 2 minutos. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 días y la capa de tolueno se separa y se lava con 2 ml de agua, combinándose entonces con la capa acuosa. Las capas acuosas combinadas se extractan luego con

éter (3 x 20 ml) para separar el óxido de trifenilfosfina. La solución acuosa se acidifica pH 4 con ácido oxálico acuoso saturado y se extracta con acetato de etilo (40 ml, a continuación 10 ml). La capa de acetato de etilo se separa, se lava con salmuera saturada y agua (1:1 v/v, 20 ml) y se seca. El disolvente se evapora y el residuo se tritura con acetato de etilo para dar 5 óxido de (4-carboxibutil)-difenilfosfina como un sólido blanco, el cual se filtra entonces. El filtrado se evapora hasta sequedad, se disuelve el residuo en 10 ml de metanol y se añade una 10 solución de 473 mg de bicarbonato sódico en 5 ml de agua. La mezcla se evapora y el residuo se seca por destilación azeotrópica de tolueno (2 x 10 ml) de la misma. El residuo se disuelve en 3,8 ml de metanol, se añade luego 40 ml de acetona y la solución se deja cristalizar, proporcionando 16-(3-clorofenoxi)- 15 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoato de sodio, el cual se filtra, se lava con 3 ml de acetona y 3 ml de éter y se seca in vacuo, p.f. 92-99°C.

El 4beta-[4-(3-clorofenoxi)-3alfa-(trimetilsililoxi)but-1-trans-enil]-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-hidroxi- 20 5alfa-(trimetilsililoxi)ciclopenteno[b]furan usado como material de partida en el proceso anterior, se puede obtener como sigue:

Se suspenden 3,38 g de 4beta-[4-(3-clorofenoxi)- 3alfa-hidroxi-but-1-trans-enil]-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa- 25 hidroxi-2-oxociclopenteno[b]furan en una mezcla de 20 ml de tetrahydrofurano y 20 ml de tolueno seco y se agita bajo argón a temperatura ambiente. Se añaden 4,18 ml de hexametildisilazano, seguido por 2,52 ml de trimetilclorosilano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 horas. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 50 ml de 30 acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lava con

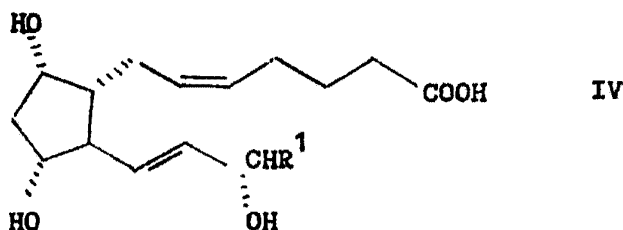
salmuera saturada/agua (1:1 v/v, 2 x 25 ml) y se seca. El disolvente se evapora, para dar la bis(trimetilsilil)lactona, 4beta-
- [4-(3-clorofenoxi)-3alfa-(trimetilsililoxi)but-1-trans-enil] -
- 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(trimetilsililoxi)ci-
5 clopentino [b] /furan, $R_f = 0,85$ (gel de sílice desarrollado con tolueno/acetato de etilo, 1:1 v/v).

Se disuelven 1.93 g de la bis(trimetilsilil)lactona en 30 ml de tolueno seco con agitación bajo argon y la solución se enfria a -78°C en un baño de acetona/dióxido de carbono sólido. En un periodo de 10 minutos, se añade hidruro de diisobutilaluminio (4,3 ml de una solución 1,22 M en tolueno) y la mezcla se agita a -78°C durante una hora y tres cuartos más. Se añaden 2 ml de metanol, se agita la mezcla durante 2 minutos y se calienta entonces a temperatura ambiente. Se añaden 2 ml de
15 agua, la mezcla se agita durante 10 minutos y se filtra un precipitado floculante, utilizando "Hyflo" (marca registrada) kieselguhr. La torta de filtración se lava con tolueno (2 x 10 ml), se lava entonces el filtrado con salmuera saturada/agua (10 ml, 1:1 v/v) y se seca, y el disolvente se evapora. El residuo cristaliza después de 2 horas, proporcionando el material de partida requerido, $R_f = 0,64$ (cromatografía de gel de sílice desarrollada con tolueno/acetato de etilo, 1:1 v/v).
20

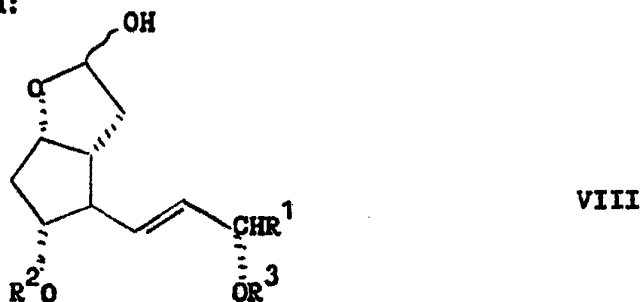
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
25 susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar una prostaglandina, o un compuesto del tipo prostaglandina, de fórmula:



5 en la que R¹ es C₁₆ en adelante de una prostaglandina conocida o de un compuesto de tipo prostaglandina descrito en la literatura química, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un lactol de fórmula:



10 en la que R¹ se define como anteriormente, R² es un radical tetrahidropiran-2-ilo o un radical tri(alquil C₁₋₄)sililo, tribencilsililo o trifenilsililo y R³ es un átomo de hidrógeno o,
15 un radical tetrahidropiran-2-ilo o un radical tri(alquil C₁₋₄)sililo, tribencilsililo o trifenilsililo, a condición de que R² y R³ no sean ambos radicales tetrahidropiran-2-iloxi, con una sal de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio, en presencia de una base fuerte, tras lo cual el producto de reacción se aísla bajo condiciones ácidas.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el material de partida de fórmula VIII,

R^1 es un radical alquilo de 4 a 7 átomos de carbono o un radical fenoximetilo o piridiloximetilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo o piridilo de los mismos con un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el radical fenoximetilo es un radical 3-clorofenoximetilo o 3-(trifluorometil)fenoximetilo.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el radical piridiloximetilo es un radical 5-cloropirid-2-iloximetilo.

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque cualquiera de los radicales R^2 y R^3 es un radical trimetilsililo, trietilsililo, tributilsililo o t-butildimetilsililo.

15 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque cada radical R^2 y R^3 es un radical trialquilsililo como anteriormente se ha definido.

20 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque R^2 es un radical trialquilsililo como antes se ha definido y R^3 es un átomo de hidrógeno.

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sal de fosfonio es un bromuro.

25 9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la base fuerte es t-butoxido de potasio.

10.- Procedimiento para preparar una prostaglandi
na, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria.

5 Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to a representative of Imperial Chemical Industries Limited, is written over the printed name of the company.