



Como divisional de la patente de invención
Nº 356.094 del 12 de Julio 1968

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>B</u>

No. 371.111

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION

RESIDENCIA: RARITAN, NEW JERSEY, Estados Unidos

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE LACTONAS CICLICAS"

Prioridad: Patente n.º del



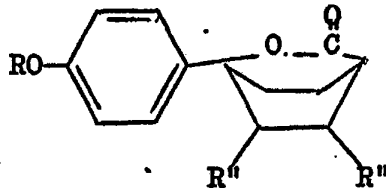
1

La presente invención se refiere a lactonas de ácidos fenil-ciclohexencarboxílicos y con su preparación. Más particularmente, la invención se refiere a lactonas de ácidos fenil-ciclohexencarboxílicos que se sustituyen en el anillo de fenilo y con sus sales de metal alcalino.

5

Los compuestos de la invención tienen las siguientes fórmulas:

10

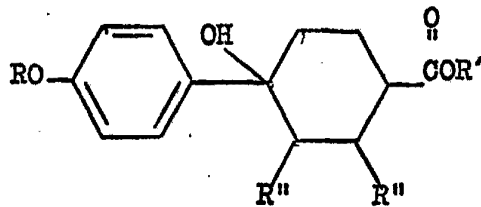


I

15

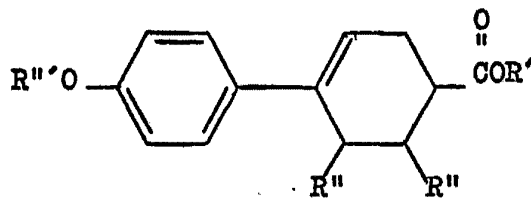
El Compuesto I es útil en la preparación de los compuestos de las siguientes fórmulas:

20



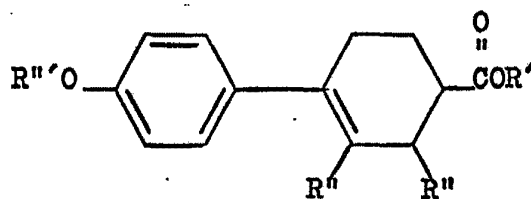
II

25



III

30



IV

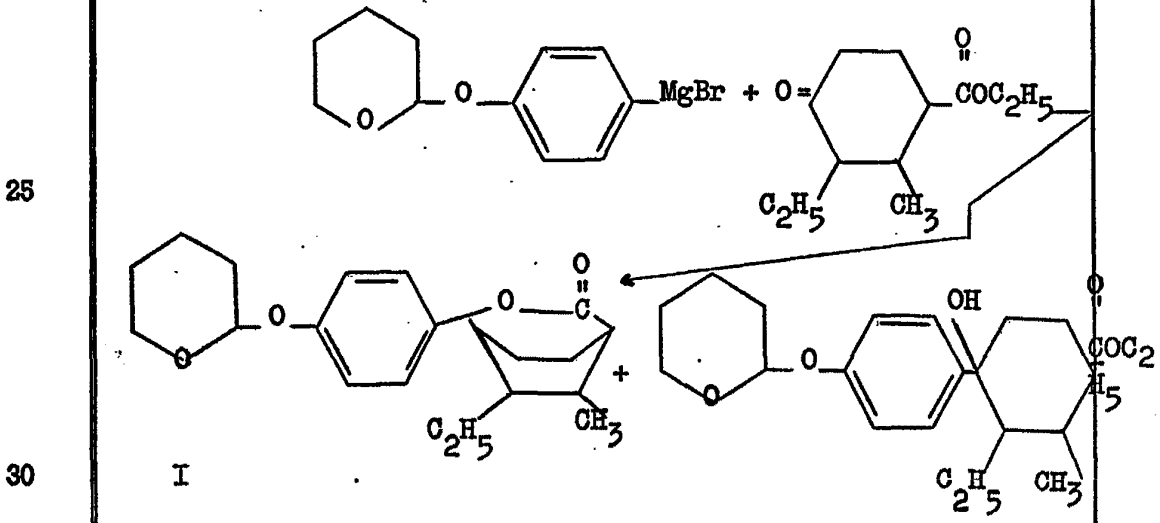


1 donde R es hidrógeno, acilo inferior de 2 a 9 átomos de car-
bono o tetrahidropiraniilo, R' es hidrógeno o alquilo inferior
de 1 a 8 átomos de carbono, R'' es alquilo inferior de 1 a 8
átomos de carbono y R''' es hidrógeno o alcancilo de 2 a 9 áto-
5 mos de carbono, y los dos sustituyentes R'' pueden ser igua-
les o diferentes.

Los compuestos de fórmula 1 son intermedios en la -
preparación de los compuestos de las fórmulas 2, 3 y 4. Los
compuestos de las fórmulas 2, 3 y 4 tienen un alto grado de -
10 actividad para impedir el parto en los animales. En particu-
lar, se ha encontrado que durante la administración oral de
los compuestos de las fórmulas 2, 3 y 4, poseen actividad de
anti-parto a un nivel de dosis bajo.

La Patente de los Estados Unidos nº 2.582.253 da a
15 conocer un método para la preparación de ácidos 2-metil-3-
etil-4(p-anisil)-3- y 4-ciclohexencarboxílicos. La vía sin-
tética seguida por la patente se ha encontrado que es insa-
tisfactoria para la preparación de los compuestos de las fór-
mulas 3 y 4.

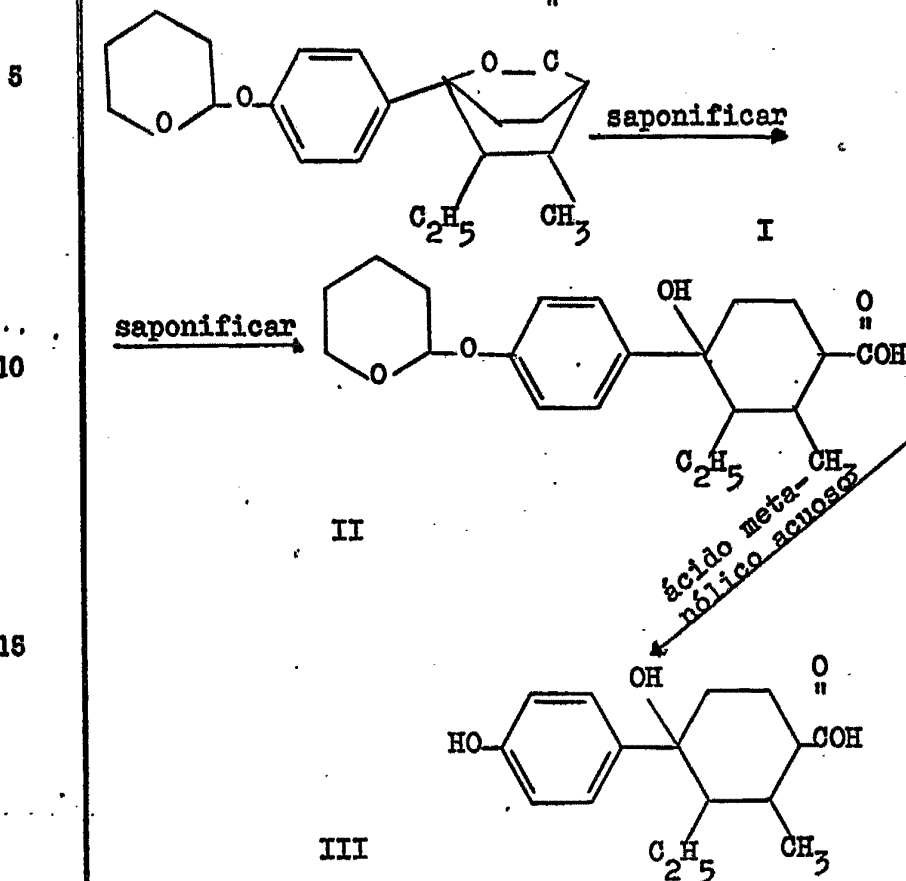
20 Los compuestos novedosos de esta invención se prepa-
ran de conformidad con el siguiente esquema de reacción:



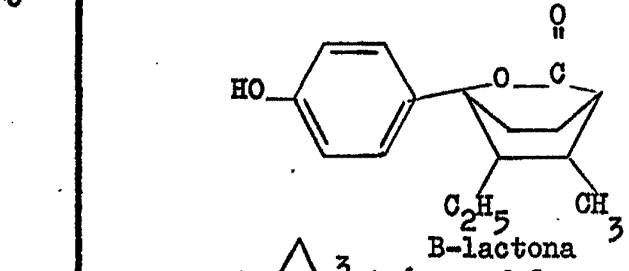
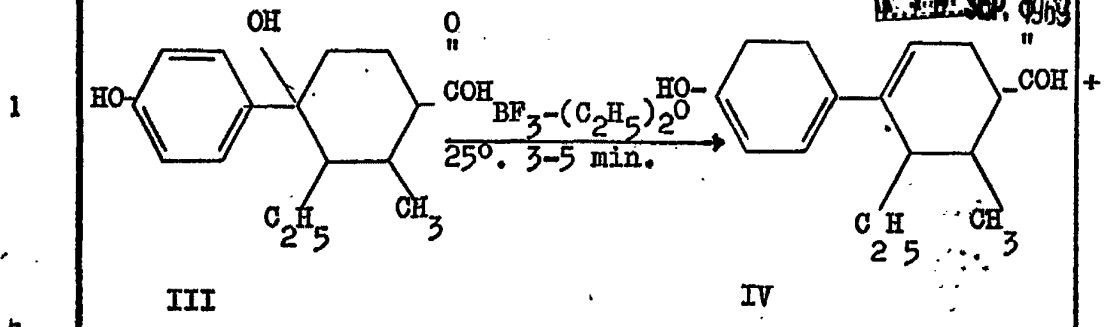


1963

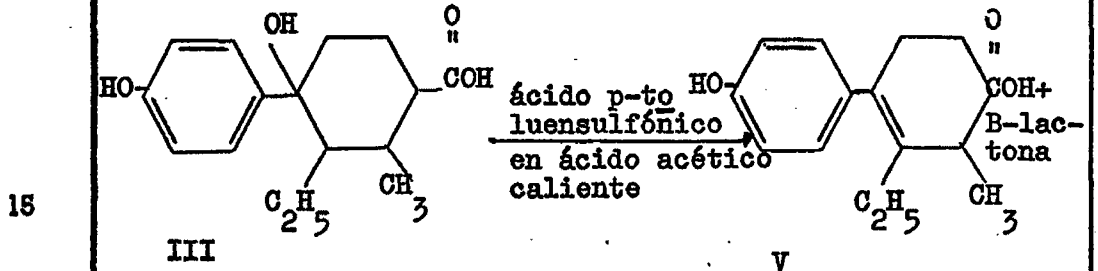
1 La lactona de fórmula I existe en cuatro formas. La forma designada arbitrariamente como C-lactona puede hacerse reaccionar además de la siguiente manera:



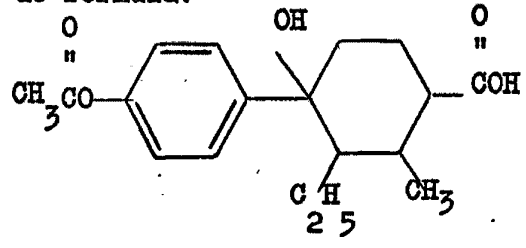
Es de suma importancia que el compuesto de fórmula III se obtenga en forma purificada, puesto que durante la deshidratación de este compuesto, se forman subproductos que son prácticamente inseparables si hay presentes impurezas. La deshidratación del compuesto de fórmula III puede llevarse a cabo de la siguiente manera: (Esta etapa de deshidratación está reivindicada en la solicitud de patente copendiente nº).



10 El Δ^3 -isómero del compuesto de fórmula IV se puede obtener de la siguiente manera:



20 Como se describe en la citada solicitud de patente copendiente nº los compuestos de las fórmulas IV y V también se pueden obtener mediante la deshidratación de los compuestos de fórmula:



25 seguida por hidrólisis en los fenoles libres con bicarbonato de potasio acuoso caliente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben interpretarse como imponiendo ningunas limitaciones en la misma.

30 EJEMPLO 1



1 C-Lactona de ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-tetrahidro-
piraniloxifenil) ciclohexanocarboxílico

5 Se preparó el reactivo de Grignard a partir de 75 g de éter tetrahidropiranílico de p-bromofenol (que se describe en Proceedings of American Chemical Society 70, 4187-4189 (1948), y 16 g de virutas de magnesio en 300 ml de éter más 300 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se agita vigorosamente a una temperatura de -40°C , mientras que se -
10 añade una solución de 58 g de 2-metil-3-etil-4-cetociclohexanocarboxilato de etilo en 90 ml de éter, a lo largo de un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se calienta a - temperatura de 25°C , y se mantiene a esta temperatura durante 18 horas, y finalmente se hierve a reflujo durante 20 minutos. Se efectúa la hidrólisis añadiendo 500 ml de acetato
15 de amonio acuoso saturado a temperatura de -15°C , después de lo cual la fase orgánica se diluye con 400 ml de éter, y toda la mezcla se filtra para eliminar las partículas de magnesio. La fase orgánica se separa y se lava con 100 ml adicionales de una solución de acetato de amonio, con agua y luego
20 con 300 ml de carbonato de potasio acuoso al 10%. Después de secarse con sulfato de magnesio anhidro, la solución de los productos de reacción se concentra al vacío y el aceite residual se calienta a lo largo de un período de 1 hora a - una temperatura de 140°C , bajo una presión de 0,02 mm a fin
25 de eliminar los materiales volátiles tales como cetoéster sin reaccionar, éter tetrahidropiranílico de fenol y otros sub-productos.

30 El residuo vítreo que no es volátil a la temperatura de $140^{\circ}/0,02$ mm y que pesa 61 g. es una mezcla compleja de lactonas e hidroxíésteres.



1 Diez g del producto de reacción no volátil, se desa-
rollan en una columna cromatográfica de alúmina neutra. La
levigación con benceno y mezclas de benceno y éter proporció-
na un total de 3 a 4 g de lactonas mezcladas oleosas, tal y
5 como se caracteriza mediante los espectros infrarrojos que -
no muestran absorción de hidroxilo y con una absorción de -
carbonilo de 5,6 a 5,8 micras. La cristalización se induce
en uno o más de los residuos del levigado y se quitan los -
cristales de siembra. Todos los levigados se combinan y se
10 recristalizan de hexano que contiene una pequeña cantidad de
éter para proporcionar un total de 1,5 g de la C-lactona del
ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4(p-tetrahidropirani-loxi-fe-
nil)-ciclohexanocarboxílico como primas blancos. El interva-
lo de fusión es de 95° a 115°C, con únicamente diferencias -
15 espectrales insignificantes entre las varias cosechas. La -
designación C-lactona se aplica para distinguir este produc-
to de los otros tres isómeros teóricamente posibles que pue-
den resultar de las variaciones en la configuración de los -
grupos metilo y etilo.

20 Análisis: Calculado para $C_{21}H_{28}O_4$: C, 73,22; H, 8,19
Encontrado : C, 73,46; H, 8,14
 λ_{\max} . (KBr): 5,70, 7,84, 7,97, 8,46, 8,98, 9,87, 10,32,
10,76, 11,40, 11,85 micras.

EJEMPLO II

25 Acido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(ptetrahidropirani-loxi-fe-
nil)ciclohexanocarboxílico

Una mezcla de 50 g del producto de reacción no volá-
til que se obtiene en el Ejemplo I, 30 g de hidróxido de so-
dio, 500 ml de metanol y 170 ml de agua, se agita y se hier-
30 ve a reflujo durante 2 horas. Después de la dilución con 400



1969

1 ml de agua, la mezcla de saponificación se evapora a vacío -
hasta un volumen de 400 ml para eliminar el metanol. Se se-
para un aceite viscoso de un material no saponificable.
(7,8 g) del concentrado alcalino mediante extracción con --
5 éter y a la fase acuosa se añaden 250 ml de dicloruro de me-
tileno. Este sistema de dos fases se agita y se mantiene a
una temperatura de 0°C, mientras que se añade ácido clorhí-
drico al 5% frío hasta que la fase acuosa presenta reacción
ácida con respecto al papel de prueba. Las capas se separan
10 y la fase acuosa se extrae adicionalmente con dos pequeñas -
porciones de dicloruro de metileno. Las soluciones combina-
das de dicloruro de metileno se lavan rápidamente dos veces
con cloruro de sodio acuoso al 10%, se secan con sulfato de
magnesio anhidro y se filtran inmediatamente para eliminar -
15 el agente secante. La concentración de la solución de diclo-
ruro de metileno al vacío proporciona un residuo de sólido -
cristalino más aceite viscoso. La trituración con 100 ml de
cloruro de metileno y la filtración proporciona 12 g de hi-
droxi-ácido cristalino. La concentración y el enfriamiento
20 prolongado del agua madre proporciona 9,5 g más de este mate-
rial. El total de 21,5 g consiste en una mezcla de epímeros
en la porción de éter de tetrahidropiraniolo de la molécula.

El ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-tetrahidropi-
raniloxifenil) ciclohexanocarboxílico puede separarse en sus
25 epímeros individuales, mediante cristalización fraccionada -
entre acetona y acetato de etilo. De esta manera se obtiene
un isómero, llamado arbitrariamente I, que funde a una tempe-
ratura de 184°C a 185°C, después de la recristalización de -
acetona y un isómero llamado II que funde a una temperatura
30 de 194°C a 195°C, después de la recristalización de acetato -



1963

1 de etilo.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{30}O_5$: C, 69,58; H, 9,34

(I) Encontrado : C, 68,99; H, 8,52

(II) Encontrado : C, 68,81; H, 8,43

8 λ_{max} . (I:KBr) : 2,82, 5,90, 8,04, 8,30, 8,46, 8,84, 8,99, 9,60, 9,72, 10,35, 10,82, 11,43, 11,98 micras.

λ_{max} . (II:KBr): 2,90, 5,88, 8,10, 8,28, 8,41, 9,00, 9,28, 9,70, 11,03, 11,80, 11,89, 12,00 micras.

10 Cada uno de estos isómeros da el mismo ácido hidroxifenólico cuando se despiranila con ácido diluido metanólico acuoso, de conformidad con el proceso del Ejemplo III.

15 La saponificación, de conformidad con este ejemplo, de la C-lactona cristalina que se describe en el Ejemplo I, proporciona la misma mezcla de epímero de hidroxí-ácido que se describe en lo que antecede como habiéndose obtenido el producto de reacción de Grignard crudo no volátil.

EJEMPLO III

20 Acido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-hidroxifenil)ciclohexano-
carboxílico

25 Una mezcla de 13,8 g de ácido hidroxí-tetrahidropirano (mezcla de epímero cristalino) del Ejemplo II, 350 ml de metanol, 45 ml de agua y 2,0 ml de ácido clorhídrico de concentración 12,5 N, se agita a temperatura de 20 a 25°C, durante 40 minutos. Se añaden 5 ml de piridina y 350 ml de agua a la solución cristalina resultante y se evapora al vacío hasta un volumen de 300 ml para eliminar el metanol y el dihidropirano. Al residuo de agua y aceite viscoso se añaden 35 ml de ácido clorhídrico de concentración 4N y la mezcla se extrae con dos porciones de 200 ml de éter. La solu-

30



1963

1 ción de éter combinada se lava dos veces con agua, se seca -
con sulfato de magnesio anhidro y se evapora al vacío hasta
formar un aceite viscoso. El último se disuelve en 40 ml de
dicloruro de metileno y esta solución se almacena a tempera-
5 tura de 0°C, para proporcionar 7,5 g de ácido 2-metil-3-etil-
-4-hidroxi-4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxílico cristali-
no de punto de fusión de 219° a 222°C. La recrystalización
de acetona más dicloruro de metileno proporciona el ácido hi-
droxifenólico como gránulos blancos densos que funden a tem-
10 peratura de 222° a 224°C.

Tal y como se ha observado en el Ejemplo II, la des-
piranilación semejante de los epímeros individuales I y II -
rinde un hidroxí-ácido idéntico a aquél justamente descrito.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{22}O_4$: C, 69,04; H, 7,97

15 Encontrado : C, 68,46; H, 8,05

λ max. (KBr): 2,78, 3,06, 5,86, 8,07, 8,29, 8,63, 9,11

10,31, 10,98, 11,58, 11,90, 12,00 micras.

EJEMPLO IV

20 Acido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxifenil)-ciclohexa-
nocarboxílico

A una solución de 6,0 g de ácido 2-metil-3-etil-4-hi-
droxi-4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo III),
en 75 ml de piridina se añaden 15 ml de anhídrido acético. -
La mezcla se mantiene a temperatura de 25°C, durante 15 minu-
25 tos y la mezcla de acetilación luego se hidroliza en hielo y
agua. El producto aceitoso se extrae con dos porciones de -
75 ml de éter. La solución de éter combinada se lava con á-
cido clorhídrico al 5% frío para eliminar la piridina y se -
seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta for-
30 mar un residuo cristalino pegajoso que se recrystaliza de -



1 acetona mas hexano para proporcionar 5,6 g de ácido 2-metil-
3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxifenil)ciclohexanocarboxílico co
mo prismas blancos que funden a temperatura de 199° a 201°C.
Análisis: Calculado para $C_{18}H_{24}O_5$: C, 67,48; H, 7,55
5 Encontrado : C, 67,39; H, 7,67
 λ_{\max} . (KBr): 2,79, 5,71, 5,89, 8,17, 8,30, 10,89, 11,70
micras.

EJEMPLO V

Anhídrido del ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxife-
10 nil)ciclohexanocarboxílico

A una suspensión rápidamente agitada de 4,7 g de áci
do 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-hidroxifenil)-ciclohexano-
carboxílico (Ejemplo III), en 40 ml de anhídrido acético se
añaden 2 ml de piridina. Después de 5 minutos a temperatu-
15 ra de 25°C, la solución cristalina resultante se vierte en -
una mezcla de hielo y agua y se mantiene con agitación vigo-
rosa durante 10 minutos para efectuar la hidrólisis del exce-
so de anhídrido acético. El sólido cristalino blanco que se
forma se filtra, se lava bien con agua en un embudo de fil-
20 tro y se seca al vacío para proporcionar 5,2 g de prismas -
blancos que funden a temperatura de 105° a 110°C. La recris-
talización de éter proporciona un material que funde a tempe-
ratura de 112° a 114°C.

El espectro infrarrojo identifica éste como anhídrido
25 de ácido carboxílico del ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-
(p-acetoxifenil)ciclohexanocarboxílico, ácido monoacético -
(disuelto)

Análisis: Calculado para $C_{38}H_{50}O_{11}$: C, 66,86; H, 7,34
Encontrado : C, 66,96; H, 7,40
30 λ_{\max} . (KBr): 2,83, 5,50, 5,77, 8,12, 8,37, 8,57, 9,22,



1969

1 10,00, 10,31, 10,89, 11,79, 12,42 micras.

EJEMPLO VI

2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-tetrahidropirani-
loxi-fenil)ciclohexanocarboxilato de metilo

5 Una mezcla de 4,0 g de C-lactona cristalina del ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-tetrahidropirani-
loxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico (Ejemplo I), 2,0 g de hidróxido de so-
dio, 20 ml de metanol y 20 ml de agua, se agita y se hierve
a reflujo durante 1 hora para efectuar la saponificación de
10 la lactona. La solución metanólica acuosa cristalina se di-
luye con 130 ml de dimetilformamida y se evapora al vacío -
hasta un volumen de 65 ml, eliminando de esta manera todo el
metanol y el agua. A la solución residual de dimetilformami-
da, se añaden 4,7 ml de sulfato de dimetilo y esta mezcla se
15 agita a temperatura de 25°C, durante 10 minutos y de nuevo -
se evapora al vacío para eliminar la mayoría de la dimetil-
formamida restante. El residuo pastoso se agita con éter -
más agua, las capas se separan y la solución de éter se lava
con hidróxido de sodio acuoso al 2% frío. Se seca con sulfa-
to de magnesio anhidro y se evapora para proporcionar 4,7 g
20 de 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-tetrahidropirani-
loxi-fenil)ciclohexanocarboxilato de metilo cristalino de punto de fu-
sión de 120° a 127°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{32}O_5$: C, 70,18; H, 8,57

25 Encontrado : C, 70,37; H, 8,51

$\lambda_{\max.}$ (KBr): 2,83, 5,81, 8,03, 8,29, 8,47, 8,99, 9,60,
10,30, 10,81, 11,42, 11,98 micras.

EJEMPLO VII

2-Metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarbo-
xilato de metilo

30



1963

1 Una mezcla de 4,0 g de 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-
-tetrahidropiraniioxifenil)ciclohexanocarboxilato de metilo
(Ejemplo VI), 20 ml de metanol y 2 ml de agua que contiene -
unas cuantas gotas de ácido clorhídrico de concentración --
5 12,5 N se agita a temperatura de 25°C, durante 20 minutos. A
la solución cristalina resultante, se añaden 120 ml de agua
y 1,0 ml de piridina y esta mezcla se extrae con tres porcio
nes de 60 ml de éter. La solución de éter combinada se lava
con ácido clorhídrico al 2% frío y luego con agua seguido -
10 por bicarbonato de potasio acuoso al 10%. La solución de -
éter se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora pa
ra proporcionar 2,5 g de 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-hidro
xifenil)ciclohexanocarboxilato de metilo como un vidrio amor
fo.

15 **Análisis:** Calculado para $C_{17}H_{24}O_4$: C, 69,83; H, 8,28
Encontrado : C, 69,28; H, 8,38
 $\lambda\lambda_{max}$. (Puro): 2,90, 5,82, 9,25, 8,58, 9,63, 9,82, 12,00
micras.

EJEMPLO VIII

20 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxifenil)-ciclohexanocarbo
xilato de metilo

A. 2,5 g de 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-hidroxifenil)
ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo VII) se acetila du
rante 20 minutos a temperatura de 25°C, en una mezcla de 15
25 ml de piridina más 15 ml de anhídrido acético. La hidróli
sis de la solución de acetilación en hielo y agua proporcio
na un producto aceitoso viscoso, que se hace cristalino al -
mantener la mezcla de hidrólisis a temperatura de 0°C, duran
te 20 horas. Este sólido se filtra con succión y se seca -
30 completamente en aire y se recrystaliza de éter para propor



1963

1 cionar 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxifenil)ciclohexanocarboxilato de metilo, como prismas blancos que funden a temperatura de 118° a 119°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{26}O_5$: C, 68,24; H, 7,84

5 Encontrado : C, 68,31; H, 7,80

max. (KBr): 2,87, 5,71, 5,82, 8,10, 8,30, 8,65, 9,61
9,80, 10,91, 11,80 micras.

10 B. El anhídrido del ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxifenil)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo V), se hierve a reflujo en piridina más metanol durante 30 minutos para rendir una mezcla de productos de la cual se aisla el 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxifenil)ciclohexanocarboxilato de metilo, de punto de fusión de 118° a 119°C.

15 Otros productos son el ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxifenil)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo IV) y el ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo III).

20 Aún cuando la invención se ha descrito y ejemplificado con respecto a la preparación de compuestos en donde la porción ciclohexano y ciclohexeno de la estructura tienen una sustitución de 2-metil-3-etilo y en donde la porción de fenilo de la estructura tiene una sustitución ya sea de p-hidroxilo o de p-acetoxi, será evidente para cualquier persona experta en la técnica que pueden obtenerse fácilmente otras sustituciones.

25 Seleccinando como uno de los materiales de partida para usarse en el Ejemplo I un material apropiado tal como:
2,3-dimetil-3-cetociclohexanocarboxilato de etilo,
2,3-dietil-4-cetociclohexanocarboxilato de etilo,
30 2,3-dipropil-4-cetociclohexanocarboxilato de etilo,



1 2-etil-3-metil-4-cetociclohexanocarboxilato de etilo,
2-metil-3-propil-4-cetociclohexanocarboxilato de etilo,
2-etil-3-propil-4-cetociclohexanocarboxilato de etilo;
etc, las posiciones 2 y 3 de la porción de ciclohexilo de la
5 estructura, pueden sustituirse con un alquilo de 1 a 8 áto-
mos de carbono.

La porción de fenilo de la estructura puede ser para
-sustituída con un éter de 2 a 9 átomos de carbono, esterifi-
cando el ácido carboxílico de (p-hidroxifenil)-ciclohexano
10 sustituido o el carboxilato con un anhídrido de ácido apro-
piado tal como anhídrido propiónico, anhídrido n-butírico e
isobutírico, anhídrido caprílico, etc.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de
fórmulas 2, 3 y 4 son activos en la prevención del parto en
15 los animales. Cuando se determina esta actividad en los com-
puestos, se toma un grupo experimental de ratas a las que se
administra una dieta básica que contiene el compuesto que se
va a probar, durante un período de 7 días. Después las ra-
tas cohabitan a razón de dos machos por cada cinco hembras y
20 se les permite copular libremente durante un período de 15
días, durante cuyo tiempo reciben la dieta básica que contie-
ne el compuesto ensayado. A continuación se separan los -
sexos y se prosigue solamente con la dieta básica. Un grupo
de animales de control es tratado de forma idéntica, con la
25 excepción de que la dieta básica no contiene el compuesto -
que se está probando. Después del período de cohabitación -
se observó el parto en los animales durante un período de 21
días.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
30 ta, deberá recaer sobre las siguientes:

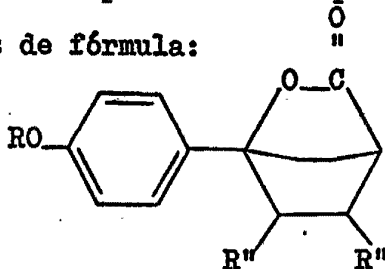


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de lactonas cíclicas de fórmula:

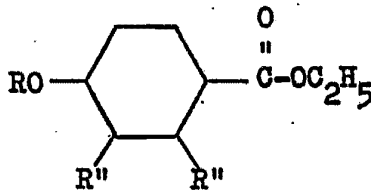
5



10

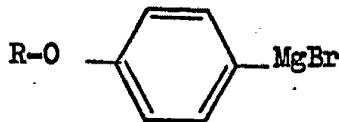
donde R'' es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y R es H, acilo inferior o tetrahidropiraniolo, cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



con un reactivo de Grignard sustituido apropiado de fórmula:

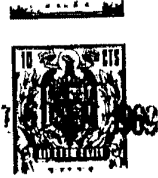
20



2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LACTONAS CICLICAS".

25

30



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria, que consta de diecisiete páginas
mecanografiadas.

Madrid, 1 Septiembre 1969

5 BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30