

44 1003

P.- 61.387

30 OCT. 1975

234990  
Case 5405/ADZ

Int. Cl. C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

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 INTERME-  
DIOS UTILES EN LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS"

23-10-75

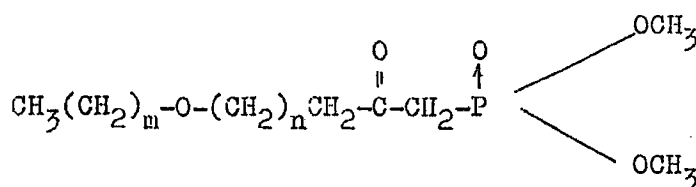
-1-

POOR  
QUALITY

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  
 5 la preparación de las 18-oxa, 19-oxa, 20-oxa y 19-oxa-  
n-homo-prostaglandinas novedosas.

La presente invención comprende la prepara-  
 ción de un compuesto de la fórmula

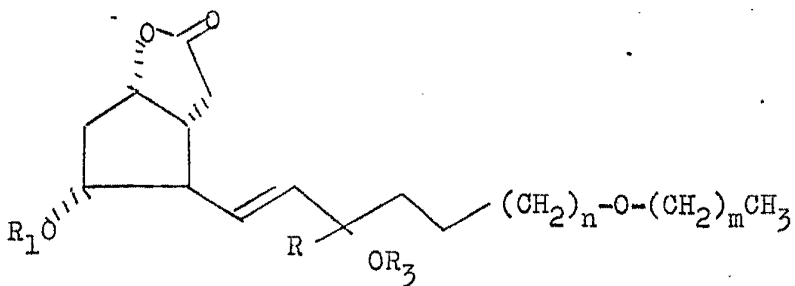
10



15

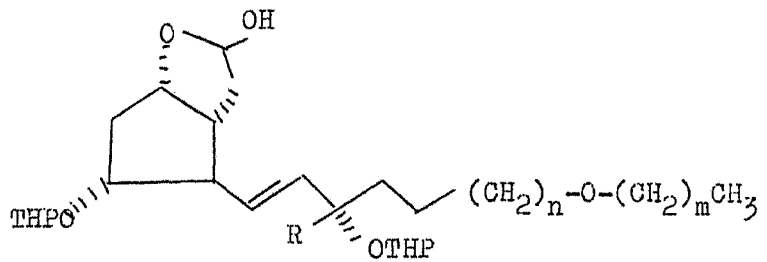
II

20



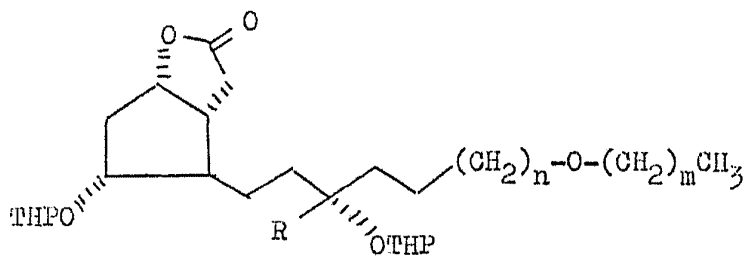
V

25



VI

y

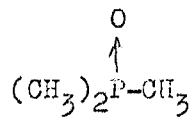


XII

en que: n es un número entero comprendido entre 0 y 2; m es un número entero comprendido entre 0 y 4, con la condición de que la suma de n y m no exceda de 6;

caracterizado por:

la reacción de un compuesto de fórmula:



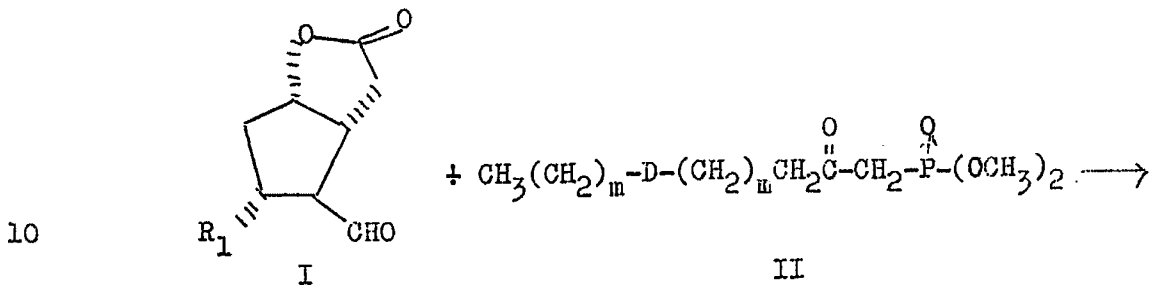
con un compuesto de la fórmula

10

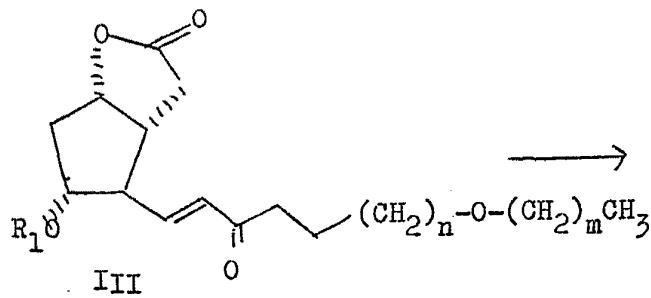
alquilo inferior-O-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>  
 en la cual: n y m representan lo que se indica antes.

5

ESQUEMA DE REACCION A



15



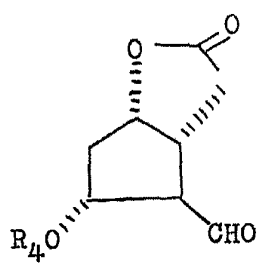
20

El uso de los compuestos de la presente invención se muestra en el Esquema de Reacción A, en que se hace que el aldehído I reaccione con el novedoso reactivo II para producir una cetona III. Los reactivos se emplean en proporciones materialmente equimolares y, de preferencia, la reacción se desarrolla en 30 minutos.

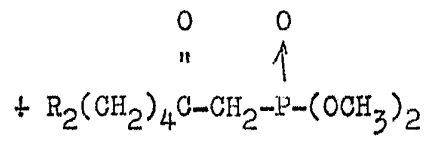
25

Sigue otro ejemplo de su uso:

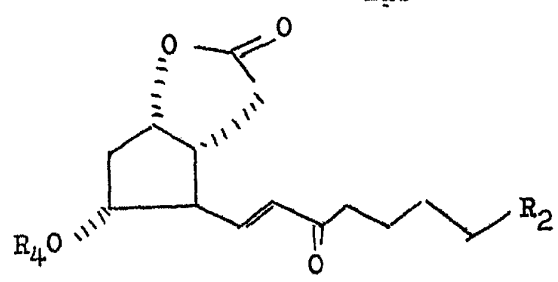
5



I



10



IIb

15

IIIb

20

25

Como lo establece la bibliografía citada, se sabe que las protsglandinas naturales muestran un espectro de actividades fisiológicas. En numerosas pruebas in vivo y también in vitro hemos demostrado que los análogos de oxaprostaglandinas tienen las mismas actividades fisiológicas que las prostaglandinas naturales. Dichas pruebas incluyen, entre otras, un experimento en cuanto al efecto en el músculo liso aislado del íleo del

cobayo y del útero de la rata, una prueba para investigar el efecto sobre un espasmo bronquial provocado por histamina en el cobayo, una prueba en cuanto a los efectos producidos en la presión arterial de los perros, una prueba referente a la inducción de la diarrea en ratones y una prueba en cuanto a la inducción del aborto en ratas preñadas.

Los resultados de dichas diversas pruebas fisiológicas se muestran en la siguiente Tabla I. Debe observarse que estos análogos de oxaprostaglandina no sólo poseen una acción cuantitativamente comparable con la prostaglandina natural, sino que también poseen la ventaja de mostrar una selectividad tisular, particularmente la 19-oxaprostaglandina  $E_2$ . Basándose en la diferencia que se observa en las pruebas practicadas en el útero de la rata y en el íleo del cobayo con la 19-oxaprostaglandina  $E_2$ , es de esperarse una reducción de los desagradables efectos colaterales gastrointestinales que se encuentran cuando se emplea la  $PGE_2$  natural como provocadores del aborto (Lancet, 536, 1971). Esta importante ventaja se verifica plenamente por el hecho de que la 19-oxaprostaglandina  $E_2$ , según se ha descubierto ahora, sólo muestra un 10% de la efectividad de la  $PGE_2$  natural para inducir diarrea en ratones in vivo, en tanto que es igualmente efectiva que la  $PGE_2$  natural para

provocar el aborto en ratas preñadas.

Ejemplo I

5 Una solución de 12,4 g (100 milimoles) de fosfonato de dimetil metilo (Aldrich) en 125 ml de tetra-  
hidrofurano seco se enfría a  $-78^{\circ}$  en una atmósfera de  
nitrógeno. A la solución de fosfonato agitada se incor-  
poran 45 ml de litio n-butílico 2,37 M en solución de  
10 hexano, a gotas durante un período de 30 minutos, a tal  
velocidad que la temperatura de la reacción no sube a  
más de  $-65^{\circ}$ . Después de 5 minutos más de agitar a  $-78^{\circ}$ ,  
6,6 g (50 milimoles) de 4-metoxibutirato de metilo (que  
se prepara por el método de R. Huisgen y J. Reinertshaf-  
ter, Am. 575, 197 (1952)) se incorporan a gotas, a tal  
15 velocidad que la temperatura de la reacción se mantie-  
ne en menos de  $-70^{\circ}$  (10 minutos). Después de 3 horas a  
 $-78^{\circ}$ , se deja que la mezcla de reacción se caliente a  
la temperatura ambiente, se neutraliza con 6 ml de áci-  
do acético y se evapora en un evaporador giratorio has-  
20 ta convertirse en un gel blanco. El material gelatinoso  
se absorbe en 25 ml de agua, la fase acuosa se extrae  
con porciones de 100 ml de cloruro de metileno (3x),  
los extractos orgánicos combinados se secan en  $MgSO_4$  y  
se concentran en un aspirador de agua hasta quedar en  
25 un residuo crudo que se destila, con un punto de ebulli-

ción de 141-145° (1,7-0,6 mm) para dar 7,6 g (68%) de fosfonato de dimetil-2-oxo-6-oxaheptilo.

5 Un análisis cromatográfico en fase de vapor (se empleó una columna de 12,70 cm x 6,350 mm, que tenía 10% de 3E 30 en Chromosorb P, con malla de 80-100 a 105°) indica una pureza de 99,9%. El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub> muestra un doblete centrado en 3,78 delta (J = 11,5 cps, 6H) para (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-P<sup>O</sup>- un triplete centrado en 3,37 delta (2H) para CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, un sencillo a 3,28 delta (3H) para CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>, un doblete centrado en 3,14 delta (J = 23 cps, 2H) para -CH<sub>2</sub>-P<sup>O</sup>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, un triplete centrado en 2,71 delta (2H) para -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- y un múltiplo 1,57-2,10 delta (2H) para -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.

10

15 Ejemplo II

El fosfonato de dimetil 2-oxo-6-oxaheptilo (1,68 g. 7,5 milimoles), en 125 ml de éter anhidro, es tratado con 2,5 ml (5,9 milimoles) de litio *n*-butílico 2,37 M en *n*-hexano, en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente. Después de 5 minutos de agitar, se incorporan 225 ml más de éter anhidro, y luego 1,75 g (5,0 milimoles) del ácido 2- $\alpha$ -*p*-fenilbenzoiloxi-5- $\alpha$ -hidroxi-2beta-formilciclopenten-1- $\alpha$ -il/ácético,  $\gamma$ -lactona, en una porción. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 2,5 ml de ácido glacial

20

25

acético, se diluye con 200 ml de éter, anhidro, se lava con 200 ml de HCl al 10% (2 x), con 200 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 x), y con 100 ml de agua (1 x) y se seca en  $MgSO_4$  y se evapora para dar 1,972 g (88%) de la gama-lactona del ácido 2- $\alpha$ -3alfa-p-fenil-benzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-7-oxa-trans-1-octen-1-il)ciclopent- $\beta$ alfa-il-7-acético, como un aceite.

El espectro a los rayos infrarrojos ( $CHCl_3$ ) del producto mostró bandas de adsorción a  $1770\text{ cm}^{-1}$  (fuerte),  $1717\text{ cm}^{-1}$  (fuerte),  $1675\text{ cm}^{-1}$  (media) y  $1630\text{ cm}^{-1}$  (media) atribuibles a los grupos carbonilo. El espectro a los rayos ultravioleta mostró un  $\lambda_{\text{máx}} = 274\text{ m}\mu$  y  $\epsilon_{\text{máx}} = 21,380$  (solución etanólica). El espectro de la resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ ) mostró un múltiplo a 7,23-8,18 delta (9H) para el grupo p-bifenilo, un doblete de dobletes centrado en 6,71 delta (1H,  $J = 7,16\text{ cps}$ ) y un doblete centrado en 6,27 delta (1H,  $J = 16\text{ cps}$ ) para los protones olefínicos, un triplete a 3,30 delta (2H) para  $-CH_2-\underline{CH_2}-O-CH_3$ , un senillio en 3,21 delta (3H) para  $-CH_2-O-\underline{CH_3}$  y múltiplos en 4,90-5,50 delta (2H), 2,21-3,07 delta (8H) y 1,58-2,06 delta (2H) para el resto de los protones.

### Ejemplo III

Una solución de 12,4 g (100 milimoles) de

fosfonato de dimetil metilo (Aldrich) en 125 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a  $-78^{\circ}$  en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 40 ml de litio n-butílico 2,67 M en solución de hexano, a gotas por un lapso de 30 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca subió a  $-65^{\circ}$ . Después de agitar 5 minutos más a  $-78^{\circ}$ , 8,0 g (50,0 milimoles de 4-etoxibutirado de etilo (que se prepara por el método de R. Huisgen y J. Reinertshafter, Ann, 575, 197 (1952) se incorporan a gotas, a una velocidad que mantiene la temperatura de la reacción inferior a  $-70^{\circ}$  (10 minutos. Después de 3 horas a  $-78^{\circ}$ , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 6 ml de ácido acético y se somete a una evaporación giratoria hasta quedar en un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 25 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 100 ml de cloruro de metileno (3x), los extractos orgánicos combinados se secan en  $MgSO_4$  y se concentran en un aspirador de agua, hasta quedar en un residuo crudo y se destilan, con un punto de ebullición de  $130-132^{\circ}$  (90,1 mm) para dar 7,4 g (62%) del 2-oxo-6-oxaoctilfosfonato de dimetilo.

El espectro de la resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ ) muestra un doblete centrado a 3,78 delta (J = 11,5 cps, 6H) para dar  $(CH_3O)_2\overset{O}{\underset{||}{P}}$ , un triplete cen-

trado a 3,28 delta (2H) para  $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$ , un cuarteto a 3,43 delta (2H) para  $\text{CH}_2\text{-OCH}_2\text{-}$ , un doblete centrado a 3,14 delta (J = 23 cps, 2H)  $\text{-O-CH}_2\text{-P-}$ , un triplete centrado a 2,71 delta (2H) para  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ , y un múltiplo a 1,57-2,20 delta (2H) para  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$  y un triplete centrado a 1,15 delta (3H) para  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$ .

#### Ejemplo IV

El 2-oxo-6-oxaoctilfosfonato de dimetilo, (2,5 g. 10,7 milimoles), en 175 ml de éter anhidro, es tratado con 5,0 ml (8,0 milimoles) de litio *n*-butílico 1,6 M en *n*-hexano, en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente. Después de agitar por 3 minutos, se agregan 350 ml más de éter anhidro, y luego 2,5 g (7,2 milimoles) de la gama-lactona del ácido 3- $\gamma$ -3alfa-*n*-fenil-benzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-fomilciclopentan-lalfa-il7-acético, en una porción. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 5,0 ml de ácido glacial acético, se diluye con 200 ml de éter anhidro, se lava con 200 ml de HCl al 10% (2 x), con 200 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 x) y con 100 ml de agua (1 x), se seca en  $\text{MgSO}_4$  y se evapora para producir 3,591 g (109%) de la gama-lactona del ácido 2- $\gamma$ -3alfa-*p*-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2betañ-(3-oxo-7-oxa-trans-1-none-1-il)ciclopent-lalfa-il7-acético cru-

da, como un aceite.

5 El espectro a los rayos infrarrojos ( $\text{CHCl}_3$ ) del producto muestra bandas de adsorción a  $1760 \text{ cm}^{-1}$  (fuerte),  $1707 \text{ cm}^{-1}$  (fuerte)-  $1665 \text{ cm}^{-1}$  (mediana) y  $1620 \text{ cm}^{-1}$  (mediana), atribuibles a los grupos carbonilo. El espectro de la resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) es compatible.

#### Ejemplo V

10 Una solución de 12,4 g (100 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 125 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría, a  $-78^\circ$  en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 40 ml de litio *n*-butílico 2,67 M en solución  
15 de hexano (Alfa Inorganics, Inc), a gotas, por un lapso de 30 minutos, a tal velocidad que la temperatura de la reacción jamás sube a más de  $-65^\circ$ . Después de agitar por 5 minutos más a  $-78^\circ$ , 7,6 g (50,0 milimoles) de  
20 3-etoxipropionato de etilo se agregan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de la reacción se mantiene inferior a  $-70^\circ$  (10 minutos). Después de 3 horas a  $-78^\circ$ , la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 6 ml de ácido acético y se somete a una evaporación giratoria hasta quedar en un gel  
25 blanco. El material gelatinoso se absorbe en 25 ml de

agua, la fase acuosa se extrae con porciones 100 ml de éter (3x), los extractos orgánicos combinados se secan en  $MgSO_4$  y se concentran en un aspirador de agua hasta formar un residuo crudo y se destilan, con un punto de ebullición de 107-114° (0,1 mm) para dar 5,6 g (50%) del 2-oxo-5-oxaheptilfosfonato de dimetilo (2).

El espectro de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ ) muestra un doblete centrado a 3,79 delta ( $J = 11,5$  cps, 6H) para  $(\overset{Q}{CH_3}O)_2\overset{Q}{P}$ -, un triplete centrado a 3,28 delta (2H), para  $CH_3-O-\overset{Q}{CH_2}-CH_2-$ , un cuarteto a 3,43 delta (2H) para  $\overset{Q}{CH_2}-O-CH_2-$ , un doblete centrado a 3,14 delta ( $J = 23$  cps. 2H)- $O-\overset{Q}{CH_2}\overset{Q}{P}$ -, un triplete centrado a 2,87 delta (2H) para  $-CH_2-\overset{Q}{CH_3}-\overset{Q}{C}$ - y un triplete centrado a 1,19 delta (3H) para  $\overset{Q}{CH_3}-CH_2-O-CH_2$ .

#### Ejemplo VI

El 2-oxo-5-oxaheptilfosfonato de dimetilo, (3,8 g. 17,1 milimoles), en 200 ml de éter anhidro, es tratado con 4,8 ml (12 milimoles) de litio n-butílico 2,5 M, en n-hexano, en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente. Después de agitar por 5 minutos, se agregan 400 ml más de éter anhidro y, en seguida, 4 g (11,4 milimoles) del ácido 2- $\alpha$ -3-alfa-p-fenilbenzoilo-xi-5-alfa-hidroxi-2-beta-formilciclopenten-1-alfa-il/ácético

5 en su forma de gama-lactona, en una porción. Después de  
35 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 5,0 ml  
de ácido glacial acético, se diluye con 200 ml de éter  
anhidro, se lava con 200 ml de HCl al 10% (2 x), con  
200 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio  
(1 x) y con 100 ml de agua (1 x), se seca en  $MgSO_4$  y  
se evapora para producir 4,057 (50%) de la gama-lactona  
cruda del ácido 2/3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-  
2beta-(3-oxo-6-oxa-trans-1-octen-1-il)-ciclopenten-lalfa  
10 -il/acético, como un aceite.

El espectro a los rayos infrarrojos ( $CHCl_3$ )  
del producto muestra bandas de adsorción a  $1770\text{ cm}^{-1}$   
(fuerte),  $1707\text{ cm}^{-1}$  (fuerte),  $1670\text{ cm}^{-1}$  (mediana) y  $1620$   
 $\text{cm}^{-1}$  (mediana), atribuibles a los grupos carbonilo. El  
15 espectro de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ ) es com-  
patible.

#### Ejemplo VII

20 -Una solución de 48,4 g (393 milimoles) de me-  
tilfosfonato de dimetilo (Aldrich) en 300 ml de tetrahi-  
drofurano seco se enfría a  $-78^\circ$  en una atmósfera de ni-  
trógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se agre-  
gan 173 ml de litio n-butílico 2,34 M en una solución  
de hexano (Alfa Inorganics, Inc.), a gotas y por un lap-  
25 so de 50 minutos, a tal velocidad que la temperatura de

reacción no sube a más de  $-65^{\circ}$ . Después de agitar por 5 minutos más a  $-78^{\circ}$ , 27 g (199,0 milimoles) de 5-metoxivalerato de metilo se incorporan a gotas, a una velocidad que mantiene la temperatura de reacción inferior a  $-70^{\circ}$  (11 minutos). Después de 3 horas a  $-78^{\circ}$ , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 22 ml de ácido acético y se somete a una evaporación giratoria hasta formar un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 25 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 300 ml de éter (3 x), los extractos orgánicos combinados se secan en  $\text{NgSO}_4$  y se concentran en un aspirador de agua, hasta formar un residuo crudo y se destilan con un punto de ebullición de  $135-137^{\circ}$  (0,1 mm) para dar 34,8 g (50%) del 2-oxo-7-oxaoctilfosfonato de dimetilo (2).

El espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) es compatible.

#### Ejemplo VIII

Gamma-lactona del ácido 2-/(3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-8-oxa-trans-1-nonen-1-il)-ciclopent-1alfa-il)acético (3):

El 2-oxo-7-oxaoctilfosfonato de dimetilo (2) (7,05 g., 29,6 milimoles) en 50 ml de DM2 anhidro, es tratado con 13,4 ml (29 milimoles) de litio-n-butílico,

2,2 M, en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc), en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente. Después de agitar por 40 minutos, se agregan 102 g (28,2 milimoles) del ácido 2-[3alfa-p-fenil benzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-lalfa-il]acético, en su forma de gama-lactona, y 40 ml de DME anhidro. Después de 35 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 2,5 ml de ácido glacial acético, se evapora para producir 7,0 g (54%) de la gama-lactona del ácido 2-[3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-8-oxa-trans-1-nonen-1-il)ciclopent-lalfa-il]acético (3), como un sólido (punto de fusión: 83,83,5º) después de cristalizar en 2-propanol.

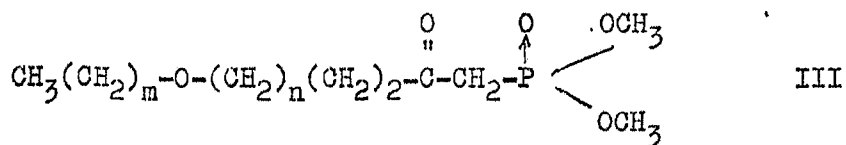
El espectro a los rayos infrarrojos (CHCl<sub>3</sub>) del producto muestra bandas de adsorción a 1775 cm<sup>-1</sup> (fuerte), 1715 cm<sup>-1</sup> (fuerte) 1675 cm<sup>-1</sup> (mediana) y 1630 cm<sup>-1</sup> (mediana) atribuibles a los grupos carbonilo, y a 975 cm<sup>-1</sup> para la doble ligadura trans.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Estados Unidos de América, el 2 de Junio de 1972 con el nº 259.215 y el 30 de Abril de 1973, con el número 355.644, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

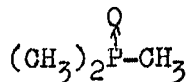
## REIVINDICACIONES

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:

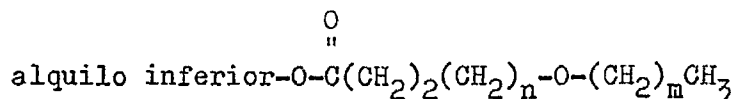
1ª.- Un procedimiento para preparar productos intermedios útiles en la síntesis de prostaglandinas, que presentan la siguiente estructura:



en la cual : 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, caracterizado por: la reacción de un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



en la cual: n y m representan lo que se indica antes.

5 2ª.- Un procedimiento para preparar productos intermedios útiles en la síntesis de prostaglandinas.

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

Esta Memoria consta de dieciocho hojase escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

30 OCT. 1975

P.A. Fernando de Elizaburu  
Por Poder

