



Patente N<sup>o</sup> 356.094

# 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 ACIDOS FENILCICLOHEXENCARBOXILICOS  
O FENILCICLOHEXANOCARBOXILICOS"

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....

RK/



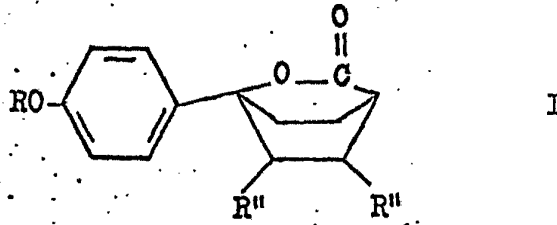
1

La presente invención se relaciona con ácidos  
fenilciclohexencarboxílicos y con su preparación. Más  
particularmente, la invención se relaciona con ácidos fe-  
nil-ciclohexencarboxílicos que se sustituyen en el anillo  
de fenilo y con sus sales de metal alcalino.

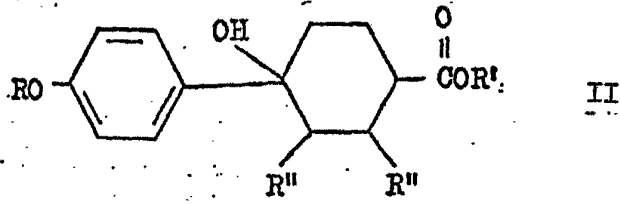
5

Los compuestos de la invención tienen las si-  
guientes fórmulas:

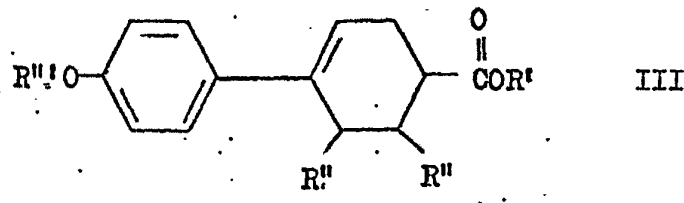
10



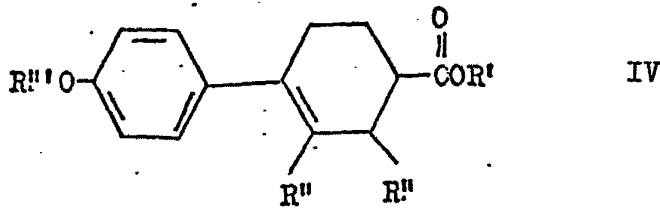
15



20



25



30



1

donde R es hidrógeno, acilo inferior de 2 a 9 átomos de carbono o tetrahidropiraniolo, 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 acilo inferior de 2 a 9 átomos de carbono.

5

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 actividad para impedir el parto en los animales. En particular, 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.

10

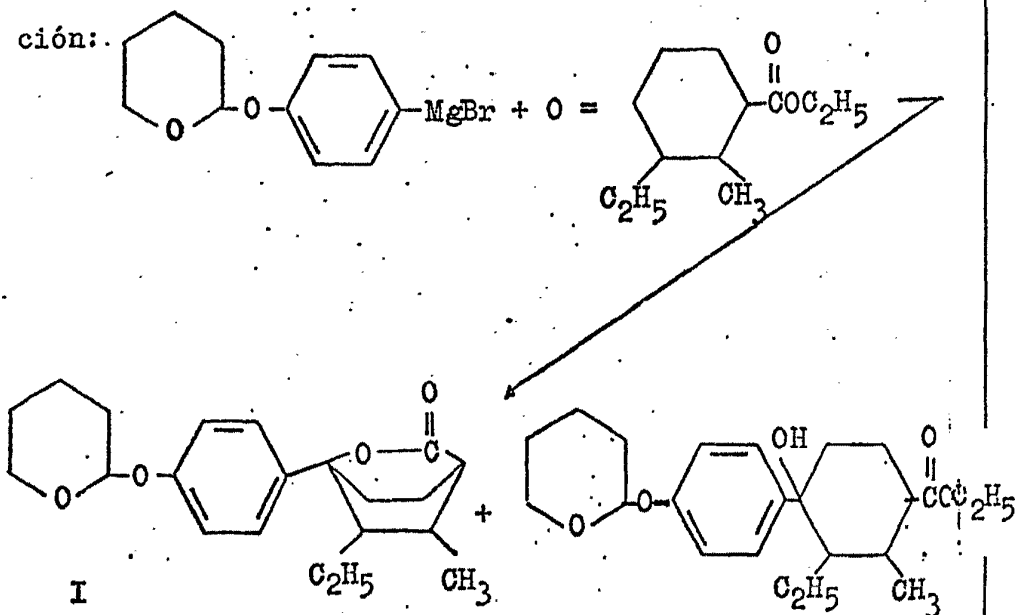
La Patente de los Estados Unidos nº 2.582.253 da a conocer un método para la preparación de ácidos 2-metil-3-etil-4(p-anisil)-3- y 4-ciclohexencarboxílicos. La vía sintética seguida por la patente se ha encontrado que es insatisfactoria para la preparación de los compuestos de las fórmulas 3 y 4.

15

20

Los compuestos novedosos de esta invención se preparan de conformidad con el siguiente esquema de reacción:

25



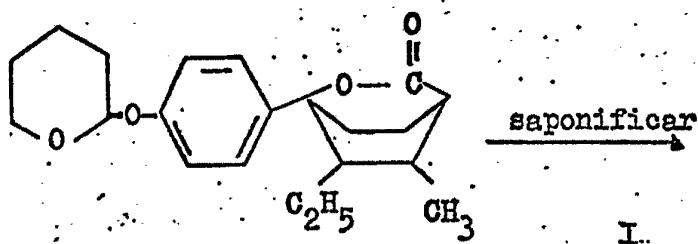
30



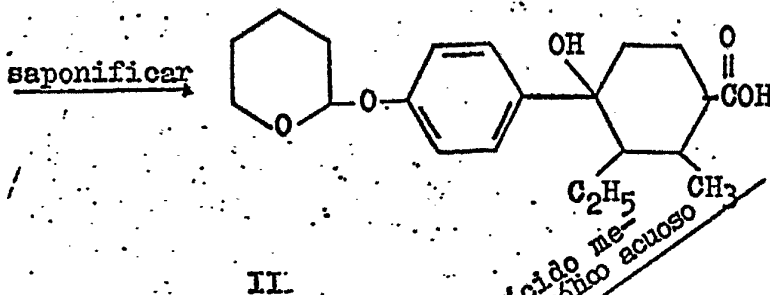
1

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

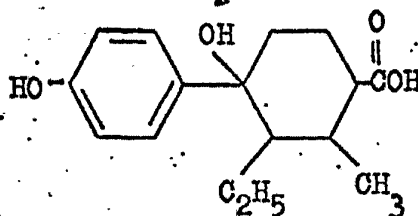
5



10



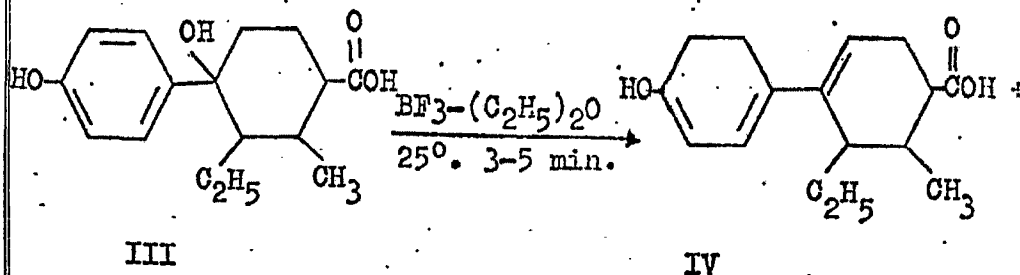
15



20

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 se lleva a cabo de la siguiente manera:

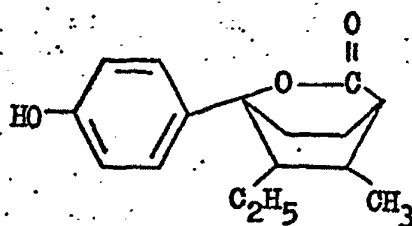
25



30



1

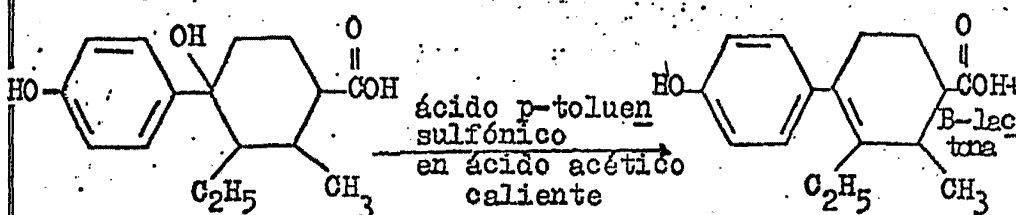


B-lactona

5

El  $\Delta^3$ -isómero del compuesto de fórmula IV se obtiene de la siguiente manera:

10



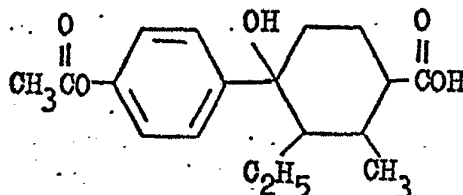
III

V

15

Los compuestos de las fórmulas IV y V también se obtienen mediante la deshidratación de los compuestos de fórmula:

20



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.

EJEMPLO I

Acido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-4-ciclohexanocarboxílico

30

A. A una suspensión vigorosamente agitada de 6,0 g de ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxílico



1 bórico, en 100 ml de éter, se añaden 4,0 ml de éterato de  
trifluoruro de boro. Después de 4 minutos de agitación a  
temperatura de 25°C, el sólido se había disuelto completa-  
mente y en este punto se añadieron 75 g de hielo más agua.  
5 Una agitación vigorosa destruye el catalizador y las capas  
se separan. La solución de éter se lava dos veces más con  
pequeñas porciones de agua y se seca con sulfato de magne-  
sio anhidro y se evapora al vacío hasta formar un residuo  
10 vítreo. El residuo se disuelve en 45 ml. de dicloruro de  
metileno caliente y se añaden unas cuantas gotas de agua.  
La mezcla se agita durante varias horas a temperatura de  
25°C, para proporcionar 3,4 g. de gránulos anhidros finos  
de ácido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-4-ciclohexano-  
15 carboxílico que funden a temperatura de 193° a 195°C. Una  
segunda recristalización proporciona un material de un pun-  
to de fusión de 197° a 199°C.

El espectro infrarrojo, en una oblea de bromuro  
de potasio, es inusitado para esta estructura. Evidente-  
mente este material existe como un dímero de malla crista-  
20 lina, tal y como se cristaliza el cloruro de metileno en  
presencia de agua. Puede sublimarse al vacío sin cambio  
químico, pero el material que se ha sublimado se observa  
que es un vidrio amorfo que, al calentarse, se transforma  
en una forma cristalina que funde a temperatura de 197° a  
25 199°C, y que exhibe las propiedades de espectro infrarrojo  
que se proporcionan a continuación. La resonancia magnéti-  
ca de protón muestra un hidrógeno de vinilo.

La recristalización de nitrometano proporciona  
una forma alotrópica diferente con un espectro infrarrojo  
30 algo alterado. Sin embargo, éste se convierte (al calentar



1 se), en la forma descrita.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{20}O_3$ : C, 73,82; H, 7,74

Encontrado : C, 73,87; H, 7,87

5  $\lambda_{\max.}$  (KBr): De  $CH_2Cl_2 + H_2O$  : 3,00, 5,88, 8,11, 8,75,  
11,79, 12,08, 14,20,  
14,90 micras

De  $CH_2NO_2$  : 2,95, 5,88, 8,10, 8,50,  
11,60-11,70, 13,80  
micras.

10 La acetilación de este  $\Delta^4$ -ácido con anhídrido acético en presencia de una gran cantidad de pirridina, proporciona un alto rendimiento de ácido 2-metil-3-etil-4-(p-acetoxifenil)-4-ciclohexencarboxílico, idéntico a aquel obtenido en el Ejemplo V.

15 B. Una mezcla de 0,4 g de ácido 2-metil-3-etil-4-(p-acetoxifenil)-4-ciclohexencarboxílico (Ejemplo V), 1,2 g de bicarbonato de potasio y 25 ml de agua se agita y se hierve a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriarse, la solución de bicarbonato se acidifica con ácido clorhídrico  
20 diluido y se extrae con dos porciones de 20 ml de éter. La solución de éter combinada se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora al vacío hasta formar un residuo vítreo que se recristaliza dos veces de dicloruro de metileno en presencia de agua tal y como se describe en A, para  
25 proporcionar 0,25 g de gránulos blancos finos que funden a temperatura de 194° a 197°C, y que son idénticos en espectro al  $\Delta^4$ -ácido que se describe en A.

30 C. Una mezcla de 3,0 g de anhídrido de ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-4-(p-acetoxifenil)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo V), 0,6 g de monohidrato de ácido p-toluensulfóni-



1 co, 7,0 ml de anhídrido acético y 100 ml de ácido acético  
se hierve a reflujo durante 10 minutos y luego la solución  
resultante se evapora al vacío. El residuo aceitoso se di-  
suelve en 100 ml de éter y se lava con agua para eliminar  
5 el ácido sulfónico. La solución de éter se evapora hasta  
formar un aceite viscoso. El último, que es esencialmente  
un anhídrido deshidratado, se hidroliza agitándose e hir-  
viéndose a reflujo con una solución de 6,0 g de bicarbonato  
de potasio en 100 ml de agua y 4 ml de tetrahidrofurano du-  
10 rante un periodo de 8 horas. La mezcla de hidrólisis se fil-  
tra para clarificarla y luego se acidifica con ácido clor-  
hídrico diluido y se extrae dos veces con éter. La crista-  
lización del residuo de éter vítreo de la manera que se des-  
cribe en A, proporciona 1,2 g de ácido 2-metil-3-etil-4-  
15 (p-hidroxifenil)-4-ciclohexencarboxílico, idéntico al ma-  
terial que se describe en A y B.

D. Una solución de 0,1 g de C-Lactona de ácido 2-metil-  
3-etil-4-hidroxi-4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxílico  
y 0,2 g de hidróxido de sodio en 2 ml de agua y 2 ml de me-  
20 tanol, se hierve a reflujo durante 75 minutos. Se añaden  
10 ml de agua a la solución alcalina y luego se evapora  
hasta un volumen de 8 ml para eliminar el metanol y luego  
se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico diluido.  
El aceite precipitado de esta manera se extrae con éter.  
25 El secado y la evaporación de la solución de éter propor-  
ciona residuo vítreo que se disuelve en 5 ml de nitrometa-  
no y se re-evapora para eliminar todos los vestigios de  
éter. El aceite ahora se re-disuelve en 5 ml de nitrometano  
y se almacena a temperatura de 0°C, para proporcionar 0,03  
30 g de microprismas blancos de ácido 2-metil-3-etil-4-(p-



1 hidroxifenil)-4-ciclohexencarboxílico que tiene un espectro  
infrarrojo (KBr) idéntico al material que se describe en A,  
y tal como se cristaliza de nitrometano.

EJEMPLO II

5 Sal de sodio del ácido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-  
4-ciclohexencarboxílico

A una solución de 0,5 g de ácido 2-metil-3-etil-  
4-(p-hidroxifenil)-4-ciclohexencarboxílico (Ejemplo I), en  
12 ml de metanol, se añaden 0,2 g de bicarbonato de sodio  
10 y 20 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura de 45°C,  
durante 10 minutos y se concentra al vacío hasta constituir  
un residuo sólido. El último se mezcla completamente con  
15 ml de metanol y la mezcla se filtra para eliminar una  
pequeña cantidad de bicarbonato de sodio. El filtrado cris-  
talino se evapora hasta sequedad y el residuo sólido se  
pulveriza y se seca sobre anhídrido fosfórico para propor-  
cionar la sal de sodio del ácido 2-metil-3-etil-4-(p-hidro  
xifenil)-4-ciclohexencarboxílico como un polvo no higroscó  
pico esponjoso blanco que se disuelve fácilmente en agua.

20  $\lambda_{\text{max}}$ . (KBr): 2,92, 6,45, 6,60, 7,07, 7,95, 8,08, 8,50,  
9,08, 12,02 micras.

EJEMPLO III

Acido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-3-ciclohexencarbo-  
xílico

25 A. Una mezcla de 2,0 g de ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-  
4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxílico, 0,6 g de mono-  
hidrato de ácido p-toluensulfónico y 100 ml de ácido acético  
se hierve a reflujo durante 40 minutos y la solución  
se evapora al vacío hasta formar un residuo vítreo. El úl-  
30 timo se disuelve en 70 ml de hidróxido de sodio acuoso al



1 4 % y esta solución se neutraliza haciendo burbujear a través  
de la misma, una corriente vigorosa de dióxido de carbono,  
hasta reacción neutra frente al papel de prueba. La extrac-  
ción de esta solución acuosa neutra con dos pequeñas por-  
5 ciones de dicloruro de metileno, elimina 0,3 g del material  
lactónico que se purifica.

La solución acuosa se acidifica con ácido clor-  
hídrico diluido y se extrae con 3 porciones de 20 ml de di-  
cloruro de metileno. Los extractos combinados se secan con  
10 sulfato de magnesio anhidro y se evaporan al vacío hasta  
formar un vidrio amorfo. El último se redissuelve en 15 ml  
de dicloruro de metileno y se almacena a una temperatura  
de 0°C, para proporcionar 0,8 g de ácido 2-metil-3-etil-4-  
(p-hidroxifenil)-3-ciclohexencarboxílico como microprismas  
15 blancos. Este material aparentemente existe en varias for-  
mas polimórficas dependiendo de la velocidad y forma de la  
cristalización. Una cristalización muy lenta a partir de  
dicloruro de metileno en presencia de unas cuantas gotas  
de agua proporciona prismas anhidros finos que funden a  
20 una temperatura de 147° a 148°C. La resonancia magnética  
de protón no muestra hidrógeno de vinilo.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{20}O_3$ : C, 73,82; H, 7,74

Encontrado C, 73,70; H, 7,96

25  $\lambda_{\max}$ . (KBr): 2,92, 5,88, 8,08, 8,51, 8,71, 9,04, 11,41,  
12,08 micras.

30 B. Una mezcla de 0,8 g de ácido 2-metil-3-etil-4-(p-ace-  
toxifenil)-3-ciclohexencarboxílico (Ejemplo IV), 3,0 g de  
bicarbonato de potasio y 60 ml de agua se agita y se hier-  
ve a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriarse, la  
solución de bicarbonato se acidifica con ácido clorhídrico



1 diluido y se extrae con dos porciones de 40 ml de éter. La  
solución éterea combinada se seca con sulfato de magnesio  
anhidro y se evapora al vacío hasta formar un residuo ví-  
5 treo que se recristaliza de cloruro de metileno en presen-  
cia de agua tal y como se describe en A, para proporcionar  
0,6 g de microprismas blancos que funden a una temperatura  
de 145<sup>o</sup> a 147<sup>o</sup>C, y que son idénticos en espectro al  $\Delta^3$ -áci-  
do tal y como se aisló en A.

EJEMPLO IV

10 Sal de sodio del ácido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-  
3-ciclohexencarboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo II, 0,35  
g de ácido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-3-ciclohexen-  
carboxílico (Ejemplo III) se neutraliza en metanol acuoso  
con 0,15 g de bicarbonato de sodio. El tratamiento idéntico  
proporciona la sal de sodio del ácido carboxílico, como un  
polvo no hidroscópico esponjado blanco que se disuelve fá-  
cilmente en agua.

20  $\lambda_{\text{max}}$ . (KBr): 2,92, 6,45, 6,60, 7,07, 7,95, 8,08, 8,52,  
8,75, 9,09, 11,32, 12,04 micras.

EJEMPLO V

Acido 2-metil-3-etil-4-(p-acetoxifenil)-4-ciclohexencarbo-  
xílico

25 Una mezcla de 3,9 g de ácido 2-metil-3-etil-4-hi-  
droxi-4-(p-acetoxifenil)ciclohexanocarboxílico y 200 ml  
de ácido acético se llevan rápidamente hasta ebullición y  
se añade en una porción 1,0 g de monohidrato de ácido p-  
toluensulfónico. Después de un período de 5 minutos de  
ebullición a reflujo, la solución de ácido acético se tra-  
30 ta con 2,0 g de acetato de sodio para neutralizar el áci-



1 do toluensulfónico. La mezcla se evapora al vacío para eli-  
minar el ácido acético y el residuo pastoso se agita con  
200 ml de éter y 50 ml de agua. La capa de éter se seca con  
5 sulfato de magnesio anhidro y se concentra al vacío hasta  
formar un residuo cristalino pegajoso. El último se recrís-  
taliza dos veces de éter más hexano para proporcionar 2,1 g  
de ácido 2-metil-3-etil-4-(p-acetoxifenil)-4-ciclohexencar-  
boxílico, en prismas blancos que funden a una temperatura  
de 154-155°C. La resonancia magnética de protón muestra un  
10 protón de vinilo en este compuesto.

Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{22}O_4$ : C, 71,59; H, 7,33

Encontrado : C, 71,25; H, 7,58

$\lambda_{\max}$ . (KBr): 5,69, 5,91, 8,19, 8,30, 9,75, 10,90, 11,73,  
11,90 micras.

15

EJEMPLO VI

Acido 2-metil-3-etil-4-(p-acetoxifenil)-3-diclohexencarbo-  
xílico

20

25

30

A. Una mezcla de 1,0 g de ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-  
4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxílico, 0,3 g de ácido  
p-toluensulfónico y 50 ml de ácido acético se hierve a re-  
flujo durante 30 minutos y se evapora al vacío para eli-  
minar el ácido acético. El residuo vítreo se disuelve en  
20 ml de piridina y se añaden 3 ml de anhídrido acético.  
Después de que se ha mantenido a una temperatura de 25°C,  
durante 20 minutos, la mezcla de acetilación se hidroliza  
en agua de hielo y el producto aceitoso se extrae con dos  
porciones de 50 ml de éter. La solución de éter combinada  
se enfría hasta una temperatura de 0°C, y se extrae rápi-  
damente con dos porciones de 40 ml frías de carbonato de  
potasio acuoso al 7 % para separar el ácido carboxílico de



1 la lactona de sub-producto que también se forma durante la  
deshidratación. Los extractos del carbonato de potasio in-  
mediatamente se acidifican con ácido clorhídrico diluido  
frío y luego se extraen con dos porciones de 35 ml de éter.  
5 La solución de éter combinada se lava dos veces con agua,  
se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora al va-  
cío hasta un residuo cristalino que se recristaliza dos ve-  
ces de éter más hexano para proporcionar 0,65 g de ácido  
2-metil-3-etil-4-(p-acetoxifenil)-3-ciclohexencarboxílico,  
10 como prismas blancos que funden a una temperatura de 145<sup>o</sup>  
a 147<sup>o</sup>C. La resonancia magnética de protón no muestra hi-  
drógeno de vinilo.

Análisis: Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: C, 71,50; H, 7,33

Encontrado : C, 71,66; H, 7,29

15  $\lambda\lambda_{\text{max}}$ . (KBr): 5,69, 5,88, 8,22, 8,37, 9,74, 9,85, 10,92,  
11,41, 11,77 micras.

B. El Ejemplo I-C describe la deshidratación de 3,0 g del  
anhídrido de ácido 2-metil-3-etil-4-hidroxi-(p-acetoxifenil)-  
ciclohexanocarboxílico y el aislamiento sub-secuente del  
20 ácido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-4-ciclohexencarbo-  
xílico.

El agua madre del dicloruro de metilo de la re-  
cristalización del último se evapora hasta formar un resi-  
duo vítreo que luego se hierve a reflujo durante 30 minutos  
25 en 50 ml de ácido acético que contienen 0,3 g de monohidra-  
to de ácido p-toluensulfónico. La solución de ácido acéti-  
co se evapora al vacío hasta formar un aceite viscoso que  
se disuelve en 20 ml de piridina que contienen 3 ml de an-  
hídrido acético. Después de que se ha mantenido a una tem-  
30 peratura de 25<sup>o</sup>C, durante 20 minutos, la mezcla de acetila-



1 ción se hidroliza en hielo y agua y el producto aceitoso se  
extrae con éter. El lavado de la solución de éter con ácido  
clorhídrico diluido separa la piridina y los productos de  
reacción ácidos se extraen lavándose dos veces con solucio-  
5 nes frías al 7 % de carbonato de potasio. Los lavados com-  
binados con carbonato se acidifican inmediatamente con áci-  
do clorhídrico y el ácido carboxílico aceitoso se extrae  
con éter. El residuo de la evaporación de esta solución  
de éter se recristaliza de eter-hexano para proporcionar  
10 0,65 g de ácido 2-metil-3-etil-4-(p-acetoxifenil)-3-ciclo-  
hexencarboxílico, como prismas color crema que funden a  
una temperatura de 140° a 145°C, cuyo espectro infrarrojo  
es idéntico a aquel del material que se describe en A.

EJEMPLO VII

15 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-4-ciclohexencarboxilato  
de metilo

A una solución de 3,0 g de 2-metil-3-etil-4-hi-  
droxi-4-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxilato de metilo  
en 75 ml de éter se añaden 3 ml de eterato de trifluoruro  
de boro. La mezcla de reacción se mantiene a una tempera-  
20 tura de 23°C, durante 5 minutos, y luego se agita con 20  
ml de hielo y de agua. La capa de éter se lava con bicar-  
bonato de sodio acuoso y se seca con sulfato de magnesio an-  
hidro y se evapora al vacío. La trituration del residuo  
25 cristalino pegajoso en 20 ml de nitrometano, seguido por en-  
friamiento a una temperatura de 0°C y filtración, proporció-  
na 1,9 g de prismas blancos. La recristalización de 15 ml  
de nitrometano proporciona 1,5 g de 2-metil-3-etil-4-(p-  
hidroxifenil)-4-ciclohexencarboxilato de metilo como pris-  
30 mas blancos que funden a una temperatura de 141° a 142°C. La



1 resonancia magnética de protón muestra la presencia de un átomo de hidrógeno de vinilo.

Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{22}O_3$  : C, 74,42 ; H, 8,08

Encontrado : C, 73,80 ; H, 7,92

5  $\lambda_{\text{max}}$ . (KBr): 2,89, 5,82, 7,81, 8,19, 8,59, 11,70, 11,82,  
12,17, 13,03, 13,45, 13,84 micras.

EJEMPLO VIII

2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-3-ciclohexencarboxilato  
de metilo

10 Una mezcla de 3,5 g de 2-metil-3-etil-4-hidroxi-(p-hidroxifenil)ciclohexanocarboxilato de metilo, y 0,9 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 150 ml de ácido acético se hierve a reflujo durante 25 minutos y luego la solución resultante se concentra al vacío hasta formar un aceite pardo viscoso. El último se disuelve en 150 ml de éter y la solución se lava dos veces con bicarbonato de potasio acuoso y luego se seca con sulfato de magnesio y se avapora hasta forma un aceite amarillo. La destilación de éste proporciona 3,0 g de aceite viscoso que hierve a una temperatura de 140° a 150°C, a 0,002 mm. Este se disuelve en 12 ml de nitrometano y se almacena a temperatura de 0°C, para ocasionar la cristalización de 1,6 g de racimos densos de prismas, que durante la recristalización adicional de nitrometano proporciona 1,5 g de 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-3-ciclohexencarboxilato de metilo, como prismas blancos grandes que funden a una temperatura de 113° a 114°C.

25  
30 La resonancia magnética de protón no es un diagnóstico para la ausencia de un protón de vinilo en este éster fenólico, debido a que el protón de fenol se absorbe en la



1 región de vinilo, Sin embargo, la acetilación con anhídri-  
do acético y piridina proporciona un éster de metilo de ace-  
toxicfenilo aceitoso que no demuestra protón de vinilo, re-  
forzando de esta manera la asignación de no-saturación a  
5 las posiciones 3-4 de la porción alicíclica de la molécula.  
Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{22}O_3$ : C, 74,42 ; H, 8,08  
Encontrado : C, 74,20 ; H, 8,16  
 $\lambda_{max}$ . (KBr): 2,98, 5,88, 7,89, 8,07, 8,12, 8,53, 9,87,  
11,83, 12,11 micras.

10 Aún cuando la invención se ha descrito y ejem-  
plificado con respecto a la preparación de compuestos en  
donde la porción ciclohexano y ciclohexeno de la estructu-  
ra tienen una sustitución de 2-metil-3-etilo y en donde la  
porción de fenilo de la estructura tiene una sustitución  
15 ya sea de p-hidroxi o de p-acetoxi, será evidente para cual-  
quier persona experta en la técnica que pueden obtenerse  
fácilmente otras sustituciones.

Como se ha indicado anteriormente, los compues-  
tos de fórmulas 2, 3 y 4 son activos en la prevención del  
20 parto en los animales. Cuando se determina esta actividad  
en los compuestos, 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 periodo de 7 días.  
Después las ratas cohabitan a razón de dos machos por cada  
25 cinco hembras y se les permite copular libremente durante  
un periodo de 15 días, durante cuyo tiempo reciben la dieta  
básica que contiene 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 for-  
30 ma idéntica, con la excepción de que la dieta básica no



No. 356.094

1 contiene el compuesto que se está probando. Después del periodo de cohabitación se observó el parto en los animales durante un periodo de 21 días.

5 La dosis diaria mínima de los diversos compuestos probados, requerida para impedir el parto en los animales de prueba se encuentra en la siguiente tabla.

	<u>Compuesto</u>	Actividad anti-parto (oral) (dosis/Kg/rata)
10	Acido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-4-ciclohexencarboxílico (Ejemplo I, pág. 5-6-7-8-9)	0,005 mg (5 µg)
	Acido 2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-3-ciclohexencarboxílico (Ejemplo III, pág. 9-10-11)	0,001 mg (1 µg)
15	Acido 2-metil-3-etil-4-(p-acetoxifenil)-4-ciclohexencarboxílico (Ejemplo V, pág. 11-12)	0,005 mg (5 µg)
20	2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-4-ciclohexencarboxilato de metilo (Ejemplo VII, pág. 14-15)	0,010 mg (10 µg)
	2-metil-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-3-ciclohexencarboxilato de metilo (Ejemplo VIII, pág. 15-16)	0,001 mg (1 µg)

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

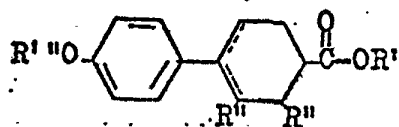
- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos fenilciclohexanocarboxílicos o fenilciclohexencarboxílicos de fórmula:

30



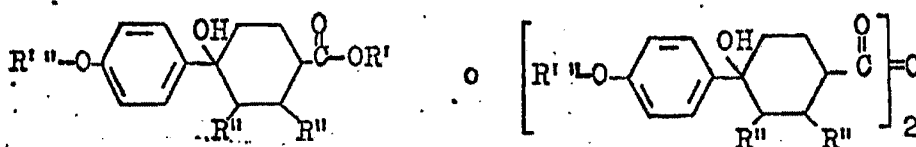
1



5

donde R' es H o alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, R'' es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R''' es H o acilo de 2 a 9 átomos de carbono o sales de metales alcalinos de los mismos y las líneas de puntos representan un doble enlace en las posiciones 3-4 o 4-5, cuyo procedimiento está caracterizado por deshidratar un compuesto de fórmula:

10

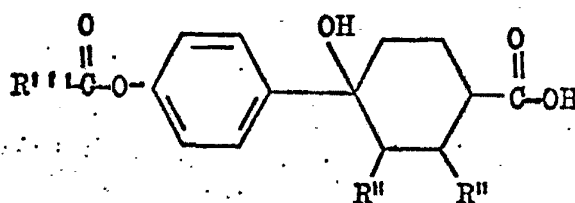


15

en presencia de un ácido de Lewis como catalizador.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por preparar los compuestos IV o V por deshidratación de un compuesto de fórmula:

20



25

donde R''' es alquilo inferior, seguido de hidrólisis a los fenoles libres.

30

3. 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 ACIDOS FENIL CICLOHEXENCARBOXILICOS O FENILCICLOHEXANOCARBOXILICOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en



1

la presente Memoria descriptiva, que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 12 Julio 1968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30