



382993

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. G.
CLASE 607 AGI
SUBCLASE e K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

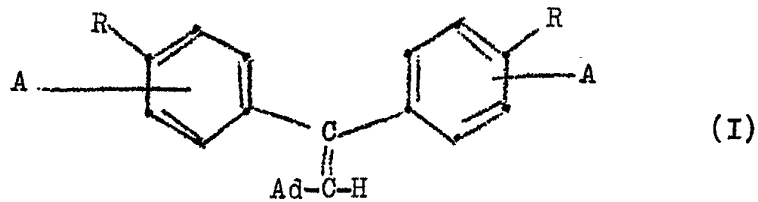
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 1,1-DIARIL-2-ADAMANTIL-ETILENO", a favor de la firma suiza SCHERICO LIMITED, residente en Winkelriedstr. 56, Lucerna 6000, SUIZA.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 1,1-diaril-2-adamantil-etileno.

5. Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención están representados por la siguiente fórmula general:



382993



en donde Ad representa un grupo adamantilo, cada A representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo y cada R representa independientemente un grupo hidroxilo esterificado o eterificado libre.

5. Cuando R en la fórmula I es un grupo hidroxilo esterificado, este grupo puede derivar de ácidos normalmente aceptables fisiológicamente, de los cuales, los ácidos acético, propiónico, butírico o isobutírico proveen ejemplos de ácidos carboxílicos monobásicos, y los ácidos succínico, maleico, tartárico, cítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico
10. proveen ejemplos de ácidos inorgánicos y orgánicos polibásicos. En aquellos casos donde el grupo hidroxilo esterificado derivado de un ácido polibásico, cualquier grupo de ácido libre ^{puede} restante/convertirse en la sal de, por ejemplo, los metales
15. álcali, metales alcalino térreos, amonio o aminas. Cuando el grupo hidroxilo esterificado es un grupo aciloxilo, este grupo es preferiblemente un grupo alcanoiloxilo inferior que puede contener 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alcanoiloxilo inferior son los grupos formiloxilo
20. acetoxilo, propioniloxilo, isoburiloxilo, valeriloxilo y caproiloxilo.

Preferiblemente, R es un grupo acetoxilo, y ambos sustituyentes R son grupos acetoxilo.

25. Cuando R es un grupo hidroxilo eterificado, tal grupo es preferiblemente un grupo alcoxilo en donde el radical alquilo puede ser un radical de cadena recta o ramificada. Típicamente, el radical alquilo puede ser un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-amilo, isomilo o n-hexilo. Preferiblemente, R es un gru-



382993

po metoxilo y ambos grupos R son grupos metoxilo. El grupo hidroxilo esterificado también puede ser un grupo alcoxilo sustituido, ejemplos específicos del cual son los grupos acetal tales como los grupos alfa-etoxietoxilo y tetrahidro piraniloxilo.

5.

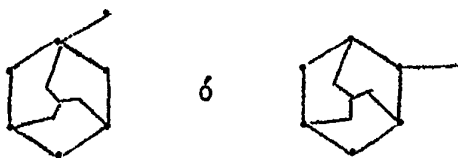
Ventajosamente, ambos sustituyentes R pueden ser grupos hidroxilo.

Ambos sustituyentes A en la fórmula I pueden ser hidrógeno. Cuando A es un grupo alquilo, este es preferiblemente un grupo alquilo inferior.

10.

La fórmula I abarca isómeros que difieren solamente en el átomo de carbono del grupo adamantilo a través del cual se logra el enlace al átomo de carbono etilénico. Así, por ejemplo, el grupo adamantilo puede ser un grupo 2-adamantilo o, preferiblemente, un grupo 1-adamantilo. De una manera más limitada, el grupo adamantilo puede representarse por la fórmula

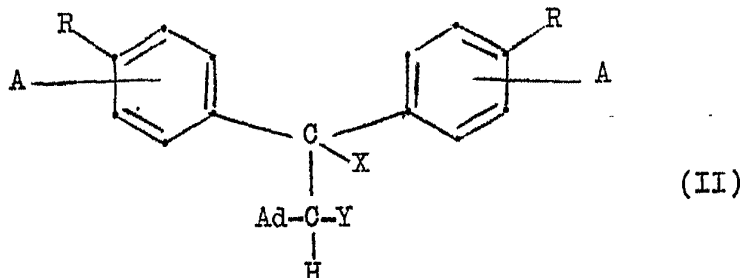
15.



20.

En el procedimiento de la presente invención, un compuesto de partida de la fórmula general II:

25.



382993



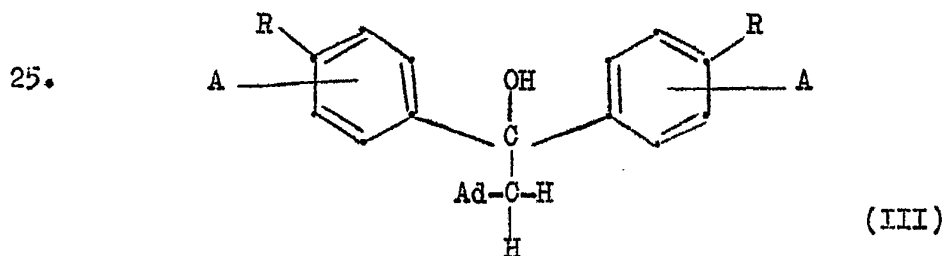
en donde Ad, A y R son como se ha definido anteriormente aquí y X e Y representan grupos capaces de ser eliminados con la formación de un enlace doble entre los átomos de carbono al cual están ligados, se somete a una reacción de eli-

- 5. minación en la presencia de un agente eliminador por lo cual se eliminan los grupos X e Y con formación concomitante de un enlace doble entre los átomos de carbono al cual están ligados y el compuesto de la fórmula I así obtenido se aísla en la forma requerida, representando R un grupo
- 10. hidroxilo esterificado o eterificado libre.

Típicamente, de X e Y, una es hidrógeno y la otra es hidroxilo, hidrógeno o el residuo de un ácido inorgánico u orgánico, o una es hidroxilo o la otra es un grupo alcoxi carbonilo, o ambas X e Y pueden ser halógeno. Residuos de

- 15. ácido inorgánico preferidos son halógeno (por ejemplo, Cl, Br e I), OSOCl y SH. Residuos de ácido orgánico típicos son aquellos de ácidos alcanoicos inferiores, por ejemplo, acetoxilo, y los grupos etoxicarbonilo.

Compuestos de partida particularmente preferidos de la fórmula (II) precedente son aquellos en donde una de X e Y es hidrógeno y la otra es OH. Así, los compuestos de la presente invención pueden prepararse deshidratando un carbinol de la fórmula III:



**POOR
QUALITY**

382993



con magnesio su forma apropiada, tal como virutas de magnesio, en éter, tal como diotil éter o tetrahidrofurano. Si R es un grupo hidroxilo o aciloxilo, las reacciones deseadas aún tendrán lugar pero desperdiciarán innecesariamente reactivo Grignard debido a una reacción con los mismos.

5.

El complejo de magnesio formado llevando a cabo el esquema de reacción A de la manera convencional para reacciones de Grignard puede descomponerse para formar el carbinol deseado III agregando, por ejemplo, agua o ácidos diluidos, tales como ácido clorhídrico diluido o una solución acuosa de cloruro de amonio.

10.

Si bien el carbinol III puede aislarse y purificarse, estas etapas no son necesarias para permitir que sea empleado para preparar los compuestos de 1,1-diaril-etileno de la presente invención. Es suficiente recuperar el carbinol III a partir de la mezcla de reacción acuosa por extracción con un solvente orgánico apropiado para el carbinol. Solventes apropiados para este fin incluyen alcoholes alifáticos superiores, etc. cetonas, hidrocarburos e hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diotil éter. El extracto luego puede evaporarse y el residuo usado directamente como material de partida para preparar los compuestos de 1,-diaril-etileno de la presente invención. Si se desea, el carbinol III puede aislarse y purificarse de manera convencional, por ejemplo por recristalización.

15.

20.

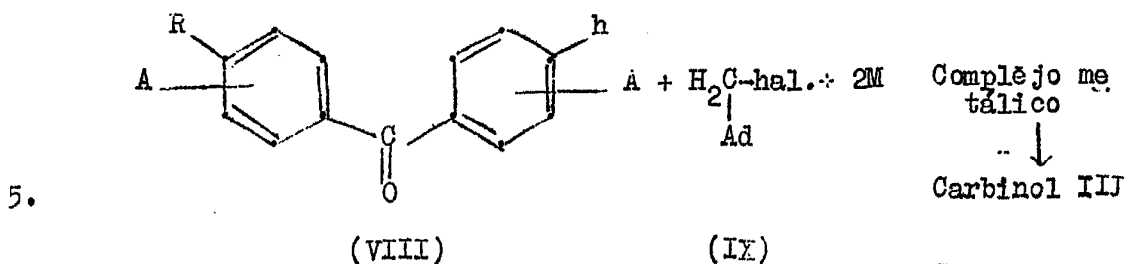
25.

Los carbinoles representados por la fórmula es -
estructural III también son obtenibles haciendo reaccionar una benzofenona substituida (VIII) con un adamantil metil haluro (IX) y dos moles del metal reactivo como sigue:

382993



Esquema de reacción B:

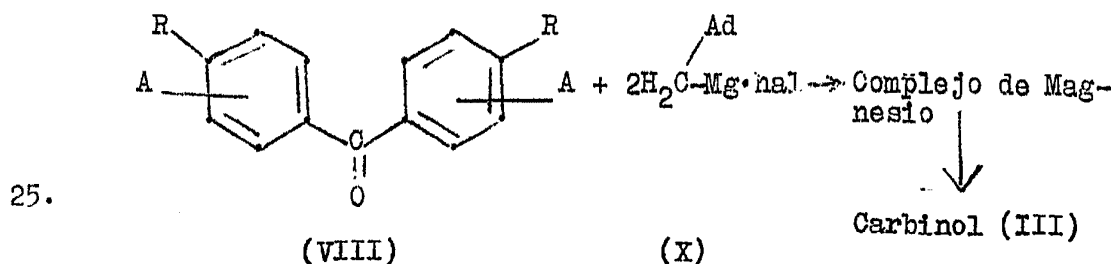


10. donde M es un metal reactivo tal como sodio o litio (o butil litio) y Ad, A, R y hal tienen los significados precedentes. Esta reacción de condensación deberá llevarse a cabo en un solvente apropiado para metales reactivos, tal como amoníaco líquido o éter.

15. El complejo resultante puede destruirse por procedimientos convencionales como, por ejemplo, la adición de cloruro de amonio y luego agua, seguido por extracción con éter.

El carbinol resultante III puede recuperarse y deshidratarse de la manera descrita mas arriba.

20. Como variación de la reacción precedente, su reactivo IX puede emplearse en la forma del respectivo reactivo Grignard (formado de manera análoga al compuesto VI) como sigue:



donde Ad, A, R y hal tienen los significados precedentes. El complejo de magnesio puede tratarse como se describió anteriormente.

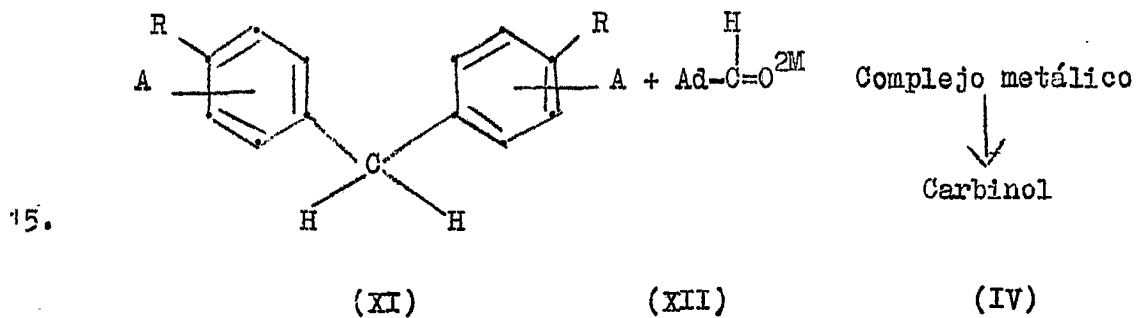
POOR QUALITY

382993



Los carbinoles representados por la fórmula estructural IV pueden prepararse de manera análoga a los carbinoles III. Por ejemplo, por el método del esquema de reacción B, el deseado adamantil aldehído se hace reaccionar con el correspondiente difenil-metano p,p-substituído en presencia de cantidades bimolares de un metal reactivo. Los carbinoles IV pueden tratarse y deshidratarse de la misma manera descrita aquí para los carbinoles III. Un ejemplo se da seguidamente:

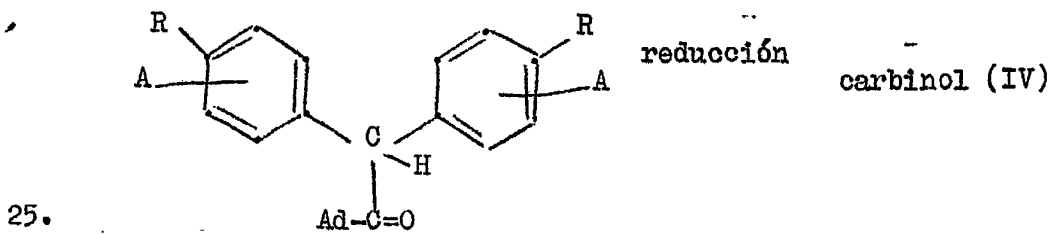
10. Esquema de Reacción C:



(Ad, A, R y M son como se ha definido previamente).

En aún otra variante un carbinol IV puede prepararse por reducción de la correspondiente cetona como sigue:

20. Esquema de Reacción D:



(Ad, A y R siendo como se ha definido previamente).

La reducción puede lograrse de manera conocida utilizando, por ejemplo, borohidruro de sodio. El compuesto de partida de cetona puede prepararse por la reacción de un de-

382993



5. derivado apropiado del ácido adamantán carboxílico, tal como imidazolida, con un reactivo Grignard del deseado difenil metil haluro p,p'-substituído, seguido por descomposición del resultante complejo Grignard. Alternativamente, el material de partida de cetona, puede obtenerse por tratamiento de, por ejemplo, el derivado de ditioacetal de un adamantán carboxaldehído con un litio alquilo, haciéndolo reaccionar el resultante complejo de litio con el deseado difenil metil haluro p,p'-substituído y luego separando el grupo ditio protector mediante hidrólisis.
- 10.

Los carbinoles representados por las fórmulas estructurales III y IV pueden deshidratarse a los correspondientes compuestos de 1,1-diaril-etileno de la presente invención, calentando bajo presión atmosférica o reducida. La deshidratación también puede efectuarse por la adición de varios materiales, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, pentóxido de fósforo en benceno en ebullición, sulfatos ácidos de metal alcali, por ejemplo, sulfato ácido de sodio y potasio, piro-sulfato de potasio, iodo en xileno y similares. Adicionalmente, la deshidratación puede llevarse a cabo en soluciones alcali alcohólicas o acuosas, tales como hidróxido de sodio o potasio en agua o alcoholes inferiores que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, o con los correspondientes alcoxilatos inferiores de sodio o potasio.

15.

20.

25. Los compuestos deseados de 1,1-diaril-etileno de la presente invención así formados pueden aislarse de cualquier manera convencional y purificarse adicionalmente mediante reprecipitación o recristalización.

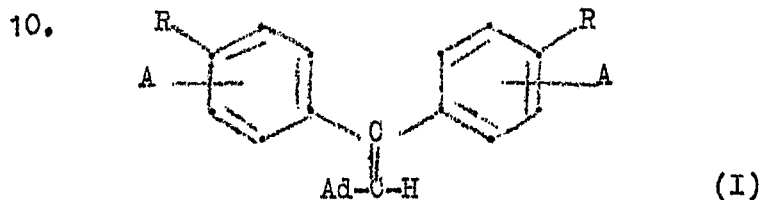
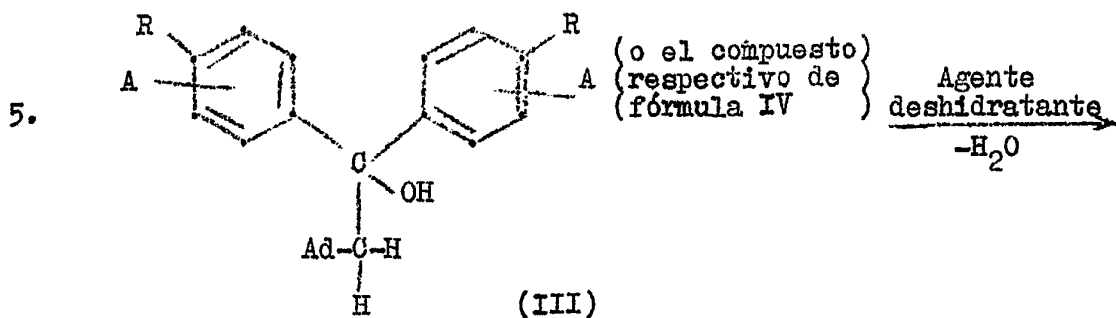
La deshidratación se ilustra en el siguiente es-

382993



quema de reacción.

Esquema de Reacción E:

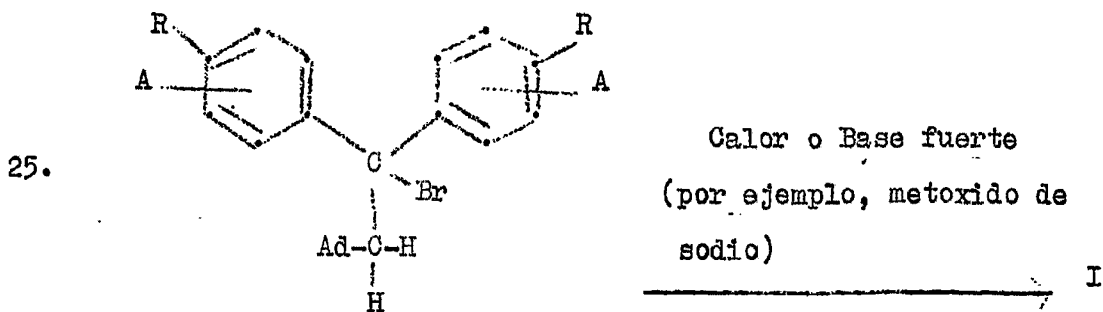


Además de los carbinoles descritos anteriormente, muchos

15. otros compuestos de la fórmula general II pueden someterse a una reacción de eliminación. Los siguientes esquemas de reacción (en donde Ad, A y R son como se ha definido anteriormente aquí) dan algunos ejemplos de tales compuestos de partida y de los reactivos que dan lugar a la deseada eliminación de los grupos respectivos X e Y:

20

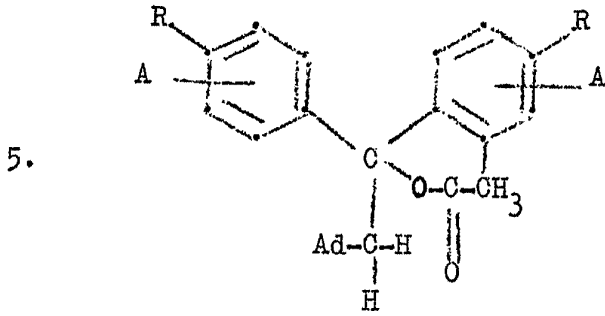
Esquema de Reacción F:



382993

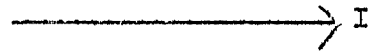


Esquema de Reacción G:

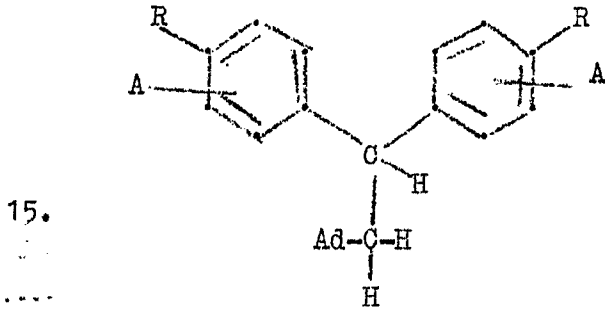


(XVIII)

Eliminación de ácido acético



10. Esquema de Reacción H:

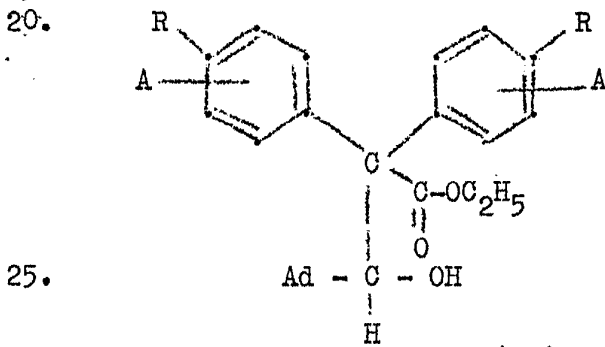


(XIX)

Oxidación (por ejemplo, por Se O₂ en piridina o por oxígeno molecular y una base fuerte en alcohol)



Esquema de Reacción J:



(XX)

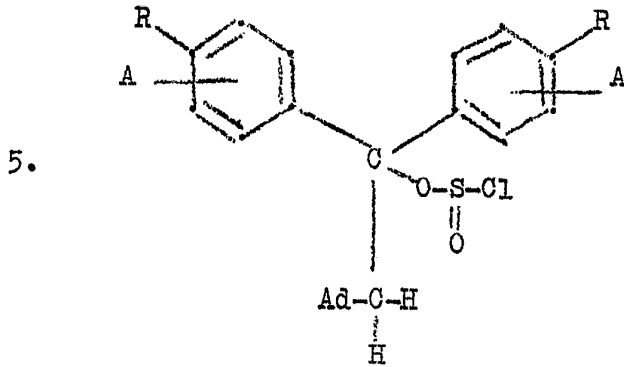
Base fuerte (metóxido de sodio)



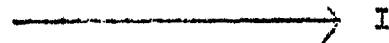
382993



Esquema de Reacción K:



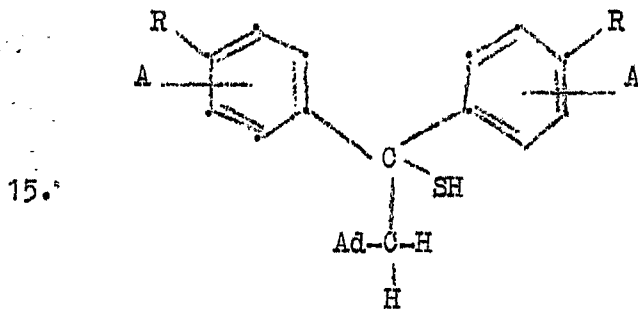
Base fuerte
(por ejemplo, metóxido
de sodio)



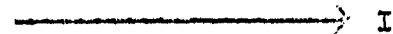
(XXI)

10.

Esquema de Reacción L:



H₂SO₄
(o Florisil, o Alúmina,
o calor)



(XXII)

20. Los reactivos de eliminación empleados en los esquemas de reacción E, F, G, H, J, K y L pueden reemplazarse por cualquier reactivo apropiado que llevaría a la misma reacción. Así por ejemplo, en lugar de metóxido de sodio empleado en los esquemas de reacción F, J y K podría usarse otra base fuerte tal como sodamida, hidróxido de potasio en metanol,

25. t-butóxido de potasio en butanol terciario y etóxido de sodio en etanol.

Para la preparación de un compuesto de 1,1-diaril-etileno que tiene un grupo hidroxilo libre en la posición para de las porciones de arilo, a partir de un compuesto ob-

382993



tenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención y que tiene un grupo esterificado o esterificado en la posición para, el grupo esterificado o esterificado puede convertirse en el grupo hidroxilo libre de manera conocida.

5. Así, un grupo hidroxilo esterificado puede convertirse en el grupo hidroxilo libre aplicando métodos conocidos para saponificación, mientras que un grupo hidroxilo esterificado puede convertirse en el grupo hidroxilo libre aplicando métodos conocidos de descomposición de éter. Métodos que emplean hidróxido de potasio a temperaturas elevadas, o trifluoruro de boro, tribromuro de boro o tricloruro de aluminio a temperatura ambiente, proveen ejemplos de métodos de descomposición de éter. En algunos casos, las condiciones empleadas en la reacción que lleva la formación del compuesto de inmediato de 1,1-diaril-etileno pueden ser tales que un grupo hidroxilo esterificado o ciertos esterificados se convierten en un grupo hidroxilo libre. Si, sin embargo, no hay una descomposición automática, el éster precedentemente mencionado y los métodos de descomposición de éter pueden seguidamente ser aplicados. Como ejemplo de una descomposición automática de un grupo hidroxilo esterificado, puede mencionarse el grupo tetrahidropiranioloxilo que es frecuentemente descompuesto bajo las condiciones de las reacciones que involucran eliminación de los grupos X ó Y.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Similarmente, por esterificación o esterificación un grupo hidroxilo libre presente en un producto obtenido por los procedimientos especificados anteriormente aquí puede convertirse en un grupo hidroxilo esterificado o esterificado.

382993



La presente invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos :

Ejemplo 1

Preparación de 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno.-

5.

Se agrega gota a gota con agitación vigorosa 20,9 g de acetato de metil 1-adamantano (0,10 mol) disueltos en 40 ml de tetrahidrofurano seco a un reactivo Grignard preparado con 7,3 g de magnesio (0,30 mol) y 73,5 g de p-(alfa-etoxietoxi) bromobenceno (0,30 mol) en 165 ml de tetrahidrofurano seco. Al completarse la adición, la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 h. se enfría y se vierte en 750 ml de ácido sulfúrico 10N y se deja reposar durante la noche.

10.

15.

Se extrae la mezcla con éter, se lava la capa de éter con solución de cloruro de sodio saturada y luego se extrae la capa de éter con solución de hidróxido de sodio al 10%. Se lava la solución alcalina acuosa con éter y se acidifica con ácido clorhídrico 5N.

20.

El precipitado se recoge y se lava con agua, se seca y se recristaliza con alcohol para proporcionar 23,2 g de 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil) etileno, p. f. 254 - 255° C.

Ejemplo 2

25.

Preparación de 1,1-di-(p-acetoxifenil)-2-(1-adamantil)etileno.

Se agrega 6,0 g de 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno (0,017 mol) a 85 ml de anhídrido acético y se agrega una gota de ácido sulfúrico concentrado.

382993



Se calienta la mezcla en un baño de vapor durante 30 min., se enfría hasta temperatura ambiente y se separa la mayor parte del solvente bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en cloroformo, se vierten 200 ml de solución de carbonato de sodio saturada y se agita durante la noche.

5. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se satura con solución de cloruro de sodio y luego se seca con sulfato de magnesio. Luego de filtrar la solución, se concentra hasta un pequeño volumen y se agrega hexano para proporcionar 6,9 g de 1,1-di-(p-acetoxifenil)-2-(1-adamantil) etileno.

Ejemplo 3

Preparación de 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil) etileno.

15. Se disuelven 2,5 g de metal sódico (0,11 mol) en amoníaco líquido y se agregan 19,1 g de éter de p,p'-dihidroxi-benzofenon-di-2-tetrahidropiraniolo (0,05 mol) en 75 ml de éter. Luego de agitarla durante 15 min. se agregan 9,2 g de 1-clorometiladamantano (0,05 mol) en 25 ml de éter y se agita durante 4 h. Se deja reposar durante la noche.

Se agrega cloruro de amonio para enfriar la reacción y se deja evaporar el amoníaco. Se agregan 250 ml de ácido sulfúrico 10N y se deja reposar durante varias horas.

25. La mezcla se extrae con éter, se lava la capa de éter con solución de sodio saturada y luego se extrae la capa de éter con solución de hidróxido de sodio al 10%. Se lava la solución alcalina acuosa con éter y se acidifica con ácido clorhídrico 5N.

El precipitado se recoge y se lava con agua, se

382993



seca y se recristaliza con alcohol para proporcionar 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)etileno. P.f. 254 - 255°C.

Ejemplo 4

Preparacion de 1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(1-adamantil)etile-

5. no y 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil) etileno.

(A) - Se agregan gota a gota con agitaci3n vigorosa 23,0 g del imidazolida de 3cido 1-adamant3n carboxilico (0,1 mol) \sqrt preparado como lo indica H.A. Staab, Angew. Che., Internat. Ed., 1, 351 (1962) \sqrt disueltos en 40 ml de tetrahi-

10. drofurano seco a un reactivo Grignard preparado con 2,7 g de magnesio (0,11 mol) y 33,8 g de bromuro de di(p-metoxifenil) metilo (0,11 mol) en 125 ml de tetrahidrofurano seco.

Al completarse la adici3n, la mezcla de reacci3n se somete a reflujo durante 4 h. se enfr3a, y se vierten 400 ml de

15. 3cido clorh3drico 2N. Se separa la mayor parte del tetrahidrofurano en vac3o. Se extrae con 3ter y se lava la capa de 3ter con 0,2N de soluci3n de carbonato de sodio y luego con agua. La capa de 3ter se seca y se evapora para proporcionar di-(p-metoxifenil)metil-1-adamantil cetona.

20. Se disuelven 3,9 g de la di-(p-metoxifenil) metil-1-adamantil cetona (0,01 mol) en 50 ml de etanol y se agrega 0,4 g de borohidruo de sodio (0,01 mol) y se somete a reflujo durante 2 h. Luego de enfriar, se agrega acetona para descomponer el exceso de borohidruo de sodio y luego

25. se evapora hasta sequedad. Se agregan 50 ml de 3cido sulf3rico 10N y se agita durante la noche.

La mezcla se extrae con 3ter, se lava la capa de 3ter con cloruro de sodio acuoso saturado hasta neutralidad, se seca y se evapora para proporcionar 1,1-di-(p-metoxife-

382993



nil)-2-(1-adamantil) etileno.

5. (B) - Se agita 6,0 g del 1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(1-adamantil) etileno (0,016 mol) con 6,0 g de gránulos de hidróxido de potasio en 30 ml de trietilenglicol a 210°C durante 4 h. La mezcla se enfría, se vierte en agua, y se extrae con éter. Se acidifica la capa acuosa con ácido clorhídrico 5N.

10. El precipitado se recoge y se lava con agua, se seca y se cristaliza con alcohol para proporcionar 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil) etileno. P.f. 254 - 255°.

Ejemplo 5

Preparación de 1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(2-adamantil)etileno y 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(2-adamantil) etileno.

15. (A) - Se agregan 62,5 ml de una solución de hidruro de aluminio y litio en éter (3,13 m.mol) a 2,3 g de imidazolida de ácido 2-adamantán carboxílico (10 m.mol) [preparado como lo indica H.A. Staab, Angew. Chem., Internat. Ed., 1, 351 (1962)] en 25 ml de éter con agitación. Luego de enfriar la reacción durante 1 hora con éter mojado, la capa de éter se lava con ácido clorhídrico 0,1 N, se seca y se evapora la capa de éter hasta sequedad.
- 20.

25. Se disuelve el adamantan-2-carboxaldehído con 2 g de etánditiol en 40 ml de éter seco y se hace pasar en cloruro de hidrógeno seco lentamente durante 1 hora. Luego de 2 horas se evapora hasta sequedad.

Se prepara una solución 0,5 molar del ditioacetal; se enfría hasta -30°C bajo nitrógeno y se trata con un equivalente de 1,5 molar n-butil litio en hexano. El contenido de anión puede verificarse por tratamiento con óxido de deu-

382993



terio seguido por análisis RMN. Puede almacenarse a -20°C bajo nitrógeno.

5. A una solución que contiene 20 milimoles de anión a -5°C se agregan 6,75 g de bromuro de di-(p-metoxifenil) metilo (22 milimoles) en tetrahidrofurano seco y la mezcla se mantiene a 0°C durante la noche bajo nitrógeno.

10. Se vierte en agua, se acidifica hasta un pH de 5 y se extrae con éter. Se lava la capa de éter con bisulfito de sodio acuoso al 3%, hidróxido de potasio acuoso al 5% y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar di-(p-metoxifenil) metil-2-adamantil cetona. La acetona resultante se trata de la manera descrita en el ejemplo 4A para proporcionar 1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(2-adamantil)-etileno.

15. (B) - De la manera descrita en el ejemplo 4B, se trata el producto 1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(2-adamantil)-etileno obtenido en la etapa A precedente, para dar 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(2-adamantil)-etileno.

20. Otros compuestos obtenibles mediante el procedimiento de la presente invención pueden prepararse sustituyendo los reactivos apropiados en los procedimientos precedentes. Por ejemplo, para producir 1,1-di-(3-metil-4-hidroxifenil)-2-(2-adamantil)-etileno ó 1,1-di-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-(2-adamantil)etileno, se pueden sustituir di-(3-cloro-4-metoxifenil) metil bromuro y di-(3-metil-4-metoxifenil) metil bromuro, respectivamente, en lugar de di-(p-metoxifenil)metil bromuro en el ejemplo 5. Otras tales sustituciones de los reactivos correspondientes serán obvias para aquellos expertos en la materia.



Ejemplo 6

Preparacion de 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etano.

Se disuelven 18,8 g de fenol (0,2 mol) y 17,8 g de 1-adamantil-acetaldehido (0,1 mol) en 350 ml de ácido acético.

5. Se agrega ácido sulfúrico concentrado a la solución bien agitada a un régimen tal que la temperatura no excede 40°C. Si es necesario se aplica un enfriamiento externo. Cuando la adición de más ácido sulfúrico no provoca un aumento adicional en la temperatura, se suspende la adición y la mezcla se deja reposar durante 3 horas. La mezcla se vierte sobre agua, el sólido se separa por filtración, se seca y se recristaliza para obtener el compuesto del encabezamiento.
- 10.

Ejemplo 7

Preparacion de 1-bromo-1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-

15. -etano: 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno: y 1,1-di-(p-acetoxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno.-

Se disuelven 3,5 g de 1,1-d-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etano (0,01 mol) en 30 ml de tetracloruro de carbono y se agrega 1,8 g de N-bromo-succinimida (0,01 mol) y 0,024 g de peróxido de benzoilo (0,0001 mol). La mezcla se calienta bajo reflujo hasta que se consume toda la N-bromosuccinimida (ensayo externo negativo con papel de almidón-ioduro). La mezcla se enfría en un baño de hielo y se filtra para eliminar succinimida y luego se evapora la solución de tetracloruro de carbono hasta sequedad para proporcionar 1-bromo-1,1-di(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etano.

20.

25.

Este compuesto se disuelve en metanol y se agregan 11 ml de una solución 1N de metóxido de sodio en metanol. Se agita durante una hora bajo reflujo, se enfría y se agregan

382993



- agua y éter. La capa de éter se separa y se lava con solución de cloruro de sodio saturada, luego se la seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta sequedad. El material se recristaliza con cloroformo para proporcionar 1,1-
5. -di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno: p. f. 254-255°C.
- Se agregan 6,0 g de 1,1-di-(p-acetoxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno (0,017 mol) a 85 ml de anhídrido acético y se agrega una gota de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos, se
10. enfría hasta temperatura ambiente y se elimina la mayor parte del solvente bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo, se vierte sobre 200 ml de solución de carbonato de sodio saturada y se agita durante la noche. La capa orgánica se separa, se lava con agua, solución de cloruro
15. de sodio saturada y luego se seca sobre sulfato de magnesio.

- Luego de filtrar la solución, se concentra hasta un pequeño volumen, y se agrega hexano para proporcionar 6,9 g de 1,1-di-(p-acetoxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno, p.f.
20. 160-161°C.

Ejemplo 8

Preparación de 1,1-di-(p-acetoxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno.-

- Se somete a reflujo una mezcla de 3,5 g de 1,1-di-
25. -(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etano (0,01 mol), 1,3 g de dióxido de selenio (0,012 mol), y 25 ml de anhídrido acético durante 3 horas. La solución caliente se filtra a través de un embudo de vidrio sinterizado y se vierte sobre agua. Se extrae dos veces con éter, se combinan las capas

382993

-4



- 21 -

de éter y se extrae esto último dos veces con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La capa de éter se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora. El material se recristaliza con cloroformohexano para proporcionar el compuesto del encabezamiento, p.f. 160-161°C.

Ejemplo 9

Preparación de etil 2,2-di-(p-hidroxifenil)-3-hidroxi-3-(1-adamantil)-propionato y 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno.

10 Se disuelven 41,6 g de etil di-(p-alfa-etoxietoxifenil)-acetato (0,1 mol) en 500 ml de metanol y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan 5,4 g de metóxido de sodio (0,1 mol) con agitación. Luego se agregan gota a gota 16,4 g de adamantano-1-carboxaldehído en 100 ml de metanol. Se agita durante tres horas adicionales y se evapora hasta aproximadamente 50 ml. Se agregan agua y éter, se separa la capa de éter, y se agrega solución de ácido clorhídrico al 5%. Se agita durante 3 horas, se separa la capa de éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora para proporcionar 2,2-di-(p-hidroxi-fenil)-3-hidroxi-3-(1-adamantil)-propionato.

20 Se disuelven 21,8 g de este último compuesto (0,05 mol) en 250 ml de metanol y se agrega una solución de 8,1 g de metóxido de sodio (0,15 mol) en 200 ml de metanol. La mezcla se somete a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Se evapora hasta aproximadamente 100 ml, se agrega agua y éter y se separa la capa acuosa. Se agrega ácido clorhídrico a la capa acuosa hasta una reacción ácida y se extrae con éter. Las capas etéreas se lavan con agua, se se-

382993



ca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora hasta sequedad. Se recristaliza con cloroformo para proporcionar 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno, p.f. 254-255°C.

Ejemplo 10

5. Preparación de 1-mercapto-1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etano y 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno.

Se disuelven 4,3 g de 1-bromo-1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etano (0,01 mol) en 50 ml de éter de petróleo y se burbujea sulfuro de hidrógeno a través de esta solución durante una hora, y se deja reposar durante tres horas.

10. Se evapora hasta sequedad para proporcionar 1-mercapto-1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etano.

Se disuelven 3,8 g de este último compuesto (0,01 mol) en 50 ml de éter y mientras se enfría se agrega ácido sulfúrico 10N y se agita durante la noche a temperatura ambiente.

- 15.

La capa de éter se separa y se extrae con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio hasta una reacción neutra y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se evapora hasta sequedad, el material se disuelve en cloroformo y se concentra para proporcionar 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno, p.f. 254-255°C.

- 20.

Ejemplo 11

25. Preparación de 1-hidroxil-1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(1-adamantil)-etano, 1-clorosulfuro-1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(1-adamantil)-etano, y 1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno.

Se agregan gota a gota con vigorosa agitación 12,5 g de metil 1-adamantilacetato (0,06 mol) disueltos en 100 ml



382993

de éter seco a un reactivo Grignard preparado con 3,8 g de magnesio (0,16 mol) y 26,2 g de p-bromocanisol (0,14 mol) en 100 ml de éter seco. Al completarse la adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora y luego se somete a reflujo durante una hora y media con agitación y luego se enfría y se vierte en agua.

5. La capa de éter se separa, se extrae con cloruro de sodio acuoso saturado, se seca la capa de éter sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora para proporcionar 1-hidroxil-1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(1-adamantil)-etano.

10. Se disuelven 3,9 g de este último compuesto (0,01 mol) en 50 ml de éter de petróleo y en dos horas esta solución se agrega una solución agitada de 2,4 g de tionil cloruro (0,02 mol) en 25 ml de éter de petróleo a -20°C. Al término de la adición se elimina la mayor parte del cloruro de hidrógeno resultante bajo vacío. Luego de dejar reposar la solución a temperatura ambiente durante varias horas, se elimina el éter de petróleo y tionil cloruro en exceso a temperatura ambiente con la bomba de agua para proporcionar 1-clorurosulfito-1,1-di(p-metoxifenil)-2-(1-adamantil)-etano.

15. Se agrega una solución de 4,8 g de este último compuesto (0,01 mol) en 50 ml de éter de petróleo a una solución de 2,2 g de metóxido de sodio (0,04 mol) en 25 ml de metanol con agitación a 0°C. Luego de agitar durante dos horas se agrega agua y la capa orgánica se separa. Se lava la capa orgánica con agua, se seca y se evapora para proporcionar 1,1-di-(p-metoxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno.

20. Los compuestos de 1,1-diaril-etileno de la fórmula I en donde el sustituyente para de las porciones de arilo es

382993



un grupo hidroxilo libre o esterificado son valiosos como agentes anti-progestacionales, mientras que los compuestos de la presente invención en donde el sustituyente para de las porciones de arilo es un grupo hidroxilo esterificado son primordialmente útiles como intermediarios.

5.

Como se emplea aquí "anti-progestacional" no quiere referirse al estado del procedimiento reproductor durante el cual los compuestos ejercen su acción.

En cambio, la expresión "anti-progestacional" como se emplea aquí se refiere al resultado total, es decir, que se inhibe el desarrollo fetal.

10.

Si bien la presente invención no debe interpretarse como limitada a cualquier teoría en particular del mecanismo biológico o acciones efectuadas por los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, parecería ser que los compuestos inhiben ovulación, suprimen la producción de progesterona y/o evitan implantación o nidación.

15.

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención también inhiben actividad anti-estrógena fuerte y actividad estrógena débil.

20.

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención se emplean administrándolos en la forma de una cantidad efectiva al mamífero hembra en un momento entre varios días antes del comienzo esperado del ciclo sexual, es decir, menstruo o estruo, hasta que ha pasado aproximadamente una décima parte del período de gestación de la especie mamífera sometida.

25.

Luego de este tiempo, los compuestos obtenidos me

382993



diante el procedimiento de la presente invención son ineficaces o se vuelve ineficaces por cambios químicos en el cuerpo del mamífero hembra y/o feto que han ocurrido durante el lapso.

5. La cantidad efectiva de los compuestos de la presente invención puede verificarse por técnicas comunes y bien conocidas en la materia.

Una técnica de laboratorio tal es la prueba de apareamiento de doce días como se describe en el Journal of Endocrinology (1965), Vol. 33, pág. 242.

10. En base a tales procedimientos de ensayo y técnicas de laboratorio comunes como así también por comparación con agentes conocidos "anti-progestacionales", puede determinarse fácilmente la gama de dosis efectiva para inhibir gestación en mamíferos.

En base a lo precedente, una gama de dosis efectiva para los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención es considerada como 0,1 - 50 mg/kg del peso corporal.

20. Dosis en la parte inferior de esta gama, es decir 0,1 a 25 mg/kg, son generalmente suficientes para inhibir gestación cuando se toma antes de que haya ocurrido la implantación.

Dosis en la parte superior de esta gama, es decir 0,5 a 50 mg/kg, son generalmente necesarias para inhibir gestación luego de que ha ocurrido la gestación.

25. Un régimen apropiado consiste en administrar una única dosis de 0,1 - 25 mg/kg de un compuesto obtenido mediante el procedimiento de la presente invención ya sea (a)



- cada uno de los cinco días que preceden al comienzo esperado del ciclo sexual, es decir, menstruación o estru, o (b) cada día durante 5 a 7 días empezando 10 días después de dicho comienzo. Si se anticipa una preñez, deberá administrarse una dosis diaria de 0,5 a 50 mg/kg diariamente hasta que no se sospecha ninguna preñez o hasta que se considera que ha pasado una décima parte del período de gestación desde el día sospechado de preñez. Si en cada caso específico, sin embargo, el diagnosta que atiende determinará naturalmente la cantidad de dosis y frecuencia tomando en cuenta los factores de salud relacionados del mamífero hembra sometido.
- 5.
- 10.

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención pueden administrarse como tales o junto con portadores o excipientes apropiados. El portador o excipiente se selecciona de acuerdo con la vía de administración a ser empleada o también de acuerdo con las propiedades físicas de los compuestos. De una manera preferida las composiciones se administran oralmente, si bien una administración parenteral también es efectiva.

15.

Las composiciones pueden estar en la forma de una unidad de dosis conformada, por ejemplo, como una tableta, cápsula o gragea. También pueden estar en la forma de una suspensión o solución líquida adaptada para la administración oral o pueden ser preparaciones inyectables en ampollas.

20.

Formulaciones típicas que incorporan los agentes anti-progestacionales de fórmula I se describen seguidamente

25.

Ejemplo A

Tabletas de 250 Mg

Se mezclan 250 mg de 1,1-di-(p-hidroxifenil)-2-(1-



382993

-adamantil)-etileno, 50 mg de azúcar en polvo, y 90 mg de almidón de maíz y se granula con una solución de gelatina al 10%.

La granulación se seca y se reduce a gránulos uniformes para formar tabletas. Se agregan 45 mg de almidón de maíz (como desintegrante y aprox. 1% de estearato de magnesio (como lubricante).

- 5. Las tabletas se comprimen hasta un peso de 450 mg por tableta en una máquina rotativa o punzonadora, empleando un punzón de 1,11 cm.

Ejemplo B

- 10. Suspensión inyectable de 200 mg por ml

Se esterilizan los siguientes ingredientes separadamente: 200 mg de 1,1-di-(p-acetoxifenil)-2-(1-adamantil)-etileno, 0,1 mg de Tween 80 y una cantidad suficiente de aceite de maíz para hacer un volumen final de 1 ml. Se mezclan estos ingredientes

- 15. asépticamente. Se obtiene el tamaño de partícula empleando material micronizado o mediante el uso de un molino de bolas, manteniendo condiciones asépticas. Esta suspensión puede administrarse subcutáneamente e intramuscularmente.

REIVINDICACIONES

- 20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 852.906 del 25 agosto 1969.

- 25. 1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de 1,1-diaril-2-adamantil-etileno que tienen la fórmula general

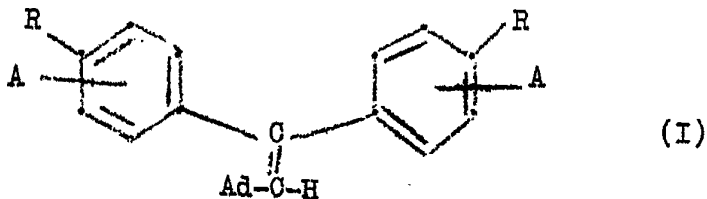
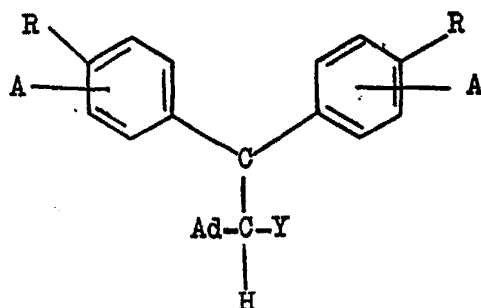


Fig.



en donde Ad representa un grupo adamantilo, cada A representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior y cada R representa independientemente un grupo hidroxilo esterificado o libre o un grupo alcoxilo inferior, caracterizado porque se somete un compuesto de partida de la fórmula general II

10



(II)

15 donde Ad, A y R tienen el mismo significado que antes, y X e Y son grupos capaces de ser eliminados con la formación de un enlace doble entre los átomos de carbono a los cuales están ligados, a una reacción de eliminación en la presencia de un agente eliminador por el cual los grupos X e Y son eliminados con formación concomitante de un enlace doble entre los átomos de carbono al cual están ligados, y el compuesto de la fórmula I así obtenido se aísla en la forma requerida, representando R un miembro seleccionado de la serie que consiste en un grupo hidroxilo esterificado o libre o un grupo alcoxilo inferior.

25

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque uno de X e Y es hidrógeno y el otro es un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo, hidrógeno y un residuo de un éster se

382993



leccionado entre un éster inorgánico y un éster orgánico.

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque de X e Y uno es hidroxilo y el otro es alcóxicarbonilo.

5. 4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X e Y son ambos halógenos.

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque de X e Y, uno es hidrógeno y el otro es un miembro seleccionado de la serie que consiste en Cl, Br, I, OSOCl y SH.

10. 6.- Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado porque de X e Y, uno es hidrógeno, y el otro es alcanciloxilo inferior.

15. 7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque de X e Y, uno es hidrógeno y el otro es hidroxilo.

8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque X es etoxicarbonilo e Y es hidroxilo.

20. 9.- Procedimiento para la preparación de compuestos de 1,1-diaril-2-adamantil-etileno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25. Madrid, a 24 de Agosto 1970

p. a. JAIME ISERN

p. p.

Elmado: JOSE F. NIETO

MLA
MLA=