



Como divisional de la solicitud de Patente
No. 366.118 del 16 Abril 1969.

386977

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C.07</u>	<u>C.07</u>
SUBCLASE <u>e</u>	<u>b</u>

Solicitante: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY A 61
Domicilio: WILMINGTON, Delaware 19898, U.S.A. K
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE 4-FENILBICICLO [2.2.2] OCTENOS".
Prioridad: De la solicitud de patente estadounidense
No. 723.596 del 23 de Abril de 1968.



31

380077

ANTECEDENTES DEL INVENTO

1

Este invento se refiere a derivados monosustituidos, disustituidos y polisustituidos de 4-fenil(sustituido)biciclo [2.2.2]-octen-1-carboxilatos. Se ha descubierto sorprendentemente que estos compuestos son eficaces para evitar el embarazo.

5

Esta actividad de los compuestos del invento es de la más sorprendente cuando se comparan los mismos con la estructura de los agentes anticonceptivos actualmente conocidos en medicina.

10

En la actualidad existen agentes antifertilizantes conocidos en medicina. Los agentes de mayor eficacia para impedir el embarazo son los estrógenos y las progestinas.

15

Actualmente, los agentes antifertilizantes efectivos por vía oral y más ampliamente aceptados son mezclas de estrógenos y progestinas esteroideas. Cuando se administran estos agentes, se establece un pseudoembarazo y se impide la ovulación. Para inducir esta condición de pseudoembarazo, estos agentes son administrados por vía oral durante una porción regular de cada ciclo menstrual. Aunque son bastante eficaces, este régimen de dosis puede producir efectos secundarios. Los efectos secundarios que aparecen más comúnmente son similares a los síntomas observados durante el embarazo.

20

25

386977

31



1 El hecho de que los agentes conocidos por su efi-
cia por vía oral requieran un régimen de administración
cíclico también presenta problemas. Deben ser administra-
dos ininterrumpidamente durante una porción regular de
5 cada ciclo menstrual o existe el peligro de fallo en la
evitación del embarazo y/o de hemorragia.

C
10 Mientras que las mezclas de estrógeno-progestina
ahora ampliamente utilizadas para la prevención del emba-
razo deben ser tomadas durante periodos relativamente lar-
gos con antelación al coito en ciclos regulares, los com-
puestos de este invento pueden ser administrados después
del coito para impedir el embarazo. Además, aunque efec-
tivo, no se requiere un régimen cíclico de administración
15 con los compuestos de este invento. El mecanismo exacto
de su acción no es bien conocido, pero las pruebas con
animales indican que en cierta forma es impedida la ani-
dación.

O
20 Por lo tanto, además de la sorprendente diferencia
estructural de los compuestos de este invento sobre los
agentes anticonceptivos conocidos, también parece que los
compuestos del invento presentan un mecanismo de acción
que difiere fundamentalmente de las drogas anticoncepti-
vas actualmente empleadas.

25 Este nuevo mecanismo de acción tiene numerosas ven-
tajas prácticas tales como facilidad de uso, eliminación



1 de periodos prolongados de administración, eliminación
 de un régimen programado de medicación y evitación de
 un estado continuo de pseudoembarazo, que es responsable
 de muchos efectos secundarios.

5

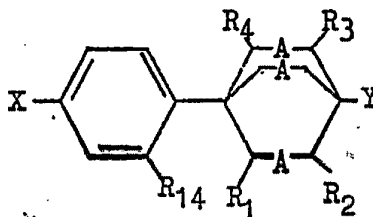
RESUMEN DEL INVENTO

En resumen, este invento se refiere a nuevos deri-
 vados monosustituídos, disustituídos y polisustituídos de
 4-fenilbiciclo-[2.2.2]-octeno, al método de utilizar di-
 chos compuestos como agentes antifertilizantes y a las
 10 composiciones farmacéuticas que contienen dichos compues-
 tos como ingrediente activo.

Más especialmente, este invento se refiere a com-
 puestos de fórmula

(1)

15



donde

20

A es un enlace sencillo o doble, con la limitación
 de que por lo menos dos A son enlaces sencillos;

R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y es-
 tán seleccionados entre el grupo formado por hi-
 drógeno, flúor, cloro, bromo y alquilo de 1 a 12
 25 átomos de carbono, con la limitación de que por

386977

31



1

lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 o R_4 es alquilo y de que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 unidos no pueden contener más de 16 átomos de carbono y cuando se encuentran presentes 2 átomos de halógeno en la jaula, ambos se encuentran sobre el mismo puente;

5

X es hidrógeno, HO, $R_6\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, OR_5 donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, 2-tetrahidropiraniilo o metoximetilo; y

10

Y es CHO, COOR_7 , CH_2OR_8 y COR_9 , donde R_7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, tetrahidropiraniilo o Me^+ , siendo Me^+ un catión formador de una sal farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, magnesio o amonio; R_8 es hidrógeno, un grupo esterificante hidrolizable o un grupo formador de éter; R_9 es NHOH , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ o $\text{NHNHR}_{12}\text{R}_{13}$, donde R_{10} y R_{11} pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, propilo o junto con el nitrógeno pueden formar un anillo pirrolidino, piperidino o morfolino; y R_{12} y R_{13} pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, metilo,

15

20

25



1 etilo, propilo o junto con el nitrógeno, pueden
 formar un anillo pirrolidino, piperidino o mor-
 folino; y R_{14} está seleccionado entre el grupo
 5 formado por hidrógeno, metilo, cloro, bromo o
 flúor.

Los compuestos preferidos dentro de los límites
 anteriores son los de fórmula (1) donde

A es el definido anteriormente;

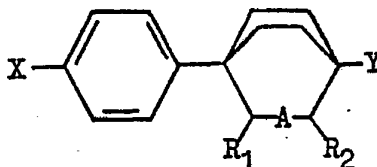
10 R_1, R_2, R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y están
 seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno y
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la limitación
 de que por lo menos uno de los radicales R_1, R_2, R_3 o
 R_4 es alquilo;

15 X es hidrógeno, OH, OCH_3 , OC_2H_5 y $O-CR_6$, donde R_6 es
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e

Y $COOR_7$, CH_2OR_8 y COR_9 , donde R_7 es metilo y etilo, R_8
 es el definido anteriormente y R_9 es el definido an-
 teriormente.

20 Otro grupo de compuestos preferidos de este inven-
 to son los representados por la fórmula

(2)



25

386977

31



1

donde

A es un enlace sencillo o doble;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5

X es hidrógeno, HO, H₃CO, H₅C₂O, R₆^OC-O, donde R₆ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e

10

Y es COOR₇, donde R₇ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o Me⁺ donde Me⁺ es un catión formador de sales farmacéuticamente aceptables, como sodio, potasio, magnesio o amonio.

15

Los compuestos preferidos de este invento son los de fórmula (2) en la que A es un enlace sencillo, R₁ es metilo o etilo; R₂ es hidrógeno, metilo o etilo, con la limitación de que cuando R₂ es metilo o etilo, R₁ y R₂ se encuentran en la configuración trans; X es hidrógeno, HO, H₃CO, H₅C₂O, R₆^OC-O donde R₆ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e Y es COOR₇, donde R₇ es hidrógeno o Me⁺, siendo Me⁺ un catión formador de una sal farmacéuticamente aceptable, como sodio, potasio, magnesio o amonio.

20

DESCRIPCION DEL INVENTO

25

Este invento se refiere a compuestos generalmente descritos como ácidos 4-fenil(biciclo[2.2.2]-octano y octeno sustituidos)-1-carboxílicos y compuestos afines.

386977



1 Para mayor sencillez de la descripción, el término bici-
clo[2.2.2]octano sustituido se utiliza aquí para descri-
bir un grupo biciclo[2.2.2]octano conteniendo hasta cua-
tro sustituyentes en la jaula, uno de los cuales por lo
5 menos es un grupo alquilo. Estos sustituyentes pueden en-
contrarse presentes sobre uno o más de los carbonos 2, 3,
5 y 6 del anillo de biciclooctano. Los biciclo[2.2.2]octa-
nos de este invento contendrán siempre sustituyentes en
las posiciones de la cabeza de puente; es decir, la posi-
10 ción 1 y la posición 4.

La posición 1 del anillo de biciclo[2.2.2]octano
está sustituida con uno de los siguientes grupos:

15 -CHO o un grupo fácilmente hidrolizable a dicho
aldehido. Como es sabido en la técnica, muchos deriva-
dos de aldehidos, como acetales, cicloacetales, diaceta-
tos y similares, son fácilmente hidrolizables al aldehido
correspondiente. Debido a esta propiedad, estos grupos se
consideran equivalentes al aldehido correspondiente y,
por lo tanto, están incluidos dentro de los límites del
20 presente invento;

-COOH;

-COOAlq, donde Alq es alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono;

-COOMe donde Me es sodio, potasio o amonio;

25 -CH₂OH;

386977



1970

1 -CH₂OR₈, donde R₈ es un radical formador de és-
ter, refiriéndose el término "éster" a un grupo esterifi-
ficante hidrolizable como los derivados de los ácidos
carboxílicos hidrocarbonados o de los ácidos fosfóricos
5 y sus sales. El término ácido carboxílico hidrocarbonado
define a los ácidos carboxílicos hidrocarbonados con o
sin sustituyentes. Estos ácidos pueden estar completamen-
te saturados o poseer varios grados de insaturación, in-
cluída la insaturación aromática, pueden ser de cadena
10 lineal, ramificada o de estructura cíclica y preferible-
mente contienen de 1 a 12 átomos de carbono. También se
entiende que los ácidos carboxílicos hidrocarbonados pue-
den estar sustituidos con grupos funcionales como hidroxi-
lo, alcoxilo de hasta 6 átomos de carbono, aciloxi de
15 hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino y halógeno uni-
dos a la cadena hidrocarbonada principal. Así, son ejem-
plos típicos de los ésteres hidrolizables convencionales
incluídos dentro de los límites del presente invento los
siguientes: formiato, acetato, propionato, butirato, va-
20 lerato, caproato, inantato, caprilato, pelargonato, acri-
lato, undecanoato, fenoxiacetato, benzoato, fenilacetato,
difenilacetato, dietilacetato, trimetilacetato, terc-
butilacetato, trimetilhexanoato, metilneopentilacetato,
ciclohexilacetato, ciclopentilpropionato, adamantato,
25 glicolato, metoxiacetato, hemisuccinato, hemiadipato,

386977



1 hemi- β,β -dimetilglutarato, acetoxiacetato, α -cloro-4-
nitrobenzoato, aminoacetato, dietilaminoacetato, pipe-
ridinoacetato, β -cloropropionato, tricloroacetato, β -
5 clorobutirato, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato,
bencilhidrógenofosfato, bencilfosfato sódico, bencil-
fosfato ciclohexilamónico, fenilfosfato sódico, etilfos-
fato sódico, di-p-nitrobencilfosfato, o-metoxifenilfos-
fato sódico, p-cianobencilfosfato ciclohexilamónico,
10 fenacilfosfato sódico, bencil-o-carbometoxifenilfosfa-
to y similares;

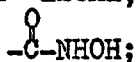
-CH₂OR₃, donde R₃ es un radical formador de éter,
refiriéndose el término "éter" a un grupo formador de
éter como los derivados de los hidrocarburos de cadena
normal, ramificada o cíclicos, hidrocarburos aromáticos
15 y heterocíclicos como metoxitetrahidropiraniolo, preferi-
blemente conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono. El
término "hidrocarburo" incluye los hidrocarburos con o
sin sustituyentes. Los sustituyentes en el hidrocarburo
pueden ser grupos tales como hidroxilo, alcoxilo de 1 a
20 6 átomos de carbono, aciloxi de hasta 6 átomos de carbo-
no, nitro, amino, halógeno, azo y similares. Así, son
ejemplos típicos de los éteres hidrolizables incluidos
dentro de los límites de este invento los siguientes:
metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, ciclopropoxi, butoxi,
25 2-butoxi, terc-butoxi, ciclobutoxi, pentoxi, 3-pentoxi,

386977

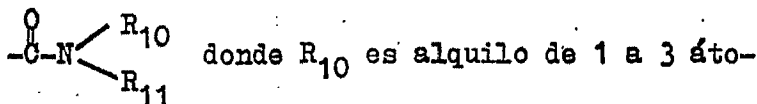


C. 1970

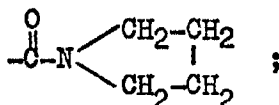
1 ciclopentoxi, hexoxi, ciclohexoxi, metoximetoxi, 2-
metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-aminoetoxi, 2-cloroeto-
xi, 3-fluorbotoxi, 2-acetoxietoxi, 3-nitropropoxi,
5 3-aminociclobutoxi, 4-hexilciclohexoxi, 2-fenoxietoxi,
fenoxi, toxiloxi, clorofenoxi, 3,5-dimetilfenoxi, p-
nitrofenoxi, β-cloropropoxi, p-aminofenoxi, tetrahidro-
furan-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi y similares;



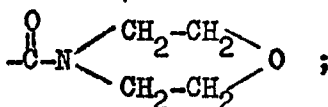
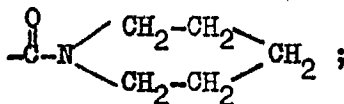
10



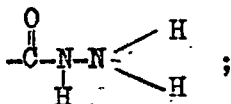
mos de carbono, R_{11} es hidrógeno o alquilo de 1 a 3
átomos de carbono;



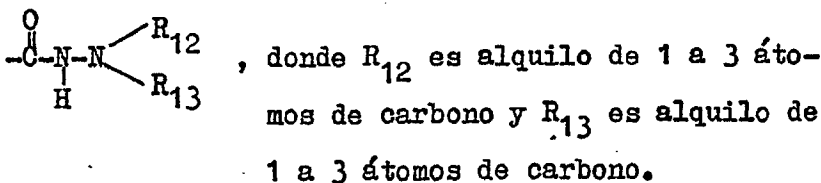
15



20



25



386977



1 La posición 4 del anillo de biciclo [2.2.2]octa-
no está sustituida con un grupo fenilo o fenilo p-sus-
tituido. El fenilo puede estar sustituido en posición
para con respecto a su unión con el anillo biciclo[2.2.2]-
5 octano con los siguientes radicales:

hidrógeno	1-propoxi	2-pentoxi
hidroxilo	butoxi	3-pentoxi
metoxi	sec-butoxi	hexoxi
etoxi	terc-butoxi	2-hexoxi
10 propoxi	pentoxi	3-hexoxi y

$R_6-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 12
átomos de carbono.

15 También están incluidos dentro de los límites de
este invento los ácidos 4-fenil(biciclo [2.2.2]octano
sustituido)-1-carboxílicos y compuestos afines sustitui-
dos en la misma forma que los descritos anteriormente pa-
ra los 4-fenil(biciclo [2.2.2]octanos sustituidos).

Son ilustrativos de los compuestos de este inven-
to los siguientes:

20 éster etílico de ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo-
[2.2.2]octano-1-carboxílico

éster etílico de ácido 3-etil-4-(p-acetoxifenil)biciclo-
[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico

25 ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo [2.2.2]octano-1-

386977



1970

- 1 carboxílico
- ácido 3-etil-4-(p-hidroxifenil)biciclo [2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico
- 5 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo [2.2.2]octano-1-metanol
- 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo [2.2.2]oct-2-eno-1-carboxamida
- C hidrazida de ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]-octano-1-carboxílico
- 10 ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo [2.2.2]octano-1-carbohidroxámico
- N-etil-3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo [2.2.2]octano-1-carboxamida
- 15 ácido 4-(p-hidroxifenil)-2,3,5,6-tetraetilbiciclo [2.2.2]-octano-1-carboxílico
- ácido 4-(p-acetoxifenil)-5,6-dietilbiciclo [2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico
- éster etílico de ácido 3-etil-4-fenilbiciclo [2.2.2]octano-1-carboxílico
- 20 ácido 3-etil-4-fenilbiciclo [2.2.2]octano-1-carboxílico
- ácido trans-3-etil-2-metil-4-fenilbiciclo [2.2.2]octano-1-carboxílico
- trans-3-etil-2-metil-4-fenilbiciclo [2.2.2]octano-1-metanol
- 25

386977



1970

- 1 éster etílico de ácido trans-3-etil-2-metil-4-fenilbici-
clo [2.2.2]octano-1-carboxílico
- ácido cis-3-etil-2-metil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-
carboxílico
- 5 ácido trans-3-etil-2-metil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico
- ácido trans-3-etil-2-metil-4-(p-acetoxifenil)biciclo -
[2.2.2]octano-1-carboxílico
- ácido trans-3-etil-2-metil-4-(p-hidroxifenil)biciclo-
[2.2.2]octano-1-carboxílico
- 10 ácido cis-3-etil-2-metil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico
- ácido trans-2,3-dietil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-
carboxílico
- 15 ácido trans-2,3-dietil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico
- trans-2,3-dietil-4-(p-hidroxifenil)biciclo[2.2.2]octano-
1-metanol
- trans-2-etil-3-metil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxamida
- 20 ácido cis-2,3-dietil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico
- ácido trans-3-etil-2-metil-4-(p-ciclopentiloxifenil)-
biciclo [2.2.2]octano-1-carboxílico
- 25 ácido. 3,5-dietil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

386977



C. 1970

- 1 ácido 3-etil-2-flúor-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- ácido 2-cloro-3-etil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- 5 ácido 2-bromo-3-etil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- ácido 2-etil-3-flúor-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- C ácido 3-cloro-2-etil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- 10 ácido 3-bromo-2-etil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- éster etílico de ácido 3-cloro-2-metil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- 15 éster etílico de ácido 3-cloro-2-etil-4-(p-acetoxifenil)biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico
- 2-bromo-3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]octano-1-metanol
- O éter metoximetílico de 2-cloro-3-etil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-metilo
- 20 ácido 5-cloro-3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]-octano-1-carboxílico
- ácido 2,3-dicloro-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- 25 2,3-dicloro-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida

386977



DIC. 1970

- 1 hidrazida de ácido 2,3-dicloro-4-fenilbicyclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico
- ácido 2,3-difluor-4-(p-metoxifenil)bicyclo[2.2.2]octa-
no-1-carbohidroxámico
- 5 éter ciclobutoximetílico de 3-etil-4-(p-metoxifenil)bi-
ciclo[2.2.2]octano-1-metiló
- ácido cis-3-etil-2-metil-4-(p-metoxifenil)bicyclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico
- 0
- 10 ácido trans-2,3-dietil-4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-
carboxílico
- ácido trans-2,3-dietil-4-(p-metoxifenil)bicyclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico
- trans-2,3-dietil-4-(p-hidroxifenil)bicyclo[2.2.2]octano-
1-metanol
- 15 trans-2-etil-3-metil-4-(p-metoxifenil)bicyclo[2.2.2]octa-
no-1-carboxamida
- ácido cis-2,3-dietil-4-(p-metoxifenil)bicyclo[2.2.2]octa-
no-1-carboxílico
- 0
- 20 ácido trans-3-etil-2-metil-4-(p-ciclopentiloxifenil)-
bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- ácido 3,5-dietil-4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxí-
lico

25 Con objeto de simplificar la siguiente descrip-
ción general del procedimiento, debe entenderse que el
término fenilo incluye también los grupos fenilo susti-

386977



1970

1 tuídos comprendidos dentro de los límites de los com-
puestos de este invento.

5 El método de preparación de los ésteres de áci-
do 4-fenilbiciclo[2.2.2]octeno-carboxílico de este
invento consiste en añadir una alquilencetona, tal co-
mo metil-vinil-cetona, a un éster de ácido 1,3-ciclo-
hexadien-1-carboxílico apropiado, lo que produce un
producto intermedio que contiene un grupo carbonilo
unido a un carbono que no forma la cabeza de puente del
10 anillo biciclo[2.2.2]octeno. Este grupo carbonilo, es
reducido selectivamente después mediante un método ade-
cuado, tal como la reducción de Wolf-Kishner y, depen-
diendo del dieno de partida, se forma un éster de áci-
do 5-alcanoil-6-alquil-4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-
15 1-carboxílico, un éster de ácido 5-alcanoil-3,6-dial-
quil-4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico o
un éster de ácido 5-alcanoil-4-fenil-2,3,6-trialquil-
biciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico.

20 Como se observará, los ésteres de ácido biciclo-
[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico preparados por el método
anterior pueden ser reducidos a los correspondientes
ésteres de ácido biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico em-
pleando hidrógeno y un catalizador adecuado como pala-
dio sobre carbón.

25 Los ácidos biciclo[2.2.2]octeno u octano-1-carbo-
xílicos libres de fórmula (1) pueden ser obtenidos a



1970

386977

1 partir del éster preparado en la forma antes descrita,
sometiendo este último a hidrólisis alcalina seguida
de acidulación, para dar el ácido carboxílico libre.

5 Como resulta evidente para los expertos en la
técnica, muchos de los compuestos de este invento pueden
existir en diversas formas isómeras. Debe entenderse que
los isómeros d- y l-, cis- y trans-, endo- y exo- de es-
tos compuestos están incluidos dentro de los límites de
este invento. Cuando más de un radical, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 ,
10 son distintos de hidrógeno, pueden formarse diversos isó-
meros geométricos y/o de posición. Cuando se desea un isó-
mero particular de estos compuestos, puede obtenerse por
métodos convencionales conocidos en la técnica para el
aislamiento de los isómeros geométricos y la resolución
de las mezclas racémicas, sin experimentación indebida.

15 Este invento será mejor comprendido haciendo refe-
rencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. Las partes
y porcentajes en los siguientes ejemplos se dan en peso,
salvo indicación en contrario.

20 EJEMPLO 1

Se calienta una mezcla de 100 g de éster etílico
de ácido 6-fenil- α -pirona-3-carboxílico y 100 ml de ben-
ceno en un tubo agitado con etileno a 1500 psi (105 kg/cm²)
y 200°C durante 17-20 horas. La solución se concentra
25 formando un aceite que puede ser cristalizado por dilución

386977



1 con pentano y enfriamiento a 0°C. El producto es éster
etélico de ácido 4-fenil-1,3-ciclohexadien-1-carboxí-
lico, p.f. 38-39°C.

5 Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno, du-
rante 112 horas, una mezcla de 111 g de éster etílico de
ácido 4-fenil-1,3-ciclohexadien-1-carboxílico, 40 g de
metil-vinil-cetona y 0,1 g de fenotiazina. Se añade me-
til-vinil-cetona a la mezcla de reacción durante el pe-
riodo de reflujo, en la forma siguiente: 40 g al cabo de
10 22 horas, 40 g al cabo de 46 horas y 50 g al cabo de 70
horas. La mezcla se concentra bajo una presión de 20 mm
y el residuo se cromatografía sobre 900 g de "Silicar"
CC-7 (200-325 mallas) empleando cloroformo para eluir
el producto. Este último se recoge en las primeras frac-
ciones y asciende a 184,3 g.

15 La reacción también puede ser llevada a cabo calen-
tando el éster etílico de ácido 4-fenil-1,3-ciclohexadien-
1-carboxílico con metil-vinil-cetona en un tubo a presión,
a 200°C durante 24 horas. Este producto se reduce en al-
cohol absoluto en un agitador Parr, empleando 1 g de ca-
talizador de paladio al 10 % en carbón y alrededor de 40
20 psi (2,8 kg/cm²) de presión de hidrógeno.

25 El producto se destila a 0,05 mm y se recoge la
fracción que destila a 140-160°C. El producto es éster
etélico de ácido 3-acetil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-



1970

386977

1 1-carboxílico. Forma una dinitrofenilhidrazona, p.f.
180-181°C. Una porción de 0,95 g de éster etílico de
ácido 3-acetil-4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxí-
lico se combina con 4 ml de hidrato de hidrazina y 25 ml
5 de dietilenglicol y se calienta a 100-125°C durante 1 ho-
ra. A continuación se añaden 5 g de hidróxido potásico
y la temperatura se eleva a 200°C durante 2 horas. La
mezcla se enfría y se diluye con agua y se acidula con
ácido clorhídrico concentrado mientras se enfría. El
10 producto, ácido 3-etil-4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-
carboxílico, se separa en forma de cristales blancos y
después de recrystalizar en tolueno funde a 200-201,5°C.

EJEMPLO 2

15 En otro procedimiento posible de reducción del
éster etílico de ácido 3-acetil-4-fenilbicyclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico, se combina una porción de 9 g de
éster etílico de ácido 3-acetil-4-fenilbicyclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico con 3,5 ml de etanoditiol y 2 ml
de ácido metanosulfónico en 200 ml de benceno y se ca-
20 lienta a reflujo durante toda la noche en un extractor
Soxhlet conteniendo tamiz molecular 5 A en la copa. La
solución bencénica se agita con carbonato potásico an-
hidro, se filtra y se concentra dando 11,9 g de un acei-
te que cristaliza lentamente al dejarlo en reposo. Este
25 producto se utiliza sin purificar. El producto crudo

386977



1 puede ser desulfurado calentando a reflujo con 150 g
de níquel Raney (recién preparado) en 500 ml de eta-
nol absoluto, durante toda la noche. Se filtra la so-
lución y se concentra dando 5,4 g de un aceite amari-
5 llo pálido. Este último se cromatografía sobre ácido
silícico dando un aceite incoloro. Este aceite es el
éster etílico de ácido 3-etil-4-fenilbiciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico.

EJEMPLO 3

10 Siguiendo el procedimiento de la primera parte
del Ejemplo 1, se hace reaccionar éster etílico de
ácido 6-(p-metoxifenil)- α -pirona-3-carboxílico con
etileno para dar éster etílico de ácido 4-(p-metoxife-
nil)-1,3-ciclohexadien-1-carboxílico. Este puede ser cris-
15 talizado en etanol dando unos cristales amarillos, p.f.
75-76°C.

Este producto se calienta en una vasija sellada
y evacuada con metil-propenil-cetona a 200°C, durante
5 días, en presencia de una pequeña cantidad de hidro-
quinona para dar éster etílico de ácido 3-acetil-4-
20 (p-metoxifenil)-2-metilbiciclo[2.2.2]oct-5-en-1-carbo-
xílico. Este producto se obtiene en 2 parejas (dl); las
formas endo (doble enlace) y exo (doble enlace). Estas
pueden ser separadas por cromatografía de gas prepara-
tiva o por cromatografía con ácido silícico del deri-
25 vado de dinitrofenilhidrazona.

386977



1970

1. La mezcla anterior de isómeros endo y exo se reduce agitando en una solución etanólica que contiene catalizador de paladio sobre carbón, a una presión de 40-50 psi (2,8-3,5 kg/cm²) de hidrógeno. La solución se
5 filtra y se concentra para dar éster etílico de ácido 3-acetil-4-(p-metoxifenil)-2-metilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

Este producto se calienta en dietilenglicol con un pequeño exceso molar de hidrato de hidrazina a 100°C, durante 2 horas; a continuación se añade hidróxido potásico y la temperatura se eleva a 200°C durante 5 horas. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se acidula con ácido clorhídrico. El producto puede ser extraído con cloroformo, secado y concentrado. El producto es ácido
10 3-etil-4-(p-hidroxifenil)-2-metilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

EJEMPLO 4

Una mezcla de 100 g de éster etílico de ácido 4-fenil-1,3-ciclohexadien-1-carboxílico, 50 g de trans-
20 -3-penten-2-ona y 0,5 g de hidroquinona se calienta en un tubo sellado a 200°C, durante 4 días. A continuación la mezcla se cromatografía sobre Silicar CC-4 para separar el material de partida que no ha reaccionado y los polímeros. El producto es una mezcla de formas endo y exo de éster etílico de ácido trans-3-acetil-2-etil-4-

25

386977



1970

1 fenilbicyclo-[2.2.2]oct-5-eno-1-carboxílico.

5 El producto anterior (formas α y β) es hidrogenado disolviendo en etanol y añadiendo 3 g de catalizador de paladio al 10 % sobre carbón y agitando en un agitador Parr bajo una presión de 50 psi (3,5 kg/cm²) de hidrógeno, hasta que ya no se observa ninguna disminución de la presión. Se filtra la solución y se concentrando éster etílico de ácido trans-3-acetil-2-metil-4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. Este puede ser purificado por destilación a presión reducida.

10 Una porción de 12,0 g de éster etílico de ácido trans-3-acetil-2-metil-4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico se combina con 5 ml de hidrato de hidrazina y 50 ml de dietilenglicol y se calienta a 100-125°C durante 1 hora. Después de añadir 10 g de hidróxido potásico, la temperatura se eleva a 200°C y se mantiene en ese valor durante 3 horas. Se enfría la mezcla a la temperatura ambiente, se añade sobre hielo y agua y se acidula por adición de ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrae con cloroformo, se seca con sulfato sódico y se concentra. El producto puede ser cristalizado en tolueno o xileno. El producto es ácido trans-3-etil-2-metil-4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

EJEMPLO 5

25 Una mezcla de 5 g de ácido trans-3-etil-2-metil-

386977



DEC. 1970

1 4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, 20 ml de clo-
ruro de tionilo y 0,5 ml de dimetilformamida se calienta
mientras se desprende dióxido de azufre gaseoso, después
se calienta a reflujo durante 1 hora y finalmente se con-
centra. El cloruro de ácido resultante se agrega agitando
5 bien sobre 25 ml de alcohol absoluto conteniendo 5 ml de
trietilamina. La solución se vierte sobre agua y la fase
oleosa se extrae con éter. El extracto se seca y se con-
centra para dar éster etílico de ácido trans-3-etil-2-me-
til-4-fenilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.
10

EJEMPLO 6

Se añade con buena agitación una porción de 4 g
de éster etílico de ácido trans-3-etil-2-metil-4-fenil-
bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico a una solución de 3 ml
de cloruro de acetilo en cloruro de metileno conteniendo
15 5 g de cloruro de aluminio, mientras se enfría en un ba-
ño de hielo. Después de agitar a 6-10°C durante 2 horas,
la mezcla se vierte sobre otra mezcla de hielo y ácido
clorhídrico diluído. Se separa un producto que se extrae
con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico y
se concentra para dar éster etílico de ácido trans-4-
20 (p-acetilfenil)-3-etil-2-metilbicyclo[2.2.2]octano-1-
carboxílico.

Una solución de 3 g de éster etílico de ácido
25 trans-4-(p-acetilfenil)-3-etil-2-metilbicyclo[2.2.2]oc-
tano-1-carboxílico en 25 ml de diclorometano se agita

386977



C. 1970

1 bien con 10 g de fosfato disódico anhidro a medida que
se añaden 0,5 g de ácido pertrifluoracético. Una vez
completada la reacción, el exceso de perácido se destru-
ye mediante la adición de 2 ml de acetona y la solución
5 se vierte sobre una mezcla de hielo y agua. El producto
se extrae con diclorometano, se lava el extracto con
solución de carbonato sódico al 10 %, se seca y después
se concentra. El producto es éster etílico de ácido
trans-4-(p-acetoxifenil)-3-etil-2-metilbiciclo[2.2.2]-
10 octano-1-carboxílico.

EJEMPLO 7

Una mezcla de 2,0 g de éster etílico de ácido
trans-4-(p-acetoxifenil)-3-etil-2-metilbiciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico y 5 ml de piperidina se agita a 20-
15 30°C durante 30 minutos. A continuación se añade sobre
agua de hielo y se acidula con ácido clorhídrico. El
producto es éster etílico de ácido trans-3-etil-4-(p-
hidroxifenil)-2-metilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

EJEMPLO 8

20 Una solución de 1,0 g de éster etílico de ácido
trans-3-etil-4-(p-hidroxifenil)-2-metilbiciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico en 5 ml de dimetilformamida conte-
niendo 2 g de carbonato potásico se agita a medida que
se agregan 0,3 ml de sulfato de dimetilo. La mezcla se
25 calienta en baño de vapor durante 1 hora y después se
vierte sobre una mezcla de agua de hielo. El producto se

386977



1 extrae con éter, se seca el extracto etéreo sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra. El producto es éster etílico de ácido trans-3-etil-4-(p-metoxifenil)-2-metilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

5 EJEMPLO 9

Una mezcla de 0,5 g de éster etílico de ácido trans-3-etil-4-(p-metoxifenil)-2-metilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico en 20 ml de dietilenglicol conteniendo 1 g de hidróxido sódico se agita y se calienta a 160°C durante 1 hora. A continuación la mezcla se vierte sobre agua de hielo, se enfría y se acidula con ácido clorhídrico. El producto se separa en forma de cristales que se filtran y secan. El producto es ácido trans-3-etil-4-(p-metoxifenil)-2-metilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

10 EJEMPLO 10

15 A 0,04 moles de ácido trans-3-etil-2-metil-4-(p-metoxifenil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico en 25 ml de etanol se añaden, con agitación, 40 ml de hidróxido sódico 1 N en etanol. La solución se concentra a sequedad para dar la sal sódica. El producto es sal sódica de ácido trans-3-etil-2-metil-4-(p-metoxifenil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

20 EJEMPLO 11

25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 10, sustituyendo el ácido trans-3-etil-2-metil-4-(p-metoxife-

386977



1 nil)-biciclo [2.2.2]octano-1-carboxílico y el hidróxido
sódico de dicho ejemplo por cantidades equivalentes del
"Acido" y de la "Base" indicados, respectivamente para
obtener la sal indicada.

5

<u>Ej.</u>	<u>Acido</u>	<u>Base</u>	<u>Sal</u>
11	ácido trans-3-etil- 2-metil-4-(p-metoxi- fenil)-biciclo[2.2.2]- octano-1-carboxílico	hidróxido potásico	sal potásica de áci- do trans-3-etil-2-me- til-4-(p-metoxife- nil)biciclo [2.2.2]- octano-1-carboxílico

10 Los compuestos de fórmula (1) pueden ser adminis-
trados para impedir el embarazo en los animales de san-
gre caliente, de acuerdo con el método de este invento,
por cualquier medio adecuado. Por ejemplo, la adminis-
tración puede ser parentérica, es decir subcutánea o in-
tramuscular. También se pueden administrar por vía oral
o rectal. Estos compuestos pueden ser administrados en
15 dosis únicas o divididas, de 0 a 15 días después del
coito.

20 Cuando se administran por vía oral, los compues-
tos de este invento son eficaces para evitar el embara-
zo a dosis comprendidas entre 0,005 y 10,0 mg/kg día.
En muchos sujetos, estos compuestos son eficaces por
vía oral cuando se administra de 0,001 a 5,0 mg/kg por
día.

25 Es preferible que la cantidad efectiva de com-
puesto activo sea administrada por vía oral después del

386977



1 coito, pero antes del tiempo de implantación calculado del óvulo fertilizado en el útero.

5 Los compuestos de este invento son eficaces oralmente cuando se administran a los animales de sangre caliente, como demuestra el siguiente ensayo. Esta prueba demuestra especialmente que los compuestos de este invento presentan una notable inhibición del embarazo en las ratas.

EJEMPLO 12

10 Se induce una pubertad precoz en unas ratas hembra (de 28 días de edad) con una dosis única de gonadotropina de suero de yegua preñada y después se copulan con machos normales. Se suspende éster etílico de ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico en aceite de sésamo y se administra por vía
15 oral en dosis graduadas a grupos numéricamente iguales de las ratas hembra, durante 6 días a partir del día en que se ha encontrado espermatozoos o un tapón vaginal. Una semana después de la copulación, se matan los animales
20 y se examinan sus úteros para determinar los puntos de implantación. Si se encuentra alguno, se considera que el animal está preñado. Los animales de control tienen 8 puntos de implantación por término medio. El nivel de la dosis a la que el 50 % de los animales no presentan señales de preñez; DE₅₀, cuando se administra el
25

386977



1 compuesto citado es de 0,02 mg/kg por día.

5 La prueba del Ejemplo 12 se repite sustituyendo el compuesto de dicho ejemplo por ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. El valor de DE₅₀, determinado en la forma antes descrita, está comprendido entre 0,08 y 0,31 mg/kg por día.

10 El ensayo del Ejemplo 12 se repite sustituyendo el compuesto de dicho ejemplo por ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico. El valor DE₅₀, determinado en la forma antes descrita, está comprendido entre 0,08 y 0,31 mg/kg por día.

15 Se repite el ensayo del Ejemplo 12 sustituyendo el compuesto de dicho ejemplo por éster etílico de ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2] oct-2-eno-1-carboxílico. El DE₅₀, determinado en la forma antes descrita, está comprendido entre 0,08 y 0,31 mg/kg por día.

20 Se repite el ensayo del Ejemplo 12 sustituyendo el compuesto de dicho ejemplo por ácido 3-etil-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. El valor DE₅₀, determinado en la forma antes descrita, está comprendido entre 0,02 y 0,08 mg/kg por día.

25 Los compuestos utilizados en el método de este invento pueden ser también empleados con resultados igualmente satisfactorios para impedir el embarazo en otros animales de laboratorio como ratones, cobayas, conejos,

386977



1

monos y chimpancés y también son eficaces en la prevención del embarazo en los animales domésticos como cerdos, vacas, ovejas y caballos. En los animales pequeños, normalmente es conveniente administrar los compuestos de este invento en forma de cápsula o incorporado en el pienso del animal. No obstante, cuando estos compuestos se administran a animales grandes, con frecuencia es más conveniente hacerlo por vía parentérica.

5

10

15

Los compuestos de fórmula (1) pueden ser empleados en composiciones útiles de acuerdo con este invento en formas de dosificación tales como tabletas, cápsulas, saquitos de polvo, soluciones líquidas, suspensiones o elixires, para la administración oral o soluciones líquidas para uso parentérico y, en ciertos casos, suspensiones para uso parentérico. En estas composiciones, el ingrediente activo se encontrará normalmente siempre presente en cantidades de 0,01 % como mínimo, basado sobre el peso total de la composición y no más del 90 % en peso.

20

Además del ingrediente activo de este invento, la composición contendrá un vehículo farmacéutico sólido o líquido, no tóxico, para el ingrediente activo.

25

En una realización de una composición farmacéutica de este invento, el vehículo sólido es una cápsula que puede ser del tipo ordinario de gelatina. La cápsula contendrá alrededor de 0,1 a 75 % en peso de un compues-

386977



1970

1 to de fórmula (1) y 99,9-25 % de un vehículo.

5 En otra realización, el ingrediente activo se comprime con o sin auxiliares. Todavía en otra realización, el ingrediente activo se introduce en bolsitas de polvo y se emplea. Estas cápsulas, tabletas y polvos están constituidos generalmente por 0,05 a 95 %, aproximadamente, y preferiblemente de 0,5 a 50 % en peso de ingrediente activo. Estas formas de dosificación contienen preferiblemente de 0,5 a 250 mg aproximadamente de ingrediente activo, prefiriéndose de 1 mg a 50 mg aproximadamente.

10 El vehículo farmacéutico puede ser, como se ha indicado previamente, un líquido estéril como agua y aceites, comprendidos los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuet, 15 aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. En general, los vehículos líquidos preferidos, especialmente para las soluciones inyectables, son el agua, las soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa (glucosa) y soluciones de azúcares seme- 20 jantes y glicoles como propilenglicol o polietilenglicol. Las soluciones inyectables estériles, como las salinas, contendrán normalmente de 0,05 a 25 % aproximadamente, en peso, de ingrediente activo y preferiblemente alrededor de 0,1 a 5 % en peso. 25

386977



D.C. 1970

1 Como se ha mencionado anteriormente, la adminis-
tración por vía oral puede realizarse en una suspensión,
jarabe o elixir adecuado, en el que el ingrediente activo
constituye normalmente de 0,01 a 5 % en peso aproxima-
5 mente y todavía mejor de 0,05 a 1 % en peso. El vehícu-
lo farmacéutico en esta composición puede ser un vehículo
acuoso como agua aromatizada, un jarabe o un mucílago far-
macéutico.

10 Los vehículos farmacéuticos adecuados se encuen-
tran descritos en "Remington Pharmaceutical Sciences"
por E.W. Martin, obra de referencia muy conocida en este
campo.

15 Además de los ejemplos ilustrados anteriormente,
los ejemplos siguientes explicarán todavía mejor un as-
pecto del presente invento.

EJEMPLO 13

20 Se prepara un gran número de cápsulas unidad pa-
ra la administración por vía oral, llenando unas cápsu-
las de gelatina duras de dos piezas, corrientes, con
1 mg de ácido 3-etil-4-(p-metoxifenil)biciclo[2.2.2]-
octano-1-carboxílico, 51 mg de lactosa, 8 mg de estearato
magnésico y 40 mg de talco.

EJEMPLO 14

25 Se prepara un gran número de cápsulas unidad pa-
ra la administración oral, llenando unas cápsulas de ge-

386977



1 latina blanda con una solución de ácido 3-etil-4-fenil-
bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico en aceite de sésamo.

EJEMPLO 15

5 Se prepara un gran número de tabletas por proce-
dimientos convencionales de forma que la dosis unidad
contiene 5 mg de éster etílico de ácido 3-etil-4-(p-
metoxifenil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, 82,9 mg
de lactosa anhidra, 2 mg de estearato magnésico, 10 mg
de celulosa microcristalina y 0,1 mg de sílice pirógena.

10 EJEMPLO 16

Se prepara un gran número de tabletas por proce-
dimientos convencionales de forma que la dosis unidad
contiene 1 mg de 4-hidroxifenil-2,3,5,6-tetraetilbici-
clo[2.2.2]octano-1-metanol, 86,9 mg de lactosa anhidra,
15 2 mg de estearato magnésico, 10 mg de celulosa micro-
cristalina y 0,1 mg de sílice pirógena.

EJEMPLO 17

Se prepara un gran número de tabletas por proce-
dimientos convencionales de tal forma que la dosis uni-
dad contiene 10 mg de éster etílico de ácido 4-aceto-
20 xifenil-3,5,6-trietilbicyclo [2.2.2]oct-2-eno-1-carbo-
xílico, 77,9 mg de lactosa anhidra, 2 mg de estearato
magnésico, 10 mg de celulosa microcristalina y 0,1 mg
de sílice pirógena.

25 En otras formulaciones para tabletas, del 1 al
7 % del peso total de la forma de dosificación puede

386977



DIC. 1970

1

estar constituido por un lubricante o agente deslizando como talco, ácido esteárico, estearato magnésico o similares, en lugar de la sílice pirógena de las formulaciones anteriores.

5

Pueden agregarse a las formulaciones anteriores con resultados satisfactorios, aglutinantes tales como almidón, etilcelulosa, gelatina, polietilenglicol 4000 o similares.

10

Otras cargas que pueden sustituir a la lactosa anhidra de la formulación anterior son lactosa, manitol o similares.

En algunas formulaciones, también se prefiere incluir un agente desintegrante típico como metilcelulosa, "veegum" o almidón.

15

Por lo tanto, pueden prepararse una gran variedad de composiciones de acuerdo con este invento empleando otros compuestos del mismo e incluyendo específicamente, aunque no limitándose a ellos, los compuestos del invento que han sido citados específicamente en lo que antecede. Los compuestos se utilizarán en las cantidades indicadas de acuerdo con los procedimientos conocidos y escritos en la obra de Martín antes mencionada.

20

Como pueden practicarse muchas realizaciones diferentes del invento sin apartarse del espíritu y alcance del mismo, debe entenderse que el invento no está

25

386977



DIC. 1970

1 limitado a las ilustraciones específicas excepto en la
extensión definida en las reivindicaciones del apéndice.
ce.

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

10

15

20

25

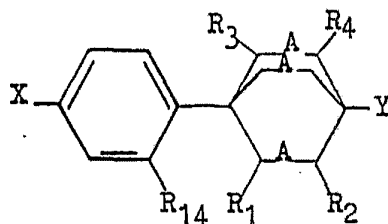


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 4-fenilbiciclo[2.2.2]octenos de fórmula:

5



donde

10

A es un enlace sencillo o doble, con la limitación de que por lo menos dos A son enlaces sencillos; R_1, R_2, R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, con la limitación de que por lo menos uno de los radicales R_1, R_2, R_3 o R_4 es alquilo y de que R_1, R_2, R_3 y R_4 tomados juntos no contienen más de 16 átomos de carbono; F, Cl o Br, con la limitación de que no más de dos radicales R_1, R_2, R_3 o R_4 son halógeno y cuando se encuentran presentes 2 átomos de halógeno en la jaula, ambos están sobre el mismo puente;

15

20

25

X es hidrógeno, HO, $R_6\text{C}(=\text{O})\text{-O}$, donde R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, OR_5 donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, 2-tetrahidropiranilo

386977



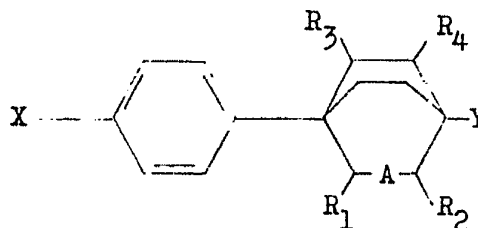
1 o metoximetilo; e
Y es COOR₇, donde
R₇ es hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de car-
 bono, tetrahidropiraniilo o Me⁺, donde Me⁺ es
5 un catión farmacéuticamente aceptable formador
 de sal,

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una alqui-
lencetona con un éster de ácido 1,3-ciclohexadien-1-carbo-
xílico apropiado, a una temperatura comprendida aproxima-
10 damente entre la de reflujo y 200°C, en atmósfera de nitró-
 geno o en un tubo evacuado y sellado durante un período de
 tiempo comprendido entre varias horas y algunos días y des-
 pués reducir selectivamente, por un método adecuado el pro-
 ducto intermedio obtenido; opcionalmente, tratar con hidró-
15 geno y un catalizador adecuado para obtener los correspon-
 dientes octanos y, opcionalmente también someter a hidrólisis
 los productos obtenidos para preparar las sales o áci-
 dos correspondientes.

20 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en
 el que el método de reducción empleado es el método de
 Wolf-Kishner.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en
 el que el compuesto obtenido es

25



386977



donde

1

A es un enlace sencillo o doble,

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la limitación de que por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 ó R_4 es distinto de hidrógeno;

5

X es hidrógeno, HO, H_3CO , H_5C_2O , $R_5C(=O)-$, donde R_5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e

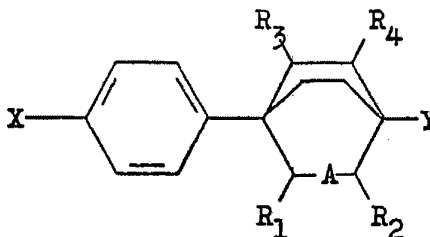
10

Y es $COOR_6$, donde

R_6 es alquilo de 1 a 1 átomos de carbono,

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es

15



donde

20

A es un enlace sencillo o doble;

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la limitación de que por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 ó R_4 es distinto de hidrógeno;

25

386977

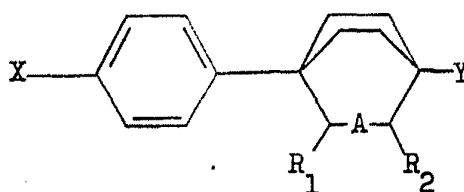


1 X es OH, OCH₃, OC₂H₅ y O-C(=O)-R₅, donde R₅ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e

Y es COOR₆, donde

R₆ es metilo y etilo.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es



10

donde

A es un enlace sencillo o doble;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno de ellos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la limitación de que por lo menos uno de los radicales R₁ o R₂ es distinto de hidrógeno;

15

X es hidrógeno, HO, H₃CO, H₅C₂O, R₅C(=O)-, donde R₅ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e

20

Y es COOR₆, donde R₆ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o Me⁺, donde Me⁺ es un catión formador de sal, farmacéuticamente aceptable.

25

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la operación adicional de someter el producto obtenido a hidrólisis alcalina, opcionalmente seguida de acidulación, para obtener la sal del ácido o el ácido libre,

386977

30



1 respectivamente.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la hidrólisis alcalina se realiza con hidróxido magnésico o hidróxido cálcico en solución alcohólica.

5 8. 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 DERIVADOS DE 4-FENILBICICLO/2.2.2/OCTENOS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta páginas mecanografiadas.

Madrid, 31 diciembre 1.970

BERNARDO UNGRIA

P.p.

15

20

25