

372335

372335

372335

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

PALETTE DU INVENTION

Caso 6576/1-4/78.

# Memoria Descriptiva

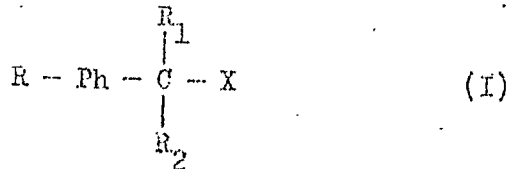
sobre:



Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de ácidos grasos  $\alpha$ -fenílicos.

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La invención se refiere a nuevos compuestos de ácidos grasos  $\alpha$ -fenílicos de fórmula general I



en la que X significa un grupo carboxilo libre o, en segundo lugar, esterificado o amido, R significa un resto 1-cicloalqueno,

5. Ph significa un resto orto-fenileno o, especialmente, un resto para-fenileno y  $R_1$  y  $R_2$  significan, cada vez, un átomo de hidrógeno-

**BAD ORIGINAL**

372335-



no o un resto hidrocarburo alifático o alicíclico monovalente o juntos bivalentes, y se procederá para su obtención.

- Los restos 1-cicloalqueno pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Son, por ejemplo, aquellos con
5. 4 - 8, ante todo 5 - 7 miembros de anillo, tales como los restos 1-ciclobutenilo o 1-ciclooctenilo, en caso dado sustituidos una o varias veces, y especialmente los restos 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo o 1-cicloheptenilo. Como sustituyentes entran por ejemplo en consideración los restos hidrocarburo alifáticos, espe-
10. cialmente los abajo mencionados, ante todo los restos de alquilo inferior, los grupos alcoxi, alqueniloxi, hidroxilo, oxo, los grupos amino primarios, secundarios o terciarios, siendo adecuados como sustituyentes los mencionados más abajo para los grupos carbamilo.

- Los restos fenileno Ph pueden estar sin sustituir o
15. llevar uno, dos o más sustituyentes. Como sustituyentes entran aquí, por ejemplo, los siguientes en consideración: restos alquilo, tales como restos de alquilo inferior, especialmente los mencionados más abajo, restos alcoxi, átomos de halógeno, restos trifluorometilo, o grupos amino o grupos nitro o hidroxilo.

20. Restos hidrocarburo alifáticos bivalentes son, por ejemplo, los restos alquilideno, tales como los restos alquilideno inferior, especialmente los restos metileno o etilideno.

- Como restos hidrocarburo alifáticos o alicíclicos monovalentes entran, por ejemplo, en consideración los restos de alquilo,
25. alquenilo, alquinilo, alicíclico o alicíclico y, especialmente, aquellos en los cuales los restos alifáticos son inferiores y, por ejemplo, muestran como máximo 6 átomos de carbono.

- Restos alquilo inferior son, por ejemplo, los restos metilo, etilo, propilo o isopropilo o los restos butilo, pentilo o
30. hexilo rectos o ramificados, enlazados en posición arbitraria.

Restos alquenilo inferior son, por ejemplo, los restos alilo o metileno.

Un resto alquinilo inferior es, ante todo, un resto



propargilo.

372335

Restos aralquilo inferior y aralquenilo son especialmente los restos fenil-arquilo inferior y fenil-alquenilo inferior.

5. Como restos fenil-arquilo inferior sean mencionados, por ejemplo, los restos 1- ó 2-feniletilo o bencilo, que en el núcleo fenilo pueden estar sustituidos, por ejemplo, por restos arquilo inferior o sicoxi, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo o restos similares.

10. Restos fenil-alquenilo inferior son, por ejemplo, los restos 1- ó 2-feniletenilo o cinemilo, que pueden estar sustituidos en el núcleo fenílico como los restos de fenil-arquilo inferior.

15. Restos alcoxi son, ante todo, los restos alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o amiloxi y como átomos de halógeno entran ante todo en consideración los átomos de fluor, cloro o bromo.

20. Grupos carboxilo esterificados son especialmente aquellos que están esterificados con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos. Como alcoholes formadores de ésteres entran especialmente en consideración los alcanoles inferiores, los cicloalcanoles o los fenilalcanoles, que también pueden llevar ulteriores sustituyentes, por ejemplo, metanol, etanol, propanoles, butanoles, hexanoles, ciclopentanoles, ciclohexanoles o fenilalcanoles inferiores sustituidos, por ejemplo, sustituidos como arriba indicado para los restos de fenil-arquilo inferior, tales como los alcoholes bencilicos o etanoles fenílicos.

30. Sustituyentes de los alcoholes alifáticos son especialmente los grupos amino, preferentemente como indicada e continuación para los grupos amido, grupos amino sustituidos y, ante todo,

372335



los grupos dialquilo inferior-amino, por ejemplo, los grupos dimetilamino o dietilamino, o los grupos piperidino.

- En los grupos carboxilo amidados (grupos carbamilo) puede estar el átomo de nitrógeno del amido sin sustituir, mono- o disustituido, por ejemplo, por restos de carácter alifático preferentemente interiores, por ejemplo, que muestren como máximo 8 átomos de carbono, que también pueden estar interrumpidos por heteroátomos, tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y/o sustituidos por grupos funcionales, tales como grupos oxi, amino, mercapto o átomos de halógeno. Como sustituyentes de amido se mencionados, por ejemplo, los restos alquilo, alqueno o alquilenos, que también pueden estar interrumpidos por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno y/o sustituidos por grupos funcionales, tales como grupos oxi, amino, mercapto o átomos de halógeno.
5. Como sustituyentes de amido entran especialmente en consideración: los restos de alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo recto o ramificado, enlazado en lugar arbitrario, pentilo, hexilo o heptilo, restos de alqueno inferior, tal como, por ejemplo, alilo o metililo, restos de alquilenos inferior, tal como, por ejemplo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,6) o heptileno-(2,6), restos de cicloalquilo o cicloalquilalquilo o restos correspondientes interrumpidos por los mencionados heteroátomos, tal como, por ejemplo, los restos alcoxi alquilo inferior, alquilmercaptoalquilo inferior o los restos mono- o dialquilaminoalquilo inferior, tal como, por ejemplo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metilmercaptoetililo, o grupos dimetilo, metiletilo o dietilamino-alquilo, los grupos alquilaminoalquilo o los grupos oxa-, aza- o tio-alquilaminoalquilo, entrando en consideración como restos alquilenos o restos oxa-, aza- o tio-alquilenos, por ejemplo, los mencionados más arriba,
10. Como sustituyentes de amido entran especialmente en consideración: los restos de alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo recto o ramificado, enlazado en lugar arbitrario, pentilo, hexilo o heptilo, restos de alqueno inferior, tal como, por ejemplo, alilo o metililo, restos de alquilenos inferior, tal como, por ejemplo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,6) o heptileno-(2,6), restos de cicloalquilo o cicloalquilalquilo o restos correspondientes interrumpidos por los mencionados heteroátomos, tal como, por ejemplo, los restos alcoxi alquilo inferior, alquilmercaptoalquilo inferior o los restos mono- o dialquilaminoalquilo inferior, tal como, por ejemplo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metilmercaptoetililo, o grupos dimetilo, metiletilo o dietilamino-alquilo, los grupos alquilaminoalquilo o los grupos oxa-, aza- o tio-alquilaminoalquilo, entrando en consideración como restos alquilenos o restos oxa-, aza- o tio-alquilenos, por ejemplo, los mencionados más arriba,
15. Como sustituyentes de amido entran especialmente en consideración: los restos de alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo recto o ramificado, enlazado en lugar arbitrario, pentilo, hexilo o heptilo, restos de alqueno inferior, tal como, por ejemplo, alilo o metililo, restos de alquilenos inferior, tal como, por ejemplo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,6) o heptileno-(2,6), restos de cicloalquilo o cicloalquilalquilo o restos correspondientes interrumpidos por los mencionados heteroátomos, tal como, por ejemplo, los restos alcoxi alquilo inferior, alquilmercaptoalquilo inferior o los restos mono- o dialquilaminoalquilo inferior, tal como, por ejemplo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metilmercaptoetililo, o grupos dimetilo, metiletilo o dietilamino-alquilo, los grupos alquilaminoalquilo o los grupos oxa-, aza- o tio-alquilaminoalquilo, entrando en consideración como restos alquilenos o restos oxa-, aza- o tio-alquilenos, por ejemplo, los mencionados más arriba,
20. Como sustituyentes de amido entran especialmente en consideración: los restos de alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo recto o ramificado, enlazado en lugar arbitrario, pentilo, hexilo o heptilo, restos de alqueno inferior, tal como, por ejemplo, alilo o metililo, restos de alquilenos inferior, tal como, por ejemplo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,6) o heptileno-(2,6), restos de cicloalquilo o cicloalquilalquilo o restos correspondientes interrumpidos por los mencionados heteroátomos, tal como, por ejemplo, los restos alcoxi alquilo inferior, alquilmercaptoalquilo inferior o los restos mono- o dialquilaminoalquilo inferior, tal como, por ejemplo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metilmercaptoetililo, o grupos dimetilo, metiletilo o dietilamino-alquilo, los grupos alquilaminoalquilo o los grupos oxa-, aza- o tio-alquilaminoalquilo, entrando en consideración como restos alquilenos o restos oxa-, aza- o tio-alquilenos, por ejemplo, los mencionados más arriba,
25. Como sustituyentes de amido entran especialmente en consideración: los restos de alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo recto o ramificado, enlazado en lugar arbitrario, pentilo, hexilo o heptilo, restos de alqueno inferior, tal como, por ejemplo, alilo o metililo, restos de alquilenos inferior, tal como, por ejemplo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,6) o heptileno-(2,6), restos de cicloalquilo o cicloalquilalquilo o restos correspondientes interrumpidos por los mencionados heteroátomos, tal como, por ejemplo, los restos alcoxi alquilo inferior, alquilmercaptoalquilo inferior o los restos mono- o dialquilaminoalquilo inferior, tal como, por ejemplo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metilmercaptoetililo, o grupos dimetilo, metiletilo o dietilamino-alquilo, los grupos alquilaminoalquilo o los grupos oxa-, aza- o tio-alquilaminoalquilo, entrando en consideración como restos alquilenos o restos oxa-, aza- o tio-alquilenos, por ejemplo, los mencionados más arriba,
30. Como sustituyentes de amido entran especialmente en consideración: los restos de alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo recto o ramificado, enlazado en lugar arbitrario, pentilo, hexilo o heptilo, restos de alqueno inferior, tal como, por ejemplo, alilo o metililo, restos de alquilenos inferior, tal como, por ejemplo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,6) o heptileno-(2,6), restos de cicloalquilo o cicloalquilalquilo o restos correspondientes interrumpidos por los mencionados heteroátomos, tal como, por ejemplo, los restos alcoxi alquilo inferior, alquilmercaptoalquilo inferior o los restos mono- o dialquilaminoalquilo inferior, tal como, por ejemplo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metilmercaptoetililo, o grupos dimetilo, metiletilo o dietilamino-alquilo, los grupos alquilaminoalquilo o los grupos oxa-, aza- o tio-alquilaminoalquilo, entrando en consideración como restos alquilenos o restos oxa-, aza- o tio-alquilenos, por ejemplo, los mencionados más arriba,

- 5 -  
372335



o los restos oxo-, aza- o tio-alcileno, tales como 3-oxo-, 3-aza- o 3-tiopentileno-(1,5), 3-metil-, 3-etil-3-aza-hexileno-(1,6), 3-azahexileno-(1,6) ó 4-metil-4-aza-heptileno-(2,6) o restos de esta clase sustituidos por grupos funcionales, tales como 3-cloro-etil- ó 3-hidroxietil-3-aza-pentaleno-(1,5), fenil- o fenilalquilo, que estén sin sustituir o, ante todo, sustituidos en el resto fenilo como indicado para los restos de fenil-alcilo inferior.

El grupo amino del grupo carboxilo amidado (grupo carbamilo) es especialmente un grupo amino libre, mono- o dialquilizado inferior, o un grupo pirrolidino, en caso deo C-alcilizado inferior, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N'-alcilo inferior-piperazino o N'-(hidroalcilo inferior)-piperazino, por ejemplo, el grupo N'-metil-piperazino ó el grupo N'-( $\beta$ -hidroxietil)-piperazino, o el grupo N'-fenilpiperazino o también un grupo amino sustituido por un grupo hidroxilo o amino.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, ante todo un efecto analgético, tal como antinociceptivo así como antiinflamatorio. Así muestran en el ensayo de Writhing en el ratón, en administración oral de 1 hasta 200, especialmente de 10 hasta 200 mg/kg, un claro efecto antinociceptivo o bien en el ensayo caolinoendémico en la pata de la rata en administración oral, en una dosis de 1 hasta 200 mg/kg, un claro efecto antiinflamatorio.

Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos farmacológicamente eficaces.

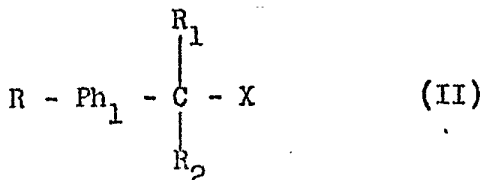
Así se pueden emplear los nuevos compuestos para la preparación de los correspondientes compuestos cicloalquílicos, ya descritos en la literatura, reduciendo los restos 1-cicloalquílicos en la forma usual, por ejemplo, por reducción catalítica,

372335



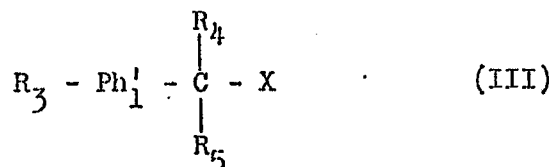
o restos cicloalquilo.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



5. en lo que R y X tienen el significado arriba indicado, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> signifiquen cada vez un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, alquenoilo, alquinilo, aralquilo o aralquenoilo o juntos un resto alquilidénico y Ph<sub>1</sub> signifique un resto orto-fenileno o, ante todo, un resto para-fenileno, que esté sustituido por uno o varios restos de alquilo o alcoxi, átomos de halógeno o restos trifluorometilo o, ante todo, esté sin sustituir.
- 10.

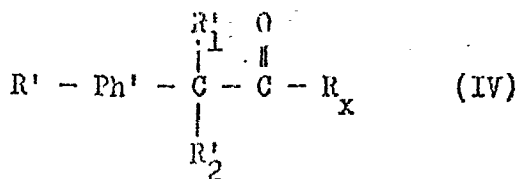
Especialmente de importancia son los compuestos de fórmula general III



15. en lo que X tiene el significado arriba indicado, Ph'<sub>1</sub> signifique un resto p-fenileno, en caso dado sustituido como antes indicado, R<sub>3</sub> signifique un resto l-cicloalquenoilo, que esté sustituido por uno o varios restos de alquilo inferior, alquenoilo inferior o fenilo, o, ante todo, esté sin sustituir y R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> signifiquen cada vez un átomo de hidrógeno o, ante todo, un resto alquilo o alquenoilo.

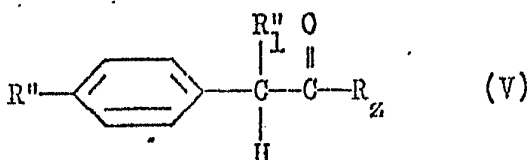
20. Debido a buen efecto antiinflamatorio y analgético (antitnociceptivo) son de destacar especialmente los compuestos de fórmula IV

372335



- en la que R' significa un resto 1-cicloalquenilo sustituido por grupos alcoxi inferior y/o especialmente grupos alquilo inferior o, preferentemente, sin sustituir, con 5, 6 ó 7 miembros de anillo, Ph' significa un resto p-fenileno sustituido por uno o varios grupos trifluorometilo, grupos alcoxi inferior, grupos alquilo inferior y/o, ante todo, átomos de halógeno o, preferentemente sin sustituir, R'\_1 y R'\_2 significan restos de alquilo inferior o átomos de hidrógeno y R\_x significa un grupo alcoxi inferior, tal como un grupo metoxi o etoxi, o un grupo amino libre, un grupo mono- ó di-alquilo inferior- o -hidroxi-alquilo inferior-amino o un grupo pirrolidino, en caso dado, con C-alquilo inferior, piperidino, morfolino, grupos N'-alquilo inferior-piperazino, N'-hidroxi-alquilo inferior-piperazino ó N'-fenilpiperazino.
- 5.
- 10.

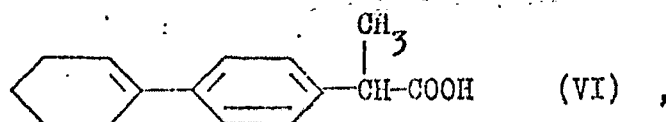
Especialmente son de importancia los compuestos de fórmula V



15. donde R'' significa un resto 1-ciclopentenilo, en caso dado con alquilo inferior, 1-ciclohexenilo o 1-cicloheptenilo, R''\_1 significa un resto alquilo inferior, ante todo el resto metilo, o un átomo de hidrógeno y R\_z significa un grupo hidroxilo o, en segundo lugar un grupo alcoxi inferior, especialmente uno con un máximo de 4 átomos de carbono, o un grupo amino libre, y, especialmente el ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmula VI
- 20.



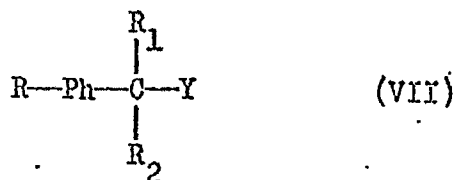
372335



que, por ejemplo, en forma de su sal sódica en administración oral, en dosis de 1 hasta 10 mg/kg, en el ensayo de Writhing (fenil-p-quinona) en el ratón muestra un claro efecto antinociceptivo y en el ensayo del edema de caolina en la pata en la rata, en administración oral, en una dosis de 1 hasta 10 mg/kg, muestra un claro efecto antiinflamatorio.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

Preferentemente se procede transformando en un compuesto de fórmula VII



10. donde R, Ph, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados indicados e Y significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, Y en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado.

15. El resto Y es, por ejemplo, el grupo ciano que en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis o alcoholisis, se puede transformar en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado.

La hidrólisis al grupo carboxilo amidado o bien libre se efectúa en forma conocida, por ejemplo, en presencia de una base fuerte, tal como un hidróxido alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, o en presencia de un ácido fuerte, por

20. ejemplo, un ácido mineral, tal como el ácido clorhídrico y, en ca-



372335 19 OCT. 1969

so dado, en la hidrólisis el grupo carboxilo libre, bajo acción de un agente de oxidación, tal como ácido nítrico.

5. La saponificación de un grupo carboxilo esterificado se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un alcohol correspondiente, por ejemplo, en presencia de un ácido mineral, tal como el ácido sulfúrico, y ventajosamente en presencia de cloruro amónico.

101 Y puede significar también un grupo trihalógenometilo, ante todo el grupo triclorometilo, que, en forma usual, especialmente en presencia de bases fuertes, por ejemplo, las mencionadas, se puede hidrolizar el grupo carboxilo libre.

15. Y puede ser, sin embargo, también un grupo carboxilo funcionalmente modificado que muestre un grupo oxo o tioxo, con excepción de un grupo carboxilo esterificado o amidado, tal como una agrupación haluro de ácido, tal como de cloruro de ácido, anhídrido de ácido (por ejemplo, también ceteno), azida de ácido o tioamida, que, por ejemplo, por reacción con agua, alcoholes, amoníaco o aminas, que muestren en el átomo de nitrógeno como mínimo un átomo de hidrógeno, por ejemplo, también hidrazina o hidroxilamina, se pueden transformar en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado. La reacción se efectúa en la forma usual, si se desea, en presencia de aceptores de ácido, tal como bases orgánicas o inorgánicas, o, en caso dado, de catalizadores y/o agentes de oxidación, en caso dado, en medio ácido o neutro.

25. Y puede significar sin embargo, también un átomo de metal adecuado del grupo I A del sistema periódico, por ejemplo, litio o sodio, o ser el grupo de fórmula  $-Mg-Hal$ , donde Hal significa un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo. Un grupo Y de estos puede transformarse, por ejemplo, mediante re-

372335



reacción con ácido carbónico o sus derivados que en esta reacción dan un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, tales como ésteres, éster-haluros, amids-haluros, derivados del ácido fórmico, en el grupo carboxilo libre, esterificado o amidado deseado.

5. Así se puede reaccionar con dióxido de carbono o, por ejemplo, carbonato dietílico, cloroformiato de etilo o de bencilo o haluros carbamílicos, por ejemplo, cloruro de carbamida. La reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en un disolvente inerte, tal como en un éter, por ejemplo, dietil- o dibutiléter o tetrahidrofureno.
- 10.

Y puede significar además un resto oxidable el grupo carboxilo, tal como un resto de fórmula  $R'_O-CO-$ , donde  $R'_O$  significa un grupo carboxilo, un grupo metilo o un resto hidrocarburo aralifático o, especialmente alifático, que en el primer átomo de carbono lleve una función oxígeno, o, especialmente, un grupo formilo o un derivado capaz de reacción de un grupo formilo, tal como un hidrato, y transformarse por oxidación en un grupo carboxilo. Una función oxígeno es aquí un grupo oxo o hidroxilo. Para la oxidación de un grupo formilo entran en consideración, por ejemplo, óxido de plata en alcali, por ejemplo, en lejía sódica u otros agentes de oxidación usuales.

- 15.
- 20.
- 25 .
- La oxidación de los restos de fórmula  $R''_O-CO-$ , donde  $R''_O$  puede tener los significados indicados más arriba para los sustituyentes del átomo de nitrógeno amídico, puede lograrse también por vía de una transposición según Beckmann, donde, mediante un desproporcionamiento intramolecular, el grupo carbonilo se oxida a un grupo carbamilo, es decir, a un grupo carboxilo sustituido por un átomo de nitrógeno amínico. Para ello se forma la cetoxima, preferentemente por reacción con hidroxilamina y la oxima se trans

372335



pone en la forma usual, por ejemplo, con agentes ácidos, tal como el ácido sulfúrico, o pentóxido de fósforo. La oxidación de los restos de fórmula  $R''_O-CO-$  se puede realizar también mediante una reacción según Schmidt con hidrócido nitrogenado, convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como benceno, y un ácido fuerte, preferentemente ácido sulfúrico, con lo que se forma una amida de ácido sustituido.

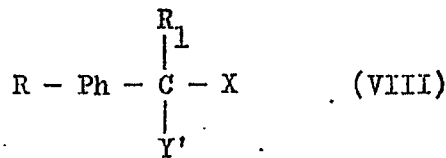
5.

Si Y significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado esterificado, entonces la transformación en el grupo carboxilo, en caso dado correspondientemente esterificado, se puede realizar también sin agente de oxidación, mediante descarbonilización. La descarbonilización se efectúa en la forma usual, por ejemplo, mediante calentamiento, en caso dado en presencia de ácido sulfúrico, o medios catalíticos, por ejemplo, polvo de cristal o cobre.

10.

Los nuevos compuestos, en los cuales el resto  $R_2$  significa hidrógeno, se pueden obtener también si en un compuesto de fórmula VIII

15.



donde R, Ph,  $R_1$  y X tienen los significados indicados e Y' significa un resto disociable, Y' se disocia.

20.

El resto Y' disociable es, ante todo, un resto ácido, tal como un grupo carboxilo libre o un resto alcenoilo interior. La disociación de un grupo carboxilo libre se puede realizar en la forma usual mediante descarboxilización, por ejemplo, mediante ligero calentamiento.

25.

La disociación de un resto alcenoilo interior, especialmente de un resto acetilo, se puede realizar en la forma usual, tal y como se conoce para la disociación de  $\beta$ -cetoésteres, es-

372335



pecialmente por reaccón de bases fuertes, tal como, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, o alcoholatos alcalinos, por ejemplo, etilato sódico, preferentemente a temperatura más elevada y en un disolvente inerte.

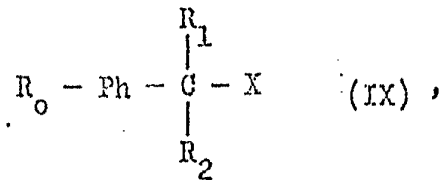
5. Como restos Y' entra además en consideración los grupos hidroxilo libre o esterificados en forma capaz de reaccón, especialmente los mencionados más abajo, los grupos mercapto esterizados o los grupos amino disustituídos. Estos grupos pueden disociarse especialmente bajo intercambio por hidrógeno. Un grupo hidroxilo libre se puede intercambiar directamente por hidrógeno, por ejemplo, mediante hidrógeno nascente, tal como, por ejemplo, por cinc-hidrógeno clorado, preferentemente en etanol, o, como indicado, esterificar en forma capaz de reaccón y después reducir. Como agente de reduccón para los grupos hidroxilo esterificados en
10. forma capaz de reaccón, especialmente los haluros, entra especialmente en consideración el hidrógeno nascente, por ejemplo, cinc, preferentemente polvo de cinc, en disolventes que contienen OH, tal como ácido acético, ácido acético junto con hidrógeno clorado, agua, etanol, lejía potásica, y además, por ejemplo, amalgams de
15. sodio, especialmente en solucón ácida. También en hidrógeno yodado, en caso dado en presencia de fósforo rojo, puede emplearse como agente de reduccón. Para intercambiar un grupo mercapto esterizado, por ejemplo, un grupo metilmercapto, se reduce por ejemplo bajo condiciones benignas, tal como con ayuda de níquel Raney.
20. Los grupos amino disustituídos, por ejemplo, los grupos dialquilo inferior-amino, tales como los grupos dimetilamino se pueden intercambiar especialmente mediante reduccón con un metal alcalino, tal como sodio en amoníaco líquido, por hidrógeno.

Los nuevos compuestos se pueden obtener también si en un

372335



compuesto de fórmula IX



5. en la que Ph, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X tienen los significados indicados y R<sub>0</sub> signifique un resto cicloalquilo, en caso dado sustituido, que en los átomos de carbono en la posición 1 y 2 lleve cada vez un resto Y" disociable, los dos restos Y" se disocian bajo introducción de un enlace doble.

10. Los restos Y" pueden ser iguales o diferentes. Restos Y" iguales son especialmente átomos de halógeno, tales como de cloro, bromo o yodo. Si los restos Y" son diferentes, entonces uno de ellos, especialmente el de la posición 2, es un átomo de hidrógeno y el otro, especialmente en la posición 1, un grupo hidroxilo libre o esterificado capaz de reacción o eterizado, un grupo amónico cuaternizador, por ejemplo, un grupo trimetilamónico, un grupo alquilsulfonilo, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo sulfonio ternario, por ejemplo, un grupo dimetilsulfonio o un grupo óxido dialquilamino, por ejemplo, un grupo óxido dietilamino. La disociación se efectúa en la forma usual. Si uno de los restos Y" es un grupo hidroxilo libre o eterizado, entonces ésta se efectúa, por ejemplo, en presencia de ácidos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, el ácido sulfúrico, ó hidróxido halogenado, tal como el ácido clorhídrico o bromhídrico. Un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, es, por ejemplo, un grupo hidroxilo esterificado con un ácido fuerte orgánico o inorgánico, por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo arilsulfoniloxi, tal como el grupo p-toluenosulfoniloxi, o un grupo xantogenilo, además también un grupo aciloxi, especialmente un grupo acetoxi. Un grupo hidroxilo eteri-
- 15.
- 20.
- 25.

372335

19 OCT 1969



- zodo es especialmente un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, un grupo metoxi. Si el resto Y" es un grupo hidroxilo esterificado, capsz de reaccón, entonces se trabaja preferentemente en medio básico, por ejemplo, en presencia de bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metal, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, o carbonatos, tales como carbonato sódico o potásico, o aminas orgánicas, tal como, por ejemplo, piridina, y en caso dado a temperatura más elevada. Si uno de los restos Y" es un grupo xantogenilo, entonces se puede realizar la disociación, ante todo, sin disolvente o en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como di- o trietilenglicoldimetiléter, y a temperatura más elevada, preferentemente bajo presión más reducida.
- 5.
- 10.

- Si uno de los restos Y" es un grupo amónico cuaternizado, especialmente un grupo trimetilamónico, un grupo alquilsulfonilo, ó sulfonio terciario o de óxido dialquilamino, entonces se puede efectuar la disociación de los restos Y" preferentemente en forma térmica, por ejemplo, mediante calentamiento sin disolvente, preferentemente bajo presión reducida, o en un disolvente de alto punto de ebullición, por ejemplo, di- o trietilenglicoldimetiléter, preferentemente bajo presión más reducida.
- 15.
- 20.

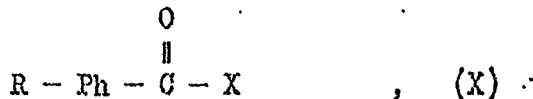
- Si en las posiciones 1 y 2 juntas existen dos restos Y" iguales, especialmente dos átomos de halógeno, por ejemplo, dos átomos de bromo, entonces se puede realizar la disociación de los restos Y" ante todo mediante reducción metálica. Como agentes de reducción entran preferentemente en consideración el cinc y ácido, por ejemplo, ácido acético, o cinc y agua o alcohol, por ejemplo, etanol. La disociación se puede realizar además con yoduro sódico y alcohol, por ejemplo, etanol.
- 25.

372335

Es O. A.



Los nuevos compuestos se obtienen además, cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan cada vez un átomo de hidrógeno, si en un compuesto de fórmula X

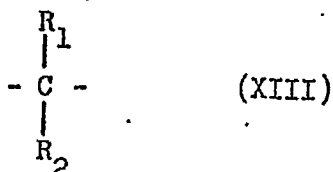


5. donde R, Ph y X tienen los significados indicados, el grupo α-oxo se reduce a dos átomos de hidrógeno.

10. La reducción se puede efectuar según métodos conocidos, por ejemplo, según el método de Wolff-Kishner mediante descomposición de las hidrazonas correspondientes o semicarbazonas con alcoholatos alcalinos, tal como etilato de sodio, preferentemente bajo presión y a temperatura más elevada, o, según la modificación de Huang-Minlon mediante calentamiento del compuesto

15. α-oxo con hidrazina y un hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico o potásico, en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como, por ejemplo, di- o trietilenglicol, y separación por destilación del agua formada, o según el método tioacetal mediante reducción del correspondiente mercaptal, tal como, por ejemplo, del dietilmercaptal, o del etilenmercaptal con un agente de reducción adecuado, o según el método de Clemmensen con cinc amalgamado en ácido clorhídrico, preferentemente en ácido clorhídrico concentrado.

20. Los nuevos compuestos, que en la agrupación



contienen como mínimo un doble enlace etilénico, se pueden obtener también si en los compuestos correspondientes, en los que la

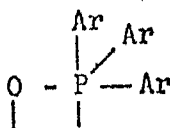
372335

- 9 OCT. 1969



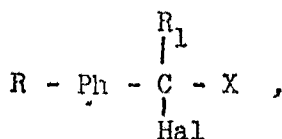
agrupación XIII lleve en dos átomos de carbono adyacentes cada vez un resto Y", especialmente uno de los arriba mencionados, los dos restos Y" se disocian. La disociación se puede realizar especialmente en la forma indicada.

- 5. Los dos restos Y" pueden significar, además de los restos ya mencionados, también un resto de fórmula



donde Ar significa un resto arilo, por ejemplo un resto fenilo. Los restos de esta clase se disocian, debido a la estabilidad termodinámica del óxido triarilfosfínico equi formado, sin ulterior reacción de reactivos, si el correspondiente compuesto se deja reposar en un disolvente inerte, por ejemplo, en un éter, tal como dietiléter o tetrahidrofurano, cloruro metilénico o en un alcohol, a temperatura normal o, en caso dado, más elevada.

- 10.
- 15. Los compuestos según la presente invención, en los cuales como mínimo uno de los restos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son distintos a hidrógeno, se pueden obtener también si los compuestos de fórmula



- 20. donde R, Ph, R<sub>1</sub> y X tienen los significados indicados y Hal significa un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro o de bromo, se hacen reaccionar con un compuesto organometálico adecuado, por ejemplo, un compuesto orgánico de magnesio o, especialmente, un compuesto orgánico de metal-alkalino, tal como un compuesto de sodio o de litio, por ejemplo, metilo de litio. La reacción se efectúa en la forma usual, ventajosamente en un disol-
- 25.



372335 - 9 OCT.

vente inerte, tal como dietiléter o tetrahidrofurano.

En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de los productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes.

5. Asi se pueden por ejemplo en los compuestos obtenidos transformar los restos X entre si.

10. Los grupos carboxilo esterificados y los grupos carboxilo amidados, es decir, los grupos carbamilo, se pueden transformar en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis, preferentemente en presencia de bases fuertes o de ácidos fuertes, por ejemplo, los arriba mencionados, en los grupos carboxilo libres. Si se desea se puede agregar en la hidrólisis de los grupos carbamilo un agente de oxidación, tal como ácido nitroso.

15. Los grupos carboxilo libres o esterificados se pueden transformar en la forma usual en grupo de carbamilo, por ejemplo, mediante reacción con amoniaco o aminas que en el átomo de nitrógeno muestren como mínimo un átomo de hidrógeno, y en caso de deshidratación de la sal amónica que se forme intermedariamente.

20. Los grupos carboxilo libres se pueden esterificar en la forma usual, por ejemplo, mediante reacción con un alcohol correspondiente, ventajosamente en presencia de un ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o en presencia de un agente aceptor de agua, tal como dicitolohexilcarbodiimida, o mediante reacción con un compuesto diazo correspondiente, por ejemplo, un diazoalcano. La esterificación se puede realizar también mediante reacción de una sal del ácido, por ejemplo, la sal sódica, con un alcohol esterificado en forma capaz de reacción, por ejemplo, con un haluro, tal como un cloruro.

25.



- 9 OCT. 1969

372335

5. Los grupos carboxilo libres se pueden transformar, por ejemplo, también en la forma usual en agrupaciones haluro o anhídrido de ácido, por ejemplo, mediante reacción con haluros del fósforo o del azufre, tal como el cloruro tionílico, pentacloruro de fósforo o tribromuro de fósforo, o con haluros de ácidos, tales como ésteres del ácido clorofórmico. Los grupos anhídrido o haluro de ácido se pueden transformar entonces en la forma usual mediante reacción con alcoholes correspondientes, si se desea en presencia de aceptores de ácido, tales como bases orgánicas o inorgánicas, o con amoníaco, en los grupos carboxilo o bien carboxamilo esterificados.

10. Además, en los compuestos obtenidos, donde  $R_1$  y/o  $R_2$  significan átomos de hidrógeno, se pueden introducir los sustituyentes  $R_1$  o bien  $R_2$ . Por ejemplo, un compuesto correspondiente, ante todo un éster o un amida, se pueden transformar en la sal  $\alpha$ -metálica, por ejemplo, mediante reacción con bases fuertes, tales como amidas de metal alcalino, hidruros o hidrocarburos de metal alcalino, tales como amida sódica, anhídrido sódico o fenil- o butil-litio, y éste entonces, preferentemente sin aislamiento, hacer reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente, por ejemplo, un alcohol de fórmula  $R_1OH$  o bien  $R_2OH$ . Esteres capaces de reacción son especialmente aquellos con ácidos fuertes inorgánicos u orgánicos, preferentemente con hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, ácido sulfúrico, o con ácidos arilsulfónicos, tales como el ácido benceno-, p-bromobenceno- o p-toluenosulfónico.

15. En los compuestos obtenidos, que en un resto aromático contienen grupos hidroxilo libres, éstos se pueden eterizar. Lo

372335

9 OCT 1935



esterización se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol, preferentemente en presencia de una base fuerte.

5. En los compuestos obtenidos, que contienen grupos nitro en restos aromáticos, se pueden reducir estos a grupos amino, por ejemplo, con hierro y ácido clorhídrico.

10. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen, en caso dado, productos finales formadores de sales en forma libre o en forma de sus sales, que, en forma conocida, se pueden transformar entre si o en otras sales. Así se obtienen productos finales ácidos, es decir, aquellos en los cuales esté presente un grupo carboxilo libre, en forma libre o en forma de sus sales con bases. Los compuestos ácidos libres obtenidos se pueden transformar en la forma usual, por ejemplo, mediante

15. reacción con medios básicos correspondientes, en las sales con bases, ante todo en sales de aplicación terapéutica con bases por ejemplo, sales con aminas orgánicas, o sales metálicas. Como sales metálicas entran, ante todo, en consideración las sales de metal alcalino o las sales de metal alcalino-térreo, tales como las sales del sodio, potasio, magnesio o calcio. De las sales se pueden liberar los ácidos libres, en la forma usual, por ejemplo,

20. mediante reacción con agentes ácidos. Los productos finales con carácter básico se pueden obtener asimismo en forma libre o en forma de sus sales. Las sales de los productos finales básicos se pueden transformar en forma en si conocida, por ejemplo, con 25. alcalis o intercambiadores de iones, en las bases libres. De estas últimas se pueden obtener las sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéuti-

372335

OCT. 1960



- co. Como tales ácidos se mencionados en el ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico; los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, cíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, escúrbico, meléico hidroximeléico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antroínico, p-hidroxi-benzoico, salicílico o p-amino-salicílico, el ácido emboico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; los ácidos halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, metilinsulfónico o el ácido sulfanílico; la metionina o el triptofeno, la lisina o la arginina.
- 5.
- 10.

15. Les sales se pueden emplear también para la limpieza de los nuevos compuestos, por ejemplo, transformando los compuestos libres en sus sales, aislando éstos y transformándolos de nuevo en los compuestos libres. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderá, en lo anterior y a continuación, bajo el compuesto libre, según sentido y finalidad, en caso dado, también las sales correspondientes.
- 20.

25. Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y el modo de trabajo y según el número de los átomos de carbono asimétricos, como entípodos ópticos, racematos o como mezclas de isómeros (por ejemplo, mezclas de racematos).

30. Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas se pueden separar debido a sus diferencias físico-químicas en los dos estereoisómeros (diastereómeros) isómeros puros (por ejemplo, racematos), por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización.

372335 OCT



fraccionada.

5. Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o mediante reacción de un ácido carboxílico libre con una base ópticamente activa formadora de sales con el compuesto racémico, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodos por reacción con medios adecuados. Una base ópticamente activa especialmente usual es, por ejemplo, la forma D y L de cinconina. Ventajosamente se elige el más eficaz de los dos antípodos.

10. Los racematos de compuestos básicos obtenidos se pueden descomponer además mediante reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodos por reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usados son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tártrico, del ácido di-*o*-toluilitártrico, ácido mélico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico o quínico.

15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de la reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

20.

25.

372335



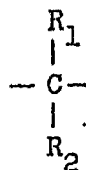
- Así se pueden obtener los nuevos compuestos, en los cuales  $R_1$  y  $R_2$  signifiquen juntos un resto alquileno, si en un compuesto que lleve en la posición  $\alpha$  un resto  $Y'$ , especialmente uno de los arriba mencionados, y en un átomo de carbono del resto  $R_1$ , especialmente en el primer átomo de carbono (posición  $\alpha$  del resto  $R_1$ ) lleve un resto  $Y''$ , especialmente un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, se disocian los restos  $Y'$  e  $Y''$ . La disociación se puede realizar especialmente en la forma indicada. Intermediariamente se forman aquí compuestos que en la agrupación de fórmula XIII muestran dos restos  $Y''$  distintos y después siguen reaccionando como indicado. Por ejemplo se puede transformar un compuesto  $\alpha$ -carboxi ó  $\alpha$ -carboetoxi- $\beta$ -alcoxi, tal como por ejemplo, un compuesto  $\alpha$ -carboetoxi- $\beta$ -metoxi, mediante tratamiento con bases fuertes, por ejemplo, lejía potásica, en un compuesto  $\alpha$ - $\beta$ -insaturado.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los nuevos compuestos se pueden obtener también si los compuestos del tipo de la fórmula VII, en los cuales Y es un grupo hidroximetílico, se oxidan, por ejemplo, con un medio de oxidación adecuado. Aquí se forman intermediariamente compuestos de fórmula VII en la que Y signifique un grupo formilo que, entonces, se sigue oxidando como más arriba indicado; por ejemplo, se puede transformar el grupo hidroximetilo primeramente en un grupo formilo, por ejemplo, con dióxido de manganeso finamente repartido, preferentemente en un disolvente orgánico, inerte, neutro, tal como éter de petróleo, cloroformo, acetona o éter y entonces, por ejemplo, como arriba indicado, transformar en un grupo carboxilo.
- 20.
- 25.

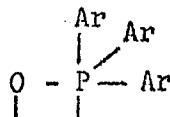
También se puede reaccionar un compuesto correspondiente, que en el átomo de carbono en la posición  $\alpha$  hacia el grupo



- carboxilo o hacia el grupo carboxilo modificado, o en uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  muestra un grupo oxo, con un fosforiluro, por ejemplo un fosforiluro trifenílico, trabajándose aquí convenientemente en un disolvente inerte, tal como un éter, por ejemplo, dietil éter o tetrahidrofurano, o en cloruro metilénico o en un alcohol. Se forma aquí intermedariamente uno de los compuestos ya arriba mencionados que, en la agrupación



lleve un resto de fórmula



- y según la presente invención sigue reaccionando bajo disociación de este resto el producto final deseado.

10. Los nuevos compuestos se obtienen además si una diazocetona correspondiente, por ejemplo, según el método de Arndt-Eistert, se transforma con agua, alcohol, amoníaco, aminas primarias o secundarias, en un compuesto con un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado. Aquí se formen intermedariamente compuestos correspondientes a la fórmula VII donde Y, junto con uno de los restos  $R_1$  ó  $R_2$  signifique una agrupación ceteno y que entonces siguen reaccionando como indicado. Preferentemente se emplee una diazocetona de fórmula

donde R y Ph tienen los significados indicados, que reacciones en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de metal, especialmente plata coloidal, y a temperatura más elevada. La res

372335

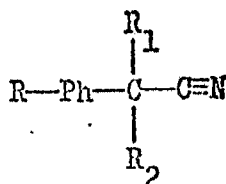


ción se puede realizar sin embargo también en solución alcohólica, además en medio acuoso o amoniacal (o amino-básico), especialmente a temperatura más elevada.

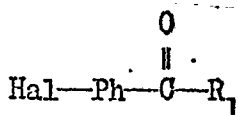
5. Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y en especial a los productos finales especialmente descritos y destacados.

10. Los productos de partida son conocidos, o, en caso de ser nuevos, se pueden preparar según métodos conocidos.

Los nitrilos empleados como productos de partida preferentes de fórmula

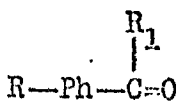


se pueden obtener, por ejemplo, si un compuesto de fórmula



15. en la que Hal signifique un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro o de bromo, se transforme en un cetil correspondiente, o bien acetil, por ejemplo, un cetil etilénico, el compuesto obtenido se transforme con magnesio en el correspondiente reactivo de Grignard y éste se hace reaccionar con una cicloalcenona

20. correspondiente. En el compuesto 1-hidroxi-cicloalquilo, así obtenido, se disocia el grupo hidroxilo, ventajosamente en presencia de ácido, bajo formación de doble enlace 1,2 y en el compuesto así obtenido, de fórmula



- 25 -  
372335

9 OCT. 1969



- se reduce el grupo oxo en forma usual al grupo hidroxilo. El grupo hidroxilo se transforma entonces, en la forma usual, por ejemplo, por reacción con haluros del fósforo o del azufre, tales como oxiclорuro de fósforo o cloruro tionílico o bromuros similares, en un átomo de halógeno correspondiente, que entonces, mediante reacción con una sal del ácido cianhídrico, tal como cianuro de sodio, se puede transformar en el grupo ciano. Los compuestos en los cuales  $R_2$  no significa hidrógeno, se pueden obtener si el resto  $R_2$  por ejemplo, se introduce en el nitrilo, por ejemplo en forma similar a como descrito más arriba para los ésteres y amidas, a través de la sal  $\alpha$ -metálica y reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente.
- 5.
- 10.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o, en caso dado, en forma de sus sales, especialmente de las sales de metal alcalino de aplicación terapéutica, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado, por ejemplo, para la aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos productos en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estérilico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicoles, vaselina y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, cremas, ungüentos o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o
- 15.
- 20.
- 25.



372335

contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solación o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

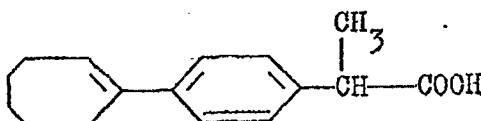
372335.00



Ejemplo 1

5. Una solución de 50,3 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -/p-(1-cicloheptenil)-fenil/propiónico y 26 g de hidróxido potásico en 400 cc de etanol y 80 cc de agua se hierve durante 36 horas al reflujo. Después de separar por evaporación en vacío el etanol se recoge el residuo en agua. La solución acuosa se agita primeramente con éter, después se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y nuevamente se extrae con éter. Estos extractos etéricos, que se lavaron con agua, suministran, después de secar sobre sulfato sódico, evaporación en vacío y recristalización en éter-éter de petróleo, el ácido  $\alpha$ -/p-(1-cicloheptenil)-fenil/propiónico de fórmula

10.



15.

en forma de cristales incoloros del p.f. 105 - 107°.

La sal sódica se obtiene disolviendo este ácido carboxílico en la cantidad calculada de lejía sódica etanólica y mediante evaporación en vacío. Esta posee un punto de descomposición de 229 - 233°.

20.

El nitrilo del ácido  $\alpha$ -/p-(1-cicloheptenil)-fenil/propiónico, empleado como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

25. Una solución bien agitada de 14,6 g de virutas de magnesio, que se lavaron con cloroformo y se activó con yodo, en 150 cc de tetrahidrofureno absoluto, se mezcla a 60° gota a gota con una solución de 97,6 g de 2-(p-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxoleno en 500 cc de tetrahidrofureno. El goteo se regula de manera que, después de comenzar la reacción, la temperatura no

372335



5. sobrepase los 60°. Al final se calienta aún durante 30 minutos a 60°, se enfría entonces a 20° y entonces se mezcla, bajo agitación, gota a gota, con 67 g de cicloheptanona. Después de haber calentado durante una hora a 50 - 60° se evapora la mezcla de reacción. El residuo se mezcla con hielo y 200 cc de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo, con lo que se obtiene el  $\alpha$ - $\beta$ -(1'-hidroxi-cicloheptil)-fenil- $\gamma$ -2-metil-1,3-dioxolano como compuesto cristalino incoloro del p.f. 78 - 80°.

10. Una solución de 43 g de este compuesto en 240 cc de ácido acético glacial y 90 cc de ácido clorhídrico 2-N se calienta durante 1 hora a 100°. Después de enfriar se mezcla con 300 cc de agua, se extrae con éter, se lava con solución 2-N de bicarbonato sódico y los extractos etéricos secados sobre sulfato sódico se evaporan. El residuo oleinoso se destila en alto vacío y suministra la p-(1-cicloheptenil)-acetofenona como aceite muy viscoso del p. eb. 140°/0,04 mm Hg.

20. Una solución de 49 g de esta cetona en 100 cc de metanol se vierte bajo agitación, gota a gota, a una solución enfriada a 0° de 11 g de borohidruro sódico en 500 cc de metanol y 100 cc de agua. La solución de reacción se agita aún durante 1½ horas a 5 hasta 10° y después se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se mezcla a continuación con 600 cc de agua, se extrae con cloruro metilénico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene así como residuo incoloro, oleinoso, el 1-hidroxi-1- $\beta$ -(1-cicloheptenil)-fenil- $\gamma$ -etano.

25. 49 g de este compuesto hidroxilado se disuelven en 400 cc de benceno absoluto, se mezcla con 28 cc de cloruro tiocianico

372335

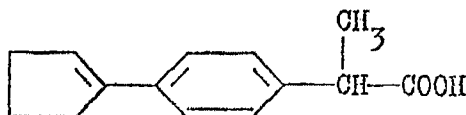
-9 00



5. y se dejó reposar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de haber evaporado en vacío se vierte, bajo agitación, una solución del 1-cloro-1-[p-(1-cicloheptenil)-fenil]-eteno, así obtenido, en 100 cc de sulfoxido dimetílico a una suspensión calentada a 50 - 60° de 26 g de cianuro sódico en 150 cc de dimetilsulfóxido, bajo agitación. Se deja continuar la reacción aún durante una hora a esta temperatura, entonces se enfría, se mezcla con 150 cc de agua y se extrae con éter-éster acético 1:1. Los extractos etéricos orgánicos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y suministra el nitrilo del ácido  $\alpha$  -[p-(1-cicloheptenil)-fenil]-propiónico, empleado para la hidrólisis de arriba, en forma de un aceite viscoso marrón.

Ejemplo 2

15. Una solución de 27,5 g de nitrilo del ácido  $\alpha$  -[p-(1-ciclopentenil)-fenil]-propiónico y 16,5 de hidróxido potásico en 200 cc de etanol y 40 cc de agua se hierve durante 30 horas bajo reflujo. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en agua y se extrae con éter. La solución acuosa clara se pone ácida con ácido clorhídrico 5-N y se extrae con éter. Los extractos etéricos secados sobre sulfato de sodio se evaporan, el residuo sólido se recristaliza en éter-éter de petróleo. Se obtiene así el ácido  $\alpha$  -[p-(1-ciclopentenil)-fenil]-propiónico de fórmula



25. en forma de cristales incoloros del p.f. 137 - 140°. La sal sódica se obtiene disolviendo este ácido carbo-

372335



xílico en la cantidad calculada de lejía sódica etanólica y precipitando con éter.

El nitrilo del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclopentenil)-fenil]-propiónico, empleado como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

5.

Una suspensión bien agitada de 7,3 g de virutas de magnesio, que se lavaron con cloroformo y que se activaron con yodo, en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto, se mezcla a 60°, gota a gota, con una solución de 48,6 g de 2-(p-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano en 100 cc de tetrahidrofurano. El goteo se regula de manera que después de empezar la reacción la temperatura no sobrepase los 60°. Al final se calienta aún durante 30 minutos a 60°, se enfría entonces a 20° y bajo agitación se mezcla ahora, gota a gota, con 21,6 g de ciclopentanona. Después de haber calentado durante una hora a 50 - 60° se evapora la mezcla de reacción y el residuo se mezcla con hielo y 200 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo, con lo que se obtiene el 2-[p-(1'-hidroxi-ciclopentenil)-fenil]-2-metil-1,3-dioxolano del p. f. 90 - 91°.

10.

15.

20.

25.

Una solución de 15 g de este compuesto en 80 cc de ácido acético glacial y 30 cc de ácido clorhídrico 2-N se calienta durante 1 hora a 100°. Después de enfriar se diluye con 200 cc de agua y se extrae con éter. Las capas etéricas se lavan con solución 2-N de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo suministra, después de recristalizar en éter-éter de petróleo, la p-(1-ciclopentenil)-acetofenona del p.f. 100 - 102°.

372335

1951



- Una solución de 30 g de este cetona en 200 cc de metanol se vierte gota a gota, bajo agitación, a una solución enfriada a 0° de 7,8 g de borohidruro sódico en 300 cc de metanol y 60 cc de agua. A continuación se agita aún durante 1½ horas
5. a 5 - 10°, se deja reposar durante 16 horas, se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos se secan sobre sulfato sódico, se evapora y el residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo, con lo que se obtiene el 1-hidroxi-1- $\sqrt{p}$ -(1-ciclopentenil)-fenil]-eteno del p.f. 90 - 92°.
- 10.

- Una solución de 35,5 g de este compuesto hidroxil en 350 cc de benceno absoluto se mezcla con 21 cc de cloruro tionílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se evapora en vacío, el 1-cloro-1- $\sqrt{p}$ -(1-ciclopentenil)-fenil]-eteno oleaginoso, en bruto, así obtenido, se disuelve en 50 cc de dimetilsulfóxido y bajo agitación se agrega a una suspensión calentada a 50 - 60° de 23 g de cianuro sódico en 400 cc de dimetilsulfóxido. Después de haber mantenido durante una hora a esta temperatura se enfría, se diluye con 300 cc de agua y se extrae con éter-éster acético (1:1). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y suministra el nitrilo del ácido  $\alpha$ - $\sqrt{p}$ -(1-ciclopentenil)-fenil]-propiónico oleaginoso, en bruto, que se puede emplear directamente para la hidrólisis arriba descrita.
- 15.
- 20.

Ejemplo 3

25.

Una solución de 24 g de una mezcla de nitrilo del ácido  $\alpha$ - $\sqrt{p}$ -(6-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico y nitrilo del ácido  $\alpha$ - $\sqrt{p}$ -(2-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico y 11 g de

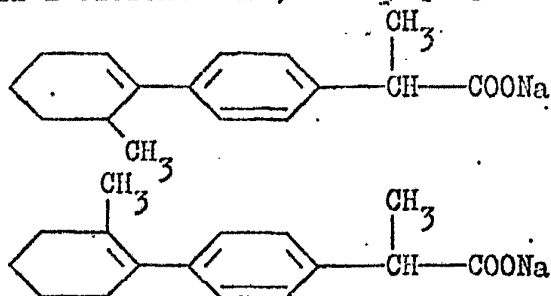
32  
372335



9 OCT. 1944

hidróxido potásico en 200 cc de etanol y 70 cc de agua se hierve durante 15 horas bajo reflujo. Después de evaporar el etanol en vacío se disuelve en residuo en agua y se extrae con éter.

5. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 5-N y se extrae con éter. El residuo etérico se disuelve en éter y se mezcla con una solución de etanolato sódico en etanol con lo que se precipita una mezcla de la sal sódica del ácido  $\alpha$ -[p-(6-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico y de la sal sódica del ácido  $\alpha$ -[p-(2-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmulas



10. que se aisla por filtración, lavado con acetona-éter y secado en vacío a 60°.

La mezcla de nitrilo del ácido  $\alpha$ -[p-(metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico, empleada como producto de partida, se puede preparar de la manera siguiente:

15. Una suspensión bien agitada de 8,8 g de virutas de magnesio, que se lavaron con cloroformo y se activaron con yodo, en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto se mezcla a 60°, gota a gota con una solución de 23 g de 2-(p-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxoleno en 450 cc de tetrahidrofurano absoluto. El goteo se regula de manera que después de comenzar la reacción la temperatura no sobrepase los 60°. Al final se calienta aún durante 30 minutos a 60°, enfríase entonces a 5° y bajo agitación se mezcla entonces, gota a gota con 41 g de 2-metilciclohexenona. Después de haber calentado durante una hora a 50 - 60° se separa por filtración la mezcla de reacción y se evapora en el evaporador de rotación.
- 20.
- 25.

372335



5. ción. El residuo se mezcla con hielo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo con lo que se obtiene el 2-[p-(2'-metil-1'-hidroxiciclohexil)-fenil]-2-metil-1,3-dioxolano del p.f. 77 - 80°.

10. Una solución de 33 g de este compuesto en 150 cc de ácido acético glacial se mezcla con 80 cc de ácido clorhídrico 2-N y durante 1 hora se calienta a 100°. Se enfría, se mezcla con 700 cc de agua, se extrae dos veces con 300 cc de éter de petróleo, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se destila en alto vacío, con lo que se obtiene una mezcla de 7:3 de p-(6-metil-1-ciclohexenil)-acetofenona y p-(2-metil-1-ciclohexenil)-acetofenona como aceite debilmente amarillo del p.eb. 130 - 140°/0,2 mm Hg.

15. A una solución enfriada a 5° de 4 g de borohidruro sódico en 200 cc de metanol y 40 cc de agua se agrega bajo agitación, gota a gota, una solución de 23 g de la mezcla de cetona arriba descrita. Se agita a continuación aún durante 1½ horas a 5 hasta 10°, se deja reposar durante 16 horas, se mezcla con 600 cc de agua, se extrae con cloruro metilénico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se destila en alto vacío con lo que se obtiene una mezcla de 1-hidroxi-1-[p-(6-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-etano y 1-hidroxi-1-[p-(2-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-etano como aceite incoloro del p.eb. 120 - 140°/0,1 mm Hg.

25. Una solución de 23 g de esta mezcla en 200 cc de benceno absoluto se deja reposar en presencia de 11,5 cc de cloruro nítrico durante 16 horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío, la mezcla oleaginosa en bruto, así obtenida, de 1-cloro-1-

372335



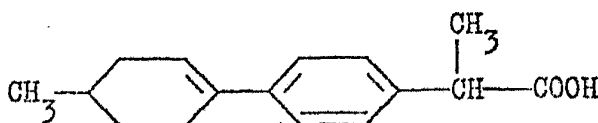
5.  $\alpha$ -[p-(6-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-eteno y 1-cloro-1-[p-( $\alpha$ -metil-1-ciclohexenil)-fenil]-eteno se disuelve en 30 cc de dimetilsulfóxido y bajo agitación se agrega, gota a gota, a una suspensión calentada a 50° de 18 g de cianuro sódico en 120 cc de sulfóxido dimetílico. Se deja continuar la reacción aún durante 2 horas a 70-80°, se enfría y se mezcla con 300 cc de agua. El residuo del extracto etérico evaporado es una mezcla 7:3 del  $\alpha$ -[p-(6-metil-1-ciclohexenil)-fenil]propion-nitrilo y  $\alpha$ -[p-( $\alpha$ -metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propion-nitrilo, que se puede emplear directamente para la hidrólisis arriba descrita.

10.

Ejemplo 4

15. Una solución de 18 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -[p-(4-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico y 9,2 g de hidróxido potásico en 120 cc de etanol y 70 cc de agua se hierve durante 24 horas bajo reflujo. Después de evaporar el etanol en el evaporador de rotación, en vacío, se mezcla en residuo con 400 cc de agua y se extrae con éter. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2-N y se agita con éter. El residuo se seca sobre sulfato de magnesio y la solución etérica evaporada se recristaliza en éter-éter de petróleo, con lo que se obtiene el ácido  $\alpha$ -[p-(4-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmula

20.



en forma de cristales amarillo claro del p.f. 100-104°.

25. La sal sódica se obtiene disolviendo este ácido carboxílico en la cantidad calculada de lejía sódica etanólica y mediante precipitación con éter.

372335

-9 OCT.



El nitrilo del ácido  $\alpha$ - $\beta$ -(4-metil-1-ciclohexenil)-fenil $\gamma$ -propiónico empleado como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

5. Una suspensión bien agitada de 7,3 g de virutas de magnesio, que se lavaron con cloroformo y se activaron con yodo, en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto, se mezcla a 60<sup>o</sup>, gota a gota, con una solución de 48,6 g de 2-(p-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano en 100 cc de tetrahidrofurano. Después de haberse iniciado la reacción se gotea el resto de la solución teniendo
10. cuidado de que la temperatura no sobrepase los 60<sup>o</sup>. Al final se calienta aún durante una hora a 50-60<sup>o</sup>, se enfría entonces a 20<sup>o</sup> y se mezcla gota a gota con 34 g de 4-metil-ciclohexanona. A continuación se deja seguir reaccionando durante una hora a 50 - 60<sup>o</sup> entonces se evapora y el residuo se mezcla con hielo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se recristaliza en éter-pentano, con lo que se obtiene el 2- $\beta$ -(4'-metil-1'-hidroxi-ciclohexil)-fenil $\gamma$ -2-metil-1,3-dioxolano del p.f. 125 - 127<sup>o</sup>.
- 15.

20. Una solución de 15 g de este compuesto en 80 cc de ácido acético glacial se mezcla con 30 cc de ácido clorhídrico 2-N y se calienta durante una hora a 100<sup>o</sup>. Después de haber mezclado con agua se extrae con éter. La solución etérea se lava con solución 2-N de bicarbonato y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo sólido recristalizado en éter-éter de petróleo suministra la p-(4-metil-1-ciclohexenil)-acetofenona del p.f. 50 - 52<sup>o</sup>.
- 25.

A una solución enfriada a 0<sup>o</sup> de 1,8 g de borohidruro sódico en 80 cc de metanol y 15 cc de agua se agregan en porcio-

372335-9



nes, bajo agitación, 3,3 g de p-(4-metil-1-ciclohexenil)-acetofenona. Se agita aún durante 1½ horas a 5 - 10° y durante 4 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 200 cc de agua y se extrae tres veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico. El residuo cloruro metilénico se recrystaliza en éter de petróleo y suministra el 1-hidroxi-1- $\gamma$ -p-(4-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-etano del p.f. 65 - 67°.

Una solución de 4,3 g de este compuesto en 60 cc de benceno absoluto se agita en presencia de 2,5 cc de cloruro tioufílico durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío, el 1-cloro-1- $\gamma$ -p-(4-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-etano oleaginoso, en bruto, se recoge en 20 cc de sulfóxido dimetílico absoluto y a esta solución se agrega, bajo agitación, a una suspensión de 2,3 g de cianuro sódico en 30 cc de sulfóxido dimetílico absoluto. Se calienta durante 2 horas a 50 - 60°, se enfría, se mezcla con 150 cc de agua y se extrae con una mezcla de éter-éster acético (1:1). El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo oleaginoso marrón se compone principalmente de nitrilo del ácido  $\alpha$ - $\gamma$ -p-(4-metil-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico y se puede emplear directamente para la hidrólisis arriba descrita.

Ejemplo 5

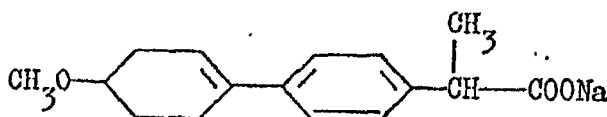
Una solución de 24 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ - $\gamma$ -p-(4-metoxi-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico y 10 g de hidróxido potásico en 200 cc de etanol y 70 cc de agua se hierve durante 24 horas bajo reflujo. A continuación se evapora en vacío, el residuo se disuelve en agua, se extrae con éter, se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 5-N y el aceite precipitado se ex-

372335



4069

trée con éter. El residuo etérico oleinoso se disuelve en éter, se mezcla con una solución de etanolato de sodio en etanol con lo que se precipita la sal sódica del ácido  $\alpha$ -[p-(4-metoxi-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmula



5. que se aísla por filtración, lavado con acetona-éter y secado en vacío a 60°.

El nitrilo del ácido  $\alpha$ -[p-(4-metoxi-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico, empleado como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

10. Una suspensión bien agitada de 14,5 g de virutas de magnesio, que se lavaron con cloroformo y se activaron con yodo, en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto, se mezcla a 60°, gota a gota, con una solución de 121 g de 2-(p-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano en 500 cc de tetrahidrofurano absoluto. El goteo se regula de manera que después de comenzar la reacción la temperatura no sobrepase los 60°. Al final se calienta aún durante 30 minutos a 60°, se enfría entonces a 5° y, bajo agitación, se mezcla gota a gota con 77 g de 4-metoxiciclohexenona. Después de haber calentado durante una hora a 50 - 60° se separa la mezcla de reacción por filtración y se evapora en el evaporador de rotación. El residuo se mezcla con hielo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo con lo que se obtiene el 2-[p-(4-metoxi-1-hidroxiciclohexil)-fenil]-2-metil-1,3-dioxolano del p.f. 137 - 140°.
- 25.

Una solución de 55 g de este compuesto en 120 cc de

372335



5. ácido acético glacial se mezcla con 20 cc de ácido clorhídrico concentrado y 40 cc de agua. Se calienta entonces durante 2 horas a 80 - 90°, se enfría, se mezcla con 2000 cc de agua y se extrae con éter. El residuo etérico se destila en alto vacío a 160 - 170°/0,1 mm Hg y, a continuación, se recrystaliza en éter de petróleo, con lo que se obtiene la p-(4-metoxi-1-ciclohexenil)-acetofenona del p.f. 40 - 42°.

10. A una solución enfriada a 5° de 4,5 g de borohidruro sódico en 200 cc de metanol y 40 cc de agua se agregan 24 g de la cetona arriba mencionada, se agita durante 2 horas a 5 - 10°, se mezcla con 500 cc de agua, se extrae con cloruro metilénico y se evapora. El residuo oleaginoso se destila en alto vacío a 160 - 180° (0,1 mm Hg).

15. Una solución de 24 g del 1-hidroxi-1-[p-(4-metoxi-1-ciclohexenil)-fenil]-etano oleaginoso así obtenido, en 250 cc de benceno absoluto, se mezcla con 12 cc de cloruro tiónílico y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de haber evaporado en vacío se vierte el 1-cloro-1-[p-(4-metoxi-1-ciclohexenil)-fenil]-etano oleaginoso, en bruto, a una suspensión calentada a 50° de 18 g de cianuro sódico en 100 cc de sulfóxido dimetílico. A continuación se deja terminar de reaccionar aún durante 1 hora a 65°, se enfría, se mezcla con 400 cc de agua y se extrae con éter. El residuo etérico representa el nitrilo del ácido  $\alpha$ -[p-(4-metoxi-1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico

20. en bruto y se puede emplear directamente para la hidrólisis

25. arriba descrita.

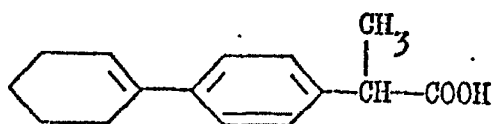
#### Ejemplo 6

Una solución de 9,5 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -[p-(1-

372335



5. ciclohexenil)-fenil]-propiónico en una solución de 5 g de hidróxido potásico en 150 cc de etanol y 50 cc de agua se hierve durante 24 horas bajo reflujo. Después de evaporar el etanol en vacío se mezcla el residuo con 200 cc de agua. Los componentes insolubles se retiran por filtración, se mezcla con carbón activo y se separa por filtración. La solución acuosa clara se acidifica con ácido clorhídrico 2-N y se extrae con cloruro metilénico. El residuo de la solución cloruro metilénica se seca sobre sulfato de magnesio y evaporada se recristaliza en éter-éter de petróleo, con lo que se obtiene el ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmula
- 10.



como cristales incoloros del p.f. 106 - 108°.

15. La sal sódica se obtiene disolviendo este ácido carboxílico en la cantidad calculada de lejía sódica etanólica y mediante evaporación en vacío; punto de descomposición (245°) 248 - 250°.

El nitrilo del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico, empleado como producto de partida, se obtiene de la manera siguiente:

20. Una suspensión bien agitada de 9,8 g de virutas de magnesio, que se lavaron con cloroformo y se activaron con yodo, en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto se mezcla a 60°, gota a gota, con una solución de 96 g de 2-(p-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano en 150 cc de tetrahidrofurano. El goteo se regula de
25. manera que después de comenzar la reacción la temperatura no sobrepase los 60°. A final se calienta aún durante 30 minutos e

372335



- 60°, se enfría entonces a 5° y se mezcla entonces, bajo agitación, gota a gota con 35 g de ciclohexanona. Después de haber calentado durante una hora a 50 - 60° se separa por filtración la mezcla de reacción y se evapora en el evaporador de rotación.
5. El residuo se mezcla con hielo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo, con lo que se obtiene el 2-[p-(1'-hidroxi-1'-ciclohexil)-fenil]-2-metil-1,3-dioxolano del p.f. 117-118°.
10. Una solución de 80 g de este compuesto en 200 cc de ácido acético glacial se mezcla con 30 cc de ácido clorhídrico concentrado y 50 cc de agua. Se calienta entonces en el baño María durante 3 horas a 80°. Después de haber mezclado con agua hasta que no se forme ningún enturbiamiento, se filtran los cristales precipitados. Estos suministran, después de secar y recristalizar en éter de petróleo, la p-(1-ciclohexenil)-acetofenona del p.f. 76 - 77°.
15. A una solución enfriada a 5° de 7 g de borohidruro sódico en 300 cc de metanol y 80 cc de agua se agregan bajo agitación, en porciones, 50 g de p-(1-ciclohexenil)-acetofenona. Se agita entonces aún durante 2 horas a temperatura ambiente, la solución se evapora en el evaporador de rotación a la mitad de su volumen, se mezcla con 1000 cc de agua y se extrae tres veces, cada una con 500 cc de cloruro metilénico. El residuo cloruro metilénico se recristaliza en éter de petróleo y suministra el 1-hidroxi-1-[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-etano del p.f. 60 - 62°.
20. Una solución de 20 g de 1-hidroxi-1-[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-etano en 300 cc de benceno absoluto se agita en presencia de 10 cc de cloruro tionílico a temperatura ambiente. Después de
- 25.

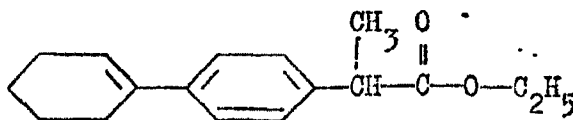
372335



- evaporar en vacío se disuelve el lactato-1- $\beta$ -(1-ciclohexenil)-fenil]-etano oleaginoso, en bruto, en 50 cc de sulfóxido dimetílico y bajo agitación, se vierte gota a gota a una suspensión de 15 g de cianuro sódico en 300 cc de sulfóxido dimetílico.
5. Después de haber agitado durante 15 horas a 70° se enfría, se mezcla con 400 cc de agua y se extrae con una mezcla de éter-éster acético (1:1). El extracto se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración y se evapora en vacío. Después de la destilación del residuo en alto vacío se obtiene el nitrilo del ácido  $\alpha$ - $\beta$ -(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico como aceite amarillo del p.eb. 125 - 130° (0,1 Torr).
- 10.

Ejemplo 7

- A una solución enfriada a 10° de 10 cc de piridina en 25 cc de etanol se agregan, gota a gota, 7 g de cloruro del ácido  $\alpha$ - $\beta$ -(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico. Se deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente, se evapora a continuación en vacío, el residuo se recoge en éter y se lava con agua, ácido clorhídrico 2-N, solución saturada de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Los extractos etéricos, secados sobre sulfato sódico y evaporadas, se destilan en alto vacío y suministran el  $\alpha$ - $\beta$ -(1-ciclohexenil)-fenil]-propionato de etilo de fórmula
- 15.
- 20.



en forma de un aceite incoloro del p.eb. 130 - 140° (0,1 mm Hg).

- El cloruro del ácido  $\alpha$ - $\beta$ -(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico empleado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:
- 25.

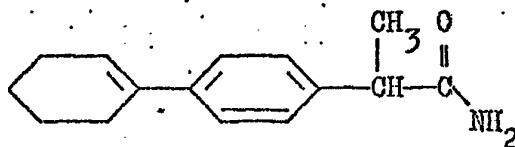
372335



5. Una solución de 17 g de ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico en 100 cc de benceno absoluto se mezcla con 8 cc de cloruro tiónico y se calienta durante una hora a 80 - 90°. Se evapora en vacío, el residuo se disuelve 3 veces en cada vez 50 cc de benceno absoluto y cada vez se evapora en vacío. Se obtiene así como residuo el cloruro del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico que se puede emplear directamente para la obtención del éster arriba descrito.

Ejemplo 8

10. En una solución de 7 g de cloruro del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico en 100 cc de benceno absoluto se introduce bajo agitación, a temperatura ambiente, gas de amoníaco hasta la saturación. A continuación se evapora hasta sequedad, se mezcla con 100 cc de agua y se extrae con cloruro metilénico. El residuo sólido del extracto cloruro metilénico evaporado se recristaliza en éster acético-éter de petróleo y suministra el amide del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmula
- 15.



en forma de cristales incoloros del p.f. 155 - 157°.

20. Ejemplo 9

Una solución caliente de 50 g de ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico en 1850 cc de etanol se mezcla con una solución caliente de 63,9 g de cinconidina en 1850 cc de etanol. Se deja enfriar lentamente y después de 16 horas se fil-



372335-9

trán los cristales precipitados de la sal cinchonídica del ácido (+)- $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico enriquecido.

Mediante repetida cristalización fraccionada según el esquema triangular usual se obtiene la sal cinchonídica pura del ácido dextrogiro. Aquí se recristalizan los cristales cada vez en solución etanólica al 4 %, mientras la lejía madre, que principalmente contiene la sal cinchonídica del ácido levogiro, se puede hacer cristalizar evaporando a un 2/3 de su volumen. Las fracciones centrales se separan cada vez mediante disolución en caliente y lento enfriamiento.

5.

10.

La sal cinchonídica pura del ácido dextrogiro se suspende en éter y se agita con ácido clorhídrico 2-N hasta que ambas fases se vuelven claras. La capa etérica se lava aún con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene así el ácido (+)- $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico. P.f. 101.

15.

102°,  $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ . (etanol, c = 1).

En forma análoga se puede obtener el ácido dextrogiro con (-)- $\alpha$ -feniletilamina en lugar de cinchonina.

20.

Las fracciones, que contienen la sal cinchonídica prácticamente pura del ácido levogiro se suspenden en éter y se agita con ácido clorhídrico 2-N hasta que ambas fases se vuelven claras. La capa etérica se lava aún con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se hace reaccionar en etanol caliente con la cantidad calculada de (+)- $\alpha$ -feniletilamina y la sal así obtenida se cristaliza fraccionadamente. De las

25.

fracciones puras se puede aislar el ácido (-)- $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico, p.f. 101 - 102°,  $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ .

Mediante calentamiento de una solución al 1 % de un antípoda en lejía sódica 2-N durante 16 horas a 100° se obtiene

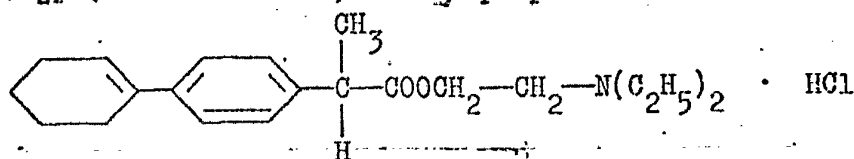
- 44 -  
372335 29 OCT.



una racemización parcial. Así desce el giro óptico de los (-) en tipos de  $-33^{\circ}$  o  $-24^{\circ}$ .

### Ejemplo 10

5. Una solución caliente de 3 g de sal sódica del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico en 50 cc de etanol y 20 cc de dimetilformamida se mezcla con 3 g de cloruro  $\beta$ -dietilamino-etílico y se dejó reposar durante 3 horas. Después se evapora en vacío, el residuo se pone alcalino con amoníaco y se extrae con éter. El residuo etérico se disuelve en poco etanol y
10. se mezcla con ácido clorhídrico etanólico y éter, con lo que se obtiene el hidrocioruro del éster  $\beta$ -dietilaminoetílico del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmula



como cristales incoloros del p.f.  $132 - 134^{\circ}$ .

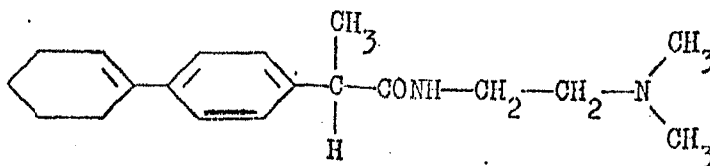
### 15. Ejemplo 11

- Una solución de 6 g de  $\beta$ -dietilamino-etilamina en 40 cc de tolueno se mezcla gota a gota, bajo agitación, a temperatura ambiente con una solución de 6 g de cloruro del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propionílico en 10 cc de tolueno.
20. Se agita aún durante 2 horas, se extrae entonces con ácido clorhídrico 2-N, la solución acuosa de ácido acético se lava con éster acético y se pone alcalina con lejía sódica 4-N. Se extrae con éster acético, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo sólido se recristaliza en cloruro metilénico-éter de petróleo y se obtiene el amida del ácido
- 25.

372335



N-(β-dimetilamino-etil)-α-[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmula



como cristales incoloros del p.f. 77 - 78°. El hidrocioruro funde a 123 - 126°.

5.

Ejemplo 12

10.

A una solución de 7,1 g de aldehído α-[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico en 70 cc de etanol se agrega una solución de 17 g de nitrato de plata en 35 cc de agua y entonces se mezcla bajo agitación, gota a gota, con una solución de 10 g de hidróxido sódico en 25 cc de agua, evitándose mediante enfriamiento adecuado que la temperatura interior supere los 45°.

15.

Se agita aún durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtra a través de celite, se enjuaga ulteriormente con etanol y el filtrado se evapora a 70 cc. La solución alcalina acuosa se extrae con éter, después se acidifica con ácido clorhídrico 2-N y el ácido precipitado se recoge en cloruro metilénico. El residuo de la solución cloruro metilénica, se cae sobre sulfato de magnesio y evaporada, se recristaliza en éter, con lo que se obtiene el ácido α-[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico como cristales incoloros del p.f. 106 - 108°.

20.

El compuesto es idéntico al ácido que se obtiene según el ejemplo 1.

El aldehído α-[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico empleado como producto de partida en este ejemplo se puede obtener en la forma siguiente:

25.

Una solución de 38 g de cloroacetato de etilo y 19,4 g de p-(1-ciclohexenil)-acetofenona en 200 cc de tolueno absolu-

372335 g OCT.



to se mezcla bajo agitación, a 0 - 5°, gota a gota, en el plazo de 45 minutos con una solución de etenolato de sodio, en etanol (7,2 g de sodio en 200 cc de etanol). Después de haber agitado durante 16 horas a temperatura ambiente se evapora la cantidad principal de etanol en el evaporador de rotación, en vacío, la mezcla de reacción se diluye con tolueno y se agita en agua de hielo. La capa toluénica se coloca sobre sulfato sódico y evapora en vacío suministra un aceite marrón que se fracciona en alto vacío. Se obtiene así el  $\beta$ -metil- $\beta$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-glicidato de etilo como aceite amarillo claro del p.eb. 150 - 155° (0,15 mm Hg).

9,6 g de este éster se disuelven en 40 cc de etanol y se mezcla con una solución de 0,78 g de sodio en 60 cc de etanol. Se agregan aún 0,72 cc de agua y se deja reposar durante 20 horas a temperatura ambiente. La sal sódica precipitada se separa por filtración, se disuelve en 400 cc de agua, se ajusta con ácido clorhídrico 2-N a un pH de 3 y se hierve durante 6 horas bajo reflujo bajo nitrógeno. Se enfría, se extrae con cloroformo, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evapora y el residuo oleaginoso se fracciona en alto vacío. Se obtiene así el aldehído  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico del p.eb. 178 - 190° (0,14 mm Hg).

Ejemplo 13

Tabletas conteniendo 20 mg de la sal sódica del ácido  $\alpha$ -[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico se pueden preparar por ejemplo con la siguiente composición:

| <u>C o m p o s i c i ó n</u> | <u>Por tableta</u> |
|------------------------------|--------------------|
| Sustancia activa             | 20,0 mg            |

|                          |        |          |
|--------------------------|--------|----------|
|                          | 372335 |          |
| Fécula de trigo          |        | 45,0 mg  |
| Lactosa                  |        | 60,0 mg  |
| Acido silícico coloidal  |        | 5,0 mg   |
| Talco                    |        | 9,0 mg   |
| 5. Estearato de magnesio |        | 1,0 mg   |
|                          |        | 140,0 mg |
|                          |        | =====    |



Preparación

La sustancia activa se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con lactosa y ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con el engrudo hasta que se haya formado una masa debilmente plástica.

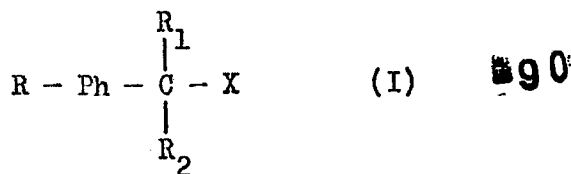
La masa plástica, se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se impulsa a través de un tamiz. Después se agrega y mezcla la restante fécula de trigo, el talco y el esterato de magnesio. La mezcla obtenida se prensa entonces a tabletas de 140 mg.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a 4 solicitudes de patente presentadas en Suiza con los nos: 15240/68 de 11 de octubre de 1.968, 16569/68 de 6 de noviembre de 1.968, 7083/69 de 8 mayo de 1969, y 12707/69 de 21 de agosto de 1.969; accgiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor siendo lo que constituye la esencia del referido in-

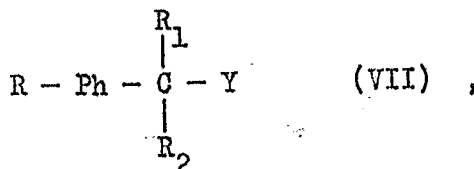
vento y por lo que se solicita una patente de invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS GRASOS  $\alpha$ -FENILICOS; caracterizándose por lo siguiente:

- 5. 1. Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de ácidos grasos  $\alpha$ -fenilicos de fórmula general I



en la que X significa un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, R significa un resto 1-ciclohexenilo, Ph significa un resto o- ó p-fenileno y  $R_1$  y  $R_2$  significan, cada vez, un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático o alicíclico, monovalente, ó juntos bivalente, caracterizado porque en un compuesto de fórmula VII

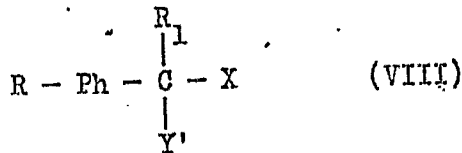
10.



donde R, Ph,  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados indicados e Y

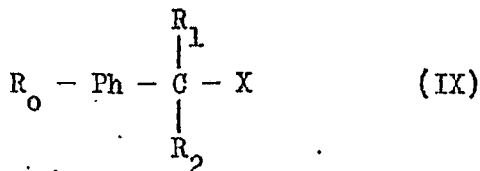
15.

significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, Y se transforma en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, o en un compuesto de fórmula VIII



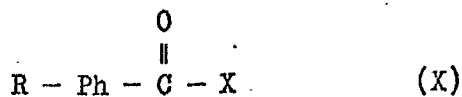
donde R, Ph,  $R_1$  y X tienen los significados indicados e Y' significa un resto dissociable, Y' se disocia, ó en un compuesto de fórmula IX

20.





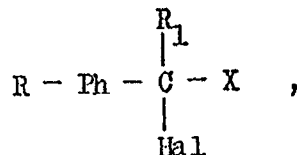
5. donde Ph, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X tienen los significados indicados y R<sub>0</sub> significa un resto cicloalquilo, en caso dado sustituido, que en los átomos de carbono en la posición 1 y 2 tiene cada vez un resto Y" disociable, los dos restos Y" se disocian bajo introducción de un doble enlace 1,2, o en un compuesto de fórmula X



en la que R, Ph y X tienen los significados indicados, el grupo α-oxo se reduce a dos átomos de hidrógeno, o en los compuestos correspondientes a la fórmula I, que en la agrupación



10. en dos átomos de carbono adyacentes muestran cada vez un resto Y", los dos restos Y" se disocian, o los compuestos de fórmula

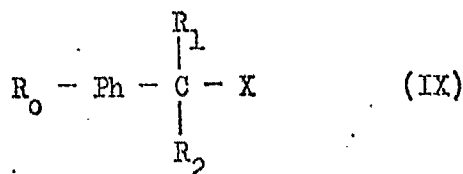


15. donde R, Ph, R<sub>1</sub> y X tienen los significados indicados y Hal significa un átomo de halógeno, se hacen reaccionar con un compuesto metal-orgánico adecuado y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los productos finales, se introducen, modifican o disocian los sustituyentes, y/o las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidos se disocian a los racematos puros, y/o los racematos obtenidos se separan en los antípodos ópticos, y/o los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres.
- 20.

372335

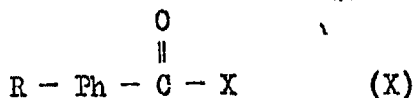


2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula IX

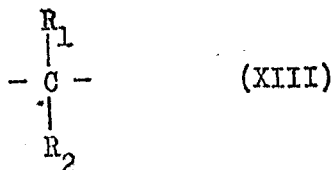


donde Ph, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y R<sub>0</sub> significa un resto cicloalquilo, en caso

5. dado sustituido, que en los átomos de carbono en la posición 1 y 2 lleva cada vez un resto Y" disociable, los dos restos Y" se disocian bajo introducción de un doble enlace 1,2, o en un compuesto de fórmula X



10. donde R, Ph y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1, el grupo α-oxo se reduce a dos átomos de hidrógeno, o en los compuestos correspondientes a la fórmula I en la reivindicación 1, que en la agrupación



en dos átomos de carbono adyacentes muestran cada vez un resto Y", los dos restos Y" se disocian y, si se desea, en los com-

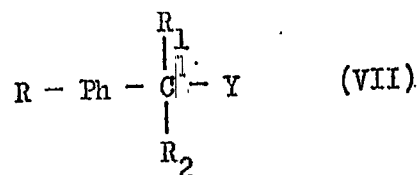
15. puestos obtenidos, dentro del margen de los productos finales, se introducen, modifican o disocian los sustituyentes, y/o las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidos se disocian a los racematos puros, y/o los racematos obtenidos se separan en los antipodos ópticos, y/o los compuestos libres obtenidos

20. se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres.

372335-9 OCT

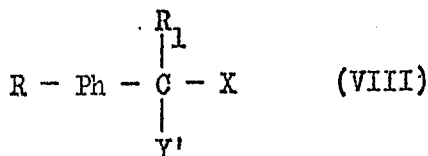


3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula VII



donde R, Ph, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 e Y significa un resto transformable en un grupo

5. carboxilo libre, esterificado o amidado, Y se transforma en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, o en un compuesto de fórmula VIII

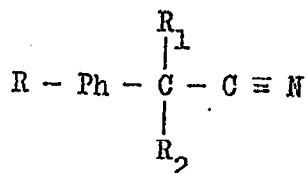


donde R, Ph, R<sub>1</sub> y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1 e Y' significa un resto disociable, Y' se disocia

10. y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los productos finales, se introducen, modifican o disocian los sustituyentes, y/o las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas se disocian a los racematos puros, y/o los racematos obtenidos se separan en los antipodas ópticos, y/o los compuestos libres obtenidos se transformen en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres.

15.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula

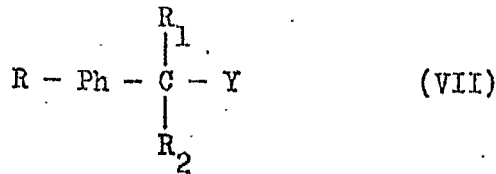


se hidroliza o alcoholiza.

372335



5. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula VII



en la que Y signifique un grupo carboxilo funcionalmente modificado mostrando un grupo oxo o tioxo, con excepción de un grupo carboxilo esterificado o amidado, se hace reaccionar con agua, alcoholes, amoníaco o aminas que muestran en el átomo de nitrógeno un átomo de hidrógeno como mínimo.

5.

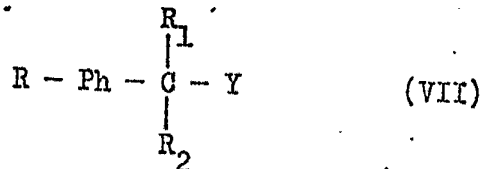
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales Y represente una agrupación haluro de ácido, tal como cloruro, anhídrido o éster de ácido.

10.

7. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de fórmula VII en la reivindicación 1, en la que Y signifique un grupo trihalógenometilo.

15.

8. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula VII



donde Y signifique un átomo de metal adecuado del grupo I A del sistema periódico, por ejemplo, litio o sodio, o es el grupo de fórmula -Mg-Hal, donde Hal signifique un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, se hace reaccionar con ácido carbónico o un derivado adecuado del mismo.

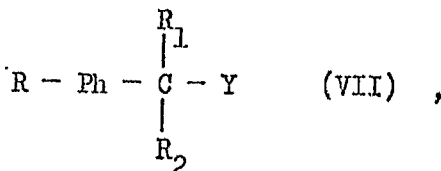
20.



372335

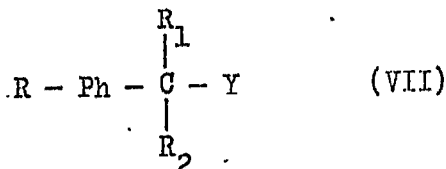
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se hace reaccionar con dióxido de carbono.

10. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula VII



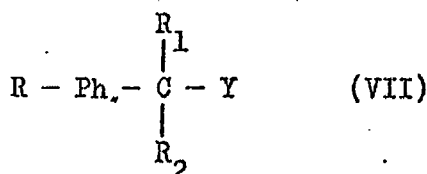
5. en la que Y signifique un resto oxidable al grupo carboxilo.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula VII



en la que Y signifique un grupo formilo o un derivado capaz de reacción de un grupo formilo.

10. 12. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula VII



en la que Y signifique un resto de fórmula R'<sub>0</sub>-CO- y R'<sub>0</sub> represente un grupo carboxilo, un grupo metilo o un resto hidrocarburo alicíclico o alifático que en el primer átomo de carbono lleve una

15. función oxígeno.

13. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la oxidación de un compuesto ceto adecuado se efectúa por vía de una transposición de la oxima según Beckmann o de una

372335



transposición según Schmidt con hidrógeno nitrogenado.

14. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se descarboniliza un compuesto en el que Y significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado esterificado.
5. 15. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque Y' es un grupo acilo.
16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque Y' es un grupo carboxilo que se disocia por descarboxilización.
10. 17. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque Y' es un grupo alcenoilo inferior que se disocia por saponificación alcalina.
18. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque Y' es un grupo hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, y se transforma directamente en hidrógeno.
15. 19. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque Y' es un grupo mercapto eterizado o un grupo amino disustituido y se disocia por intercambio por hidrógeno.
20. 20. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el resto Y" en la posición 2 significa un átomo de hidrógeno y el resto Y" en la posición 1 un grupo hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo arilsulfonilo.
21. 25. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque uno de los restos Y" significa un átomo de hidrógeno



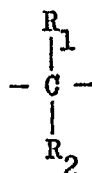
372335

y el otro resto Y" un grupo hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, o eterizado, un grupo amónico cuaternizado, un grupo alquilsulfonilo, un grupo sulfonio terciario o un grupo óxido dialquilamínico.

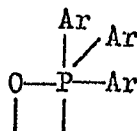
5. 22. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque ambos restos Y" son iguales, significan átomos de halógeno y se pueden disociar por reducción metálica.

10. 23. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque los compuestos  $\alpha$ -ceto de fórmula X se reducen por descomposición de las hidrazones o semicarbazones correspondientes según Wolff-Kishner o Huang-Minlon, por reducción del correspondiente mercaptal o con cinc amalgamado y ácido clorhídrico según Clemmensen.

15. 24. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque para la obtención de los compuestos, que en la agrupación



contienen un doble enlace etilénico, de los compuestos correspondientes se disocia un resto de fórmula



donde Ar signifique un resto arilo.

20. 25. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos  $\alpha$ -cloro o bromo se hacen reaccionar con compuestos orgánicos de litio o sodio.



372335

26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 25, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo esterificados o grupos carbamilo se hidrolizan a grupos carboxilo libres.
5. 27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 25, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo libres o esterificados se transformen en grupos carbamilo.
10. 28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 25, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo libres se transformen en grupos carboxilo esterificados.
15. 29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 25, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, donde  $R_1$  y/o  $R_2$  significan átomos de hidrógeno, se introducen los sustituyentes  $R_1$  ó  $R_2$ .
20. 30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 5, 8, 11, 15, 17, 18 y 21 - 23, caracterizado porque se realicen las transformaciones ulteriores mencionadas en las reivindicaciones 26 hasta 29.
31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 4, 6, 9, 16 y 20, caracterizado porque se realicen las transformaciones ulteriores mencionadas en las reivindicaciones 26 hasta 29.
25. 32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 31, caracterizado porque se parte de un compuesto que se ob-

372335<sup>9</sup>

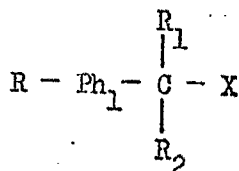


5. tiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o uno de los componentes de la reacción se emplea en caso dado en forma de sus sales.
10. 33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 5, 8, 11, 15, 17, 18, 21 - 23 y 30, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un compuesto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o uno de los componentes de la reacción se emplea en caso dado en forma de sus sales.
15. 34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 4, 6, 9, 16, 20 y 31, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o uno de los componentes de la reacción se emplea en caso dado en forma de sus sales.
20. 35. Procedimiento según la reivindicación 33, caracterizado porque en un compuesto que en la posición  $\alpha$  muestra un resto  $Y'$  y en el primer átomo de carbono (posición  $\beta$ ) del resto  $R_1$  lleve un resto  $Y''$ , se disocian los restos  $Y'$  e  $Y''$ .
25. 36. Procedimiento según la reivindicación 33, caracterizado porque los compuestos del tipo de fórmula VII, en los cuales  $Y$  signifique un grupo hidroximetilo, se oxidan con un agente de oxidación adecuado.

372335<sup>9</sup>



37. Procedimiento según la reivindicación 32, caracterizado porque un compuesto correspondiente, que en el átomo de carbono en la posición  $\alpha$  hacia el grupo carboxilo o hacia el grupo carboxilo modificado o en uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  lleva un grupo oxo, se hace reaccionar con un fosforiluro.
38. Procedimiento según la reivindicación 33, caracterizado porque una diazocetona se transpone a un ceteno correspondiente a la fórmula VII y se hace reaccionar con agua, alcohol, amoníaco o una amina primaria o secundaria.
10. 39. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 - 6, 8, 9, 11, 15 - 18, 20 - 23, 30, 31, 33 - 36 y 38, caracterizado porque los restos  $R_1$  y  $R_2$  significan cada vez un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo o aralquenilo o juntos un resto alquilideno.
15. 40. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 4, 6, 9, 16, 20, 31 y 34, caracterizado porque los restos  $R_1$  y  $R_2$  significan cada vez un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo o aralquenilo o juntos un resto alquilideno y Ph represente un resto p-fenileno.
20. 41. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 38, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula



en la que R y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1,  $R_1$  y  $R_2$  significan cada vez un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo o aralquenilo

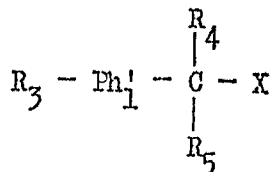
372335

19 OCT.



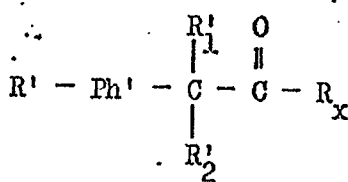
o juntos un resto alquilideno, y Ph<sub>1</sub> signifique un resto orto-fenileno o un resto para-fenileno que esté sustituido por uno o varios restos de alquilo o alcoxi, átomos de halógeno o restos de trifluormetilo, o esté sin sustituir.

- 5. 42. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 38 caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula



- 10. en la que X tiene el significado indicado en la reivindicación 1 Ph'<sub>1</sub> signifique un resto p-fenileno sin sustituir o sustituido por uno o varios restos de alquilo o alcoxi, átomos de halógeno o restos de trifluormetilo, R<sub>3</sub> signifique un resto 1-cicloalqueni- lo que esté sin sustituir o sustituido por uno o varios res- tos de alquilo inferior, alqueni- lo inferior o fenilo y R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> signifiquen cada vez un átomo de hidrógeno o un resto alquilo o alqueni- lo.

- 15. 43. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 38 caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula



- 20. en la que R' signifique un resto 1-cicloalqueni- lo con 5, 6 ó 7 miembros de anillo, sin sustituir o sustituido por grupos alcoxi inferior y/o grupos alquilo inferior, Ph' signifique un res- to p-fenileno sin sustituir o sustituido por uno o varios grupos trifluormetilo, grupos alcoxi inferior, grupos alquilo inferior y/o átomos de halógeno, R'<sub>1</sub> y R'<sub>2</sub> signifiquen restos de alquilo in-

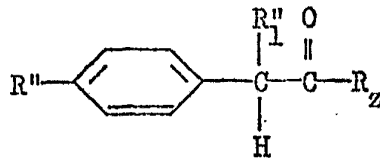
372335, 9 OCT.



ferior ó átomos de hidrógeno y R<sub>x</sub> significa un grupo alcoxi inferior o un grupo amino libre, un grupo mono- ó di-alquilo inferior- ó -hidroxi-alquilo inferior-amino o un grupo pirrolidino, en caso dado con C-alquilo inferior, piperidino, morfolino,

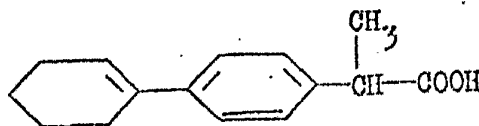
5. N'-alquilo inferior-piperazino, N'-hidroxi-alquilo inferior-piperazino.

44. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 38, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula



10. en la que R'' significa un resto 1-ciclopentenilo, en caso dado con alquilo inferior, un resto 1-ciclohexenilo o 1-cicloheptenilo, R''<sub>1</sub> significa un resto alquilo inferior o un átomo de hidrógeno y R<sub>z</sub> significa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior o un grupo amino libre.

15. 45. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 38, caracterizado porque se prepara el ácido α-[p-(1-ciclohexenil)-fenil]-propiónico de fórmula



46. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 38, caracterizado porque se prepara el ácido α-[p-(1-cicloheptenil)-fenil]-propiónico o el ácido α-[p-(1-ciclopentenil)-fenil]-propiónico.

20.

372335



29 Oct. 1951

- 47. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-6, 8, 9, 11, 15-18, 20-23, 30, 31, 33-36 y 38, caracterizado porque se preparan los compuestos descritos en la reivindicación 46.
  
- 48. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-6, 8, 9, 11, 15-18, 20-23, 30, 31, 33-36 y 38, caracterizado porque se preparan los compuestos descritos en las reivindicaciones 41 - 45
  
- 49. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 4, 6, 9, 16, 20, 31 y 34, caracterizado porque se preparan los compuestos descritos en las reivindicaciones 42-45.
  
- 10. 50. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque se preparan los nuevos compuestos en su forma libre.
  
- 51. Procedimiento según la reivindicación 47, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.
  
- 15. 52. Procedimiento según una de las reivindicaciones 39 y 48, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.
  
- 53. Procedimiento según una de las reivindicaciones 40 y 49, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.
  
- 20. 54. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
  
- 55. Procedimiento según la reivindicación 47, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.

372335



56. Procedimiento según una de las reivindicaciones 39 y 48, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
57. Procedimiento según una de las reivindicaciones 40 y 49, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
58. Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de ácidos grasos  $\alpha$ -fenílicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
10. Esta Memoria consta de 62 hojas escritas e máquinas por una sola cara.

9 OCT. 1969

Madrid,

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.

GÓMEZ ACEBO Y MODER  
Firmado F. Hernández Rob.