

372508

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-27</u> <u>B61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>B</u>

PATENTE DE INVENCION

Casse 6578/1-3

*Memoria Descriptiva*

372508 sobre:

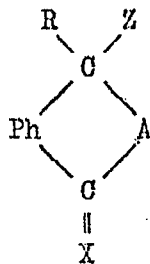
14 00



PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS  
BICICLICOS.

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

La invención se refiere a la obtención de compuestos  
biciclicos de fórmula general I



(I), ,

5. en lo que Ph significa un resto orto-fenileno, que en la posición 4 ó 5 lleva un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituido, R significa un resto alquilo inferior o, especialmente un átomo de hidrógeno, Z significa un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, A significa un resto etileno y X significa dos átomos de hidrógeno o, especialmente un

**POOR  
QUALITY**



grupo oxo.

372508

14

- El resto orto-fenileno, que lleve en la posición 4 ó 5 un resto hidrocarburo de carácter alifático, puede contener ulteriores sustituyentes. Asi puede llevar, por ejemplo, cuando
5. el mencionado resto hidrocarburo se encuentre en la posición 4, en la posición 5, o cuando el mencionado resto hidrocarburo se encuentre en la posición 4, un átomo de hidrógeno, un resto alcoxi un grupo amino, nitro o hidroxilo ó, especialmente, un átomo de halógeno o un grupo trifluormetilo. El resto Ph puede llevar,
10. además, en las posiciones 3 y/o 6 uno de los sustituyentes indicados para la posición 4 y 5, especialmente restos alquilo, restos alcoxi, átomos de halógeno o grupos trifluormetilo y, ante todo, átomos de hidrógeno.

- Los restos hidrocarburo de carácter alifático, en caso
15. de ser dados sustituidos, que estén en los nuevos compuestos en la posición 6 ó 7, estén ante todo en la posición 6.

Como restos hidrocarburo de carácter alifático se denominen aquellos restos cuyo primer miembro, enlazado con el resto orto-fenileno, no es miembro de un sistema aromático.

20. Como restos hidrocarburo de carácter alifático entran, por lo tanto, en consideración, por ejemplo, los restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo ó -alquenilo, o los restos cicloalquenilo-alquilo ó -alquenilo ó los restos aralquilo o aralquenilo, tales como, por ejemplo, los restos fenil-alquilo inferior o -alquenilo, y especialmente los restos inferior de los hidrocarburos mencionados,
25. denominándose bajo "inferior" ante todo aquellos restos que no contienen más de 7 átomos de carbono.

- Restos de alquilo inferior son, por ejemplo, los restos
30. metilo, etilo, propilo ó isopropilo o los restos butilo, pentilo

372508

14



o hexilo.

Los restos de alquenido interior son, por ejemplo, los restos de alilo o metililo.

5. Un resto alquinilo inferior es, ante todo, un resto propargilo.

10. Los restos cicloalquilo ó -alquenido son, por ejemplo, los restos cicloalquilo o bien cicloalquenido, en caso dado con alquilo interior, con 4 - 7, especialmente 5 - 7 miembros de anillo, tales como, por ejemplo, los restos ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, en caso dado con alquilo inferior, tales como los restos 1- ó 3-ciclohexenilo o cicloheptenilo. Los restos cicloalquenido son, preferentemente, los restos 1-cicloalquenido.

15. Los restos cicloalquil-alquilo o -alquenido con, ante todo, aquellos con restos de alquilo inferior o alquenido, especialmente con los arriba mencionados y, ante todo, aquellos con los restos cicloalquilo arriba mencionados, tales como los grupos 1- ó 2-ciclopentil-etilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexil-propilo, cicloheptil-metilo ó 1- ó 2-ciclohexil-etenilo.

20. Los restos cicloalquenil-alquilo o -alquenido son, ante todo, aquellos con restos alquilo inferior o alquenido, especialmente con los arriba mencionados y, ante todo, aquellos con los restos cicloalquenido arriba mencionados, tales como los grupos 1- ó 2-ciclopent-3-enil-etilo, 1- ó 2-ciclohex-1-enil-etilo, ciclohept-1-enil-metilo ó 1- ó 2-ciclohex-3-enil-etenilo.

25. Como restos fenil-alquilo inferior se en mencionados, por ejemplo, los restos 1- ó 2-feniletilo o bencilo, que en el núcleo fenílico pueden estar sustituidos, por ejemplo, por

372508

14 OCT 1954



restos alquilo inferior o alcoxi, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo o restos similares.

5. Los restos fenil-alqueno inferior son, por ejemplo, los restos 1- ó 2-fenileténico o cinénico, que en el núcleo fenílico pueden estar sustituidos como los restos fenil-alquilo inferior.

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

15. Los grupos carboxilo esterificados son especialmente aquellos que están esterificados con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos. Como alcoholes formadores de éster entran especialmente en consideración los alcoholes inferiores, los cicloalcoholes o fenilalcoholes, que también pueden llevar ulteriores sustituyentes, por ejemplo, el metanol, etanol, propanol, butanol, los hexanoles, los ciclopentanoles, los ciclohexanoles o los fenil-alcoholes inferiores sustituidos, por ejemplo sustituidos como arriba indicado para los restos fenil-alquilo inferior, tales como los alcoholes bencílico o feniletanoles.

20. Un resto etileno A es, por ejemplo, un resto etileno sustituido por uno o varios restos alquilo inferior, especialmente los arriba mencionados, o, ante todo, sin sustituir.

25. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, ante todo un efecto analgético así como anti-nociceptivo (Writhing), así como antiinflamatorio. Así muestran, por ejemplo, en administración oral de 30 hasta 200 mg/

372508

14

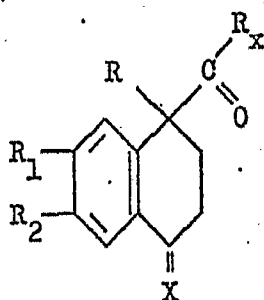


kg en el ensayo del síndrome de Writhing en el ratón un claro efecto inhibitor del desarrollo del síndrome, o bien en administración oral de 30 hasta 200 mg/kg, en el ensayo colinérgico en la pata de la rata, un claro efecto antiinflamatorio.

5. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como analgéticos y antiinflamatorios.

Los nuevos compuestos son, sin embargo, valiosos productos intermedios para la obtención de otros productos valiosos, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

10. Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



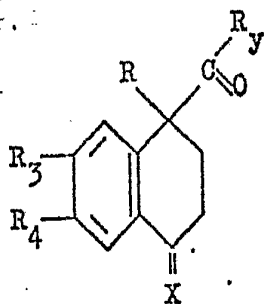
(II)

15. en la que R y X tienen los significados arriba indicados, uno de los dos restos  $R_1$  y  $R_2$ , preferentemente  $R_2$ , significa un resto alquilo inferior o, especialmente, un resto alquenilo inferior, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo ó, ante todo, un resto cicloalquilo y el otro un átomo de hidrógeno o, especialmente, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, y  $R_x$  significa un grupo alcoxi, tal como un grupo alcoxi con 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxi o etoxi, un grupo amino libre o, especialmente, un grupo hidroxilo.

20. Debido a sus buenos efectos antiinflamatorios y analgéticos (antinociceptivos) son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general III

372508

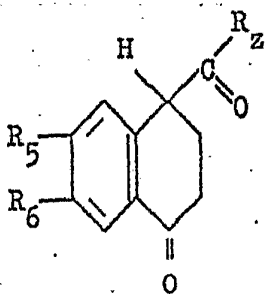
14 OCT 1969



(III)

5. en la que R y X tienen los significados arriba indicados, uno de los dos restos  $R_3$  y  $R_4$ , especialmente  $R_4$ , significa un resto alquilo inferior o, especialmente, un resto alquenilo inferior, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo o, ante todo, un resto cicloalquilo y el otro un átomo de halógeno o un grupo trifluormetiló y  $R_y$  significa un grupo alcoxi inferior, tal como un grupo alcoxi con 1 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxi o etoxi, o, especialmente, un grupo hidroxilo.

10. De especial importancia son los compuestos de fórmula general IV



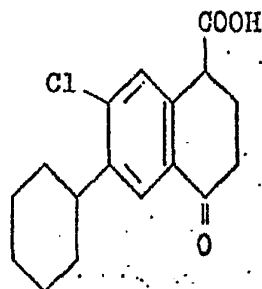
(IV)

15. en la que uno de los dos restos  $R_5$  y  $R_6$ , preferentemente  $R_6$ , significa un resto alquilo inferior o, especialmente, un resto alquenilo inferior, cicloalquil-alquilo, cicloalquenilo ó, ante todo, un resto cicloalquilo y el otro un átomo de cloro o de bromo, y  $R_z$  significa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior, especialmente uno con máximo 4 átomos de carbono y, especialmente el ácido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-
- 20.

372508



transitolin-1-carboxílico de fórmula V

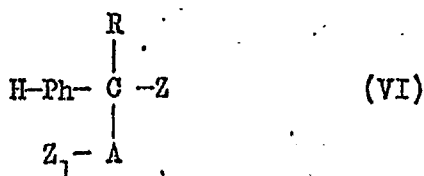


(V)

- que en administración oral en una dosis de 30 mg/kg en el ensayo del síndrome de Writhing en el ratón demuestre un claro efecto antinociceptivo y, en administración oral en dosis de 30 mg/kg, en el ensayo colin-edémico en la pata de la rana, un claro efecto antiinflamatorio.

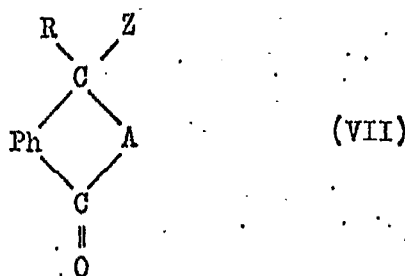
Los nuevos compuestos se pueden obtener según métodos en si conocidos.

10. Preferentemente se procede cerrando el anillo en los compuestos de fórmula general VI



en la que Ph, R, Z y A tienen los significados arriba indicados y Z<sub>1</sub> significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado que muestra un grupo oxo, o, especialmente, un grupo carboxilo libre, convenientemente con un agente de condensación, o compuestos de fórmula general VII

- 15.



372508



donde Ph, R, Z y A tienen los significados arriba indicados y, si se desea, el grupo 4-oxo se reduce a dos átomos de hidrógeno.

5. Un grupo carboxilo funcionalmente modificado, que muestra un grupo oxo, es, especialmente un grupo carboxilo esterificado o amidado o una agrupación haluro de ácido, tal como cloruro de ácido, anhídrido de ácido o éster de ácido.

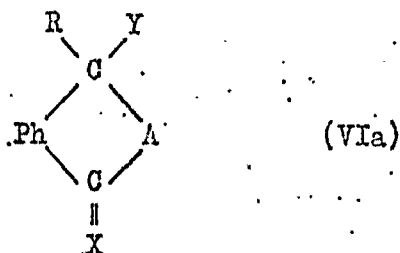
10. El agente de condensación es, preferentemente, un agente de condensación anhidro, especialmente ácido sulfúrico al 100 %.

La reacción se efectúa en la forma usual, a temperatura más elevada o, preferentemente, a temperatura ambiente, pero con un tiempo de reacción más largo.

15. Así se pueden ciclicizar, por ejemplo, los ésteres o amidas de los ácidos fenil-γ-carbamil-butíricos o, especialmente los mismos ácidos libres, o los productos de partida descritos en los ejemplos, mediante tratamiento con ácido sulfúrico al 100 %.

Los nuevos compuestos se pueden obtener, además, transformando en los compuestos de fórmula general VIa

20.



en la que Ph, R, A y X tienen los significados arriba indicados e Y significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, Y en el grupo carboxilo libre, esterificado o amidado.

25. El resto Y es, por ejemplo, el grupo ciano que, en

372508

14 OCT. 1969



La forma usual, por ejemplo, por hidrólisis o alcoholisis, se puede transformar en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado.

5. La hidrólisis al grupo carboxilo amidado, o bien libre, se efectúa en forma en sí 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 ejemplo, de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico y, en caso dado, en la hidrólisis al grupo carboxilo libre, bajo adición de un agente de oxidación, tal como ácido nitroso.

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

15. Y puede ser también un grupo carboxilo funcionalmente modificado, que muestre un grupo oxo, con excepción de un grupo carboxilo esterificado o amidado, tal como una agrupación haluro de ácido, tal como cloruro de ácido, anhídrido de ácido o éster de ácido que, por ejemplo, mediante reacción con agua, alcoholes, amoníaco o aminas que en el átomo de nitrógeno muestran como mínimo un átomo de hidrógeno, se puede transformar en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado. La reacción se efectúa en la forma usual, si se desea, en presencia de agentes aceptores de ácido, tales como bases orgánicas o inorgánicas o, en caso dado, de catalizadores.

20. En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del marco de la definición de los productos finales, introducir, modificar o disociar los sustituyentes. Esto se puede realizar



372508



deshidratación de la sal amónica formada intermedariamente.

5. Los grupos carboxilo se pueden esterificar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un alcohol correspondiente, ventajosamente en presencia de un ácido, tal como un ácido mineral o por reacción con un compuesto diazo correspondiente, por ejemplo, un diazoalceno.

10. Los grupos carboxilo se pueden transformar, por ejemplo, también en la forma usual, en las agrupaciones de haluro o anhídrido de ácido, por ejemplo, por reacción con haluros del fósforo o del azufre, tal como cloruro tionílico, pentacloruro de fósforo o tribromuro de fósforo, o con haluros de ácido, tal como ésteres del ácido clorofórmico. Los grupos anhídrido o haluro de ácido se pueden transformar entonces en grupos carboxilo o biencarbamilo esterificados, 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 amoniaco.

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

20. En los compuestos obtenidos, que en un anillo aromático muestran restos alcoxi, se pueden transformar estos en la forma usual en grupos hidroxilo libres. Esta transformación se efectúa, por ejemplo, por hidrólisis, ante todo mediante ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, el ácido yodhídrico o el ácido bromhídrico y, en caso dado, en presencia de haluros de metal ligero, tales como bromuro de aluminio o bromu-

372508



ro de boro, o también con hidrocioruro de piridina o cloruro de aluminio en piridina.

Los compuestos obtenidos se pueden, en caso dado, nitrar en los restos aromáticos. La nitración se efectúa en forma en si conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado o con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico, por ejemplo, un ácido alcancarboxílico inferior, tal como ácido acético.

5.

10.

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

15.

Además, en los compuestos obtenidos, que lleven en un resto hidrocarburo en la posición 6 ó 7 y/o en la posición y/o 8 un enlace doble o triple, se pueden hidrogenar éstos, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado.

20.

En los compuestos obtenidos, que en la posición 6 ó 7 y/o en la posición 5 y/o 8 lleven un átomo de halógeno, se puede sustituir éste por hidrógeno. Por ejemplo se emplea para ello hidrógeno nascente o hidrógeno catalíticamente activado, especialmente paladio en presencia de acetato de sodio e hidrógeno, o, preferentemente en los compuestos que en la posición 4 lleven dos átomos de hidrógeno, níquel Raney y alcali.

25.

Además, los compuestos obtenidos que contienen en la posición 4 dos átomos de hidrógeno, se pueden transformar en los correspondientes compuestos 4-oxo. Por ejemplo, se oxida un compuesto de estos con tetraacetato de plomo, el compuesto 4-acetoxi obtenido se saponifica y se oxida, por ejemplo con hipoclorito t-butílico, sales cúpricas o según Oppenauer,

372508

14 00 1959



el correspondiente compuesto oxo. Tales compuestos se pueden transformar también en el compuesto halogenado en la posición 4, por ejemplo, con N-bromosuccinimida, y transformar el halo-uro en el compuesto 4-oxo.

5. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen productos finales ácidos, es decir, aquellos en los cuales X significa 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, por reacción con agentes básicos correspondientes, en las sales con bases, ante todo en las sales con bases de aplicación terapéutica, 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, calcio, magnesio o potasio. De las sales se pueden liberar los ácidos libres en la forma usual, por ejemplo, por reacción con medios ácidos. Las sales pueden emplearse también para la limpieza de los nuevos compuestos, por ejemplo, transformando los compuestos libres en sus sales, aislando éstos y transformándolos nuevamente en los compuestos libres. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderá en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y según el modo de trabajo, así como según el número de átomos de carbono asimétricos, como antípodos ópticos, racematos o como mezcla de isóme-



14 00

372508

ros (mezclas de racematos)

Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los dos racematos puros estereoisómeros (diastereómeros), por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización 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, en base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Una base ópticamente activa, especialmente usual, es, por ejemplo, la forma D y L de la cinchonina. Ventajosamente se aisla el más eficaz de los dos antípodas.

10. 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 en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción y "in situ" se sigue elaborando, o en las cuales un componente de reacción se presenta, en caso dado, en forma de sus sales. Así se puede, por ejemplo, cerrar el anillo en un compuesto de fórmula general VI en la que Y significa un grupo nitrilo, transformando el agua que se libera durante el cierre del anillo el grupo nitrilo

15. 20. 25.

372508



en el grupo amida.

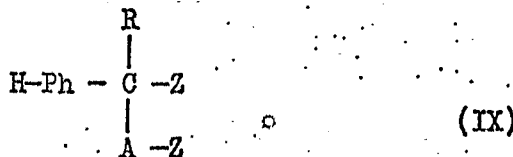
Convenientemente se emplean para la realizaci3n de las reacciones de la presente invenci3n aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y especialmente a los productos finales especialmente descritos o destacados.

5.

Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener, siempre que sean nuevos, segun m3todos conocidos. Los nuevos productos de partida representan asimismo un objeto de la presente invenci3n.

10.

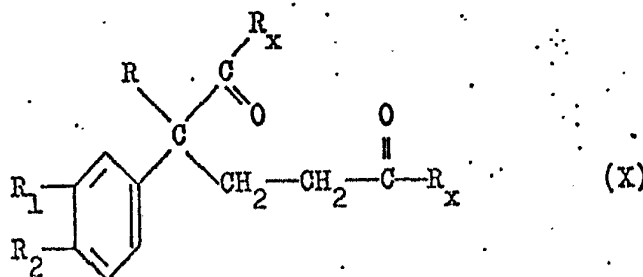
Ante todo se refiere la invenci3n tambi3n a los productos de partida de f3rmula general IX



en la que Ph, R, Z y A tienen los significados arriba indicados. Estos poseen asimismo los efectos indicados para los productos finales y se pueden emplear igual que 3stos.

15.

Son de destacar los compuestos de f3rmula general X

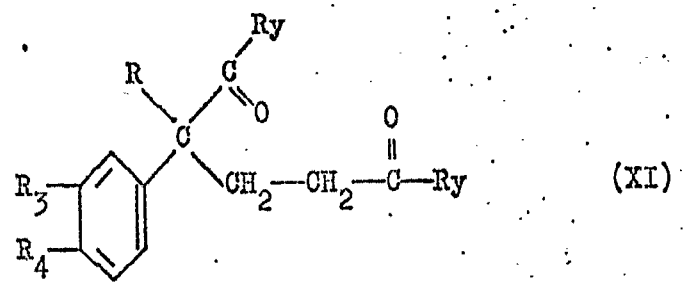


en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>x</sub> tienen los significados arriba indicados.



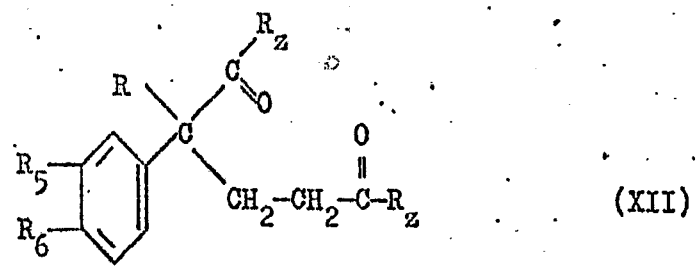
372508

Por su buen efecto antiinflamatorio y analgético (antinociceptivo) son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general XI



5. en la que R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>y</sub> tienen los significados arriba indicados.

De especial importancia son los compuestos de fórmula general



10. en la que R, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>z</sub> tienen los significados arriba indicados y, en especial, el ácido 2-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-glutérico y, ante todo, el ácido 3-cloro-4-ciclohexil-α-(2-carboxietil)-hidratrópico, mostrando ambos en el ensayo coelín-edémico en la pata de las ratas, en administración oral en una dosis de 30 mg/kg, un claro efecto antiinflamatorio.

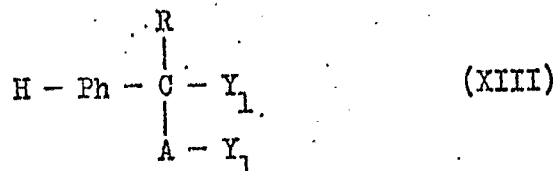
15. Los productos de partida se obtienen, a su vez, de productos que son en si conocidos o, que en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en si conocidos.

Por ejemplo se obtienen los nuevos productos de par-

372508



tida de fórmula general IX, si en los compuestos de fórmula general XIII



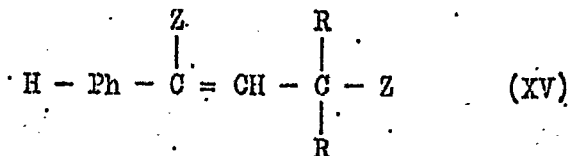
5. en la que Ph, R y A tienen los significados arriba indicados y uno de los restos  $\text{Y}_1$  significa un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado y el otro un resto transformable en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, el resto  $\text{Y}_1$  transformable en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado se transforma en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado.

10. También se puede partir de compuestos de fórmula general XIII en la que los dos restos  $\text{Y}_1$  significan restos iguales o diferentes transformables en grupos carboxilo libres, esterificados o amidados, transformándose en la transformación de los restos  $\text{Y}_1$  en grupos carboxilo libres, esterificados o amidados primeramente uno de los dos restos  $\text{Y}_1$  en uno de estos grupos, de manera que "in situ" se formen compuestos de fórmula general XIII que entonces sin aislamiento, se hacen reaccionar a los nuevos productos de partida como más arriba indicado.

15. La transformación de un resto  $\text{Y}_1$  en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado se puede realizar especialmente en la forma descrita para la obtención de los productos finales.

20. Además se obtienen los nuevos productos de partida de fórmula general IX, en los cuales el resto etileno A está sin sustituir, si los compuestos de fórmula general XV

372508



en la que Ph, Z y R tienen los significados arriba indicados, se reducen.

5. Preferentemente se efectúa la reducción con hidrógeno catalíticamente activado, entrando en consideración como catalizadores, por ejemplo, el platino o el paladio, en caso dado sobre sustancias soporte, tales como, por ejemplo, carbón activo, o también con níquel Raney sin hidrógeno en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, en agua/etanol.

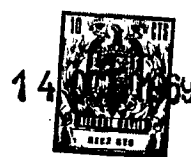
10. Los compuestos de fórmula general XV se pueden obtener, por ejemplo, por condensación de productos de partida adecuados según el método de Stobbe en presencia de un agente de condensación, tal como potasio-terc.butilato, ó según la modificación de Johnsos, y descarboxilización.

15. Los nuevos productos de partida de fórmula general IX se pueden obtener también si en los compuestos correspondientes, en los cuales el resto orto-fenileno Ph no muestra ni en la posición 4 ni en la posición 5 el resto hidrocarburo de carácter alifático, arriba definido, y en una de estas posiciones como mínimo esté sin sustituir, se introduce el hidrocarburo de carácter alifático en la posición 4 ó 5 del resto Ph. La introducción se puede realizar en la forma usual, especialmente según Friedel-Crafts, por ejemplo, mediante reacción con olefinas o con compuestos correspondientes con grupos hidroxilo esterificados, capaces de reacción, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, de un ácido Lewis, tal como cloruro

20.

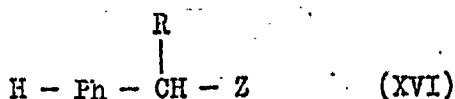
25.

372508



de aluminio, cloruro de cinc, cloruro de antimonio, cloruro de estaño o ácido fluorhídrico, convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como hexano, nitrobenzono o sulfuro de carbono. Un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxilo esterificado con un ácido fuerte, inorgánico u orgánico, por ejemplo, hidrócido halogenado, tal como el ácido clorhídrico o bromhídrico, o el ácido sulfónico, por ejemplo, los ácidos sulfónicos aromáticos, tales como el ácido benzeno- o toluenosulfónico.

5. Preferentemente se obtienen los nuevos productos de partida de fórmula general IX si en los compuestos de fórmula general XVI



15. en la que Ph, R y Z tienen los significados arriba indicados, el átomo de hidrógeno en la posición  $\alpha$  tanto hacia Z como también hacia Ph se sustituye por un resto de fórmula general XVII



en la que A y Z tienen los significados arriba indicados.

20. En especial se introduce el resto de fórmula general XVII mediante reacción de un compuesto de fórmula general XVI con un derivado del ácido acrílico adecuado, en caso dado, con alquilo inferior. Como derivados del ácido acrílico entran ante todo en consideración el acrilnitrilo o un acrilato. Ventajosamente se emplea en la reacción un agente de condensación, por ejemplo, hidróxido benzil-trimetilamónico o lejía

372508

14 091. 1933



sódica. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente o a temperatura más elevada.

5. En los productos de partida obtenidos se pueden, dentro del margen de la definición de los productos de partida, introducir, modificar o disociar los sustituyentes. Esto se puede realizar especialmente en la forma descrita para los productos finales.

10. Las ulteriores reacciones se pueden realizar individualmente o en combinación y en secuencia arbitraria. Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos en sí conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que son inertes para los reactivos y los disuelven, catalizadores, agentes de condensación y/o en atmósferas inertes, bajo refrigeración, a temperatura ambiente o a temperatura más elevada, a presión normal o más elevada.

15. Lo indicado para los productos finales con relación a los compuestos ácidos y sus sales, antipodas ópticos, racematos y mezclas de isómeros, preparación de los productos intermedios y la forma de sal de los productos de partida, vale en idéntica forma para los nuevos productos de partida.

20. Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención para la obtención de los nuevos productos de partida de fórmula general IX aquellos productos que conducen a los grupos de nuevos productos de partida especialmente mencionados y, especialmente, a los nuevos productos de partida especialmente descritos o destacados.

25. Los compuestos farmacológicamente activos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o, en caso dado, en forma de sus

30.

372508



1309

5. sales, especialmente de las sales de aplicación terapéutica, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado, por ejemplo, para aplicación enteral o parenteral. Para la formación del mismo entran aquellas sustancias 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 o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixires o jarabes), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones.
10. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.
15. Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo, en una de las formas indicadas o en forma de piensos o de editivos para los piensos. Aquí se emplean, por ejemplo, los materiales de carga y diluyentes o bien piensos usuales.
20. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.
- 25.

372508

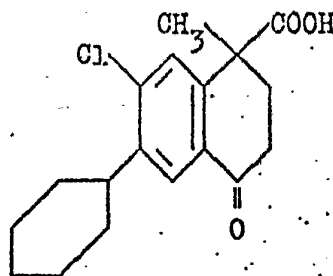


Ejemplo 1

Enfriando bien se disuelven 13,6 g de ácido 3-cloro-4-ciclohexil- $\alpha$ -(2-carboxietil)-hidrotropico en 70 cc de ácido sulfúrico al 100 % y la solución se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Después se vierte cuidadosamente sobre hielo y la mezcla acuosa se extrae con éster acético. Los cristales que quedan después de evaporar el éster acético se recristalizan en acetona. Se obtienen 11,5 g de ácido 1-metil-4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico, p.f. 227-228°, de fórmula

5.

10.



El ácido 3-cloro-4-ciclohexil- $\alpha$ -(2-carboxietil)-hidrotropico, empleado como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

A una solución de 18,5 g de 3-cloro-4-ciclohexil-hidrotroponitrilo y 8 cc de una solución metanólica al 35 % de hidróxido benciltrimetilamónico en 40 cc de etanol se gotean a 20 - 25° 4,5 g de acrilnitrilo. A continuación se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación, el residuo se recoge en éster acético, la solución se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. El aceite viscoso oscuro que queda se destila en alto vacío. Se obtienen 16,5 g

15.

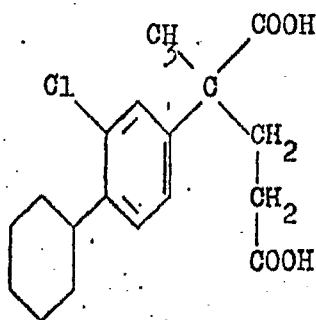
20.

372508 14 OCT. 1951



3-cloro-4-ciclohexil- $\alpha$ -(2-cianoetil)-hidretroponitrilo del p. eb. 198 - 200<sup>0</sup>/0,3 Torr.

5. Una mezcla de 19,7 g de 3-cloro-4-ciclohexil- $\alpha$ -(2-cianoetil)-hidretroponitrilo, 33 cc de ácido acético glacial, 40 cc de ácido sulfúrico concentrado y 26 cc de agua se hierve durante la noche bajo reflujo. Después se vierte en agua y la mezcla acuosa se extrae con éster acético. Después de secar y evaporar la solución éster acética se obtiene una masa resinosa oscura, que se recoge en 300 cc de tolueno hirviendo. De esta solución cristalizan 17,5 g de ácido 3-cloro-4-ciclohexil- $\alpha$ -(2-carboxietil)-hidretrópico del p.f. 173 - 175<sup>0</sup> y de fórmula
- 10.



Ejemplo 2

15. Se calienta una mezcla de 6,7 g de ácido 1-metil-4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico, 4 g de hidrato de hidrazina, 6,7 g de hidróxido potásico y 40 cc de trietilenglicol durante dos horas a 130 - 140<sup>0</sup>. A continuación se aumenta, bajo separación simultánea por destilación de una mezcla de hidrazina-agua, la temperatura hasta
20. 195<sup>0</sup> y se agita hasta terminar el desarrollo de nitrógeno. Se

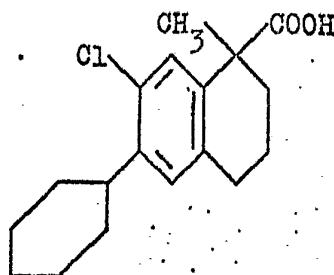
372508

140



diluye con 50 cc de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrae con éster acético. El producto en bruto que queda después de evaporar el éster acético se recristaliza en acetona. Se obtienen 5,9 g de ácido 1-metil-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico, p.f. 167 - 168°, de fórmula

5.

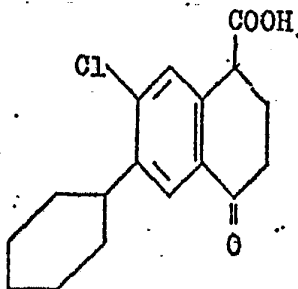


Ejemplo 3

Enfriando bien se disuelven 17,9 g de ácido 2-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-glutérico en 90 cc de ácido sulfúrico al 100 % y la solución se deja reposar durante la noche a 35°. Después se vierte cuidadosamente sobre hielo y la mezcla acuosa se extrae con éster acético. Los cristales que quedan después de evaporar el éster acético se recristalizan en tolueno. Se obtienen 12,2 g de ácido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico, p.f. 204-205°, de fórmula

10.

15.





372508

El ácido 2-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-glutérico, empleado como producto de partida, se puede obtener como sigue:

5. 11,5 g de 3-cloro-4-ciclohexil-fenilacetnitrilo, 15 cc de etanol absoluto y 5,3 cc de ácido sulfúrico concentrado se hierven durante la noche bajo reflujo. Después se diluye la mezcla con agua y se extrae varias veces con éter. La solución etérica se lava con solución de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo que queda después de evaporar el éter se destila en alto vacío. Se obtienen 12,5 g de 3-cloro-4-ciclohexil-fenilacetato de etilo del p.eb. 137-139°/0,3 Torr.

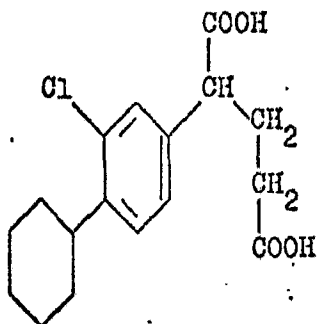
15. A una solución de 3,6 g de sodio en 60 cc de etanol se gotea una mezcla de 40,5 g de 3-cloro-4-ciclohexil-fenilacetato de etilo y 16 g de acrilato de etilo. La solución se hierve durante la noche bajo reflujo y se vierte entonces en una mezcla de 10 cc de ácido acético glacial y 170 cc de agua de hielo. Después de separar el etanol por destilación se extrae con éster acético. El residuo que queda después de evaporar el éster acético se destila en alto vacío. Se obtienen 24,3 g de 2-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-glutarato de dietilo del p.eb. 203-205°/0,4 Torr.

25. Se disuelven 28,3 g de 2-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-glutarato de dietilo en 450 cc de etanol, se agregan 165 cc de lejía sódica 1-N y la solución se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Después se retira el etanol en vacío, la solución acuosa se extrae una vez con éster acético, que se desecha, y se agregan 165 cc de ácido clorhídrico 1-N. La mezcla acuosa se extrae con éster acético. Después de secar y evaporar el éster acético se obtiene una masa resinosa, que

372508 14

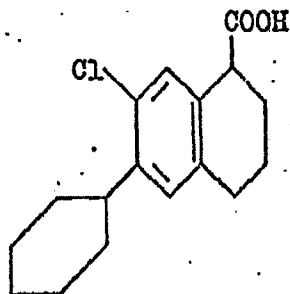


se recoge en tolueno hirviendo. De esta solución cristalizan 18 g de ácido 2-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-glutérico del p.f. 140-142°, de fórmula



Ejemplo 4

5. Se calienta una mezcla de 6 g de ácido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico, 4 g de hidrato de hidrazina, 6,4 g de hidróxido potásico y 40 cc de trietilenglicol durante dos horas a 130 - 140°. A continuación se aumenta la temperatura a 195°, al mismo tiempo que se separa por destilación una mezcla de hidrazina-agua, y se agita hasta terminar el desarrollo de nitrógeno. Se diluye con 50 cc de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrae con éster acético. Después de evaporar el éster acético se cristaliza el producto residual en tolueno. Se obtienen 4,5 g de ácido 6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico, p.f. 119-120°, de fórmula
- 10.
- 15.

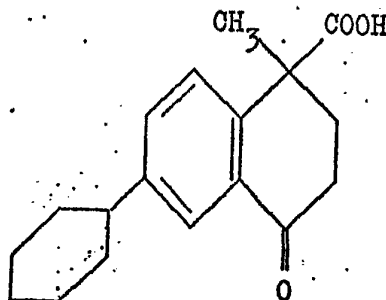


372508



Ejemplo 5

5. Se disuelven 18 g de ácido p-ciclohexil- $\alpha$ -(2-carboxietil)-hidrotrópico en 90 cc de ácido sulfúrico al 100 % y la solución se agita durante seis horas a 30 - 40°. Después se vierte cuidadosamente sobre hielo y la mezcla acuosa se extrae con cloroformo. Después de evaporar el cloroformo se obtiene una masa resinosa que se disuelve en tolueno. De esta solución se cristaliza el ácido 1-metil-4-oxo-6-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico de fórmula



10. del p.f. 165 - 167°.

El ácido p-ciclohexil- $\alpha$ -(2-carboxietil)-hidrotrópico empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

15. A una solución de 20,2 g de p-ciclohexil-acetofenona en 250 cc de metanol se gotea bajo buen enfriamiento, una solución de 2,5 g de borohidruro sódico en 10 cc de agua. Se agita durante una hora a temperatura ambiente y con ácido clorhídrico semiconcentrado se ajusta a un pH de 2. Se evapora totalmente y el residuo se extrae varias veces con éter. Después de secar la solución y evaporar el éter se obtiene el metil-(p-ciclohexilfenil)-carbinol en forma de cristales incoloros del

20. p.f. 81 - 83°.

372508



5. A una solución de 20,4 g de metil-(p-ciclohexilfenil)-carbinol en 100 cc de benceno y 3 cc de piridina se go-  
tean 25 cc de cloruro tionílico y a continuación se hierve du-  
rante cinco horas bajo reflujo. Se vierte sobre hielo, la mez-  
cla acuosa se extrae con éter y la solución éterica se lava  
con solución de bicarbonato sódico y agua. Después de secar la  
solución y evaporar el éter se obtiene el cloruro  $\alpha$ -metil-p-  
ciclohexil-bencílico en forma de un líquido viscoso, oscuro, que  
se puede seguir elaborando directamente.
10. A una mezcla, calentada a  $90^{\circ}$ , de 6 g de cianuro só-  
dico y 30 cc de sulfóxido dimetílico se gotea una solución de  
22,2 g de cloruro  $\alpha$ -metil-p-ciclohexil-bencílico en 30 cc  
de sulfóxido dimetílico tan lentamente de manera que la tempe-  
ratura no sobrepase los  $100^{\circ}$ . A continuación se agita aún du-  
rante una hora a  $100^{\circ}$  y se vierte entonces en agua. La mezcla  
acuosa se extrae con éster acético. Después de secar la solu-  
ción y evaporar el disolvente se obtiene un aceite oscuro que  
se destila en alto vacío. Se obtiene así el p-ciclohexil-hi-  
drotropenitrilo del p.eb.  $136-137^{\circ}/0,25$  Torr.
15. A una solución de 16 g de p-ciclohexil-hidrotropeni-  
trilo y 7 cc de triton B en 40 cc de etanol se gotean, a  $20 -$   
 $25^{\circ}$ , 4,35 g de acrilnitrilo. A continuación se agita la mezcla  
durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se sepa-  
ra por destilación, se recoge el residuo en éster acético, la  
solución se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato  
sódico y el disolvente se separa por evaporación. El aceite vis-  
coso, oscuro, residual, se destila en alto vacío. Se obtiene  
así el p-ciclohexil- $\alpha$ -(2-cianoetil)-hidrotropenitrilo del  
p.eb.  $193-196^{\circ}/0,4$  Torr.
20. A una solución de 16 g de p-ciclohexil-hidrotropeni-  
trilo y 7 cc de triton B en 40 cc de etanol se gotean, a  $20 -$   
 $25^{\circ}$ , 4,35 g de acrilnitrilo. A continuación se agita la mezcla  
durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se sepa-  
ra por destilación, se recoge el residuo en éster acético, la  
solución se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato  
sódico y el disolvente se separa por evaporación. El aceite vis-  
coso, oscuro, residual, se destila en alto vacío. Se obtiene  
así el p-ciclohexil- $\alpha$ -(2-cianoetil)-hidrotropenitrilo del  
p.eb.  $193-196^{\circ}/0,4$  Torr.
25. A una solución de 16 g de p-ciclohexil-hidrotropeni-  
trilo y 7 cc de triton B en 40 cc de etanol se gotean, a  $20 -$   
 $25^{\circ}$ , 4,35 g de acrilnitrilo. A continuación se agita la mezcla  
durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se sepa-  
ra por destilación, se recoge el residuo en éster acético, la  
solución se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato  
sódico y el disolvente se separa por evaporación. El aceite vis-  
coso, oscuro, residual, se destila en alto vacío. Se obtiene  
así el p-ciclohexil- $\alpha$ -(2-cianoetil)-hidrotropenitrilo del  
p.eb.  $193-196^{\circ}/0,4$  Torr.

372508



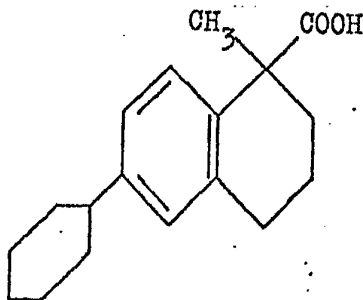
14 OCT 1961

5. Una mezcla de 21 g de p-ciclohexil- $\alpha$ -(2-cianoetil)-hidrotrópico, 40 cc de ácido acético glacial, 48 cc de ácido sulfúrico concentrado y 32 cc de agua se hierve durante la noche bajo reflujo. Después se vierte en agua y la mezcla acuosa se extrae con éster acético. Después de secar y evaporar la solución éster acética se obtiene una masa resinosa oscura, que se recoge en 200 cc de tolueno. De esta solución cristaliza 12,8 g de ácido p-ciclohexil- $\alpha$ -(2-carboxietil)-hidrotópico del p.f. 174-175°.

10.

Ejemplo 6

15. Se caliente una mezcla de 12 g de ácido 1-metil-4-oxo-6-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico, 10 g de hidrato de hidrazina, 13,7 g de hidróxido potásico y 85 cc de trietilenglicol durante dos horas a 130 - 140°. A continuación se aumenta la temperatura, bajo separación simultánea por destilación de una mezcla de hidrazina-agua, hasta 195° y se agita hasta terminar el desarrollo de nitrógeno. Se diluye con 50 cc de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrae con éster acético. El producto en bruto resinoso, que queda después de evaporar el éster acético, se cristaliza en tolueno el ácido 1-metil-6-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico de fórmula



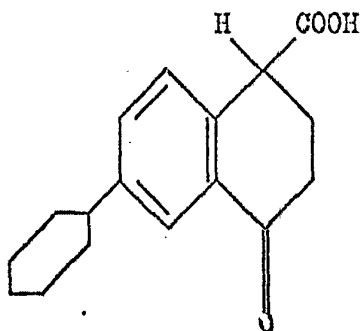
del p.f. 128 - 129°.

372508



Ejemplo 7

Enfriando bien se disuelven 12,8 g de ácido 2-(p-ciclohexilfenil)-glutérico en 65 cc de ácido sulfúrico al 100 % y la solución se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Después se vierte cuidadosamente sobre hielo y la mezcla acuosa se extrae con éster acético. Después de evaporar el éster acético se obtiene el ácido 4-oxo-6-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico de fórmula



El ácido 2-(p-ciclohexilfenil)-glutérico empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

10. En el autoclave se calienta una mezcla de 20,2 g de p-ciclohexilacetofenona, 6,4 g de azufre, 25 cc de amoníaco acuoso concentrado y 15 cc de piridina durante 4½ horas a 165°. El producto de reacción se recoge en cloruro metilénico, la solución cloruro metilénica se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. El residuo se digiere con 100 cc de sulfuro de carbono, se espira y se recristaliza en éster acético. Se obtiene así la p-ciclohexil-fenilacetamida del p.f. 167 - 168°.

15. 17,3 g de p-ciclohexil-fenilacetamida y 35 cc de cloruro tionílico se agitan durante 3 horas a 70°. Se evapora el cloruro tionílico en exceso, el residuo se recoge en éster acé-

20.

372508



tico y la solución se lava con solución de bicarbonato sódico y agua. Después de evaporar el disolvente se destila el residuo en alto vacío. Se obtiene así el p-ciclohexil-fenilacet-nitrilo del p.eb. 131-132<sup>o</sup>/0,35 Torr y p.f. 48-49<sup>o</sup>.

5. 13,7 g de p-ciclohexil-fenilacetnitrilo, 21 cc de etanol absoluto y 7,3 cc de ácido clorhídrico concentrado se hierven durante la noche. Después se diluye la mezcla con agua y se extrae varias veces con éster acético. La solución se lava con solución de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. El residuo que queda después de evaporar el disolvente se destila en alto vacío. Se obtiene así el p-ciclohexilfenilacetato de etilo del p.eb. 125-127<sup>o</sup>/0,5 Torr.

10. A una solución de 1,5 g de sodio en 25 cc de etanol se gotea una mezcla de 15 g de p-ciclohexilfenilacetato de etilo y 6,7 g de acrilato de etilo. La solución se hierve durante la noche y se vierte entonces en una mezcla de 5 cc de ácido acético glacial y 75 cc de agua. Después de separar por destilación el alcohol se extrae con éster acético. El residuo que queda después de evaporar el éster acético se destila en alto vacío. Se obtiene así el 2-(p-ciclohexilfenil)-glutarato de dietilo del p.eb. 184 - 186<sup>o</sup>/0,4 Torr.

15. Se disuelven 47 g de 2-(p-ciclohexilfenil)-glutarato de dietilo en 350 cc de etanol, se agregan 300 cc de lejía sódica 1-N y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después se retira el alcohol en vacío, la solución acuosa se extrae una vez con éster acético, que se desecha, y se agregan 300 cc de ácido clorhídrico 1-N. La mezcla acuosa se extrae con éster acético. Después de secar y evaporar el éster acético se obtiene una masa resinosa que se recoge en poco to-
- 20.
- 25.

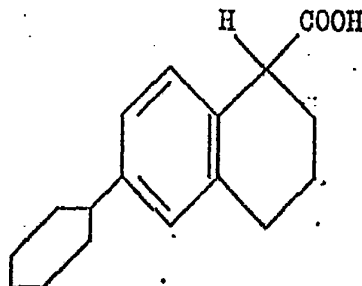


372508 14 OCT 1954

luego hirviendo. De esta solución cristaliza el ácido 2-(p-ciclohexilfenil)-glutérico del p.f. 104 - 107°.

Ejemplo 8

5. Se calienta una mezcla de 12,2 g de ácido 4-oxo-6-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico, 9,1 g de hidrato de hidrazina, 14,5 g de hidróxido potásico y 100 cc de trietilenglicol durante dos horas a 130 - 140°. A continuación se aumenta la temperatura, bajo destilación simultánea de una mezcla de hidrazina-agua, hasta 195° y se agita hasta terminar el desarrollo de nitrógeno. Se diluye con 100 cc de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrae con éster acético. Después de evaporar el éster acético queda el ácido 6-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico de fórmula
- 10.



15. Ejemplo 9

- Una mezcla de 19 g de 4-ciano-6-cloro-7-ciclohexil-3,4-dihidro-naftalín-1(2H)-ona, 36 cc de ácido acético glacial, 43 cc de ácido sulfúrico concentrado y 29 cc de agua se hierve durante la noche bajo reflujo. Después se vierte en agua y la mezcla acuosa se extrae con éster acético. Después de secar y evaporar el disolvente se recristaliza el residuo en tolueno.
- 20.



372508, 14 OCT. 1969

Se obtienen así 14,3 g de ácido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1, 2,3,4-tetrahidro-naftalín-1-carboxílico del p.f. 204 - 205°, que es idéntico al compuesto obtenido según el ejemplo 3.

5. La 4-ciano-6-cloro-7-ciclohexil-3,4-dihidro-naftalín-1(2H)-ona empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

10. A una solución de 2,5 g de sodio en 50 cc de etanol se gotea una mezcla de 23,4 g de 3-cloro-4-ciclohexil-fenil-acetonitrilo y 10 g de acrilato de etilo. La solución se hierve durante la noche y se vierte entonces en una mezcla de 10 cc de ácido acético glacial y 150 cc de agua. Después de separar el etanol por destilación se extrae con éster acético. El residuo que queda después de evaporar el disolvente se destila en alto vacío y se obtiene así el 4-(3-cloro-4-ciclohexilfenil) 4-ciano-butirato de etilo del p.eb. 200 - 203°/0,35 Torr.

15. Se disuelven 26,6 g de 4-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-4-ciano-butirato de etilo en 300 cc de etanol, se agregan 80 cc de lejía sódica 1-N y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después se retira el etanol en vacío, la solución acuosa se extrae una vez con éster acético, que se desecha, y se agregan 80 cc de ácido clorhídrico 1+N. La mezcla acuosa se extrae con éster acético. Después de secar y evaporar la solución éster acética queda el ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-4-ciano-butírico como masa resinosa que se sigue elaborando directamente.

20. A una solución de 23 g de ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-4-ciano-butírico en 100 cc de benceno se agregan 25 cc de cloruro tionílico y la mezcla se calienta durante 3 horas a 60°. Después de evaporar queda el cloruro del ácido 4-

372508



(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-4-ciano-butírico como líquido oscuro que se sigue elaborando directamente.

5. 24 g de cloruro del ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-4-ciano-butírico, disuelto en sulfuro de carbono. se vierten bajo buena refrigeración a una mezcla de 15 g de tetracloruro de estaño y 150 cc de sulfuro de carbono. La mezcla de reacción se deja reposar durante 15 horas a temperatura ambiente y se vierte entonces sobre hielo y ácido clorhídrico. La fase orgánica se separa y la capa acuosa se extrae aún dos veces con éter acético. Después de secar y evaporar el disolvente queda la 4-ciano-6-cloro-7-ciclohexil-3,4-dihidro-naftalín-1(2H)-ona como masa resinosa que se emplea sin ulterior limpieza como producto de partida.
- 10.

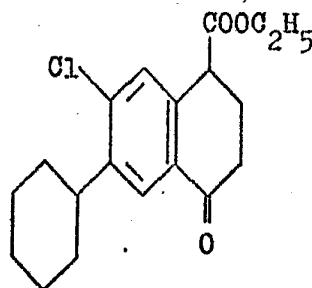
Ejemplo 10

15.

Se disuelven 23 g de ácido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalín-1-carboxílico en 100 cc de etanol y 80 cc de benceno y después de agregar 0,5 cc de ácido sulfúrico se hierve en el separador de agua hasta se haya retirado toda el agua de reacción. Se diluye con éter, la solución se lava con solución de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de retirar el disolvente se destila el residuo en alto vacío. Se obtiene así el 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalín-1-carboxilato de etilo de fórmula

20.

25.



372508



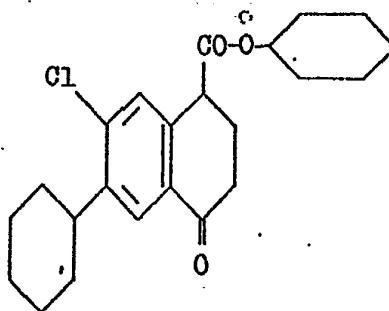
que tiene un p.e.b. de 184 - 191°/0,04 Torr.

14 OCT. 1952

Ejemplo 11

5. Una mezcla de 16 g de ácido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalín-1-carboxílico, 45 g de ciclohexanol y 500 cc de benceno se satura con gas clorhídrico seco. Introduciendo simultáneamente una débil corriente de hidrógeno clorado se separa el benceno por destilación en el transcurso de tres hasta cuatro horas. El residuo se recoge en éter y la solución se lava con solución de bicarbonato sódico y agua. Después de secar la solución sobre sulfato sódico se retira el disolvente y el ciclohexanol en exceso, en vacío, y se obtiene el 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalín-1-carboxilato de ciclohexilo de fórmula

15.



como aceite altamente viscoso.

Análogo a como descrito en los ejemplos 1, 3, 5 y 7 se obtiene también el ácido 4-oxo-6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-carboxílico.

20.

Ejemplo 12

Tabletas conteniendo 100 mg de ácido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalín-carboxílico se pueden preparar, por ejemplo, con la siguiente composición:

372508140



Composición

por tableta

	Acido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-carboxílico	100 mg
5.	Lactosa	50 mg
	Fécula de trigo	73 mg
	Acido silícico coloidal	13 mg
	Talco	12 mg
	Estearato de magnesio	2 mg
		<hr/>
10.		250 mg
		=====

Preparación

La sustancia activa se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de trigo y con el 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 este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica. La masa se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado secado se pasa nuevamente a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de trigo, talco y estearato de magnesio. La mezcla obtenida se prensa a tabletas de 250 mg.

NOTA

Describe 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 tres solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los nos: 15455/68 de 16 octubre de 1.968, 10201/69 de

372508

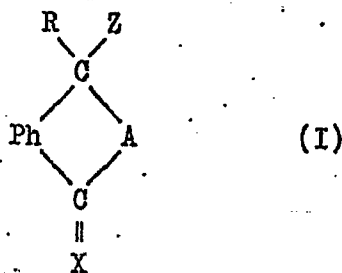


14

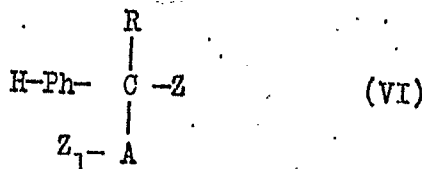
3 de julio 1.969, y 13261/69 de 2 septiembre 1.969, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicite una Patente de

5. Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS BICICLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de compuestos bicíclicos, de fórmula general I



5. en la que Ph signifique un resto orto-fenilo, que en la posición 4 ó 5 lleve un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso de ser sustituido, R signifique un resto alquilo inferior o un átomo de hidrógeno, Z signifique un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, A signifique un resto etileno y X signifique dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo, caracterizado porque en los compuestos de fórmula general VI
- 10.

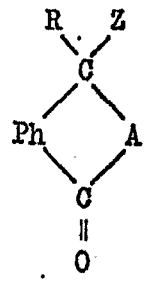


donde Ph, R, Z y A tienen los significados arriba indicados y Z<sub>1</sub> signifique un grupo carboxilo funcionalmente modificado, mostrando un grupo oxo, o un grupo carboxilo libre, se cierra el



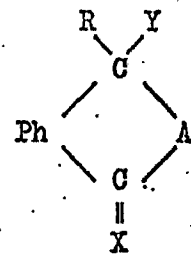
14 OCT 1957

anillo e compuestos de fórmula general



(VII)

donde Ph, R, Z y A tienen los significados arriba indicados, o en los compuestos de fórmula general VIa



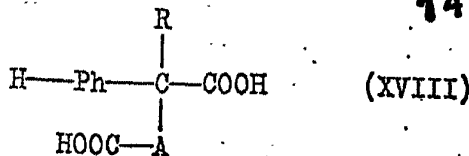
(VIa)

- en la que Ph, R, A y X tienen los significados arriba indicados e Y significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, Y se transforme en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los productos finales, los sustituyentes se introducen, modifican o disocian y/o las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) en caso dado obtenidas se disocian en los racematos puros, y/o los racematos obtenidos se separan en los antipodas ópticos, y/o, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres.
- 5.
  - 10.
  15.
    2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque <sup>en</sup> un compuesto de fórmula general XVIII

372508

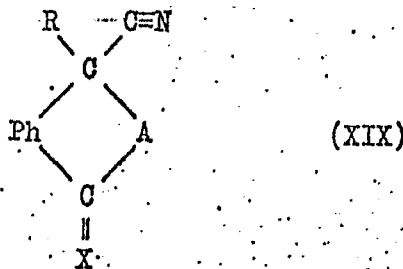


14



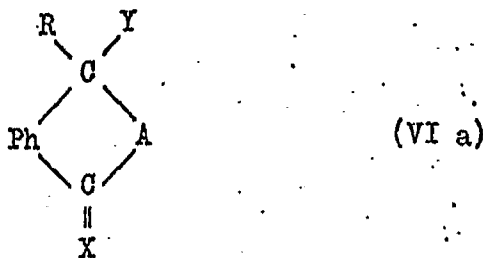
en la que Ph, R y A tienen los significados arriba indicados se cierra el anillo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el cierre de anillo se efectúa con un agente de condensación anhídrido.
5. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como agente de condensación anhídrido se emplea ácido sulfúrico al 100 %.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general XIX
- 10.



en la que Ph, R, A y X tienen los significados indicados, se hidroliza o se alcoholiza.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general VIa

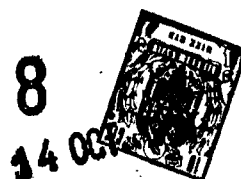


3725084



- en la que Ph, R, A y X tienen los significados indicados e Y significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, mostrando un grupo oxo, con excepción de un grupo carboxilo esterificado o amidado, se hace reaccionar con agua, alcoholes, amoniaco o aminas que como mínimo en el átomo de nitrógeno lleven un átomo de hidrógeno.
5. 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales Y es un haluro de ácido, tal como cloruro o anhídrido de ácido o ezida de ácido.
10. 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo esterificados o grupos carbamilo se hidrolizan a grupos carboxilo libres.
15. 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo libres o esterificados se transforman en grupos carbamilo.
20. 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo libres se transforman en grupos carboxilo esterificados.
25. 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque en los compuestos obtenidos se reduce el grupo 4-oxo a dos átomos de hidrógeno.
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1

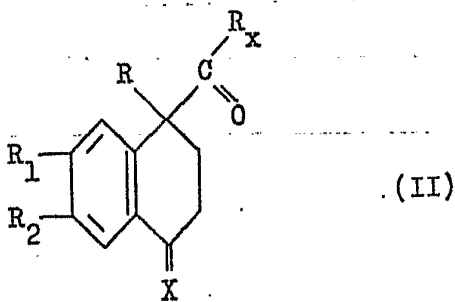
372508



hasta 7, caracterizado porque en los compuestos obtenidos se hidrogenan los enlaces alifáticos C-C dobles o triples.

5. 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 12, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o uno de los componentes de reacción se emplea en caso dado en forma de sus sales.

10. 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general II

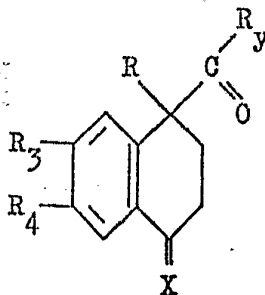


15. en la que R y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1, uno de los dos restos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> signifique un resto alquilo inferior, alquenilo, cicloalquil-alquilo, cicloalqueno o cicloalquilo y el otro signifique un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, y R<sub>x</sub> signifique un grupo alcoxi inferior, un grupo amino libre o un grupo hidroxilo.

20. 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 8 y 10 hasta 13, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general III



14 OCT. 1963

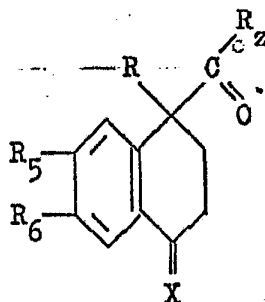


(III)

5. en lo que R y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1, uno de los dos restos  $R_3$  y  $R_4$  significa un resto alquilo inferior, alquenoilo, cicloalquil-alquilo- cicloalquenoilo o cicloalquilo y el otro un átomo de halógeno o un grupo trifluormetilo y  $R_y$  significa un grupo alcoxi inferior o un grupo hidroxilo.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 8 y 10 hasta 13, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general IV

10.



(IV)

15. en lo que R y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1, uno de los dos restos  $R_5$  y  $R_6$  significa un resto alquilo inferior, alquenoilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenoilo o cicloalquilo y el otro significa un átomo de cloro o de bromo y  $R_z$  significa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 8, 12 y 13, caracterizado porque se prepara el ácido 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalín-1-carbo-

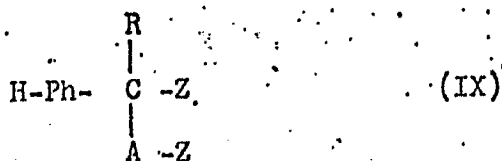
372508

13 OCT.



xílico.

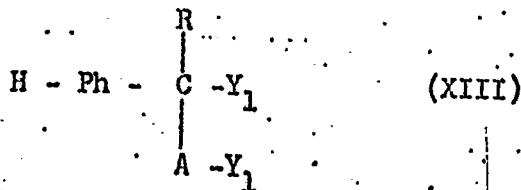
- 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 8, 12 y 13, caracterizado porque se prepara el ácido 4-oxo-6-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-carboxílico.
- 5. 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 17, caracterizado porque se preparan los nuevos compuestos formadores de sal en forma libre.
- 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 13 y 18, caracterizado porque se preparan los nuevos compuestos en forma libre.
- 10. 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 17, caracterizado porque se preparan los nuevos compuestos formadores de sal en forma de sus sales.
- 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 13 y 18, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
- 15. 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se prepara el 4-oxo-6-ciclohexil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalín-1-carboxilato de etilo.
- 20. 24. Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general IX



372508



en la que Ph, R, Z y A tienen los significados indicados en la reivindicación 1, caracterizado porque en los compuestos de fórmula general XIII



5. en la que Ph, R y A tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y uno de los dos restos Y<sub>1</sub> significa un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado y el otro significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, el resto Y<sub>1</sub> transformable en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado se transforma en un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los productos finales se introducen, modifican o disocian sustituyentes, y/o las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) en caso dado obtenidas se disocian en 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.
- 10.
- 15.

- 25.- Procedimiento para la obtención de compuestos bicíclicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 20.

- 45 -

14 OCT. 1969

372508



Este Memoria consta de 45 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 OCT. 1969

CIBA SOCIETE ANONYME.

A BOFEZ ACEBO Y MODEY  
por el Fundador F. Hernández Ruiz