



372927

372927

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

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad francesa, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES ( Francia ), y que ha de recaer sobre: " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO CICLOHEXENIL ACETICO ".

5

Memoria Descriptiva

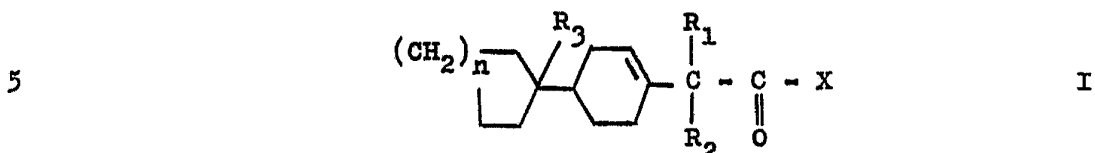
El registro de la Patente de Invención que se solicita, tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparacion de nuevos derivados del acido ciclohexenil acético, conforme se describe a continuación.

10

372927



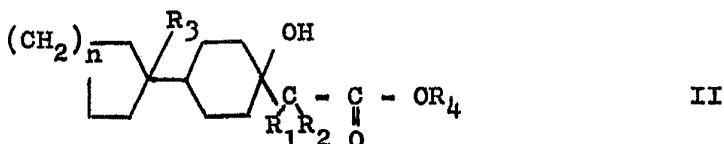
La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido ciclohexenil acético de fórmula general I:



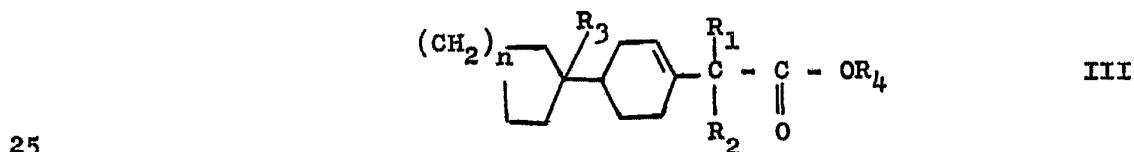
en la cual:

- 10
- $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono;
  - $n$  es un número entero de 1 a 4, y
  - $X$  representa un radical hidroxilo, amino, alquilamino o hidroxilamino.

15 Los nuevos derivados de fórmula general I han sido preparados deshidratando un compuesto de fórmula general II



20 en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  tienen las significaciones arriba definidas, y  $R_4$  representa un radical alquilo inferior conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, y luego haciendo reaccionar el derivado así obtenido de fórmula general III



en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  toman los valores precedentemente definidos con un derivado de fórmula general IV



372927

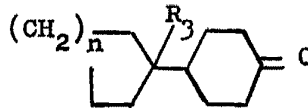
HX

IV

en la cual X tiene los mismos significados precedentemente definidos.

5 La deshidratación de los derivados II se efectua siguiendo de los métodos conocidos en si mismos, tales como, por ejemplo, el método descrito por G.A.R. KON y K.S. NARGUND, J.Chem. Soc. 2461 (1932).

10 Estos derivados II son ellos mismos preparados según la reacción de Reformastky a partir de la cicloalquil-4 ciclohexanona de fórmula general:



y del  $\alpha$ -bromo ester de fórmula general



en las cuales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las significaciones precedentemente definidas.

20 Los nuevos derivados de fórmula general I, en la cual X es un radical hidroxilo o hidroxilamino, pueden ser transformados en sales de adición con las bases minerales u orgánicas. Estas sales forman, igualmente, parte de la presente invención.

25 Todos los derivados de la presente invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y pueden ser, así, desdoblados en isómeros ópticos por métodos conocidos en si mismos. Los isómeros ópticos de los derivados de fórmula general I, quedan, igualmente, incluidos en la presente invención.

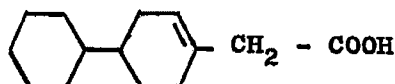
Los ejemplos siguientes ilustran la invención.



372927

EJEMPLO 1

Acido (ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) acético.



5 Se lleva a reflujo durante 4 horas una solución de 6,1 g (0,024 de mol) de (ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) acetato de etilo, Eb/0,05 mm Hg: 124-125°C, preparado según los métodos Reformatsky y de G.A.R. KON y K.S. NARGUND, J. Chem.Soc.2461 (1932), en 268 ml de una solución normal de hidróxido de sodio y 386 ml de etanol.

10 Después de concentración hasta seco, disolución del residuo en agua destilada, y extracción de las partes insaponificables por el éter, se acidifica la fase acuosa a pH 1 mediante una solución 5N de ácido clorhídrico. Se extrae el ácido precipitado por el éter, se lava la solución eterificada en agua  
15 destilada, se seca en sulfato de calcio, se filtra y se concentra hasta seco el filtrado. El residuo cristalino se recristaliza en 250 ml. de pentano. Se obtienen 3,3 g de ácido (ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) acético, P.F. (capilar) 100-101°C con rendimiento de 61,2%.

20 EJEMPLOS 2-6

Los derivados siguientes han sido preparados siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1:

2) Acido  $\alpha$ -(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) propiónico, P.F.

(capilar) 55-57°C,

25 preparado, con un rendimiento de 72,3%, a partir del  $\alpha$ -(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo, Eb/0,01 mm Hg: 114-118°C preparado él mismo, con un rendimiento de 75,8 %, a partir del  $\alpha$ -(hidroxi-1 ciclohexil-4 ciclohexil) propionato de

372927



etilo, Eb/0,03 mm Hg: 124-126°C, él mismo preparado, con un rendimiento de 66,8 %, a partir de la ciclohexil-4 ciclohexanona y del  $\alpha$ -bromopropionato de etilo.

3) Acido  $\alpha$ -(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) butírico, P.F.

5

(capilar): 83-85°C

preparado, con un rendimiento de 55,9 %, a partir del  $\alpha$ -(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) butirato de etilo, Eb/0,03 mm Hg: 120-124°C, él mismo preparado, con un rendimiento de 71,4 %, a partir del  $\alpha$ -(hidroxi-1 ciclohexil-4 ciclohexil) butirato de etilo, Eb/0,01 mm Hg: 148-152°C preparado, con un rendimiento de 59,4 %, a partir de la ciclohexil-4 ciclohexanona y del  $\alpha$ -bromobutirato de etilo.

10

4) Acido  $\alpha$ -(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) isobutírico, P.F.

(Kofler) 141-142°C,

15

preparado, con un rendimiento de 47%, a partir del  $\alpha$ -(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) isobutirato de etilo, Eb/0,05 mm Hg: 120-122°C, preparado a su vez, con un rendimiento de 61,9 %, a partir del  $\alpha$ -(hidroxi-1 ciclohexil-4 ciclohexil) isobutirato de etilo, Eb/0,05 mm Hg: 128-132°C, preparado a su vez, con un rendimiento de 62,2 %, a partir de la ciclohexil-4 ciclohexanona y del  $\alpha$ -bromo isobutirato de etilo.

20

El  $\alpha$ -(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) isobutirato de sodio, P.F. (Kocler): 141-142°C ha sido preparado, con un rendimiento de 74%, a partir del ácido  $\alpha$ -(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) isobutírico, precedentemente obtenido.

25

5) Acido  $\alpha$ - [(metil-1 ciclohexil)-4 ciclohexeno-1 il] propiónico,

P.F. (capilar):

70-74°C, preparado, con un rendimiento de 35 %, a partir del  $\alpha$ - [(metil-1 ciclohexil)-4 ciclohexeno-1 il] propionato de etilo, Eb/0,07 mm Hg: 129-130°C, preparado a su vez, con un rendimien-

30

372927



to de 60,7 %, a partir del  $\alpha$ -[hidroxi-1(metil-1 ciclohexil)-4 ciclohexil] propionato de etilo, Eb/0,02 mm Hg: 134-136°C, preparado a su vez, con un rendimiento de 66,5 %, a partir de la (metil-1 ciclohexil)-4 ciclohexanona y del  $\alpha$ -bromopropionato de etilo.

5

6) Acido  $\alpha$ - [(metil-1 ciclopentil)-4 ciclohexeno-1 il] propiónico, P.F. (capilar)

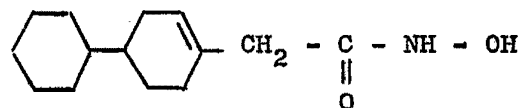
68-70°C, preparado, con un rendimiento de 72,8 %, a partir del  $\alpha$ - [(metil-1 ciclopentil)-4 ciclohexeno-1 il] propionato de etilo, Eb/0,07 mm Hg: 120-124°C, preparado a su vez, con un rendimiento de 74 %, a partir de la  $\alpha$ -[hidroxi-1 (metil-1 ciclopentil)-4 ciclohexil] propionato de etilo, Eb/0,05 mm Hg: 120-124°C, preparado a su vez con un rendimiento de 74,6 % a partir de la (metil-1 ciclopentil)-4 ciclohexanona y del  $\alpha$ -bromopropionato de etilo.

10

15

EJEMPLO 7

Acido (ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) acetil hidroxámico



20

Se prepara una solución de hidroxilamina a partir de 9,25 g (0,13 de mol) de clorhidrato de hidroxilamina y 3,17 g (0,13 átomo g) de sodio en 60 ml de etanol.

25

Después de filtración del cloruro de sodio formado, se añade al filtrado, bajo agitación y manteniendo la temperatura entre 0 y +5°C, 22 g (0,088 de mol) de (ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) acetato de etilo y una solución de etilato de sodio, preparado a partir de 2 g (0,088 átomo g) de sodio en 51 ml de etanol.

Se abandona la mezcla a la temperatura ambiente durante 48



372927

horas y luego se la concentra hasta seco. El residuo se disuelve en 1500 ml de agua y la solución se acidifica mediante ácido clorhídrico a pH 1.

5 El ácido (ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) acetil hidroxámico seorea, se lava en agua destilada, se seca y cristaliza en una solución agua/etanol, P.F. (capilar) 165-168°C con descomposición, rendimiento 52,4 %.

EJEMPLOS 8-9

10 Los derivados siguientes han sido preparados siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

8) Acido α-(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) propionil hidroxámico, P.F. (Kofler)

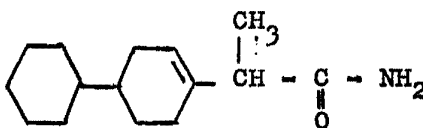
15 150-153°C, con descomposición (benceno), preparado, con un rendimiento de 49,8 %, a partir del α-(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo.

9) Acido α-(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) butiril hidroxámico, P.F. (capilar):

20 122-125°C, con descomposición (pentano), preparado, con un rendimiento de 84 %, a partir del α-(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) butirato de etilo.

EJEMPLO 10

α-(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) propionamida:



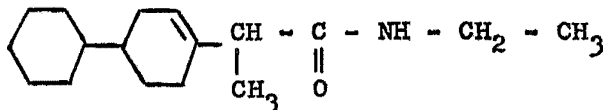
25 P.F. (Kofler), 140-141°C (ciclohexano), preparado, con un rendimiento del 50 %, a partir del α-(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo y de una solución amoniacal.



372927

EJEMPLO 11

N-etil α-(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) propionamida:



5 P.F. (capilar) 101-102°C (pentano/ciclohexano) preparado, con un rendimiento de 31,6 %, a partir del α-(ciclohexil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo y de monoetilamina.

10 Los derivados del ácido ciclohexénil acético y sus sales, fisiológicamente compatibles de la presente invención, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, en particular, propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

Su toxicidad es débil y la DL<sub>50</sub> varía, en el ratón, de 150 a 300 mg/kg por via intraperitoneal y de 750 a >2000 mg/kg por via oral.

15 La actividad antiinflamatoria ha sido estudiada sobre el edema de la pata de las ratas provocada por la carragenina (Winter C.H. y al.: Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 3, 544, (1962)). Se ha hallado que los derivados de la invención, administrados en dosis de 40 a 80 mg/kg P.O., inhiben el edema inflamatorio de 19 a 58 %.

20 La actividad analgésica ha sido estudiada por el método de Randall L.O. y Sellito J.J.(Arch.Int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)) en la rata. Ha sido comprobado que los nuevos derivados aumentan el tiempo de aparición de la reacción dolorosa de 16 a 137 % con dosis que varían de 40 a 80 mg/kg P.O.

25 La invención tiene igualmente por objeto los compuestos farmacéuticos que comprendan un derivado de la fórmula general I o una de sus sales fisiológicamente compatibles, mezclado o





372927 270



Tal y como se deja descrito en la memoria precedente,  
que consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una  
sola de sus caras.

5

Madrid, 27 de Octubre de 1.969

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,  
SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE  
MEDICALE

Victor Gil Vega