

380333

PATENTE DE INVENCION

Case 6785/1-3/E

SECRETARIA	
DIRECCION	
Cl. 07	A. 61
B	K

10

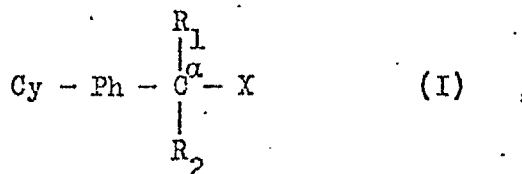
Memoria Descriptiva

sobre:

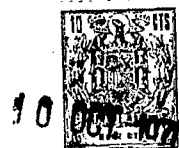
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO α -FENIL-CARBOXILICO.

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

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido α -fenilcarboxílico de fórmula general I



380333



- en la que Cy significa un resto azacicicloalquilo o azacicicloalqueno de 5 a 6 miembros cuya valencia libre parte de un átomo de C, PH significa un resto para-fenileno, R₁ y R₂ significan respectivamente un átomo de hidrógeno o un resto univalente o en conjunto divalente, de hidrocarburo de carácter alifático, y X significa un grupo carboxílico libre o esterificado o un grupo carboxílico sustituido, en el que dos heteroátomos, de los cuales por lo menos uno es un átomo de nitrógeno, están unidos con el átomo de C del grupo carboxílico sustituido, y a
5. procedimientos para su preparación.
- 10.

El resto Cy significa especialmente un resto de pirrolidinilo o de pirrolinilo o un resto de piperidilo, en caso dado, monoetilénicamente insaturado. Restos de pirrolidinilo son restos de 2- o 3-pirrolidinilo.

15. Restos de pirrolinilo son, por ejemplo, restos Δ^2 -2-pirrolinilo, Δ^2 -3-pirrolinilo, o preferentemente, Δ^3 -3-pirrolinilo.

- Un resto de piperidilo puede ser un resto 2- o 3-piperidilo, sin embargo es sobre todo un resto 4-piperidilo. Un enlace doble en caso dado existente en el anillo, parte sobre todo del átomo de C que presenta la valencia libre.
- 20.

- Restos de este tipo son, por ejemplo, restos 1,4,5,6-tetrahidro-2-piridilo, 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilo, y especialmente, 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridilo. Otros restos de piperidilo monoetilénicamente insaturados, que entran en consideración, son, por ejemplo 1,2,5,6-tetrahidro-2-piridilo y 1,2,3,6-tetrahidro-3-piridilo.
- 25.

- Los restos Cy pueden llevar otros sustituyentes, especialmente en el átomo de nitrógeno. Como sustituyentes del átomo de N entran en consideración en primer lugar
- 30.

380333



- los restos acilo y de hidrocarburo. Restos de hidrocarburo son, por ejemplo, restos de hidrocarburo de caracter alifático, como los indicados abajo, o restos arilo, tales como restos de naftilo, o sobre todo, restos de arilo mononucleares, tales como restos fenilo. Por restos acilo se entienden aquí restos de acilo derivados de ácidos carboxílicos tales como restos de carbamilo, restos de alcoxicarbonilo, siendo los restos de alcoxi, preferentemente los indicados abajo, o sobre todo los restos de fórmula R''_1-CO- donde R''_1 significa un resto de hidrocarburo, tal como uno de los subsodichos o mencionados abajo. Resto de acilo de fórmula R''_1-CO- son sobre todo restos de alcanilo inferior, tales como derivados de los restos de alquilo inferior mencionados abajo, o restos de benzoilo que pueden estar sustituidos como por ejemplo indicado para los restos de fenilo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Como sustituyentes del átomo de carbono del resto Cy entran en consideración, por ejemplo, los restos alquilo, tales como los restos de alquilo inferior, por ejemplo, los mencionados más abajo. Los átomos de carbono del anillo adyacentes al átomo de nitrógeno, pueden estar también sustituidos especialmente por un grupo oxo, existiendo si es el caso, solo un grupo oxo.
- Los restos de parafenileno Ph pueden estar insustituidos o llevar uno, dos o más sustituyentes. Como sustituyentes entran en consideración, por ejemplo, los siguientes: restos de alquilo, tales como restos de alquilo inferior, especialmente los mencionados abajo, restos de alcoxi, átomos de halógeno, restos de trifluormetilo, grupos ciano, nitro, acilamino, especialmente grupos de alcanilo in-

380333



5. ferior-amino, tales como grupos acetilamino, o grupos benzilamino, hidroxilo, sulfamilo, mercapto libre, alquilmercapto, alquilsulfonilo y alquilsulfinilo. En los sustituyentes mencionados últimamente se entiende por alquilo sobre todo alquilo inferior, tal como uno de los restos indicados más abajo.

10. Como restos de hidrocarburo de caracter alifático se designan aquellos restos cuyo primer miembro, enlazado con el átomo sustituido, no es miembro de un sistema aromático, tal como particularmente, los restos de hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos y aralifáticos.

15. Restos bivalentes de hidrocarburo de caracter alifático son, por ejemplo, los restos de alquilideno, tales como los restos de alquilideno inferior, especialmente los restos de metileno o de etilideno, o los restos de alquileno, ante todo aquellos con 4-7, especialmente 4 o 5 átomos de carbono, tales como los restos de 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,4-pentileno, 1,6-hexileno o 1,7-heptileno.

20. Como restos monovalentes de hidrocarburo de caracter alifático entran en consideración, por ejemplo, los restos de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquil-alquilo o cicloalquil-alquenilo, o restos cicloalquenil-alquilo o cicloalquenil-alquenilo, o restos aralquilo o aralquenilo, por ejemplo los restos de
25. fenil-alquilo inferior o de alquenilo, y especialmente los restos inferiores de los restos de hidrocarburo mencionados, tales como restos con 1-8 átomos de carbono. Los restos de fenil-alquilo inferior y de fenilalquenilo pueden estar insustituidos o sustituidos en el anillo aromático, como se
30. indica, por ejemplo, para los residuos de fenilo.



380333

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

5. Restos de alqueno inferior son por ejemplo restos de alilo o de metalilo.

Un resto de alquinilo inferior es sobre todo un resto de propargilo.

10. Restos de cicloalquilo o de cicloalqueno son, por ejemplo, restos de ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, en caso dado con alquilo inferior.

15. Restos de cicloalquil-alquilo o de cicloalquil-alqueno son sobre todo aquellos con resto de alquilo o de alqueno inferiores, especialmente con los arriba mencionados, y sobre todo aquellos con los restos cicloalquilo arriba mencionados, tales como los grupos 1- o 2-ciclopentil-etilo, 1-, 2- o 3-ciclohexil-propilo, cicloheptil-metilo, o 1- o 2-ciclohexilo-eteno.

20. Restos de cicloalquénil-alquilo o de cicloalquénil-alqueno son, ante todo, aquellos con restos de alquilo o de alqueno inferiores, especialmente con los arriba mencionados, y sobre todo aquellos con los restos arriba mencionados de cicloalqueno, tales como los grupos 1- o 2-ciclopent-3-enil-etilo, 1- o 2-ciclohex-1-enil-etilo, ciclohept-1-enil-metilo, o 1- o 2-ciclohex-3-enil-eteno.

30. Como restos de fenil-alquilo inferior sean nombrados por ejemplo los restos 1- o 2-feniletilo o los restos de bencilo. Los restos de fenil-alqueno inferior son por ejemplo los restos 1- o 2-fenileteno o los restos



380333

de cinnamilo.

5. Los restos de fenilo pueden estar sustituidos. Como sustituyentes son de mencionar preferentemente restos de alquilo, especialmente los restos de alquilo inferior, tales como los mencionados arriba, los grupos de trifluormetilo, los átomos de halógeno y los grupos de alcoxi.

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

15. Grupos carboxílicos esterificados son especialmente aquellos que están esterificados con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos. Como alcoholes esterificantes entran en consideración especialmente los alcanoles inferiores, los cicloalcanoles o los fenilalcanoles, que pueden presentar también otros sustituyentes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, hexanol, ciclopentanoles, ciclohexanoles o fenil-alcanoles inferiores sustituidos, por ejemplo, sustituidos en el anillo como arriba indicado para los restos fenilo, tales como alcoholes bencílicos o feniletanoles.

20. Un grupo carboxilo sustituido como se indica, que contiene nitrógeno, es por ejemplo un grupo carbamilo un grupo hidroxiaminocarbonilo o un grupo hidrazinocarbonilo.

25. Los nuevos compuestos tienen valiosas propiedades farmacológicas sobre todo un marcado efecto anti-inflamatorio, como se demuestra, por ejemplo, en el ensayo caolinedémico en la pata de la rata en dosis de 30 - 100

30.

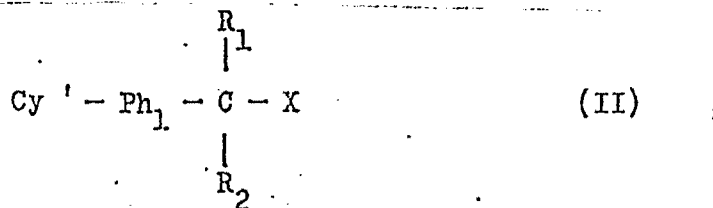


380333

mg/kg p.o.

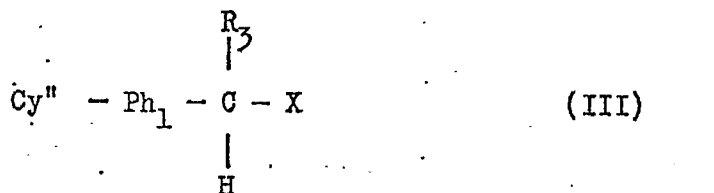
Los nuevos compuestos pueden encontrar por lo tanto utilización como antiflogísticos. Pero son también valiosos productos intermedios para la preparación de otras materias útiles, especialmente compuestos de eficacia farmacológica.

5. Son especialmente destacables los compuestos de fórmula general II



10. donde Cy' significa un resto que en el anillo no contiene ningún enlace doble C = C, R₁, R₂ y X tienen el significado dado arriba, y Ph₁ significa un resto de para-fenileno, que está sustituido por uno o varios restos de alquilo o de alcoxi inferiores, átomos de halógeno o restos de trifluormetilo, o ante todo está sin sustituir.

15. De especial importancia son los compuestos de fórmula general III



380333



OCT. 1970

donde Ph₁, y X tienen el significado arriba indicado, Cyⁿ

es un resto de pirrolidino o de piperidilo, que está sustituido en el átomo de nitrógeno por un resto de alquilo inferior, de benzoilo o de alcanilo inferior o está sin sustituir, y R₃ significa un átomo de hidrógeno o ante todo un

5.

resto de alquilo inferior, alqueno, cicloalquilo o cicloquilo-alquilo. Como representantes de esta clase de compuestos sean mencionados por ejemplo el ácido α- \overline{p} -(1-acetil-2-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico, el ácido α- \overline{p} -(1-etil-4-piperidil)fenil \overline{p} -propiónico, el ácido α- \overline{p} -(1-acetil-3-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico y el ácido α- \overline{p} -{1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-piperidil}-fenil \overline{p} -propiónico.

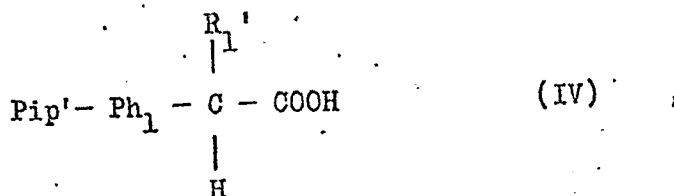
10.

Son de destacar especialmente, a causa de

su buen efecto antiinflamatorio, los compuestos de fórmula

15.

IV



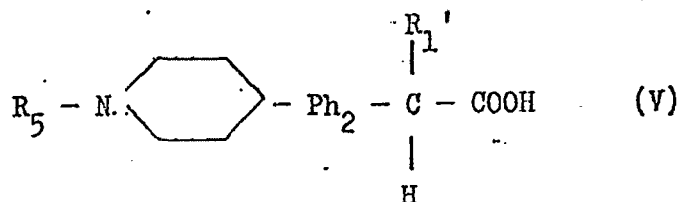
donde Ph₁ tiene el significado indicado, Pip' significa un resto de 4-piperidilo, y R₁' significa un átomo de hidrógeno o ante todo un resto de alquilo o de alqueno inferior.

20.

De importancia son, ante todo, los compuestos de fórmula V.

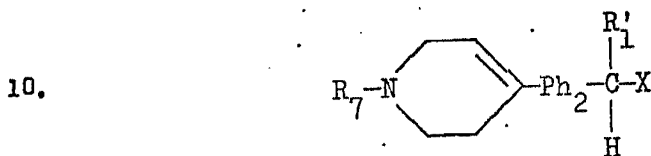


380333



5. donde R'_1 tiene el significado indicado, R_5 significa hidrógeno o preferentemente un resto de alcanoilo inferior, y Ph_2 significa un resto de parafenileno que puede estar sustituido por grupos metilo, grupos metoxi, átomos de cloro o grupos trifluormetilo, pero que está, preferentemente, insustituido.

Especialmente importantes son, además los compuestos de fórmula



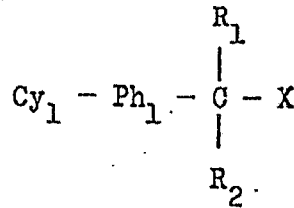
15. donde X , Ph_2 y R'_1 tienen el significado dado, y R_7 significa hidrógeno, un resto de alquilo inferior o, preferentemente, un resto de alcanoilo inferior o un resto de benzoilo. Como representantes de esta clase de compuestos pueden citarse el ácido α - \overline{p} -(1-acetil-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridil)-

380333



fenil- \bar{p} -propiónico.

Son además especialmente valiosos los compuestos de fórmula



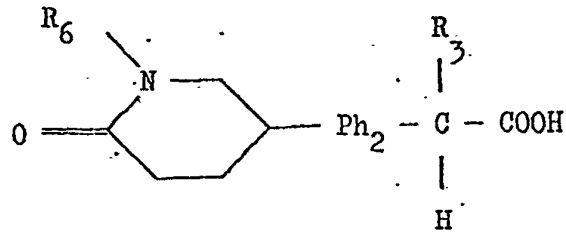
5. donde Ph_1 , X, R_1 y R_2 tienen el significado dado, y Cy_1 significa un resto 2-oxo-pirrolidinilo o un resto 2-oxo-piperidilo, especialmente, un resto 2-oxo-5-piperidilo.

Como representantes de esta clase de compuestos sean mencionados, por ejemplo, el éster stílico del

10. ácido α - \bar{p} -(1-metil-2-oxo-5-piperidil)-fenil- \bar{p} -propiónico, el ácido α - \bar{p} -(1-metil-2-oxo-4-pirrolidinil)-fenil- \bar{p} -propiónico, el ácido α - \bar{p} -(1-acetil-3-pirrolidinil)-fenil- \bar{p} -propiónico, el ácido α - \bar{p} -(1-metil-2-oxo-6-piperidil)-fenil- \bar{p} -propiónico y la α - \bar{p} -(1-metil-2-oxo-5-piperidil)-fenil- \bar{p} -propionamidoxima.
- 15.

Especialmente valiosos son aquí los compuestos de fórmula

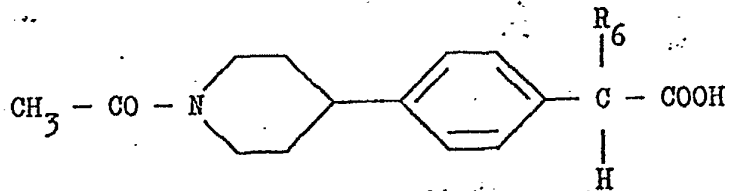
380333



donde Ph₂ y R₃ tienen el significado dado arriba y R₆ el significado dado a continuación.

Son de destacar especialmente los compuestos

5. de fórmula



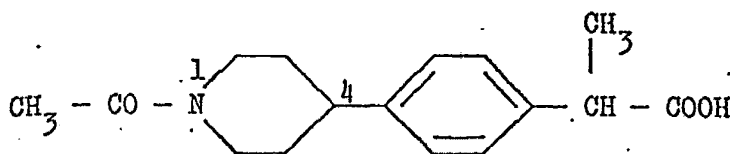
donde R₆ significa un grupo alquilo inferior, y ante todo

el ácido α -[p-(1-metil-2-oxo-5-piperidil)-fenil]-propiónico y muy especialmente el ácido α -[p-(1-acetil-4-piperidil)-fenil]-propiónico de fórmula

10.



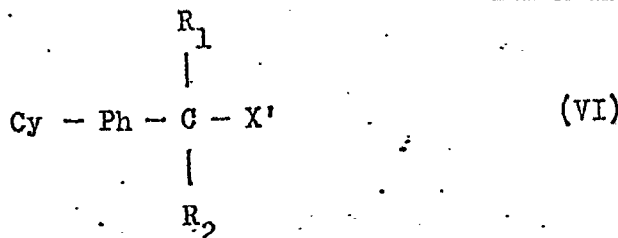
380333



que, por ejemplo, en el ensayo caolinedémico en la pata de la rata muestra un claro efecto antiinflamatorio en una administración oral de 30/100 mg/kg.

5. Los nuevos compuestos se obtienen por métodos en sí conocidos.

Así, por ejemplo, en un compuesto de fórmula



10. donde X' significa un resto transformable en el resto X, y X, Cy, Ph, R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado, X' se transforma en X, X' es, por ejemplo, un resto transforma-

380333



5. ble en el resto X por hidrólisis, alcoholólisis o aminólisis, por ejemplo un grupo carboxílico modificado en forma diferente a como arriba indicado, tal como, por ejemplo, el grupo ciano o un grupo carboxílico modificado, libre de nitrógeno, con excepción del grupo éster, especialmente un grupo

de fórmula - $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{R}' \end{array}$, donde R' significa un grupo hidroxí esterificado o un grupo mercapto, por ejemplo, un grupo mercapto libre o esterificado.

10. El resto X' se transforma por hidrólisis, alcoholólisis o aminólisis, en los grupos mencionados arriba.

15. Los grupos mercapto esterificados son especialmente grupos mercapto esterificados especialmente con restos de hidrocarburos alifáticos o aralifáticos, en particular restos de alquilo, por ejemplo, los mencionados arriba, o restos de aralquilo, preferentemente, restos de fenil-alquilo inferior, tal como restos de bencilo. Los grupos hidroxílicos esterificados son grupos hidroxílicos esterificados con ácidos orgánicos o inorgánicos, preferentemente fuertes. Los ácidos inorgánicos son especialmente ácidos minerales, como hidrácidos halogenados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido carbónico, preferentemente en forma de sus semiésteres, tal como el de éster monoestérico de ácido carbónico; como ácidos orgánicos sean mencionados, por ejemplo, los ácidos alcanocarboxílicos, especialmente ácidos alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, el ácido acético y ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, el ácido benzoico.

20. Los grupos mercapto esterificados son especialmente grupos mercapto esterificados especialmente con restos de hidrocarburos alifáticos o aralifáticos, en particular restos de alquilo, por ejemplo, los mencionados arriba, o restos de aralquilo, preferentemente, restos de fenil-alquilo inferior, tal como restos de bencilo. Los grupos hidroxílicos esterificados son grupos hidroxílicos esterificados con ácidos orgánicos o inorgánicos, preferentemente fuertes. Los ácidos inorgánicos son especialmente ácidos minerales, como hidrácidos halogenados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido carbónico, preferentemente en forma de sus semiésteres, tal como el de éster monoestérico de ácido carbónico; como ácidos orgánicos sean mencionados, por ejemplo, los ácidos alcanocarboxílicos, especialmente ácidos alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, el ácido acético y ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, el ácido benzoico.

25. La hidrólisis de los grupos hidrolizables, por ejemplo, de un grupo ciano o de un resto de haluro o de



380333

- anhídrido de ácido, o de un grupo trihalogenometílico, por ejemplo, del grupo triclorometílico, se realiza del modo usual, por ejemplo, con medios alcalinos, tales como álcalis acuosos diluidos, por ejemplo, hidróxido sódico; o especialmente con medios ácidos, por ejemplo, ácidos minerales diluidos tales como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, preferentemente a temperaturas más elevada.
- 5.

- La hidrólisis del grupo cianico puede realizarse, si se desea, solo hasta la formación del grupo carba-moilo. En este caso, la hidrólisis se realiza preferentemente, por ejemplo, con ácido sulfúrico al 96 % o con peróxido de hidrógeno débilmente alcalino, por ejemplo sódico-alcali-no.
- 10.

- La alcoholólisis de los grupos alcoholizables se efectúa del modo usual, por ejemplo, por transformación con el respectivo alcohol, convenientemente en presencia de medios alcalinos, tal como una sal alcalina, por ejemplo, una sal sódica del alcohol, o preferentemente de medios ácidos, por ejemplo el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, preferentemente en presencia de cloruro amónico.
- 15.
- 20.

- La aminólisis de los grupos aminolizables se efectúa del modo usual, por ejemplo, por reacción con un compuesto de fórmula H-Y, donde Y significa un grupo amino libre o sustituido, por ejemplo, según el producto final deseado, un grupo amino, hidroxiamino, o hidrazino. Así se puede transformar, por ejemplo, un anhídrido de ácido o un haluro de ácido, con amoníaco, hidroxilamina o hidrazina, en caso dado, en presencia de medios básicos de condensación, orgánicos o inorgánicos, tales como carbonatos de alquilo, por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico, o aminas ter-
- 25.
- 30.

380333



ácido crómico, el permanganato potásico, el ácido nítrico, el óxido de plata en álcali, los compuestos peroxi, por ejemplo, el peróxido de hidrógeno o los perácidos, tal como el ácido peracético.

- 5. Para la oxidación de los compuestos de hidroximetílicos entran en consideración por ejemplo, el permanganato potásico, el ácido crómico, o el ácido nítrico. Para la oxidación de los compuestos 1,2-diceto se elige, por ejemplo, peróxido de hidrógeno alcalino. Las oxidaciones pueden realizarse, ventajosamente, en presencia de disolventes o diluyentes, por ejemplo, agua o ácido acético glacial. La oxidación de los restos de fórmula $R''-CO-$ puede conseguirse por vía de una transposición molecular según Beckmann, donde, mediante una desproporción intramolecular del grupo carbonilo, se llega a un grupo carbomilo, o sea, se oxida un grupo carboxilo sustituido por un átomo de nitrógeno amínico.
10. Para ello se forma la cetoxima, preferente mediante transformación con hidroxilamina, y se transpone la oxima de modo usual, por ejemplo, con medios ácidos, tal como ácido sulfúrico o pentacloruro de fósforo. La oxidación de restos de fórmula $R''-CO-$ puede realizarse también mediante una reacción de Schmidt con ácido nítrico, ventajosamente en presencia de un disolvente inerte como benceno, y un ácido sulfúrico, produciéndose una amida de ácido sustituido.
15. Si X' significa un grupo carboxi-carbonilo, en caso dado esterificado, la transformación en el grupo carboxílico correspondiente esterificado en caso dado, puede realizarse también sin medios de oxidación, mediante descarbonilación. La descarbonilación se efectúa del modo usual, por ejemplo, por calentamiento en caso dado en presencia de
20.
25.
30.

380333

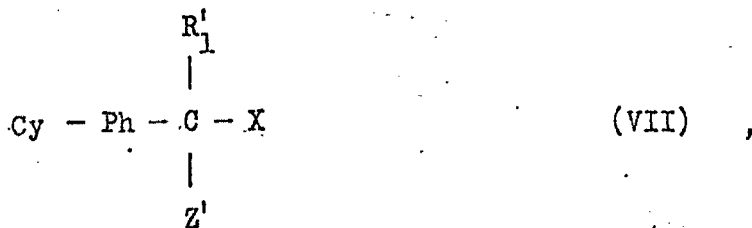


ácido sulfúrico, o medios catalíticos, por ejemplo, polvo de vidrio.

5. X' puede significar también un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro que mediante carbonilación, por ejemplo, puede transformarse en un grupo carboxilo. La carbonilación se efectúa del modo usual, por ejemplo, con monóxido de carbono, preferentemente bajo presión, en caso dado en presencia de catalizadores, especialmente catalizadores ácidos, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido fosfórico o preferentemente con ácido fórmico en ácido sulfúrico concentrado, produciéndose in situ monóxido de carbono.
10. La reacción puede realizarse también en el compuesto correspondiente insaturado, producido mediante disociación de agua o hidrógeno halogenado.

15. Se pueden también obtener compuestos según la invención, en los cuales por lo menos uno de los restos R_1 y R_2 es diferente del hidrógeno, por cuanto que se transforman compuestos α -halogenados, especialmente α -cloro o α -bromo con un compuesto organometálico apropiado, especialmente, un compuesto orgánico de metal alcalino tal como un compuesto de sodio o de litio, por ejemplo, metil-litio. La transformación se efectúa del modo usual, ventajosamente en un disolvente inerte como éter dietílico o tetrahidrofurano.
20. Otro procedimiento para la preparación de nuevos compuestos en los cuales R_2 significa un átomo de hidrógeno, consiste en que en el compuesto de fórmula
- 25.

380333



donde Cy, Ph y X tienen el significado arriba indicado, R'₁ tiene el significado dado arriba para R₁ o significa un segundo enlace que se extiende hacia Z', y Z' significa un resto intercambiable por hidrógeno, se intercambia Z' por hidrógeno.

5.

Restos Z' son, por ejemplo, grupos oxo o grupos hidroxilo libres o esterificados, por ejemplo, grupos acicloxi o, especialmente, átomos de halógeno, tales como átomos de cloro, bromo y yodo, además, grupos mercapto esterificados o grupos amino disustituidos. El intercambio por hidrógeno puede efectuarse del modo usual, especialmente por reducción. El intercambio de halógenos se consigue mediante hidrógeno nascente, por ejemplo, con metales y ácidos, por ejemplo, cinc, y ácido clorhídrico, o con hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo, en presencia de catalizadores de níquel o de metal noble, tales como níquel Raney o platino, o paladio, en caso dado en forma de sus óxidos, ventajosamente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, etanol o dioxano.

10.

15.

20.

El intercambio de un grupo hidroxilo libre se efectúa, por ejemplo, con sales metálicas, tales como sa-

380333



- les de cinc (II), especialmente cloruro de cinc (II) en ácido clorhídrico. El intercambio de un grupo oxo se puede efectuar, por ejemplo, con ácido yodhídrico y fósforo rojo, mediante reacción con hidrazina y descomposición de la hidrazona, por ejemplo, en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como etilenglicol, con hidrógeno nascente, especialmente con cinc y ácido clorhídrico, o mediante reducción catalítica de un tiocetal, por ejemplo, como se indica arriba, con níquel Raney especialmente.
- 5.
10. Para el intercambio de un grupo mercapto esterificado, por ejemplo un grupo metilmercapto, se reduce en condiciones suaves, tal como con ayuda de níquel Raney. Los grupos amino disustituídos, por ejemplo, los grupos de dialquilo inferior-amino, tal como dimetilamino, pueden intercambiarse por hidrógeno especialmente por reducción con un metal alcalino, tal como sodio en amoniaco líquido.
- 15.
20. Un resto Z, intercambiable por hidrógeno, puede ser también un resto Z que puede disociarse térmica o solvolíticamente, por ejemplo, hidrolíticamente. La transformación en los compuestos de la invención se efectúa por disociación del resto Z.
- 25.
30. Un resto Z de estos es, por ejemplo, un grupo carboxilo libre que se puede disociar de modo usual, tal como por descarboxilación, especialmente mediante calentamiento, en caso dado en presencia de un disolvente inerte.
- Z puede ser también un grupo acilo, especialmente un grupo alcanilo inferior, tal como el grupo acetilo. La disociación de un grupo de estos puede efectuarse de modo usual tal y como es conocido para la disociación de ácidos de β -cetoésteres, especialmente por el ataque de ba-

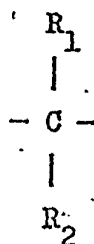
380333



ses fuertes, tal como, por ejemplo, hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, o alcoholato alcalino, por ejemplo, etilato sódico, preferentemente a altas temperaturas y en un disolvente inerte.

5. Otro procedimiento para la preparación de nuevos compuestos en los cuales R_1 y R_2 forman juntos un resto divalente, que está unido mediante un enlace doble con el átomo de C designado con α en la fórmula I, o en los cuales R_1 o R_2 o el resto Cy contienen un enlace doble, consis-

10. en que los compuestos correspondientes, que en los átomos de C adyacentes de la agrupación



o del resto Cy llevan restos Z'' y Z_1 que se pueden disociar bajo formación de un enlace doble, se disocian estos restos como $Z''-Z_1$. Z_1 significa aquí, preferentemente hidrógeno.

15. Z_2 significa especialmente un grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado. Los grupos hidroxilo esterificados son, preferentemente, los grupos hidroxilo esterificados con hidrácidos halogenados, especialmente, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, preferentemente ácidos arilsulfónicos, tales como los ácidos tolueno-

20.



380333

sulfónicos.

5. La disociación de un grupo hidroxilo libre o esterificado puede efectuarse de modo usual, preferentemente en presencia de medios aceptores de agua o alcohol, especialmente medios ácidos, tal como ácido sulfúrico o cloruro de cinc, o alúmina, preferentemente a temperatura más elevada.

10. La disociación de un grupo hidroxilo esterificado puede efectuarse asimismo de modo usual, especialmente en presencia de medios aceptores de ácidos, por ejemplo, medios básicos, tales como bases inorgánicas, como hidróxidos metálicos, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, o carbonatos, tales como carbonato sódico o carbonato potásico, o bases orgánicas, tal como, por ejemplo, piridina, y en caso dado a temperatura más elevada.

15. Z" puede ser también un resto que se puede disociar térmicamente, tal como un grupo amónico cuaternario, tal como el grupo trimetilamónico, un grupo alquilsulfónico, sulfonio ternario o dialquiloaminóxido.

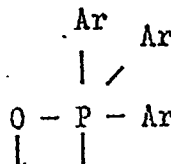
20. La disociación puede realizarse mediante calentamiento, en caso dado, en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como trietilenglicoldimetiléter, y preferentemente bajo presión reducida.

25. Z₁ puede tener también el mismo significado que Z", significando ambos restos preferentemente átomos de halógeno, tales como cloro o bromo. La disociación se efectúa de modo usual, ante todo por reducción metálica tal como con cinc y un ácido, tal como ácido acético, o cinc y agua o un alcohol, tal como etanol.



380333

Z" y Z₁ pueden significar también juntos un resto de fórmula



5. donde Ar significa un resto arilo, por ejemplo un resto de fenilo.

10. Los restos de este tipo se disocian a causa de la estabilidad termodinámica del triarilfosfinóxido, que se forma aquí, sin ninguna otra acción de reactivos, si se deja reposar el correspondiente compuesto en un disolvente inerte, por ejemplo un éter, tal como dietiléter o tetrahidrofurano, a temperatura normal o, en caso dado, más elevada.

15. Otro proceso para la preparación de nuevos compuestos consiste en que se transponen p-Cy-acetofenonas, apropiadamente sustituidas, a los correspondientes compuestos de ácido p-Cy-fenilacético mediante el cambio de las etapas de oxidación de los átomos-C del grupo acetilo.

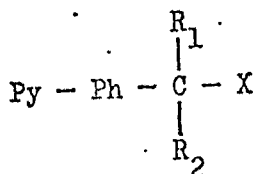
20. La transposición se efectúa de modo usual. Si el átomo de -C-metilo del grupo acetilo está sustituido, por ejemplo, por un grupo diazo, entonces la transposición de la diazocetona puede ejecutarse según Arndt y Eistert, por ejemplo, por calentamiento con plata coloidal dispersada. Según se utilice agua o un alcohol como disolvente o bien me-



380333

dio de dispersión, se obtiene el ácido libre o un éster como producto final.

5. Si el átomo de C-metilo del grupo acetilo está sustituido por un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, se puede transponer, según Faworski, por ejemplo, mediante calentamiento con álcalis, por ejemplo, álcalis acuosos o alcohólicos, tal como lejía de potasa o lejía de sosa, o con un alcoholato sódico, obteniéndose, según el disolvente, el ácido libre o un éster.
10. Si el grupo acetilo no está sustituido, se puede transponer, por ejemplo según Willgerodt-Kindler mediante reacción con amoníaco o una amina primaria o secundaria, tal como morfolina, en presencia de azufre o polisulfuros, favorablemente con adición de un ácido, por ejemplo un ácido arilsulfónico, tal como un ácido toluenosulfónico. En todo caso, las tioamidas primarias formadas pueden hidrolizarse aquí simultánea o posteriormente, a amidas o ácidos carboxílicos, por ejemplo, como se indica arriba.
15. Otro procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos, consiste en que, se reduce un compuesto de fórmula
- 20.



(VIII)

380333



donde Ph, R₁, R₂ y X tienen el significado arriba indicado, y Py significa un resto 2- o 3-pirrolilo o un resto de piridilo.

5. Si Py significa un resto piridilo, entonces es conveniente efectuar la reacción en un compuesto correspondiente de piridinio. La reducción se realiza del modo usual por ejemplo, con hidrógeno activado catalíticamente, preferentemente en presencia de níquel Raney o catalizadores de metal noble, tal como platino o paladio, en caso dado en forma de sus óxidos, favorablemente en un disolvente inerte, tal como un alcohol o dioxano, en caso dado bajo presión.
- 10.

- Es también posible efectuar la hidrogenación con hidrógeno nascente tal como con sodio en etanol. Es recomendable elegir las condiciones de manera que no sean atacados otros grupos en la molécula, tal como grupos éster.
- 15.

- Otro procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos, en los cuales el átomo de nitrógeno del resto Cy no está sustituido, consiste en que, en los compuestos correspondientes N-Ya, donde Ya es un resto disociable, se disocia Ya.
- 20.

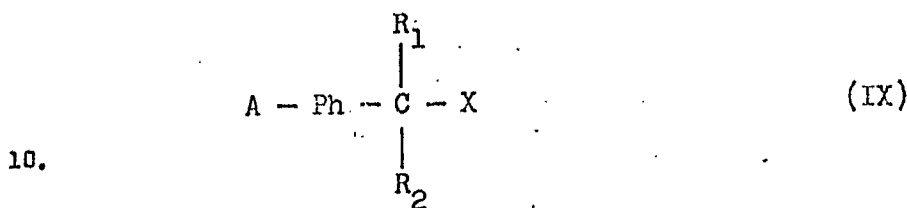
- Ya es, ante todo, un residuo que se puede disociar mediante hidrogenólisis o hidrólisis, tal como un resto de acilo no derivado de un ácido carboxílico, tal como un resto de arilsulfonilo, por ejemplo, un resto de benceno o de sulfoniltolueno, que, por ejemplo, puede disociarse mediante hidrogenólisis. La hidrogenólisis se realiza de modo usual, preferentemente mediante reducción con hidrógeno nascente, por ejemplo, mediante un metal alcalino, tal como litio o sodio, en amoniaco líquido. Ya puede también significar un grupo ni-
- 25.



380333

tro que puede disociarse, por ejemplo, hidrolíticamente, tal como con medios alcalinos o ácidos, tal como los mencionados arriba.

5. Otro proceso para la preparación de los nuevos compuestos en los que el anillo del resto Cy lleva un grupo α -oxo con relación al átomo de hidrógeno, o sea, representa un resto 2-oxo-pirrolidinilo o 2-oxo-piperidilo, denominado Cyo a continuación, consiste en que, en un compuesto de fórmula



donde A significa un grupo transformable en el resto Cyo, y Ph, X, R_1 y R_2 tienen el significado dado arriba, se transforma A en Cyo.

15. A significa, por ejemplo, un resto, derivado de un ácido γ -aminobutírico o de un ácido δ -amino-n-valérico o de un derivado funcional reaccionable, cuya valencia libre sale de un átomo -C de la cadena de tri- o bien tetrametileno. Un derivado funcional reaccionable es, por ejemplo, un éster especialmente un éster con un alcohol inferior, tal como etanol, una amida o un nitrilo del ácido. La transformación en el resto Cyo se efectúa mediante el cierre del anillo o lactama. La reacción puede realizarse al modo usual prefe-
- 20.



380333

- rentemente mediante calentamiento, tal como calentamiento sobre el punto de fusión, en caso dado en presencia de medios de condensación, tales como agentes de condensación ácidos, por ejemplo, pentacloruro de fósforo o cloruro de tionilo, c
5. agentes de condensación básicos, tales como hidróxidos alcalinos o acetatos alcalinos, especialmente hidróxido sódico o acetato sódico.
- En los compuestos obtenidos se pueda, dentro del marco del producto final, introducir, alterar o disociar
10. sustituyentes.
- Así, por ejemplo, en los compuestos obtenidos se pueden transmutar entre sí, los grupos carboxilo libres, los grupos carboxilo esterificados y los grupos carboxilo del tipo mencionado sustituidos que contienen nitrógeno.
15. no.
- Los grupos carboxilo esterificados, los grupos carboxilo amidados, o sea los grupos carbamilo, los grupos hidroxiaminocarbonilo e hidrazinocarbonilo, pueden transformarse del modo usual tal como mediante hidrólisis, preferentemente en presencia de fuertes bases o ácidos minerales.
20. por ejemplo los mencionados arriba, en grupos carboxilo libres. Si se desea se pueden adicionar medios de oxidación, como ácido nitroso, al realizarse la hidrólisis de grupos carbamilo.
25. Los grupos carboxilo libres o esterificados pueden transformarse también de modo usual en grupos hidrazinocarbonilo, hidroxiaminocarbonilo o carbamilo, por ejemplo mediante, reacción con hidrazina, hidroxilamina, amoniaco, o aminas que presenten en el átomo de nitrógeno por
30. lo menos un átomo de hidrógeno, y en caso dado, deshidrata-



380333

ción de la sal de hidrazonio, de hidroxilamonio o de amonio producida intermedariamente.

5. Los grupos carboxilo libres se pueden esterificar del modo 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 mediante reacción con un compuesto diazo correspondiente, por ejemplo, un diazoalcano.

10. Los grupos carboxilo libres pueden también transformarse de modo usual, por ejemplo en agrupaciones de haluro o anhídrido del ácido, por ejemplo por reacción con haluros del fósforo o del azufre, tal como cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o tribromuro de fósforo, o con haluros de ácidos, tal como ésteres de ácido clorofórmico.

15. Los grupos anhídrido o haluro se pueden entonces transformar, de modo usual, mediante reacción con alcoholes correspondientes, si se desea en presencia de aceptores de ácidos, tales como bases orgánicas o inorgánicas, por ejemplo las mencionadas, con hidroxilamina o con amoníaco, en grupos carboxilo, hidroxiaminocarbonilo o carbamilo esterificados.

20. Además, en los compuestos obtenidos, en los que por lo menos uno de los dos restos R_1 y R_2 significa hidrógeno, se puede intercambiar uno o ambos de estos átomos de hidrógeno por un resto de hidrocarburo de carácter alifático.

25. El intercambio se efectúa de modo usual. Por ejemplo, se puede transformar un compuesto correspondiente, ante todo un éster o una amida, en la sal α -metálica, por ejemplo, por reacción con bases fuertes, tal como compuestos de amidas de metal alcalino, hidruros alcalinometálicos o hi-

380333



drocarburos, tales como amida sódica, hidruro sódico, o fenil-litio o butil-litio, y transformar después éste, preferentemente sin aislamiento, con un éster reaccionable de un alcohol correspondiente, por ejemplo un alcanol inferior.

5. Esteres reaccionables son especialmente aquellos con ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, preferentemente con hidrácidos halogenados, tal como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, el ácido nítrico, o con ácidos arilsulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico, el ácido bromobencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

10. Los compuestos obtenidos que no están sustituidos en el átomo de nitrógeno del resto Cy, se puedan sustituir allí. La introducción de un resto de hidrocarburo de carácter alifático se efectúa de modo usual, especialmente mediante reacción con un éster reaccionable de un alcohol correspondiente, tal como un éster de los arriba mencionados, preferentemente en presencia de un medio aceptor de ácido, por ejemplo un agente básico, tal como uno de los indicados, especialmente potasa.

15. La introducción del resto hidrocarburo de carácter alifático se puede realizar también por reducción, o sea, mediante transformación con uno de los compuestos oxo resultantes en la reducción del alcohol correspondiente, y reducción simultánea o ulterior. La reacción se realiza del modo usual, preferentemente con ácido fórmico o hidrógeno activado catalíticamente como medio reductor, por ejemplo, hidrógeno en presencia de níquel Raney o catalizadores de metal noble, tal como platino o paladio, en caso dado en forma de sus óxidos y en presencia de un disolvente inerte, tal



380333

como ácido acético glacial, etanol o agua.

- La introducción de un resto acilo se puede efectuar de modo usual, especialmente mediante reacción con un ácido orgánico, preferentemente en forma de sus derivados funcionales reaccionables. Derivados funcionales de ácido, reaccionables, son por ejemplo, los haluros de ácido, tales como los cloruros de ácido, los ésteres, especialmente los ésteres con alcoholes inferiores, tal como metanol o etanol, los anhídridos mixtos o puros, por ejemplo, los anhídridos mixtos con restos monoalquílicos de ácido carbónico, tal como el éster monoetílico o isobutílico del ácido carbónico. La reacción se realiza preferentemente en presencia de un medio aceptor de ácidos, por ejemplo, un agente básico, tal como uno de los mencionados arriba, o piridina. Si se arila con un ácido libre, se utilizan, como medios de condensación, preferentemente medios que extraen agua, especialmente carbodiimidas, tal como, por ejemplo, la diciclohexilcarbodiimida.
- 5.
- 10.
- 15.

- A la inversa, en los compuestos obtenidos que, en el átomo de nitrógeno del residuo Cy llevan un sustituyente que se puede disociar, puede disociarse este sustituyente. La disociación puede efectuarse especialmente hidrolítica o hidrogenolíticamente. Sustituyentes disociables hidrolíticamente son, ante todo, los restos de acilo, que pueden disociarse, por ejemplo, con medios hidrolizantes, por ejemplo, en presencia de medios ácidos, tal como por ejemplo ácidos minerales diluados, tales como ácido sulfúrico o hidrácidos halogenados, o preferentemente en presencia de medios básicos, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, tal como el hidróxi-
- 20.
- 25.



380333

do sódico.

- Un sustituyente Y' disociable hidrogenolíticamente es ante todo un resto α -aralquilo, tal como un resto de bencilo, o un resto α -aralcoxicarbonilo, tal como
5. un resto de carbobenzoxi, que puede disociarse, por ejemplo, mediante reducción con hidrógeno activado catalíticamente, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de paladio o de platino. Y' puede ser también un resto de 2,2,2-trihálogenoetoxicarbonilo,
10. tal como el resto 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, que se puede disociar mediante reducción con hidrógeno nascente, tal y como puede obtenerse, por ejemplo, mediante la acción de metales o aleaciones de metales sobre medios que produzcan hidrógeno, tales como ácido orgánicos, alcoholes o agua. Ante
15. todo se emplea cinc o aleaciones de cinc en ácido acético. También entran en consideración los compuestos de cromo-II, tales como el cloruro de cromo-II o el acetato de cromo-II.
- En los compuestos obtenidos, en los que el resto p-fenilo no está, o está solo en parte, sustituido,
20. pueden introducirse sustituyentes en este resto. Sustituyentes que pueden introducirse directamente son, por ejemplo, grupos nitro, átomos de halógeno o grupos sulfamilo. La introducción se efectúa de modo usual, para los grupos nitro por ejemplo mediante nitración.
25. La nitración se realiza de forma en sí 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 alcanocarboxílico inferior, tal
30. como ácido acético. Los átomos de halógeno se introducen por

380333



- ejemplo, directamente, tal, como por reacción con halógeno elemental o medios que produzcan halógeno, ventajosamente en presencia de catalizadores, por ejemplo, cloruro de hierro. La introducción del grupo sulfamilo se efectúa, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de sulfurilo, y ulteriormente transformación con amoniaco o aminas.
5. En los compuestos obtenidos que llevan sustituyentes, en el resto p-fenileno, estos se pueden transformar o disociar.
10. En los compuestos obtenidos que contienen grupos mercapto o grupos hidroxilo libres, se pueden esterificar estos. La esterificación se efectúa de modo usual por ejemplo, mediante reacción con un éster reaccionable de un alcohol, preferentemente en presencia de una base fuerte.
15. En los compuestos obtenidos que presentan restos alcoxi, se pueden transformar estos de modo usual en grupos hidroxilo libres. Esta transformación se efectúa por ejemplo mediante hidrólisis, ante todo por medio de ácidos fuertes, como por ejemplo, ácido yodhídrico, o ácido bromhídrico y, en caso dado, en presencia de haluros de metal ligero, tales como bromuro de aluminio o bromuro de boro, o también con hidrocioruro piridínicó o cloruro de aluminio en piridina.
20. En los compuestos obtenidos que contienen grupos nitro, se pueden reducir estos a grupos amino, por ejemplo, con hierro o ácido clorhídrico, o catalíticamente, por ejemplo, como se indica más arriba.
25. En los compuestos obtenidos, que llevan en el anillo carbocíclico, un grupo amino libre, éste se puede acilar. La acilación se efectúa de modo usual, especialmente
- 30.

380333



con derivados funcionales, reaccionables, de los ácidos correspondientes, preferentemente haluros de ácidos o anhídridos de ácidos, convenientemente en presencia de aceptores de ácido; tales como los mencionados. Por el contrario, en los compuestos obtenidos, que llevan grupos acilamino en el anillo bencénico, pueden dissociarse los restos de acilo. La disociación se efectúa de modo usual, tal como se indica más arriba.

En los compuestos obtenidos que llevan grupos amino en el anillo aromático, pueden intercambiarse estos grupos amino por grupos hidroxilo, alcoxi, mercapto, ciano, átomos de halógeno o hidrógeno. El intercambio se realiza de modo usual, especialmente mediante diazotación, por ejemplo, con ácido nitroso, y finalmente introducción del resto deseado según los métodos usuales. Un grupo hidroxilo se introduce, por ejemplo, mediante calentamiento de una solución acuosa de una sal diazónica. La introducción de un resto alcoxi se consigue preferentemente mediante calentamiento de la sal diazónica con el alcohol correspondiente. La introducción de un átomo de halógeno o de un grupo ciano se efectúa, por ejemplo, mediante el tratamiento de una sal diazónica con haluro de cobre (I) o bien con un cianuro de cobre (I) complejo según Sandmeyer, o mediante tratamiento del correspondiente haluro diazónico con polvo de cobre según Gattermann. Para la introducción de un átomo de hidrógeno se reduce ventajosamente la sal diazónica con estannito alcalino. Para la introducción de un grupo mercapto, se reacciona por ejemplo, con un xantogenato y a continuación se hidroliza.

En los compuestos obtenidos que contienen grupos mercapto, se pueden transformar los grupos mercapto

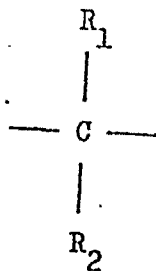
380333



5. en grupos sulfamilo, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo. La transformación se efectúa de modo usual, los grupos alquilmercapto pueden oxidarse directamente, por ejemplo, con percompuestos, tales como los mencionados, a grupos alquilsulfinilo o alquilsulfonilo. Mediante oxidación del grupo mercapto libre al grupo clorsulfonilo con cloro y transformación con amoníaco o aminas, se obtiene el compuesto sulfamilo.

En los compuestos obtenidos, en los que la agrupación

10.



15. y/o el ciclo del resto Cy contiene un enlace doble, puede hidrogenarse este enlace doble. La hidrogenación se efectúa de modo usual, ante todo con hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo, tal y como se indica más arriba, o con hidrógeno nascente, por ejemplo, con sodio y alcohol.

20. Las reacciones mencionadas pueden realizarse de modo usual en ausencia o presencia de diluyentes, medios de condensación o agentes catalíticos, a baja temperatura, normal o más elevada, en caso dado, en recipiente cerrado y/o con una atmósfera de gas inerte. Las transformaciones de productos finales en productos finales pueden además efectuarse en sucesión arbitraria.

Según las condiciones de procedimiento o los



380333

- productos de partida, se obtienen los productos finales en forma libre o en forma de sus sales, incluida asimismo en la invención. Los compuestos libres obtenidos, con grupos ácidos, tales como ácido carboxílico o ácido hidroxámico pueden transformarse de modo usual, por ejemplo, mediante reacción con medios básicos correspondientes, en sales con bases, ante todo las sales con bases utilizables terapéuticamente, por ejemplo, sales con aminas orgánicas o sales metálicas. Como sales metálicas entran en consideración, ante todo, las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como las sales de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio. De las sales se pueden liberar los compuestos libres de modo usual, por ejemplo, mediante reacción con medios ácidos. Las sales con ácidos obtenidas pueden transformarse en forma en sí conocida, por ejemplo con metales alcalinos o intercambiadores de iones, en compuestos libres. De los últimos se pueden obtener las sales mediante transformación con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente aquellos que son apropiados para la formación de sales utilizables terapéuticamente. Como tales ácidos sean nombrados por ejemplo los hidrácidos, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido embónico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico; ácido halogenobencenosul-

380333⁷⁰



- fónico, toluenosulfónico, naftalisulfónico o sulfanílico; la metionina, el triptófano, la lisina o la arginina. Estas u otras sales se pueden también utilizar para la purificación de los nuevos compuestos, por ejemplo, transformando los
5. compuestos libres en sus sales, aislando éstas y transformán-dolas otra vez en los compuestos libres. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en la forma libre y en forma de sus sales, por compuestos libres se deben entender en lo anterior y en lo sucesivo, en caso dado, también las
10. correspondientes sales.

- Los nuevos compuestos pueden presentarse también, según la elección de los productos de partida y for-marde operar, y según el número de átomos de carbono asimé-tricos, como antípodos ópticos, racematos o como mezclas de isómeros (mezclas de racematos).
- 15.

- Las mezclas de isómeros (mezclas de racema-tos) obtenidas pueden, debido de las diferencias fisicoquí-micas de los componentes, separarse en forma conocida en los dos racematos puros esteroisómeros (diasteroisómeros), por
20. ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fracciona-da.

- Los racematos obtenidos pueden descomponer-se, debido de sus diferentes solubilidades, por ejemplo, me-diante recristalización de un disolvente activo óptico, con ayuda de microorganismos, o mediante transformación con un ácido activo-óptico, que forma sales con el compuesto racé-mico, o bien la base y separación de las sales obtenidas de esta forma, en los diasteroisómeros de los que pueden libe-rarse los antípodos mediante la acción de un medio apropiado.
- 25.
30. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por



380333

ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-
 touiltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfó-
 rico o ácido quínico. Bases ópticamente activas preferidas
 son, por ejemplo, la brucina, la estricnina, la morfina, la
 mentalamina o la α -feniletilamina o sus bases amónicas cu-
 ternarias. Preferentemente se aísla el más efectivo o bien
 el menos tóxico de ambos antípodas.

5.

Es también posible preparar isómeros puros,

racematos o antípodas ópticos, siempre que se parta de pro-
 ductos de partida en forma de sus isómeros puros, racematos
 o antípodas ópticos.

10.

La invención se refiere también a aquellas

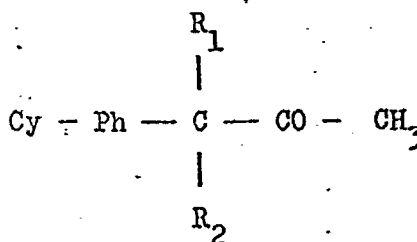
formas de ejecución del procedimiento, según las cuales se
 parte de compuestos obtenidos como productos intermedios en
 una etapa cualquiera del proceso, ejecutándose después los
 pasos restantes del proceso, o en las que se forma un produc-
 to de partida bajo condiciones de reacción, o en las que
 existe un componente de reacción, en caso dado; en forma de
 sus sales.

15.

Así por ejemplo, en una combinación de fór-

20.

mula





10 OCT 1978

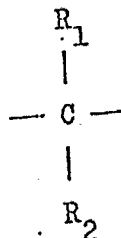
380333

donde Cy, Ph, R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado,

se puede oxidar con hipohalogenitos, por ejemplo, hipoclorito sódico. El compuesto de triclorometilo intermediario formado se disocia hidrolíticamente sin aislamiento, produciéndose el ácido deseado como sal sódica.

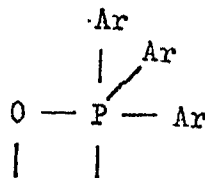
5.

También se pueden preparar compuesto de fórmula I, que en la agrupación de fórmula



contienen un enlace doble, transformando los compuestos oxo correspondientes, según Wittig, con un fosforílido apropiado. Las materias de partida mencionadas arriba, en las cuales Z'' y Z₁ juntas significan un resto de fórmula

10.



se producen como producto intermedio. La reacción se realiza de modo usual, especialmente con un triarilfosforílido, tal

15.

380333



como un trifenilfosforilido, convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un éter, como dietiléter o tetrahidrofurano.

5. Para la realización de las reacciones de la invención se emplean, convenientemente, 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 o destacados.

10. Los productos de partida son conocidos, o pueden ser preparados según métodos en sí conocidos, en el caso de que sean nuevos. Los productos de partida nuevos forman asimismo un objeto de la invención.

15. Los nuevos compuestos pueden tener utilización, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos, que los contienen, en forma libre o en caso dado en forma de sus sales, especialmente de las sales de metal alcalino, o bien de las sales de adición de ácido utilizables terapéuticamente, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, apropiado farmacéuticamente para la aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de la misma entran en consideración aquellas materias que no reaccionan con las nuevas combinaciones, por ejemplo; agua, gelatina, lactosa, almidón, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, goma, propilenglicol, vaselina u otros excipientes conocidos. Los preparados farmacéuticos pueden presentarse, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, cremas, pomadas o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado están esterilizados y/o contienen adyuvantes, tales como agentes con-

20.

25.

30.

380333



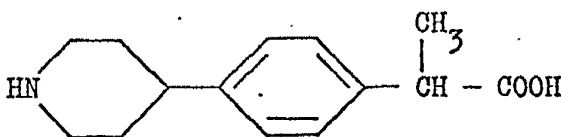
servadores, estabilizadores, emulsionantes, adyuvantes de disolución o sales para la regulación de la presión osmótica o tampones. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.

La invención se describe más detalladamente en los siguientes ejemplos. Las temperaturas se dan en grados centígrados.

EJEMPLO 1
=====

10. Una solución de 12 g 1-acetilo-4- $\overline{\text{p}}$ -(1-ciano-etil)-fenil $\overline{\text{p}}$ -piperidina y 6 g de hidróxido potásico en 150 cc de etanol y 50 cc de agua, se hierve durante 24 horas al reflujo, desprendiéndose amoníaco.

15. La solución de reacción se evapora en el evaporador rotativo, al residuo se disuelve en 200 cc de agua y se extrae con éter. La fase acuosa, tratado con norita, se filtra, se pone a un pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y se evapora en vacío a 60°. El residuo viscoso se disuelve en 50 cc de etanol, y el cloruro sódico precipitado se separa por filtración. Después de la evaporación en vacío se obtiene el hidrocloruro en bruto del ácido α - $\overline{\text{p}}$ -(4-piperidil)-fenil $\overline{\text{p}}$ -propiónico de fórmula



380333

como masa viscosa.

La 1-acetil-4-(p-(1-ciano-etil)-fenil)-piperidina utilizada en este ejemplo como producto de partida, se prepara de la siguiente manera:

5. Una solución de 23 g de 4-fenil-piperidina en 200 cc de dioxano absoluto se mezcla, primero bajo agitación con 15 g de piridina y luego a gotas con 14,5 g de cloruro de acetilo. Después de la evaporación en vacío en el evaporador rotativo, se agrega hielo y una solución acuosa de sulfato sódico proporcional, después de la evaporación en vacío, un residuo oleaginoso, que se destila en alto vacío. La 1-acetil-4-fenilpiperidina, así obtenida, tiene un p.eb. de 134-136° (0,2 mm Hg).
10. Una solución de 22 g de este compuesto en 50 cc de sulfuro de carbono concentrado se mezcla primero con 12 g de cloruro acetílico y luego con 50 g de cloruro de aluminio bajo enérgica agitación en porciones, a temperatura ambiente, con lo que la temperatura interna se eleva a 40° y se produce una masa de reacción, marrón y viscosa. Después que se ha agitado aún durante 1 hora se vierte sobre hielo y se extrae con cloruro de metileno.

Los extractos de cloruro de metileno se lavan con lejía sódica, 2N y con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo sólido, así obtenido, proporciona después de la recristalización en cloruro de metileno-éter, la 1-acetil-4-(p-acetil-fenil)-piperidina del p.f. 98-100°.
15. Una solución de 20 g de esta cetona en 100 cc de etanol se mezcla gota a gota bajo agitación, a 10°, con
- 20.
- 25.
- 30.

380333

una solución de 7 g de borohidruro de sodio en 50 cc de metanol y 5 cc de agua. Se deja reaccionar 15 minutos, se mezcla con 200 cc de agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, lavados con agua y secados sobre sulfato sódico, se evaporan. El residuo sólido proporciona, después de la recristalización en éter-pentano, la 1-acetil-4- \overline{p} -(1-hidroxi-etil)-fenil \overline{p} -piperidina del p.f. 119-119,5°.

Una solución de 20 g de este compuesto hidroxilado en 1.000 cc de benceno absoluto se mezcla bajo agitación a 50° lentamente con 20 cc de cloruro de tionilo y se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evapora a continuación en vacío, se recoge en éter y se lava con agua de hielo. Los extractos etéricos secados sobre sulfato sódico proporcionan, después de la evaporación en vacío, la 1-acetil-4- \overline{p} -(1-cloro-etil)-fenil \overline{p} -piperidina en bruto como aceite espeso. Una solución de 22 g de este cloruro en 50 cc de sulfóxido dimetílico se agrega, gota a gota, bajo agitación, a una suspensión calentada a 80-90° de cianuro sódico seco, pulverizado, en 100 cc de sulfóxido dimetílico. Después de la adición se mantiene la mezcla de reacción durante dos horas a la temperatura indicada. Luego se enfría, se mezcla con 500 cc de agua y se extrae con éster acético. Los extractos de éster acético secados sobre sulfato sódico proporcionan, después de la evaporación en vacío, la 1-acetil-4- \overline{p} -(1-ciano-etil)-fenil \overline{p} -piperidina en bruto como aceite espeso (Espectro infrarrojo: bandas de nitrilo en 4,52 μ).

La 1-acetil-4- \overline{p} -(1-hidroxi-etil)-fenil \overline{p} -piperidina, empleada en este ejemplo como producto intermedio para la preparación de la 1-acetil-4- \overline{p} -(ciano-etil)-fe-

380333

10



nil-piperidina, se puede preparar también de la siguiente manera:

- Una suspensión bien agitada de 9,8 g de virutas de magnesio, que fueron lavadas con cloroformo y activadas con yodo, en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto, se
5. mezcla, a 60° y gota a gota, con una solución de 36 g de 2-(p-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto. El goteado se regulará de forma que la temperatura no sobrepase los 60° una vez comenzada la reacción. A continuación se calienta todavía durante 30 minutos
10. a 60°, se enfría a 5° y se mezcla ahora bajo agitación, gota a gota, con una solución de 70 g de 1-bencil-4-piperidina en 100 cc de tetrahydrofurano. Después de calentar durante 1 hora a 40-50°, se filtra la mezcla de reacción y se evapora,
15. en vacío en el evaporador rotativo. El residuo se mezcla con hielo y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico. Se extrae con éter (cantidad total 1.500 cc), se seca sobre sulfato sódico y se evapora a 2/3 del volumen. Los cristales resultantes y filtrados, después de enfriar en baño helado, proporcionan en la recristalización en etanol, el 2-(p-(1-bencil-4-hidroxi-4-piperidil)-fenil)-2-metil-1,3-dioxolano del p.f. 116-117°. El hidrocloreto de este compuesto funde a 240-241° bajo descomposición.
20. Una solución de 110 g de la base preparada arriba en 500 cc de ácido clorhídrico concentrado, se calienta durante 3 minutos a 100°. Se enfría, se ajusta con NaOH 10N un pH de 9-10 y se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se disuelve caliente en 500 cc
25. de éter. Después del enfriamiento cristaliza la p-(1-bencil-
- 30.



1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-acetfenona del p.f. 99-100°.

5. Una solución de 55 g de este compuesto en 400 cc de ácido acético glacial se hidrogena en presencia de 10 g de carbón de paladio (al 10 %), a temperatura ambiente y presión normal, hasta el consumo de 3 equivalentes de hidrógeno. Se separa del catalizador por filtración, se evapora en vacío y el residuo viscoso se mezcla con hielo o hidróxido sódico 5N hasta un pH de 11. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico
10. y se evapora en vacío. El residuo sólido se recristaliza en cloroformo-éter de petróleo y se obtiene el 1-hidroxi-1- $\overline{\text{p}}$ -(4-piperidil)-fenil $\overline{\text{p}}$ -etano del p.f. 132-133°.

15. Una solución de 34 g de este compuesto en 200 cc de acetato de etilo y 80 cc de éter se mezcla a 40° bajo agitación, gota a gota, con 17 cc de anhídrido acético. Después de agitar durante 1 hora a esta temperatura, se enfría, se filtra y se mezcla con éter y pentano hasta que aparece la cristalización. Se filtra y se obtiene el 1-acetil-4- $\overline{\text{p}}$ -(1-hidroxi-etil)-fenil $\overline{\text{p}}$ -piperidilo de p.f. 119-120°,
20. que en el punto de fusión mixto con el compuesto obtenido por reducción de 1-acetil-4-(p-acetil-fenil)-piperidina no presenta ninguna depresión, y por lo tanto es idéntica.

EJEMPLO 2
=====

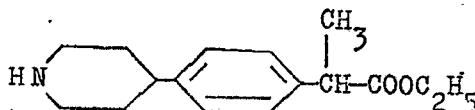
25. Una solución de 10 g de ácido α - $\overline{\text{p}}$ -(4-piperidil)-fenil $\overline{\text{p}}$ -propiónico en 100 cc de etanol absoluto se satura con cloruro de hidrógeno seco, a 80°. Después de que se ha hervido todavía durante 1 hora al reflujo, se evapora en vacío, el residuo se disuelve en agua helada y se neutra-



380333

liza con una solución fría como el hielo saturada de sosa. El aceite precipitado se recoge en cloruro de metileno. El residuo de la solución de cloruro de metileno representa el éster etílico del ácido α - \overline{p} -(4-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico oleinoso, en bruto de fórmula

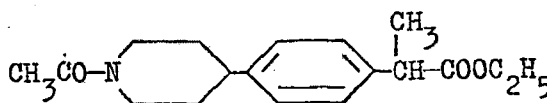
5.



(Espectro infrarrojo: banda de carboetoxi en 5,8 μ).

EJEMPLO 3

- Una solución de 11 g de éster etílico del ácido α - \overline{p} -(4-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico en 100 cc de éter se mezcla bajo agitación con 8 cc de anhídrido acético. Después de dos horas se lava con una solución de sosa enfriada con hielo, se evapora en el evaporador rotatorio y se obtiene, como residuo, el éster etílico del ácido α - \overline{p} (1-acetil-4-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico oleinoso de fórmula
- 10.
- 15.



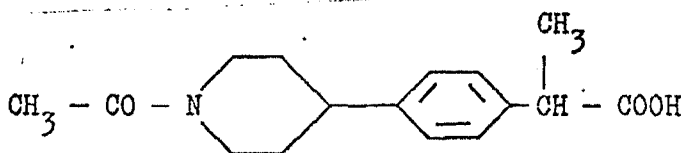
(Espectro infrarrojo: banda de éster en 5,78 y banda de N-acetilo en 6,1 μ).

380333



EJEMPLO 4

- Una solución de 25 g del éster etílico del ácido α - \overline{p} -(1-acetil-4-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico y 5 g de hidróxido sódico en 200 cc de etanol y 100 cc de agua, se
5. deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente. La parte principal de etanol se separa por destilación a continuación en el evaporador rotativo, en vacío, y la solución acuosa se lava con éter, luego se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con éter. Los extractos etéricos, secados
10. sobre sulfato sódico se evaporan. El residuo sólido proporciona después de recristalización en cloruro de metileno-éter de petróleo, el ácido α - \overline{p} -(1-acetil-4-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico de fórmula



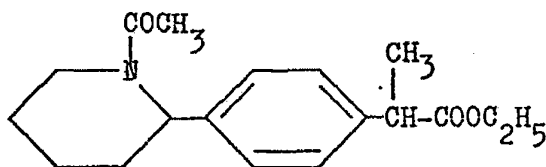
15. en forma de cristales incoloros, del p.f. 185-186°. La sal sódica de este ácido carboxílico se prepara de la siguiente manera:
20. 14,4 g de ácido α - \overline{p} -(1-acetil-4-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico se disuelven, bajo calentamiento, en 300 cc de etanol. Esto se mezcla con una solución de 1,2 g de sodio en 50 cc. de etanol, a la que se han agregado 0,95 cc de agua. Para acelerar la cristalización de la sal sódica se agrega éter. Luego se filtra, se lava con éter y se seca

380333

a 60° en vacío.

EJEMPLO 5
=====

5. En una solución, enfriada a -10° de 12 g de 1-acetil-2-p-(1-ciano-etil)-fenil-piperidina, en 100 cc de etanol absoluto, se introduce gas clorhídrico seco durante 2 horas. Una vez que se ha dejado la solución de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, se evapora en vacío a 2/3 del volumen, se mezcla con hielo y 50 cc de solución saturada de sosa, y se extrae dos veces con 100 cc de éter cada vez. Se lava la solución etérica con 100 cc de solución saturada de sal común y se extrae dos veces, cada una con 200 cc de una solución enfriada con hielo de 10 cc de ácido sulfúrico concentrado en 190 cc de agua. La solución ácida separada se calienta ahora a 70° en el baño maría durante 1 hora,
10. separándose el éster etílico del ácido α -p-(1-acetil-2-piperidil)-fenil-propiónico, bruto en forma de aceite, de fórmula
- 15.



20. La 1-acetil-2-p-(1-ciano-etil)-fenil-piperidina, empleada en este ejemplo como producto de partida, puede prepararse de la siguiente manera:

Una solución de 19 g de 2-fenil-piperidina en 170 cc de dioxano absoluto, se mezcla primero, bajo agi-



380333

5. tación, con 12,5 g de piridina, y luego gota a gota, con 12 g de cloruro de acetilo. Después de evaporar en vacío en el evaporador de rotación, se agrega hielo y sosa acuosa y se extrae con éter. Los extractos de éter, secados sobre sulfato sódico, proporcionan después de la evaporación en vacío, un residuo oleaginoso que se destila en alto vacío, La 1-acetil-2-fenil-piperidina así obtenida tiene un p.eb. de 135-140° (0,2 mm.Hg).

10. Una solución de 21,5 g de este compuesto en 100 cc de sulfuro de carbono, se mezcla primero con 12 g de cloruro de acetilo, y luego, en porciones bajo refrigeración y agitación energética, con 50 g de cloruro de aluminio, con lo que la temperatura interna se eleva a 35°. Una vez que se ha mantenido la solución de reacción durante una hora a esta temperatura, se vierte el líquido viscoso de reacción sobre hielo y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se lavan con lejía sódica 2N y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo oleaginoso así obtenido se destila en alto vacío, obteniéndose la 1-acetil-2-(p-acetil-fenil)-piperidina del p.eb. 180-190° (0,1 mm Hg).

15. Una solución de 20 g de esta cetona en 200 cc de metanol se mezcla, bajo agitación a 0°, con 40 cc de agua, y a continuación en porciones, con 7 g de borhidruro de sodio. Se agita todavía durante 1 hora a temperatura ambiente, se mezcla con 400 cc de agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, lavados con agua y secados sobre sulfato sódico, se evaporan. El residuo oleaginoso proporciona, después de la destilación en alto vacío. La 1-acetil-2- \overline{p} -(1-hidroxi-etil)- \overline{fenil} -piperidina del p.eb. 150-160° (0,1 mm Hg).

380333



- Un . Una solución de 12 g de este compuesto hidroxil en 300 cc de benceno; se calienta rápidamente a 70° en presencia de 10 cc de cloruro de tionilo, y luego se deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se evapora en vacío, se recoge con éter y se lava con agua de hielo. Los extractos de éter, secados sobre sulfato sódico, proporcionan, después de la evaporación en vacío, la 1-acetil-2- \overline{p} -(1-cloro-etil)-fenil \overline{p} -piperidina en bruto, como aceite espeso.
- 5.
10. Una solución de 14 g de este cloruro de 100 cc de dimetilsulfóxido, se mezcla bajo agitación con 8 g de cianuro sódico y luego se calienta durante 2 horas a 90°. Una vez que se ha dejado reposar la solución de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 200 cc de agua y se extrae con éster acético. Los extractos éster-acéticos, secados sobre sulfato sódico, proporcionan, después de la evaporación en vacío, la 1-acetil-2- \overline{p} -(1-ciano-etil)-fenil \overline{p} -piperidina en bruto, como aceite espeso, que se puede emplear directamente para la preparación del éster descrito arriba.
- 15.
- 20.

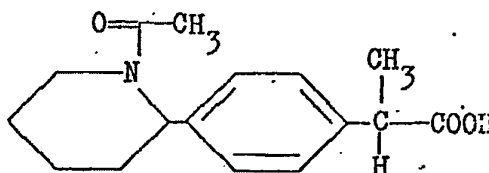
EJEMPLO 6
=====

25. Una solución de 8 g de éster etílico del ácido \overline{p} -(1-acetil-2-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico en 150 cc de etanol, se mezcla con 80 cc de lejía sódica 1N y se deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en agua, la solución acuosa filtrada se acidifica con ácido corhídrico 2N y se extrae con éter. La solución etérica, secada sobre sulfato sódico,



380333

dico, se evapora en vacío y el residuo se recristaliza de éter-éter de petróleo, obteniéndose el ácido α - \overline{p} -(1-acetil-2-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico de fórmula

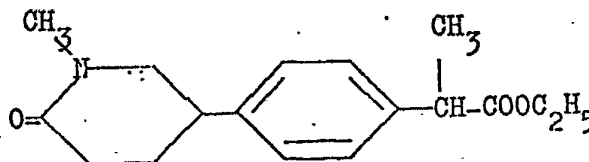


5. como cristales incoloros, del p.f. 151-153°.

EJEMPLO 7

10. En una solución refrigerada a -10° de 3 g de 1-metil-2-oxo-5- \overline{p} -(1-ciano-etil)-fenil \overline{p} -piperidina en 20 cc de etanol, se introduce durante 1 hora gas clorhídrico seco. Una vez que se ha dejado reposar la solución de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, se evapora en vacío a 2/3 del volumen, se mezcla con hielo y con 20 cc de solución saturada de sosa, y se extrae 3 veces cada vez, con 50 cc de éter. La solución etérica se lava con 50 cc de solución saturada de sal común, y se extrae en dos porciones con una solución enfriada con hielo de 5 cc de ácido sulfúrico concentrado en 95 cc de agua. Los extractos ácidos separados se calientan a 60° en el baño maría durante 1 hora, segregándose un aceite. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Así se obtienen el éster etílico del ácido α - \overline{p} -(1-metil-2-oxo-5-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico de fórmula
- 15.
- 20.

380333



en forma de un aceite amarillo pálido.

La 1-metil-2-oxo-5-p-(1-ciano-etil)-fenil-p-piperidina, empleada como producto de partida, puede prepararse de la siguiente manera:

5.

Una solución de 17,5 g de 2-oxo-5-fenil-piperidina en 300 cc de dioxano absoluto, se calienta a 40° y se mezcla en porciones, bajo agitación, con 7,2 g de hidruro sódico (al 50 %). Se agita durante una hora a esta temperatura, obteniéndose un precipitado espeso. Se enfría ahora a 40° y, gota a gota, se mezcla con 28,2 g de yoduro de metilo, con lo que la precipitación se disuelve y se forma yoduro sódico. Después que se ha agitado todavía durante una hora a 60°, se filtra en caliente y se evapora en vacío. El residuo proporciona, después de recristalización en acetato de etilo-éter de petróleo, la 1-metil-2-oxo-5-fenil-piperidina del p.f. 103-105°.

10.

15.

20.

Una solución de 9,5 g de este compuesto en 50 cc de sulfuro de carbono absoluto, se mezcla primero con 4,7 g de cloruro de acetilo, y luego, a temperatura ambiente, en porciones, bajo agitación enérgica y bajo refrigeración, con 23 g de cloruro de aluminio. Una vez que se ha agitado la solución de reacción todavía media hora a temperatura am-

38033



biente, se vierte sobre hielo y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se lavan con lejía sódica 2N y con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo sólido así obtenido, proporciona, después de la recristalización en acetato de etilo-éter, la 1-metil-2-oxo-5-(p-acetil-fenil)-piperidina del p.f. 107-108º.

Una solución de 5 g de esta catona en 40 cc de metanol, se mezcla, bajo agitación a 5º, con 10 cc de agua y a continuación con 1,5 g de borhidruro de sodio. Se deja reaccionar durante 30 minutos, se mezcla con 100 cc de agua y se extrae con cloruro de metilo. Los extractos de cloruro de metileno, lavados con agua y secados sobre sulfato sódico, se evaporan. El residuo sólido proporciona, después de la recristalización en éster acético de petróleo, la 1-metil-2-oxo-5-(p-(1-hidroxi-etil)-fenil)-piperidina del p.f. 120-122º.

Una solución de 4,5 g de este compuesto hidroxilado en 20 cc de benceno absoluto, se deja reposar durante dos horas a temperatura ambiente en presencia de 2 cc de cloruro de tionilo. Se evapora en vacío, el residuo se mezcla con hielo, se neutraliza con solución acuosa de sosa, se extrae con benceno y se evapora en vacío. Se disuelven 5 g de la 1-metil-2-oxo-5-(p-(1-cloro-etil)-fenil)-piperidina así obtenida en 50 cc de sulfóxido dimetílico, y se mezcla a 50º, bajo agitación, con 2 g de cianuro sódico. Se calienta a continuación todavía durante una hora a 100º, se enfría y se mezcla con 100 cc de agua. La solución acuosa se extrae con cloruro de metileno, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo sólido se recristaliza en éster acético-éter de petróleo y proporciona

380333

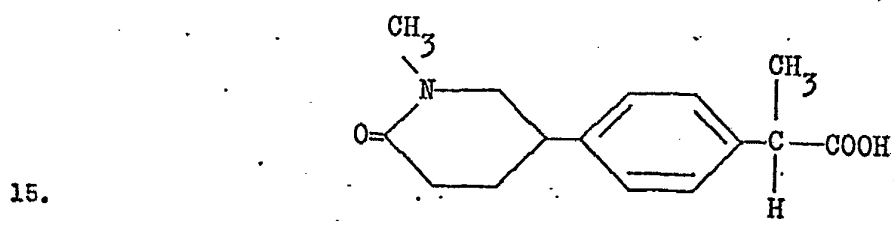
10 OCT. 1970

la 1-metil-2-oxo-5- \bar{p} -(1-ciano-etil)-fenil \bar{p} -piperidina del p.f. 114-116°.

EJEMPLO 8

5. Una solución de 2,5 g de éster etílico del ácido α - \bar{p} -(1-metil-2-oxo-5-piperidil)-fenil \bar{p} -prapiónico en 30 cc de etanol, se mezcla con 10 cc de hidróxido sódico 2N y se deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en agua, se filtra, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, secados sobre sulfato sódico, se evaporan en vacío y el residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo, obteniéndose el ácido α - \bar{p} -(1-metil-2-oxo-5-piperidil)-fenil \bar{p} -propiónico de fórmula

10.



como cristales incoloros del p.f. 181-182°.

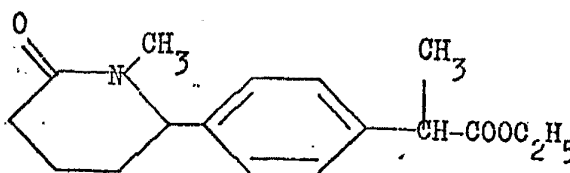
EJEMPLO 9

20. En una solución, refrigerada a -10°, de 11 g de 1-metil-2-oxo-6- \bar{p} -(1-ciano-etil)-fenil \bar{p} -piperidina en 120 cc de etanol absoluto, se introduce durante 1,5 horas

380333

- gas clorhídrico seco. Una vez que se ha dejado reposar durante 16 horas a temperatura ambiente, se evapora en vacío y el residuo se mezcla con 50 cc de solución de sosa 2N enfriada con hielo y se extrae tres veces cada una con 150 cc de éter. Los extractos ácidos separados se calientan a 60° durante 30 minutos, separándose un aceite.
- 5.

- Se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo oleaginoso representa el éster etílico del ácido α - \overline{p} -(1-metil-2-oxo-6-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico de fórmula
- 10.



- La 1-metil-2-oxo-6- \overline{p} -(1-ciano-etil)-fenil \overline{p} -piperidina, empleada para este ejemplo como material de partida, puede prepararse de la siguiente manera:
- 15.
- A una suspensión de 8,2 g de hidruro sódico (al 50 % en aceite) en 350 cc de dioxano absoluto, se agregan, bajo agitación, 20 g de 2-oxo-6-fenil-piperidina y se calienta a continuación durante 2 horas a 60°. Una vez que se ha enfriado la solución de reacción a 40°, se mezcla con
- 20.
- 32 g de yoduro de metilo, y se agita todavía durante una hora a 60°. Se separa por filtración del yoduro sódico precipitado y se evapora la solución en vacío. El residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo, obteniéndose la 1-metil-2-oxo-6-fenil-piperidina del p.f. 77-78°.

380333



5. Una suspensión de 92 g de cloruro de aluminio en 200 cc de sulfuro de carbono, se mezcla a temperatura ambiente en porciones, bajo agitación con 36 g de 1-metil-2-oxo-6-fenil-piperidina. Se calienta un corto tiempo a 40°, se enfría luego a 20° y se agregan, gota a gota, 20 g de cloruro de acetilo. Se calienta aún durante 2 horas a 40°, se enfría y se vierte la solución de reacción sobre hielo. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con lejía sódica 2N y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo oleaginoso representa la 1-metil-2-oxo-6-(p-acetil-fenil)-piperidina en bruto.

10. A una solución, enfriada a 0°, de 40 cc de agua en 160 cc de etanol, se agregan primero 7 g de borhidruro sódico, se mezcla luego, bajo agitación, con 20 g del compuesto ceto descrito anteriormente y se agita aún durante una hora a temperatura ambiente. Se mezcla a continuación con agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se secan los extractos orgánicos sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío.

15. El residuo oleaginoso se destila en alto vacío, obteniéndose la 1-metil-2-oxo-6- $\overline{\text{p}}$ -(1-hidroxi-etil)-fenil $\overline{\text{p}}$ -piperidina del p.eb. 170-175° (0,2 mm Hg).

20. Una solución de 20 g de este compuesto hidroxilado en 400 cc de benceno absoluto, se mezcla con 15 cc de cloruro de tionilo y se deja reposar durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación en vacío se obtiene la 1-metil-2-oxo-6- $\overline{\text{p}}$ -(1-cloro-etil)-fenil $\overline{\text{p}}$ -piperidina, como aceite. Una solución de 22 g de este cloruro en 200 cc de dimetilsulfóxido, se mezcla con 10 g de cianuro sódico y se calienta a 90° durante dos horas bajo agitación. Después

380333

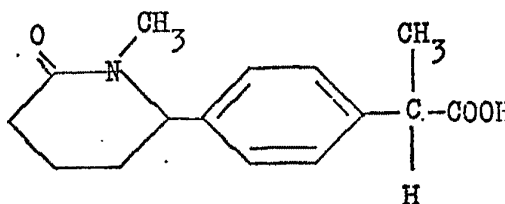


de refrigerar se mezcla con 400 cc de agua y se extrae con una mezcla de acetato de etilo-éter (1 : 1). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se recoge en éter, con lo que una parte sólida no va a la solución. Se filtra la solución etérea, se evapora en vacío y se destila el residuo oleaginoso en alto vacío, obteniéndose la 1-metil-2-oxo-6- $\bar{\Delta}$ p-(1-ciano-etil)-fenil $\bar{\Delta}$ -piperidina del p.eb. 180-200° (0,5 mm Hg). (Espectro infrarrojo: banda de nitrilo en 4,48 μ).

10.

EJEMPLO 10
=====

Una solución de 8 g de éster etílico del ácido α - $\bar{\Delta}$ p-(1-metil-2-oxo-6-piperidil)-fenil $\bar{\Delta}$ -propiónico en 100 cc de etanol, se mezcla con 100 cc de lejía sódica 1N y se deja reposar durante dos horas a temperatura ambiente. Se evapora luego en vacío, el residuo se recoge en agua, se filtra, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con éter. Los extractos de éter, secados sobre sulfato sódico y evaporados en vacío, proporcionan un residuo oleaginoso. Una disolución de este aceite en éter se mezcla, bajo agitación, con la cantidad calculada de lejía sódica 10N, resultando directamente la sal sódica del ácido α - $\bar{\Delta}$ p-(1-metil-2-oxo-6-piperidil)-fenil $\bar{\Delta}$ -propiónico de fórmula



380333



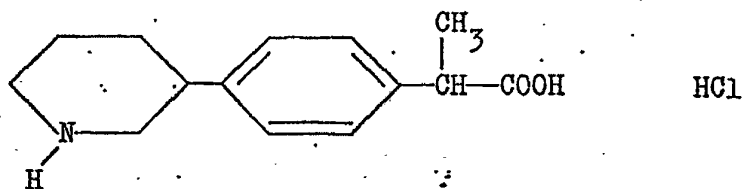
en forma de cristales incoloros, del p.f. > 300°.

EJEMPLO 11

5. Una solución de 10 g de 1-acetil-3- \overline{p} -(1-ciano-etil)-fenil \overline{p} -piperidilo en 150 cc de etanol, se mezcla con una solución de 5 g de KOH en 20 cc de agua y se hierve bajo reflujo durante 15 horas. Se evapora luego en vacío, se disuelve el residuo en agua y se extrae con éter. La solución alcalina acuosa se pone a un pH de 3 con ácido clorhídrico concentrado, se filtra y se evapora en vacío hasta constancia de peso. El residuo se recoge en 50 cc de etanol absoluto, se separa por filtración del cloruro potásico insoluble y se evapora en vacío. El residuo oleaginoso representa el hidrocioruro del ácido \overline{p} -(3-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico de fórmula

10.

15.



20.

La 1-acetil-3- \overline{p} -(1-ciano-etil)-fenil \overline{p} -piperidina, empleada en este ejemplo como producto de partida, puede prepararse de la siguiente manera:

A una suspensión de 5 g de hidruro de aluminio y litio en 250 cc de dioxano absoluto, se agregan en pequeñas porciones, bajo agitación, a 80°, 17,5 g de 2-oxo-

380333



5. 5-fenil-piperidina. A continuación se deja reaccionar todavía durante dos horas a esta temperatura. Se enfría en un baño de hielo, se mezcla, gota a gota, bajo agitación enérgica, con 20 cc de agua, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se destila en alto vacío y resulta la 3-fenil-piperidina, como aceite débilmente amarillo, de p.eb. 100° (0,2 mm Hg).

10. Una solución de 11,5 g de este compuesto en 100 cc de dioxano absoluto, se mezcla primero con 7,5 g de piridina y luego, gota a gota, y bajo agitación, con 7,25 g de cloruro de acetilo. Una vez que se ha dejado reaccionar durante una hora a temperatura ambiente, se evapora en vacío se mezcla el residuo con hielo y solución acuosa de sosa y se extrae con éter. Los extractos de éter se agitan con ácido clorhídrico 2N, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. El residuo destilado en alto vacío proporciona la 1-acetil-3-fenil-piperidina del p.eb. 130-135° (0,2 mm Hg).

20. Una solución de 11 g de este compuesto en sulfuro de carbono absoluto, se mezcla primero con 6 g de cloruro de acetilo y luego, bajo refrigeración de hielo y agitación enérgica, en porciones, con 25 g de cloruro de aluminio. Se agita aún durante una hora a temperatura ambiente y a continuación durante una hora a 35°. La masa de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con cloruro de metileno. 25. Una vez que se han secado los extractos orgánicos sobre sulfato sódico y se ha evaporado en vacío, se destila el residuo en alto vacío y se obtiene la 1-acetilo-3-(p-acetil-fenil)-piperidina, como aceite incoloro, del p.eb. 190° (0,1 mm Hg). 30.



- A una disolución, refrigerada a 0 - 5º, de 3 g de borhidruro sódico en 100 cc de etanol y 20 cc de agua, se agrega, gota a gota, bajo agitación, una solución de 12 g de 1-acetil-3-(p-acetil-fenil)-piperidina. Se deja todavía reaccionar durante una hora a 5º y luego 5 horas a temperatura ambiente. Luego se evapora, predominantemente en vacío, se adiciona con agua y se extrae con cloruro de metileno. El residuo de la solución de cloruro de metileno, secada sobre sulfato sódico y evaporación en vacío, proporciona, después de la destilación en alto vacío, la 1-acetil-3- $\overline{\overline{p}}$ -(1-hidroxi- $\overline{\overline{e}}$ l)-fenil $\overline{\overline{e}}$ -piperidina del p.eb. 190º (0,1 mm Hg).
- 5.
- 10.

- Una solución de 13 g de este compuesto hidroxí en 300 cc de benceno absoluto, se mezcla lentamente, bajo agitación, con 10 cc de cloruro de tionilo y se calienta luego a 80º durante media hora. Después de la evaporación en vacío, se mezcla el residuo viscoso con hielo y una solución acuosa saturada de lejía sódica y se agita con éter. El extracto de éter, secado sobre sulfato sódico, proporciona, después de la evaporación, la 1-acetil-3- $\overline{\overline{p}}$ -(1-cloro- $\overline{\overline{e}}$ l)-fenil $\overline{\overline{e}}$ -piperidina en bruto, en forma de un aceite rojizo.
- 15.
- 20.

- Una solución de 10 g de este cloruro en 100 cc de sulfóxido dimetílico, se mezcla, gota a gota, bajo agitación, con 5 g de cianuro sódico. Una vez que se ha calentado durante dos horas a 90º, se enfría a temperatura ambiente, se agregan 200 cc de agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo, secados sobre sulfato sódico, se evaporan en vacío y proporcionan la 1-acetil-3- $\overline{\overline{p}}$ -(1-ciano- $\overline{\overline{e}}$ l)-fenil $\overline{\overline{e}}$ -piperidina en bruto.
- 25.

- (Espectro infrarrojo: banda de nitrilo en 4,5 $\overline{\overline{u}}$).
- 30.

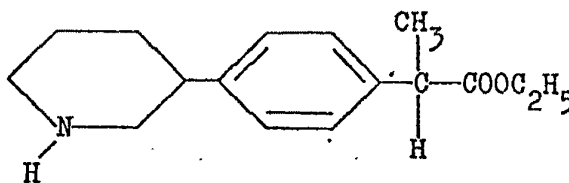
380333

EJEMPLO 12

=====

En una solución de 7 g de hidrocloreuro del ácido α - \overline{p} -(3-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico en 30 cc de etanol, se introduce durante una hora a 80° gas clorhídrico.

5. Después de haber calentado aún durante media hora a esta temperatura, se evapora en vacío, se diluye el residuo en agua de hielo y se mezcla con solución acuosa de sosa. La fase acuosa alcalina se extrae con éter, el éter se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo oleaginoso proporciona,
10. después de la destilación en alto vacío, el éster etílico del ácido α - \overline{p} -(3-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico de fórmula



como aceite espeso, del p.eb. 130° (0,1 mm Hg)

EJEMPLO 13

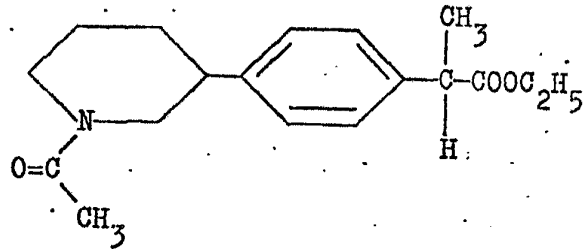
=====

15. Una solución de 9,5 g de éster etílico del ácido α - \overline{p} -(3-piperidil)-fenil \overline{p} -propiónico en 100 cc de benceno absoluto, se mezcla con 3,5 cc de piridina absoluta, y después, gota a gota, y bajo agitación, con 3,4 g de anhídrido acético. A continuación se deja reaccionar durante una
20. hora a temperatura ambiente, se evapora en vacío, se mezcla el residuo con hielo y sosa y se extrae con éter. Los extrac-

3803331000170



5. tos de éter se agitan dos veces cada uno con 100 cc de ácido clorhídrico 2N, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo oleaginoso proporciona el éster etílico del ácido α -[p-(1-acetil-3-piperidil)-fenil]-propiónico de fórmula



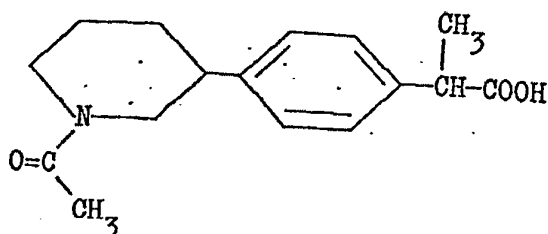
como aceite débilmente amarillo.

EJEMPLO 14

10. Una solución de 3,5 g del éster etílico del ácido α -[p-(1-acetil-3-piperidil)-fenil]-propiónico en 20 cc de etanol, se mezcla con 5 cc de hidróxido sódico 5N y se deja reposar durante dos horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío, se adiciona con agua, se extrae con éter y la emulsión acuosa alcalina se acidifica con ácido clorhídrico

15. 2N. Después de extraer con éter, se secan los extractos etéreos sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. El residuo se recristaliza en benceno y proporciona el ácido α -[p-(1-acetil-3-piperidil)-fenil]-propiónico de fórmula

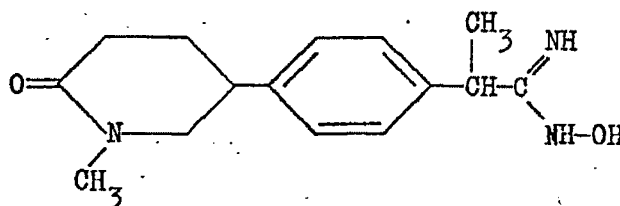
380333



como cristales incoloros del p.f. 170-172°.

EJEMPLO 15
=====

5. Una solución de 4,8 g de hidrocioruro de hidroxilamina en 15 cc de agua, se disuelven con 200 cc de etanol y a continuación se mezcla con una solución de 3,9 g de sosa, anhidro, en 50 cc de agua. Se agregan 7,5 g de 1-metil-oxo-5-p-(1-ciano-etil)-fenil-p-piperidina y se hierve durante 3 horas al reflujo. La mayor parte de etanol se destila
10. en vacío, obteniéndose un aceite. Este se absorbe en éter, la emulsión etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo sólido se recristaliza en cloroformo-éter de petróleo y proporciona la p-(1-metil-2-oxo-5-piperidil)-fenil-p-propionamidoxima de fórmula
- 15



380333



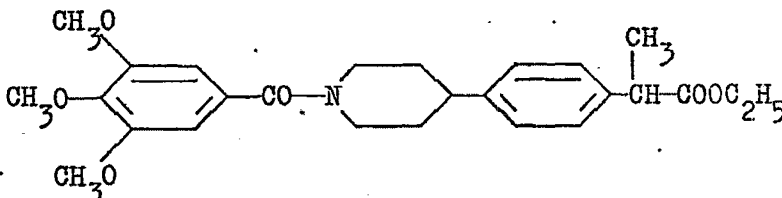
como cristales incoloros del p.f. 176-178°.

EJEMPLO 16

5. A una solución de 6 g del éster etílico del ácido α - $\overline{\text{p}}$ -(4-piperidil)-fenil $\overline{\text{p}}$ -propiónico en 100 cc de dioxano absoluto, se agregan sucesivamente, bajo agitación, 2,2 g de piridina y 6,5 g de cloruro 3,4,5-trimetoxi-benzóilico, y se deja reaccionar durante tres horas a temperatura ambiente, obteniéndose el hidrocioruro de piridina. A continuación se evapora en vacío, se mezcla con hielo y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con ácido clorhídrico 1N y con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. El residuo oleinoso representa el éster etílico del ácido α - $\overline{\text{p}}$ -{1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-piperidil}-fenil $\overline{\text{p}}$ -propiónico

10.

15.

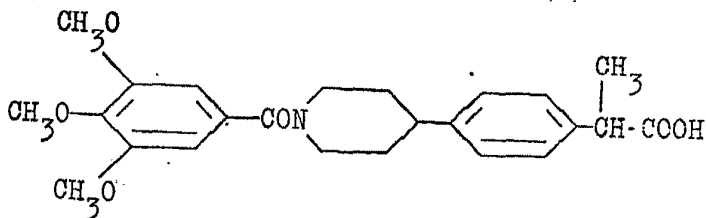


EJEMPLO 17

20. Una solución de 12 g de éster etílico del ácido α - $\overline{\text{p}}$ -{1-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-4-piperidil}-fenil $\overline{\text{p}}$ -propiónico en 50 cc de etanol, se mezcla con una solución de 1,5 g de hidróxido sódico en 20 cc de agua, y se deja reposar durante una hora a temperatura ambiente. Una vez



que se ha destilado en vacío la mayor parte del etanol, se mezcla con agua, se filtra sobre tierra de infusorios (Hyflo), y se acidifica con ácido clorhídrico 2N. El precipitado resultante se recoge en cloroformo, la solución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo proporciona, después de la recristalización en cloroformo-éter, el ácido α -[p- {1-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-4-piperidil}-fenil]-propiónico de fórmula



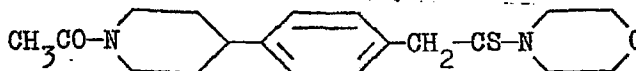
10. como cristales incoloros, del p.f. 186-188°.

EJEMPLO 18
=====

Una mezcla de 30 g de p-(1-acetil-4-piperidil)-acetofenona, 16 g de morfolina y 6 g de azufre, se calienta a 140° durante dos horas. Se diluye ahora en caliente con 150 cc de etanol, se mezcla con éter hasta el inicio del enturbiamiento, y se deja a 0° durante largo tiempo, hasta que se obtengan cristales amarillo claro. Después de la recristalización en cloruro de metileno-éter se obtiene la morfolina del ácido p-(1-acetil-4-piperidil)-fenil-tioacético de fórmula

20.

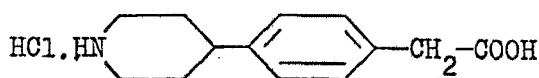
380333



del p.f. 142-144^o.

EJEMPLO 19
=====

- Una solución de 20 g de morfolido del ácido p-(1-acetil-4-piperidil)-fenil-tioacético en 100 cc de ácido acético glacial, se mezcla con 5 cc de ácido sulfúrico y 10 cc de agua, y se hierve durante 15 horas bajo reflujo. Después del enfriamiento se neutraliza el ácido sulfúrico con hidróxido sódico 5N y se evapora en vacío hasta sequedad.
- 5.
10. El residuo se disuelve en poca agua y se pone a un pH de 7 - 8 con hidróxido sódico 2N. Se evapora la solución acuosa hasta sequedad, se mezcla con acetona y se filtra del precipitado segregado. La solución de acetona se evapora en vacío, se disuelve el residuo en poco etanol y se acidifica hasta un pH de 2 con ácido clorhídrico estanólico. Al mezclar con éter y dejar reposar a temperatura ambiente, cristaliza el hidrocloreuro del ácido p-(4-piperidil)-fenilacético de fórmula
- 15.



380333

como cristales incoloros del p.f. 170-172°.

EJEMPLO 20

Del ácido $\overline{\text{p}}\text{-}(4\text{-piperidil})\text{-fenil}\overline{\text{}}\text{-acético}$,

5. se pueden obtener análogo a como se describe en los ejemplos 2 - 4, el éster etílico del ácido $\overline{\text{p}}\text{-}(4\text{-piperidil})\text{-fenil}\overline{\text{}}\text{-acético}$, éster etílico del ácido $\overline{\text{p}}\text{-}(1\text{-acetil-4-piperidil})\text{-fenil}\overline{\text{}}\text{-acético}$ y el ácido $\overline{\text{p}}\text{-}(1\text{-acetil-4-piperidil})\text{-fenil}\overline{\text{}}\text{-acético}$.

EJEMPLO 21

10. Tabletas que contienen 100 mg de ácido $\alpha\text{-}\overline{\text{p}}\text{-}(1\text{-acetil-4-piperidil})\text{-fenil}\overline{\text{}}\text{-propiónico}$ se pueden preparar en la siguiente composición:

	<u>Composición</u>	<u>Por tableta</u>
15.	ácido $\alpha\text{-}\overline{\text{p}}\text{-}(1\text{-acetil-4-piperidil})\text{-fenil}\overline{\text{}}\text{-propiónico}$	100 mg
	lactosa	50 mg
	almidón de trigo	73 mg
	ácido silícico coloidal	13 mg
	talco	12 mg
20.	estearato de magnesio	2 mg

		250 mg

380333



Preparación

La sustancia activa se mezcla con la lactosa, una parte de almidón de trigo y con ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa por un tamiz. Otra parte del almidón de trigo se hace engrudo con 5 veces su cantidad de agua, en el baño maría, y la mezcla de polvo se amasa con este engrudo, hasta que se produce una masa débilmente plástica. La masa se pasa por un tamiz de aproximadamente 3 mm de abertura de malla, se seca, y el granulado seco se pasa otra vez por un tamiz. A esto se mezcla el restante almidón de trigo, talco y estearato de magnesio. La mezcla obtenida se comprime a tabletas de 250 mg.

NOTA

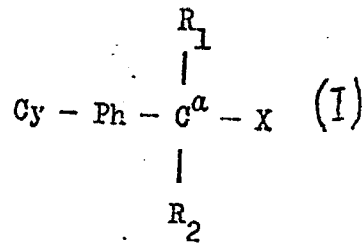
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 8650/69 de 5 de junio de 1969, 18441/69 de 11 de diciembre de 1969 y 6221/70 de 24 de abril de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO α -FENILCARBOXILICO, caracterizándose por lo siguiente:

25.



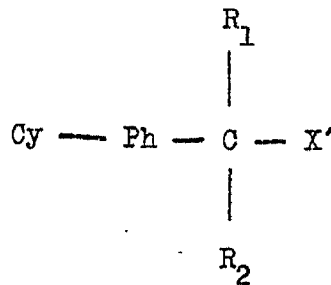
380333

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido α -fenilcarboxílico de fórmula general I,

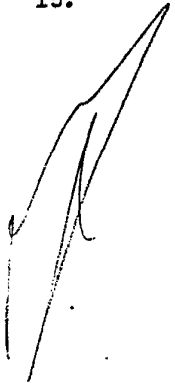


5. en la que Cy significa un resto azacicloalquilo o azacicloalqueno de 5 o 6 miembros, cuya valencia libre parte de un átomo de C, Ph un resto de parafenileno, R_1 y R_2 significan respectivamente un átomo de hidrógeno o un resto univalente o en conjunto divalente, de hidrocarburo de carácter alifático y X significa un grupo carboxílico libre o esterificado e
10. un grupo carboxílico sustituido, en él que dos heteroátomos, de los cuales por lo menos uno es un átomo de nitrógeno, están unidos con el átomo de C del grupo carboxílico sustituido, caracterizado porque:

a) en un compuesto de fórmula



15.



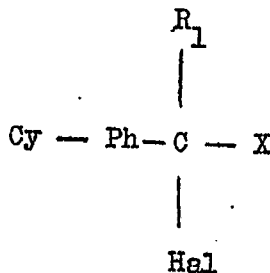
380333



donde X' significa un resto transformable en el resto X, y X, Cy, Ph, R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado, X' se transforma en X, o

b) en un compuesto de fórmula

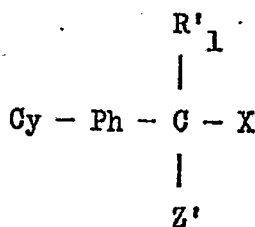
5.



donde Cy, Ph, R₁ y X tienen el significado arriba indicado y Hal significa un átomo de halógeno, se hace reaccionar con un compuesto organometálico apropiado, o

c) en un compuesto de fórmula

10.



donde Cy, Ph y X tienen el significado arriba indicado, R'₁ tiene el significado arriba indicado para R₁ o un segundo enlace que se extiende hacia Z', y Z' significa un resto intercambiable por hidrógeno, Z' se intercambia por hidrógeno, o

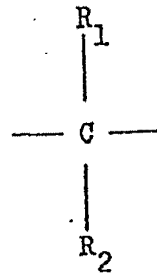
d) en los compuestos correspondientes a la

15.

380333



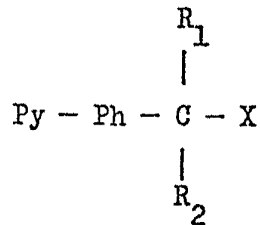
fórmula I, que en los átomos de C adyacentes de la agrupación



5. o del resto Cy llevan, bajo formación de un enlace doble, restos Z'' y Z_1 dissociables, estos restos se disocian como $Z'' - Z_1$, o

10. e) p-Cy-acetofenonas, adecuadamente sustituidas, bajo cambio de los grados de oxidación de los átomos de carbono del grupo acetilo, se transponen a los correspondientes compuestos de ácido p-Cy-fenilacético de fórmula I, o

f) un compuesto de fórmula



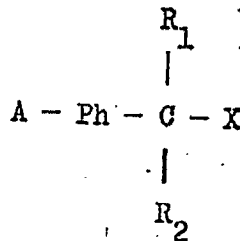
380333



donde Ph, R₁ y R₂ y X tienen el significado arriba indicado, y Py significa resto 2- o 3-pirrolilo o un resto de piridilo, se reduce, a

5. g) en los compuestos correspondientes a la fórmula I, que llevan en el átomo de nitrógeno del resto Cy un resto Ya dissociable, se disocia Ya, o

h) en un compuesto de fórmula .



10. donde A significa una agrupación transformable en un resto 2-oxo-pirrolidinilo o un resto 2-oxo-piperidilo, Cyo y Ph, X, R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado, A se transforma en Cyo, y si se desea, en los compuestos obtenidos dentro del marco de la materia final, se introducen, se sustituyen o se disocian los sustituyentes, y/o en caso dado, las mezclas de isómeros obtenidas, (mezclas de racematos), se separan en isómeros puros (racematos), 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.

15.

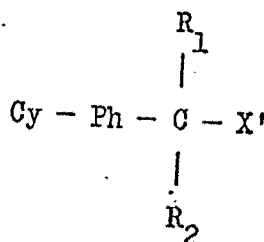
20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque

380333¹⁰



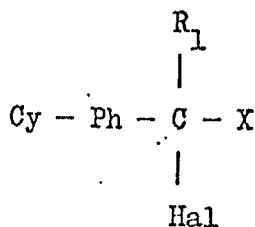
a) en un compuesto de fórmula



donde X' significa un resto transformable en el resto X y X, Cy, Ph y R₂ tienen el significado indicado en la reivindicación I, X' se transforma en X, o

5.

b) un compuesto de fórmula

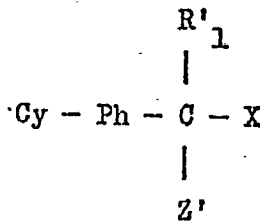


donde Cy, Ph, R₁ y X tienen el significado mencionado en la reivindicación I, y Hal significa un átomo de halógeno, se hace reaccionar con un compuesto orgánico metálico apropiado, o

10.

c) en un compuesto de fórmula

380333

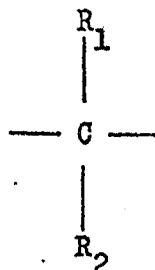


donde Cy, Ph y X tienen el significado mencionado en la reivindicación 1, R'₁ tiene el significado arriba indicado para

R₁ o significa un segundo enlace que se extiende hacia Z', y Z' significa un resto intercambiable por hidrógeno, Z' se intercambia por hidrógeno, ó

5.

d) en los compuestos correspondientes a la fórmula I, que en los átomos de carbono adyacentes a la agrupación

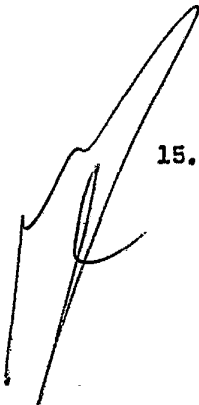


10.

llevan restos Z'' y Z' dissociables bajo formación de un enlace doble, estos restos se disocian como Z'' - Z₁ o

e) p-Cy-acetofenonas sustituidas apropiadamente, se transponen, bajo cambio de los grados de oxidación de los átomos de carbono del grupo acetilo a los compuestos

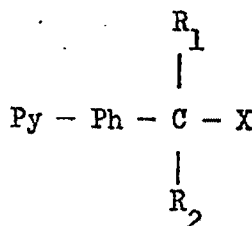
15.



380333



correspondientes de ácido p-Cy-fenilacético de fórmula I, o
f) un compuesto de fórmula

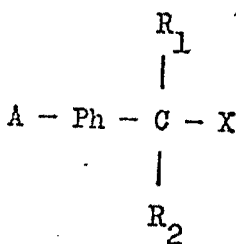


donde Ph, R₁, R₂ y X tienen el significado indicado en la

5. reivindicación 1, y Py significa un resto 2- o 3-pirrolilo o un resto de piridilo, se reduce, o

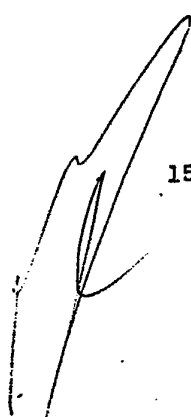
g) en los compuestos correspondientes a la fórmula I, que en el átomo de nitrógeno del resto Cy llevan un resto Ya dissociable, se disocia Ya, o

10. h) en un compuesto de fórmula



donde A significa una agrupación transformable en un resto 2-oxo-pirrolidinilo o en un resto 2-oxo-piperidilo Cyo, yPPh X, R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, A se transforma en Cyo, y, si se desea, en los com-

15.



380333



puestos obtenidos, dentro del marco de los productos finales, se introducen, sustituyen o disocian los sustituyentes, y/o las mezclas de isómeros en caso dado obtenidas (mezclas de racematos), se disocian a los isómeros puros (racematos), 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.

5.

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque X' es un resto transformable en los grupos mencionados mediante hidrólisis, alcoholólisis o aminólisis.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque X' es un grupo ciano o un resto de haluro de ácido o de anhídrido de ácido.

15.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque se hidroliza con álcalis diluidos o ácidos minerales.

20.

6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque X' es un grupo de fórmula $-Mg-Hal$, donde Hal significa un átomo de halógeno, y se hace reaccionar con un derivado apropiado del ácido carbónico libre de metal.

25.

7.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque X' es un resto transformable por oxidación en el resto X.

380333



8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque X' es un grupo formilo.

5. 9.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque X significa un grupo carboxicarbonilo, en cada caso dado esterificado, que mediante descarbonilación se puede transformar en un grupo carboxilo en caso dado, esterificado, o significa un grupo hidroxilo que mediante carbonilación puede transformarse en un grupo carboxilo.

10. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X' es un átomo de halógeno y por carbonilación se transforma en un grupo carboxilo.

15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque los compuestos α -halogenados, son compuestos α -clorados o compuestos α -bromados, y/o el compuesto organometálico es un compuesto de litio.

12.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Z' es un grupo oxo o un grupo hidroxilo libre o esterificado, y se intercambia por hidrógeno mediante reducción.

20. 13.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Z' es un grupo mercapto esterificado o un grupo amino disustituido, y se intercambia por hidrógeno mediante reducción.

14.- Procedimiento según la reivindicación

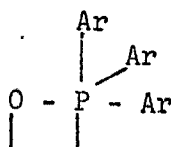


380333



2, caracterizado porque Z' es un resto térmica o solvolíticamente dissociable.

15.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Z'' es un grupo hidroxilo libre o esterificado, y Z' es un átomo de hidrógeno, o Z'' y Z' significan átomos de halógeno o un grupo de fórmula

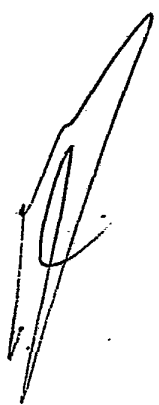


donde Ar significa un resto arilo.

10. 16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Z'' es un grupo hidroxilo esterificado, un grupo amónico cuaternizado, un grupo alquilsulfonilo, un grupo sulfonio ternario o un grupo dialquilaminóxido o un grupo mercaptotiocarbonilo.

15. 17.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 15, caracterizado porque los restos Z'' y Z₁ se disocian de restos Cy correspondientemente sustituidos.

18.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque una (p-Cy-fenil)-diazocetona, corres-





380333

pondientemente sustituida, se transpone mediante calentamiento con plata coloidal.

5. 19.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque una (p-Cy-fenil)-halogenometil-cetona, se transpone mediante calentamiento con álcalis.

10. 20.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque una p-Cy-acetofenona, correspondientemente sustituida, se transpone mediante reacción con amoníaco o una amina primaria o secundaria y azufre o polisulfuros.

21.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Ya es un resto dissociable, por hidrogenólisis o hidrólisis.

15. 22.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque A significa un resto, derivado de un ácido γ -aminobutírico o de un ácido δ -amino-n-valérico o de un derivado funcional reaccionable, cuya valencia libre parte de un átomo de carbono de la cadena de tri- o bien de tetrametileno.

20. 23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-22, caracterizado porque los ésteres o amidas obtenidas se hidrolizan a ácidos carboxílicos.

24.- Procedimiento según una de las reivin-

380333



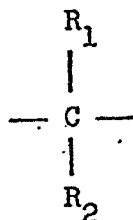
dicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-22, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, en los cuales por lo menos uno de los restos R_1 y R_2 significa hidrógeno, uno o ambos de estos átomos de hidrógeno se intercambian por un resto hidrocarburo de carácter alifático.

5.

25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-22, caracterizado porque los compuestos obtenidos, no sustituidos en el átomo de nitrógeno del resto Cy, se acilan allí.

10. 26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-22, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que en el átomo de nitrógeno del resto Cy llevan un sustituyente dissociable, este sustituyente se disocia.

15. 27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-22, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, en los cuales la agrupación



y/o el anillo del resto Cy contiene un enlace doble, estos enlaces dobles se hidrogenan.

20.

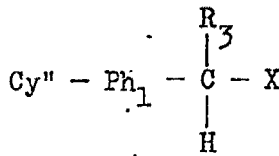
28.- Procedimiento según una de las reivin-



380333

- dicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-27, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene de una etapa cualquiera del procedimiento como producto intermedio, y se ejecutan los pasos que faltan del procedimiento, o porque bajo las condiciones de reacción se forma un producto de partida, o un componente de reacción se emplea, en caso dado, en forma de sus isómeros (racematos) puros o antípodos ópticos, y/o en forma de sus sales.
- 5.

- 29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-28, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general
- 10.



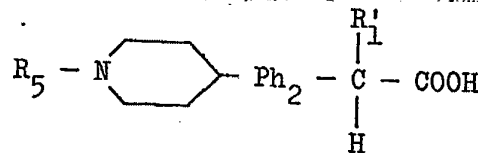
- donde X tiene el significado indicado en la reivindicación 1, Cy'' significa un resto de pirrolidinilo o de piperidilo, que en el átomo de nitrógeno está insustituido o sustituido por un resto alquilo inferior, benzoilo o alcanilo inferior, R₃ significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo inferior, alqueno o cicloalquilo, o un resto de cicloalquilo-alquilo, y Ph₁ significa un resto de parafenileno que está insustituido o sustituido, por uno o varios restos alquilo o alcoxi inferiores, átomos de halógeno o restos de trifluormetilo.
- 15.
- 20.

- 30.- Procedimiento según una de las reivin-

380333



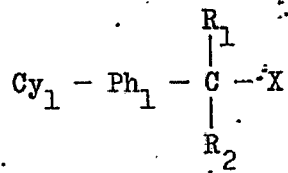
dicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-28, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula



5. donde R_1' significa un átomo de hidrógeno o ante todo un resto de alquilo o de alqueno inferior, R_5 significa hidrógeno o un resto alcanoilo inferior, y Ph_2 significa un resto de para-fenileno, que puede estar sustituido por grupos metilo, grupos metoxi, átomos de cloro o grupos trifluormetilo.

10.

31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-28, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula



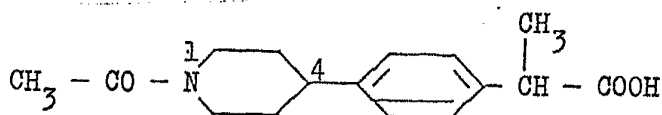
15. donde X, R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, Cy_1 significa un resto 2-oxo-pirrolidinilo o un resto 2-oxo-piperidilo, y Ph_1 significa un resto de para-fenileno que está insustituido o sustituido por uno o varios restos de alquilo o alcoxi inferiores, átomos de halógeno o res-

380333



tos de trifluormetilo.

5. 32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-28, caracterizado porque se prepara el ácido α -[p-(1-acetil-4-piperidil)-fenil]-propiónico de fórmula



10. 33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-32, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.
15. 34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-9, 11, 12, 14, 15 y 18-32, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
20. 35.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque se realizan las medidas de procedimiento mencionadas en las reivindicaciones 23-28 y/o se preparan los compuestos indicados en las reivindicaciones 29-34.
- 36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 10, 16 y 17, caracterizado porque se realizan las medidas de procedimiento mencionadas en las reivindicaciones 23-28 y/o se preparan los compuestos indicados en las

10 OCT 1970



380333

reivindicaciones 29-34.

37.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido α -fenilcarboxílico,, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 82 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

10 OCT. 1970

CIBA SOCIETE ANONYME

A. GÓMEZ ACEBO Y MODE,
N.º de Firmado: F. Hernández-Rubio