

20-3-77

101 F

P.- 45.600

1359/E

DIRECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>e</u>	<u>H</u>

383398



-4 SEP

MEMORIA DESCRIPTIVA

383398

PARA SOLICITAR PATENTE DE INVENCION POR 20 AÑOS

A NOMBRE DE ROUSSEL-UCLAF,

ENTIDAD francesa

CON DOMICILIO EN 35 Boulevard des Invalides, Paris,  
Francia.

POR: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS ESPIRO-CI  
CLOHEXANO-1,1'-BENZOCICLANO-ACETICOS"  
(Clase Internacional C07c)

22-8-70

- 1 -





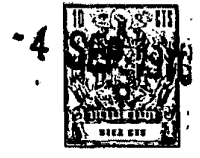
configuración de la molécula, tal como un halógeno, una amina o un hidroxilo.

Por el contrario, no se conocía ningún derivado del ácido fenilacético sustituido a la vez en posición meta y en posición para con un sustituyente alcoholeno voluminoso, y ningún dato de la bibliografía anterior permitía presagiar su incidencia sobre las propiedades farmacológicas. Hubiera podido esperarse una atenuación más o menos grande de las propiedades antiinflamatorias de la molécula de base o de sus propiedades analgésicas.

Se ha comprobado, de una manera inesperada, que aunque las propiedades antiinflamatorias de los nuevos compuestos no sean sensiblemente diferentes de las de los productos de la bibliografía, las propiedades analgésicas se encuentran considerablemente exaltadas.

Las propiedades antiinflamatorias se sitúan a un nivel al menos igual al de los agentes antiinflamatorios más activos conocidos, tales como Ibuprofen o ácido (4'-ciclohexil-cloro-fenil)-alfa-metil-acético. Las propiedades analgésicas son muy superiores a las de los productos de la misma familia.

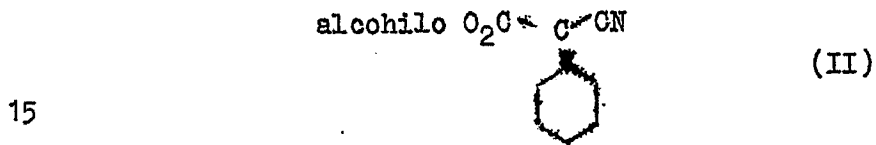
Así es como los compuestos, obtenidos por el procedimiento objeto de la presente solicitud, en-



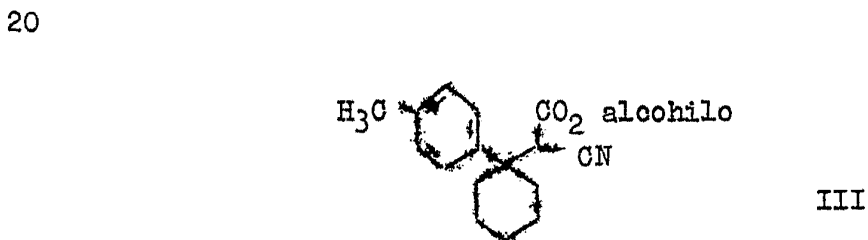
cuentran empleo en terapéutica en calidad de agentes antiinflamatorios y de analgésicos.

Pueden servir para el tratamiento de las afecciones reumáticas, artritis, artrosis, lumbagos, algias traumáticas, neuralgias, dolores dentales o post-operatorios.

Este procedimiento, objeto del invento, está caracterizado esencialmente porque se hace reaccionar un halogenuro de para-tolil-magnesio sobre un ciclohexiliden-cianacetato de alcohol inferior, de fórmula general II:



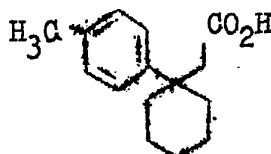
para obtener un alfa-ciano-1-(para-tolil)-ciclohexano-acetato de alcohol inferior de fórmula general III





que se hidroliza para formar ácido 1-(para-tolil)-ciclohexano-acético de fórmula IV:

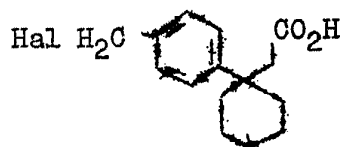
5



IV

por acción de una base alcalina en un medio de un poli-  
 10 liol o éter de polioliol alifático, y después se hace reac-  
 cionar con un agente de halogenación para obtener un  
 ácido 1-(para-halógeno-metil-fenil)-ciclohexano-acético  
 de fórmula general V

15



V

20 en la cual Hal representa, aquí y en lo que sigue, un  
 átomo de cloro o un átomo de bromo, que se transforma  
 en ácido 1-(para-ciano-metil-fenil)-ciclohexano-acético,  
 Via:

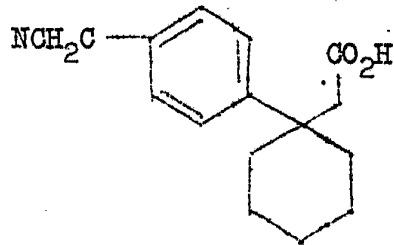
25

22-8-70

383398



5

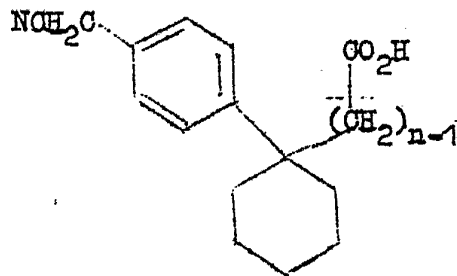


VIa

por acción de un cianuro de metal alcalino, y después se alarga, si se desea, la cadena de ácido acético con ayuda de un agente de homologación, se trata el compuesto obtenido de fórmula general VIb

10

15



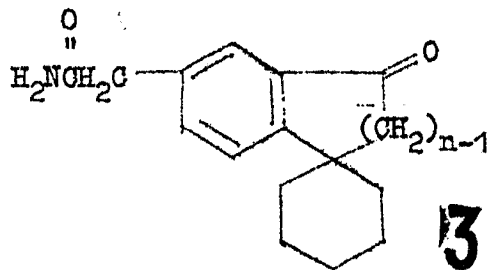
VIb

siendo n igual, aquí y en lo que sigue, a 2, 3 ó 4, con un agente ácido de cierre de ciclo para obtener una acetamida de fórmula general VII

20

25

18.9.70.



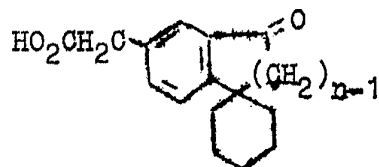
VII

383390



que se transforma en derivado acético de fórmula general VIII

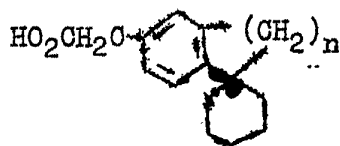
5



VIII

por acción de una base o de un ácido fuerte, y después  
 10 se reduce este último por acción de un agente de hidrogenación en presencia de un catalizador para obtener el ácido espiro-(ciclohexano-1,1'-benzociclano) acético buscado, de fórmula general Ia:

15



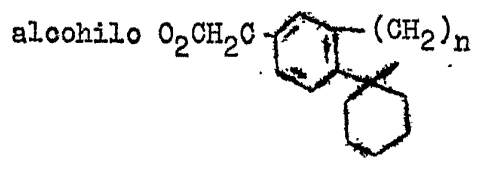
Ia

20 que, eventualmente, después de esterificación con un agente apropiado para formar un compuesto de fórmula general IX

25

22-8-70

- 7 - 383398

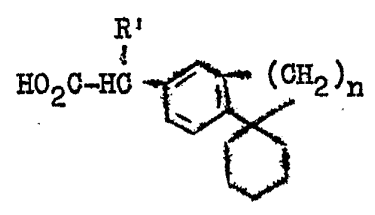


5

se puede alfa-alcoholar por acción de un agente básico alcalino del tipo hidruro, amiduro o dialcoholamiduro, seguido por la acción de un agente alcoholante del tipo  $R'X$ ,  $R'SO_3R'$ ,  $ArSO_3R'$  ó  $SO_2(OR')_2$ , en que  $R'$  representa, aquí y en lo que sigue, un radical alcoholo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,  $X$  representa un átomo de cloro, bromo o yodo, representando  $R''$  un radical alcoholo y  $Ar$  un núcleo aromático, para obtener un éster de alcoholo del ácido de fórmula general Ib:

10

15



20

que se saponifica según los métodos usuales.

En un modo operatorio actualmente preferido, para hidrolizar el alfa-ciano-1-(para-tolil)-ci-

25  
22-8-70

383398



5 clohexano-acetato de alcoholo inferior de fórmula general III para formar el ácido 1-(para-tolil)-ciclohexano-acético de fórmula IV, se utiliza en calidad de base alcalina, potasa, y en calidad de poliol, etilén-glicol.

En calidad de agente de halogenación, puede utilizarse especialmente N-bromo- o N-cloro-succinida o también cloro o bromo.

10 El cianuro de metal alcalino, necesario para la transformación del halometilo de fórmula general V en cianometilo de fórmula VIa, es preferentemente cianuro de potasio o de sodio.

15 Para el eventual alargamiento de la cadena de ácido acético, se utiliza actualmente el método de Arndt-Eistert que consiste principalmente en tratar el ácido acético VIa, con cloruro de tionilo, y después en hacer actuar, sobre el cloruro de ácido obtenido, el diazometano para formar una diazocetona, que se descompone con óxido de plata y se obtiene así  
20 el homólogo superior del derivado acético VIa. Con el fin de obtener un derivado que lleve un átomo de carbono de más en la cadena de ácido propiónico, se puede proceder una segunda vez a la reacción de homologación descrita anteriormente con el homólogo superior del derivado de ácido acético VIa.  
25



En calidad de agente ácido de ciclización, puede utilizarse ácido polifosfórico o ácido sulfúrico.

5 El agente de hidrogenación que se emplea preferentemente es hidrógeno y el catalizador es carbón paladiado; especialmente, esta reacción de hidrogenación se efectúa en presencia de ácido perclórico.

10 Un modo operatorio actualmente preferido para la obtención de un derivado alfa-alcoholado consiste en tratar el éster metílico del ácido Ia con un dialcoholamido de litio tal como por ejemplo dietilamido de litio, efectuándose la reacción en una mezcla de disolventes con fuerte constante dieléctrica constituida por hexametilfosforotriamida y tetrahydrofurano, y después con yoduro de alcoholo IR'. Se  
15 puede igualmente utilizar, como agente básico, hidruro de sodio o amido de sodio y medios orgánicos tales como dimetilformamida o una mezcla de éter-benceno.

20 La saponificación del éster de Ib se lleva a cabo por los métodos conocidos, por ejemplo por acción de sosa o de potasa en medio hidroalcohólico.

25 Hay que hacer observar que el paso de los ácidos de fórmula general I a las sales y a los ésteres correspondientes tiene lugar por los métodos usuales, se trate bien de obtener una sal con una base mineral

18.9.70.

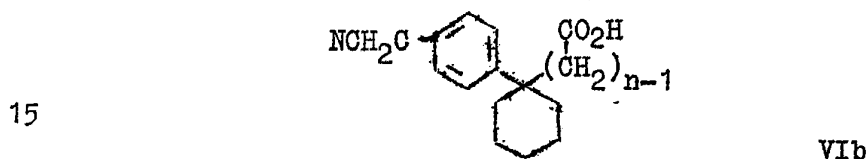
38339A



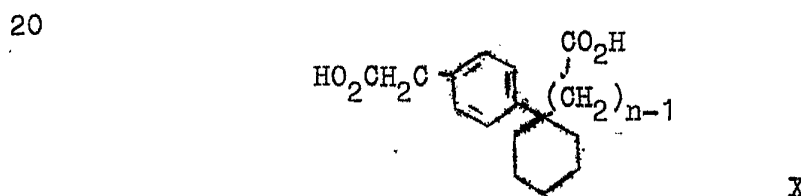
tal como sosa o potasa o con una base orgánica tal como trietilamina, bien de obtener un éster de alcohol inferior, por ejemplo. Así, para preparar el éster no-tílico de uno de estos ácidos, es cómodo utilizar, en  
 5 calidad de reactivo de esterificación, diazometano o metanol en presencia de un agente ácido o de un agente deshidratante. Además, se pueden modificar ciertas etapas del procedimiento arriba descrito.

Así es como se podrá:

10 hidrolizar el compuesto intermedio de fórmula general VIb



para obtener un compuesto de fórmula general X:

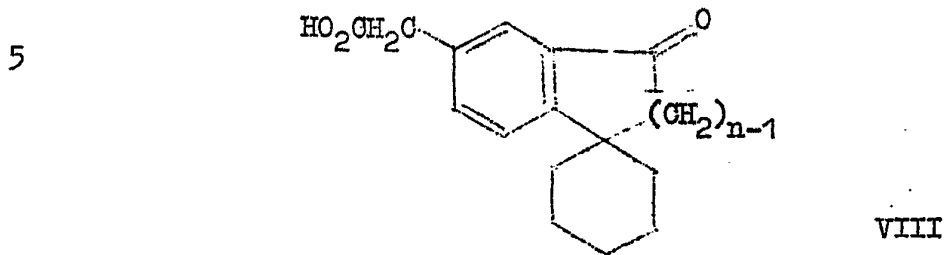


25

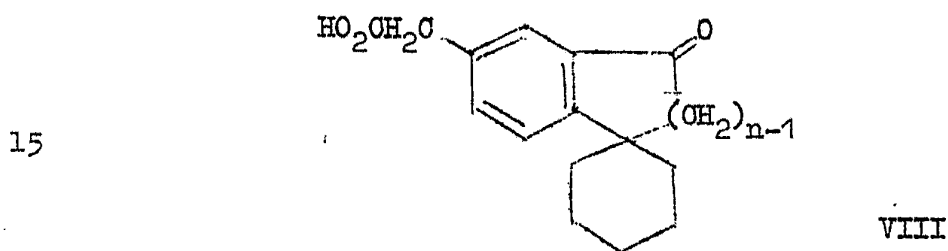
22-3-70



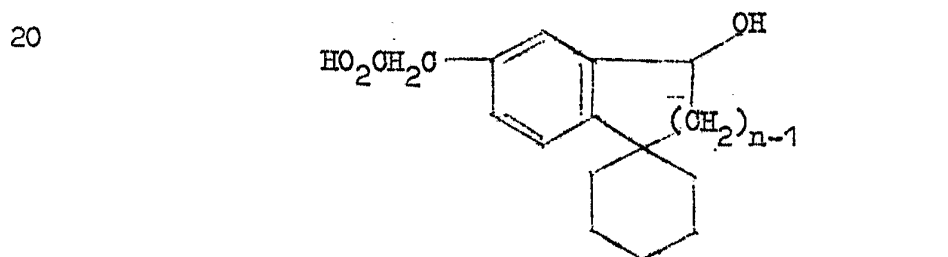
que se trata con un agente ácido de ciclización para obtener el derivado intermedio ciclizado de fórmula general VIII



10 o también se podrá reducir con un hidruro mixto el compuesto de fórmula general VIII



para obtener un compuesto hidroxilado de fórmula general XI



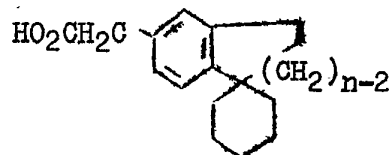
25  
18.9.70.

383398



que se deshidrata por acción de un agente deshidratante para obtener un compuesto de fórmula general XII

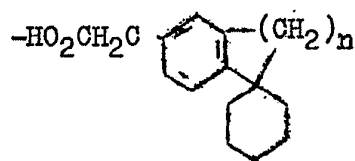
5



XII

10 y después se reduce este último por medio de un agente de hidrogenación en presencia de un catalizador para obtener un compuesto buscado de fórmula general Ia

15



Ia

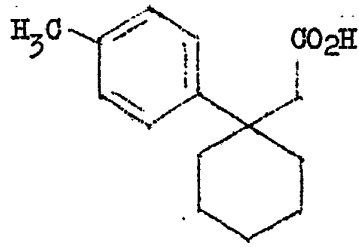
20 Es posible igualmente someter a homologación, si se desea, por el método de Arndt-Eistert la cadena de ácido acético, del ácido 1-(para-tolil)-ciclohexano-acético intermedio de fórmula IV:

25

383398

22-8-70

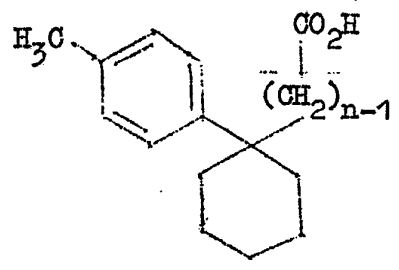
- 13 -



IV

5

y después se trata el compuesto obtenido de fórmula general IVa

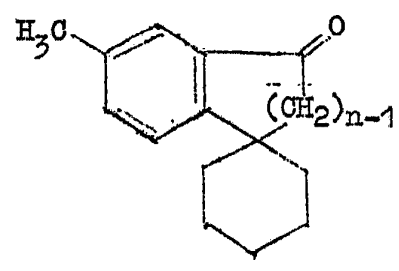


IVa

10

15

con un agente ácido de ciclización para obtener el compuesto de fórmula general XIII:



XIII

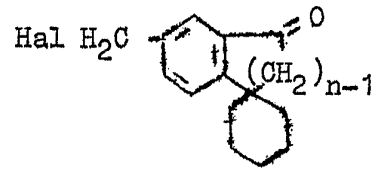
20

25

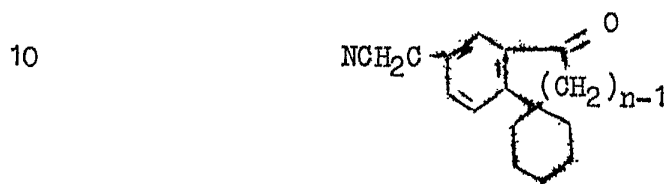
sobre el cual se hace actuar un agente de halogenación para obtener el compuesto de fórmula general XIV

18.9.70.

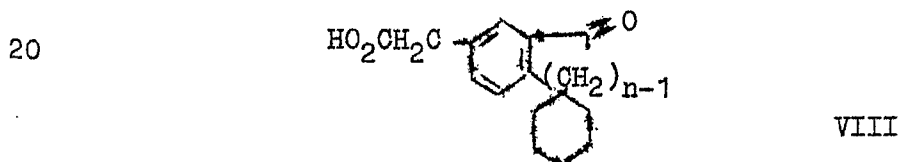
38339a



que se transforma en derivado cianometílico de fórmula general XV



15 por acción de un cianuro de metal alcalino, y después se hidroliza este derivado para formar el derivado intermedio de ácido acético de fórmula general VIII



25

22-8-70

38339a



El ciclohexilidencianacetato de etilo utilizado al comienzo del procedimiento puede ser preparado con facilidad por un método análogo al descrito por Rand y colaboradores J. Org. 27 3507 (1962).

5 Los siguientes ejemplos ilustran el invento:

Ejemplo I: Acido espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético

10 Etapa A: alfa-ciano-1-(para-tolil)-ciclohexano-acetato de etilo.

A 200 cm<sup>3</sup> de solución etérea 0,72 N de bromuro de para-tolil-magnesio, se añaden progresivamente 29 g de ciclohexilidencianacetato de etilo en solución en 50 cm<sup>3</sup> de benceno, y después 50 cm<sup>3</sup> de benceno, se elimina el éter por destilación, se calienta a reflujo y se agita a reflujo durante 15 horas. Se enfría, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se acidifica con una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se separa la fase orgánica por decantación, se  
20 extrae la fase acuosa con éter, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan, se concentran hasta sequedad, se rectifica el residuo, y se obtienen 20 g de alfa-ciano-1-(para-tolil)-ciclohexano-acetato de etilo.

25 Una fracción de este producto es rectifi-

22-8-70

- 16 -

383390





Análisis:  $C_{15}H_{20}O_2 = 232,31$

Calculado: C % 77,55    H % 8,68

Encontrado:        77,4                8,8

5        Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa C: Acido 1-(para-bromo-metil-fenil)-ciclohexano-acético.

10        So mezclan 24 g de ácido 1-(para-tolil)-ciclohexano-acético, 240 cm<sup>3</sup> de tetracloruro de carbono, 20,4 g de N-bromo-succinimida y 0,3 g de 2,2'-azo-bis(2-metil-propionitrilo), se calienta la mezcla de reacción a reflujo, se la mantiene allí durante 45 minutos, se enfría, se olinina por filtración el producto insoluble residual, se concentra el filtrado hasta sequedad, se cristaliza el residuo en éter isopropílico y se obtienen 27 g de ácido 1-(para-bromo-metil-fenil)-ciclohexano-acético, p. de f. = 125-130°C.

15        Una muestra de este producto es purificada por cristalización en éter isopropílico, p. de f. = 20        130°C.

Análisis:  $C_{15}H_{19}BrO_2 = 311,2$

Calculado: C % 57,89    H % 6,15    Br % 25,68

Encontrado:        57,9                6,0                25,5

25        Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

**38339a**

Etapa D: Acido 1-(para-ciano-metil-fe-  
nil)-ciclohexano-acético.

Se disuelven 12,80 g de cianuro de sodio  
en una mezcla de 70 cm<sup>3</sup> de dioxano y 20 cm<sup>3</sup> de agua,  
5 se lleva la mezcla de reacción a 105°C, se introducen  
en el espacio de 35 minutos 27 g de ácido 1-(para-bro-  
monetil-fenil)-ciclohexano-acético en solución en 80  
cm<sup>3</sup> de dioxano, se prosigue el calentamiento durante  
5 minutos más, se enfría, se añado agua, se elimina  
10 la fracción neutra por extracción con cloruro de meti-  
lono, se lavan con agua los extractos clorometilónicos,  
se reúnen las aguas de lavado con la fase acuosa prin-  
cipal, se acidifica el conjunto de las fases acuosas  
por adición de una solución acuosa concentrada de áci-  
15 do clorhídrico, se extraen las fases acuosas con clo-  
ruro de metileno, se lavan con agua, se secan, se con-  
centran hasta sequedad por destilación bajo presión  
reducida, se cristaliza el residuo en éter isopropíli-  
co y se obtienen 13,5 g de ácido 1-(para-ciano-metil-  
20 -fenil)-ciclohexano-acético, p. de f. = 132°C.

Una muestra de este producto es purifi-  
cada por cristalización en éter etílico, p. de f. =  
134°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> = 257,32

25

22-8-70

**383398**

- 19 -



Calculado:	C %	74,68	H %	7,44	N %	5,44
Encontrado:		74,6		7,3		5,4

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5                    Etapa E: 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acetanida.

Se pone en suspensión 1 g de ácido (para-  
-ciano-metil-fenil)-ciclohexano-acético en 10 g de ácido  
10 do polifosfórico y se agita durante 1 hora y 30 minutos,  
a 140°C, bajo nitrógeno; se enfría, se añaden 200 cm<sup>3</sup>  
de agua y un exceso de bicarbonato de sodio, se extrae  
con cloruro de metileno, se lavan con agua las fases  
orgánicas, se seca sobre sulfato de magnesio, se fil-  
tra y se destila hasta sequedad bajo vacío; se crista-  
15 liza el residuo en 5 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y se ob-  
tienen 750 mg de 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1,1'-inda-  
no)-5'-acetanida, que funde a 175°C (rendimiento: 75%).

Para el análisis, se recrystaliza es con-  
puesto en acetato de etilo en caliente y en frío.

20 Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> = 257,34

Calculado:	C %	74,68	H %	7,44	N %	5,44
Encontrado:		74,6		7,4		5,5

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25

22-8-70

- 20 -

383300



Etapa F: Acido 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético.

Se ponen en suspensión 750 mg de 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acetanida y 1,5 g de potasa en 7,5 cm<sup>3</sup> de etilén-glicol y 0,15 cm<sup>3</sup> de agua y se agita durante 15 minutos a 180°C; se enfría, se recoge con 100 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden 3 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno; se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtra y se destila hasta sequedad bajo vacío; por sublimación del residuo, se obtienen 550 mg de ácido 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético que funde a 60°C y luego a 124°C. (Rendimiento: 73%).

Para el análisis, se recristaliza el compuesto en éter isopropílico, p. de f. = 124°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> = 258,3

Calculado: C % 74,39    H % 7,02

Encontrado:        74,1                6,8

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa G: Acido espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético.

Se disuelven 0,500 g de ácido 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético en una mezcla de 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético y de 0,1 cm<sup>3</sup> de solución acuosa



sa de ácido perclórico (densidad: 1,67), se añaden  
0,500 g de paladio sobre negro (del tipo E 10/0 Degussa),  
se agita bajo atmósfera de hidrógeno hasta el final de  
la absorción. Se absorben de este modo 117 cm<sup>3</sup> de hi-  
5 drógeno en el espacio de 30 minutos, se separa el ca-  
talizador por filtración, se concentra por destilación  
bajo presión reducida, se disuelve el residuo en clo-  
ruro de metileno, se lava la solución clorometilénica  
con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se  
10 elinina la fracción neutra por extracción con cloruro  
de metileno, se acidifica la fase acuosa alcalina con  
una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico,  
se extrae la fase acuosa ácida con cloruro de metileno,  
se lavan con agua las fases clorometilénicas, se secan,  
15 se concentran hasta sequedad por destilación bajo pre-  
sión reducida, se cristaliza el residuo en n-pentano  
y se obtienen 0,400 g de ácido espiro-(ciclohexano-1,1'-  
-indano)-5'-acético, p. de f. : 75°C.

Una muestra de este producto es purifica-  
20 da por cristalización en n-pentano, p. de f. = 75°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> = 244,32  
Calculado: C % 78,65 H % 8,25  
Encontrado: 78,5 8,3

Espectro U. V. (en etanol):

25 Inflexión hacia 214 mμ E<sub>1</sub><sup>1</sup> % / cm = 383

22-8-70

- 22 -

383308



	Inflexión hacia 224 $\mu$	E 1 % = 239
	Máximo a 263 $\mu$	E 1 % = 37
	Máximo a 268-269 $\mu$	E 1 % = 53,8
	Máximo a 270-271 $\mu$	E 1 % = 54,3
5	Máximo a 277 $\mu$	E 1 % = 69

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo II: Primera variante del procedimiento del Ejemplo I.

10 El ácido 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1, 1'-indano)-5'-acético obtenido en la etapa F del Ejemplo I pueda ser preparado igualmente de la siguiente manera:

15 Etapa A: Acido 1-(para-carboxi-metil-fenil)-ciclohexano-acético.

Se ponen en suspensión 2,5 g de ácido 1-(para-ciano-metil-fenil)-ciclohexano-acético, obtenido en la etapa D del Ejemplo I, en una solución de 5 g de potasa en 25  $\text{cm}^3$  de etilén-glicol y 0,5  $\text{cm}^3$  de agua, se lleva la mezcla de reacción a 200°C, se agita durante 1 hora a esta temperatura, se enfría, se añade agua, se acidifica por adición de una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se secan las fases clorometilénicas, se concentran hasta sequedad por destilación

22-8-70

- 23 -

383398



bajo presión reducida, se cristaliza el residuo en éter isopropílico y se obtienen 2,4 g de ácido 1-(para-carboxi-metil-fenil)-ciclohexano-acético, p. de f. = 148°C.

Una muestra de este producto es purificada por cristalización en metanol acuoso (1-1) y después por cristalización en éter isopropílico, p. de f. = 148°C.

Análisis:  $C_{16}H_{20}O_4 = 276,32$

Calculado: C % 69,54 H % 7,30

10 Encontrado: 69,5 7,5

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B: Acido 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético.

15 Se ponen en suspensión, bajo atmósfera de nitrógeno, 12,5 g de ácido 1-(para-carboxi-metil-fenil)-ciclohexano-acético en 125 g de ácido polifosfórico, se lleva la mezcla de reacción a 140°C, se agita durante 1 hora a esta temperatura, se enfría, se añade agua  
20 y bicarbonato de sodio hasta alcalinidad, se elimina la fracción neutra por extracción con cloruro de metileno, se acidifica la fase acuosa por adición de una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se lavan las fases  
25 clorometilénicas reunidas con agua, se socan, se concen-



tran hasta sequedad por destilación bajo presión reducida, se cristaliza el residuo en éter isopropílico y se obtienen 7,8 g de ácido 3'-oxo-espiro(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético, idéntico al descrito en la etapa F del Ejemplo I.

Ejemplo III: Segunda variante del procedimiento del Ejemplo I.

El ácido espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético se puede obtener de la manera siguiente:

Etapa A: Ácido 3'-hidroxi-espiro(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético.

Se disuelven 7,7 g de ácido 3'-oxo-espiro(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético, obtenido en la etapa F del Ejemplo I, en 70 cm<sup>3</sup> de etanol y 7 cm<sup>3</sup> de agua, y se añaden, bajo agitación, 7,7 g de boro-hidruro de potasio, manteniendo la temperatura interior a 30-32°C; se agita durante 2 horas y 30 minutos a 22°C, se añaden 500 cm<sup>3</sup> de agua y después 25 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno; se lavan con agua las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se destila hasta sequedad bajo vacío; se cristaliza el residuo en 50 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico, se filtra con succión, se lava el precipitado con éter isopropílico y se seca; se obtienen 7,2 g



de ácido 3'-hidroxi-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-  
-5'-acético, que funde a 120°C, (Rendimiento: 93%).

Para el análisis, se recristaliza el pro-  
ducto en éter en caliente y en frío; el punto de fusión  
5 permanece inalterado.

Análisis:  $C_{16}H_{20}O_3 = 260,32$   
Calculado: C % 73,82      H % 7,74  
Encontrado:      73,9              7,7

Espectro I.R.:

10 Presencia de OH de alcohol a  $3.581\text{ cm}^{-1}$ .  
Presencia de ácido.

Por lo que se sabe, este compuesto no es-  
tá descrito en la bibliografía.

15 Etapa B: Acido espiro(ciclohexano-1,1'-  
-indano)-5'-acético.

Se disuelven 3 g de ácido 3'-hidroxi-es-  
piro(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético en  $90\text{ cm}^3$  de  
benceno, se destilan  $10\text{ cm}^3$  del disolvente, se añaden  
600 mg de ácido para-toluensulfónico y se destilan 50  
20  $\text{cm}^3$  de disolvente; se enfría a 20°C, se añaden  $50\text{ cm}^3$   
de agua, se extrae con éter, se lavan las fases etéreas  
con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra  
y se destila hasta sequedad bajo vacío; se cristaliza  
el residuo en  $10\text{ cm}^3$  de n-pentano, se filtra con succión  
25 y se lava con n-pentano; se obtienen 2,52 g de ácido

22-8-70



espiro-(ciclohexano-1,1'-indeno)-5'-acético, que funde a 100°C (rendimiento: 90%).

5 Para el análisis, se recristaliza el producto en éter isopropílico en caliente y en frío; el punto de fusión permanece inalterado.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> = 242,30

Calculado: C % 79,31 H % 7,49

Encontrado: 79,4 7,3

Espectro U.V. (en etanol):

10	Inflexión hacia 217 mμ	E 1 % = 1095
		1 cm
	Máximo a 220-221 mμ	E 1 % = 1160
		1 cm
	Inflexión hacia 227 mμ	E 1 % = 930
		1 cm
	Máximo a 259-260 mμ	E 1 % = 327
		1 cm
	Inflexión hacia 268-269 mμ	E 1 % = 223
		1 cm
15	Máximo a 285 mμ	E 1 % = 38
		1 cm
	Máximo a 296 mμ	E 1 % = 27
		1 cm

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapa G: Acido espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético.

Se disuelven 4,75 g de ácido espiro(ciclohexano-1,1'-indeno)-5'-acético en 100 cm<sup>3</sup> de etanol y se añaden 2,4 g de carbón paladiado al 10%; se hace pasar una corriente de hidrógeno durante 20 minutos, se  
25 filtra y se destila hasta sequedad bajo vacío; se cris-



taliza el residuo en 10 cm<sup>3</sup> de n-pentano a -10°C y se obtienen 4,10 g de ácido espiro(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético, que funde a 75°C (rendimiento: 87%).

5 Este compuesto es idéntico al descrito en la última etapa del Ejemplo I.

Ejemplo IV: Tercera variante del procedimiento del Ejemplo I.

10 El ácido 3'-oxo-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético obtenido en la etapa F del Ejemplo I, puede ser preparado igualmente de la manera siguiente:

Etapa A: 3'-oxo-5'-metil-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano).

15 Se calienta durante 3 horas a 130°C una mezcla de 1,5 g de ácido 1-(para-tolil)-ciclohexano-acético, obtenido en la etapa B del Ejemplo I y 16 g de ácido polifosfórico, se lleva a la temperatura ambiente, se añaden 250 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con agua, se  
20 seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad; se purifica el residuo por sublimación a 60°C, bajo una presión de 0,05 mm de mercurio; se obtienen 1,35 g de 3'-oxo-5'-metil-espiro(ciclohexano-  
25 -1,1'-indano) que funde a 54°C. (Rendimiento: 92%).

Análisis:  $C_{15}H_{18}O = 214,31$

Calculado: C % 84,07 H % 8,47

Encontrado: 84,3 8,5

Espectro I.R.

5 Presencia de C=O a  $1.703\text{ cm}^{-1}$ .

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B: 3'-oxo-5'-bromo-metil-espiro(ciclohexano-1,1'-indano).

10 Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 650 mg de 3'-oxo-5'-metil-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano),  $13\text{ cm}^3$  de tetracloruro de carbono, 600 mg de N-bromo-succinimida y 7 mg de 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo, se filtra, se lava el filtro con  
15  $10\text{ cm}^3$  de tetracloruro de carbono, se lavan los filtros reunidos con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se destila hasta sequedad; se obtienen 900 mg de 3'-oxo-5'-bromo-metil-espiro(ciclohexano-1,1'-indano) que se utiliza tal como está para la etapa  
20 siguiente.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa C: 3'-oxo-5'-ciano-metil-espiro(ciclohexano-1,1'-indano).

25 Se calienta a reflujo una mezcla de 250



ng de cianuro de sodio, 1,5 cm<sup>3</sup> de dioxano y 0,5 cm<sup>3</sup>  
de agua, se añaden los 900 mg de 3'-oxo-5'-bromo-metil-  
-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano) obtenido en la etapa  
precedente, y se mantiene el reflujo durante 11 horas;  
5 se congela, se añaden 10 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae la fa-  
se acuosa con cloruro de metileno, se lavan las fases  
clorometilénicas con agua, se seca sobre sulfato de  
magnesio, se filtra y se destila hasta sequedad. Se  
obtienen 800 mg de 3'-oxo-5'-ciano-metil-espiro(ciclo-  
10 hexano-1,1'-indano) que se utiliza tal como está en la  
etapa siguiente:

Espectro I.R.:

Presencia de C≡N a 2.252 cm<sup>-1</sup>.

15 Por lo que se sabe, este compuesto no es-  
tá descrito en la bibliografía.

Etapa D: Acido 3'-oxo-espiro-(ciclohexa-  
no-1,1'-indano)-5'-acético.

Se calienta a reflujo durante 30 minutos  
una mezcla de 800 mg de 3'-oxo-5'-ciano-metil-espiro-  
20 -(ciclohexano-1,1'-indano), obtenidos en la etapa pre-  
cedente, en 6 cm<sup>3</sup> de etilenglicol, 0,2 cm<sup>3</sup> de agua y  
1,2 g de potasa; se enfría, se vierte en agua, se extrae  
con éter, se lava con agua la fase etérea, se decanta,  
se acidifican las fases acuosas reunidas a pH = 1 por  
25 adición de 25 cm<sup>3</sup> de una solución de ácido clorhídrico



al 10%, se extrae la fase acuosa con éter, se lava con agua la fase etérea, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se destila hasta sequedad; se sublima el residuo a 180°C bajo una presión de 0,3 mm de mercurio, y después bajo 0,15 mm de mercurio; se disuelve el residuo en 5 cm<sup>3</sup> de éter, se destila hasta sequedad, se recoge el residuo con 5 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico, se congela, se filtra con succión, se lava con éter isopropílico y se seca a 85°C; se obtienen 50 mg de ácido 3'-oxo-espiro(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético, que funde a 114°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> = 258,32

Calculado: C % 74,39      H % 7,02

Encontrado:            74,4                    6,9

15 Espectro I.R.:

El espectro es idéntico al del producto obtenido en la etapa F del Ejemplo I.

Ejemplo V: Acido 3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno/6'-acético.

20 EtapA A: Acido 1-(para-ciano-netil-fenil)-ciclohexano-propiónico.

Se disuelven 5 g de ácido 1-(para-ciano-netil-fenil)-ciclohexano-acético en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo y se agita durante 1 hora a reflujo; se enfría ligeramente, se destila hasta sequedad bajo vacío,



se añaden 50 cm<sup>3</sup> de benceno al residuo y se destila de nuevo bajo vacío. Se disuelve el residuo en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y se añaden 170 cm<sup>3</sup> de una solución clorometilénica de diazometano con 24 g por litro; se  
5 agita durante 30 minutos a +5°C, se destila a sequedad bajo vacío y se cristaliza el residuo en 6 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico y se obtienen 5,4 g de diazocetona que funde hacia 90°C.

Se ponen en suspensión 1,5 g de óxido de  
10 plata, 2,5 g de carbonato de sodio y 2 g de tiosulfato de sodio en 50 cm<sup>3</sup> de agua, se calienta a 50°C y se añaden los 5,4 g arriba obtenidos en solución en 40 cm<sup>3</sup> de dioxano y se agita durante 30 minutos a 63°C añadiendo 1 g de óxido de plata en 4 o 5 veces; se fil-  
15 tra en caliente, se lava el filtro con 100 cm<sup>3</sup> de solución acuosa de bicarbonato de sodio, se elimina la fracción neutra por extracción con cloruro de metileno y se lavan estos extractos con 100 cm<sup>3</sup> de sosa N; se reúnen  
20 las fases acuosas alcalinas y las aguas de lavado con sosa, se acidifica por adición de 22 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico, se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad bajo vacío; se cristaliza el residuo en 5 cm<sup>3</sup> de éter y se  
25 obtienen 2,7 g de ácido 1-(para-ciano-metil-fenil)-ciclohexano-propiónico que funde a 120°C.



Para el análisis, se recristaliza el producto en caliente y en frío en éter isopropílico; el punto de fusión permanece inalterado.

Análisis:  $C_{17}H_{21}NO_2 = 271,35$

5      Calculado: C % 75,24      H % 7,80      N % 5,16  
Encontrado: 74,6-74,5      7,8-7,9      5,7-5,7

Espectro I.R.

Presencia de grupo aromático, de C=O no conjugado y de ácido.

10                      Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B: Acido 1-(para-carboxi-metil-fenil)ciclohexano-propiónico.

15                      Se ponen en suspensión 2,4 g de ácido 1-(para-ciano-metil-fenil)-ciclohexano-propiónico y 4,8 g de potasa en 24 cm<sup>3</sup> de etilenglicol y 2,4 cm<sup>3</sup> de agua y se agita durante 1 hora a 175°C; se enfría, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de agua, y después 15 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico, se extrae con cloruro de metileno con 10%  
20                      de metanol, se lava con agua, se decanta, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se destila bajo vacío hasta casi sequedad; se añaden 200 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se calienta a reflujo hasta disolución, se filtra, se concentra a 50 cm<sup>3</sup>, se enfría, se  
25                      lava con acetato de etilo, después con éter y se seca a



80°C; se obtienen 2,3 g de ácido 1-(para-carboxi-metil-fenil)-ciclohexano-propiónico que funde a 200°C.

Para el análisis, se recristaliza el producto en metanol en caliente y en frío; el punto de fusión permanece inalterado.

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> = 290,35

Calculado: C % 70,32 H % 7,64

Encontrado: 70,3 7,7

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa C: Acido 4'-oxo-3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno/6'-acético.

Se ponen en suspensión 1,8 g de ácido 1-(para-carboxi-metil-fenil)-ciclohexano-propiónico en 18 g de ácido polifosfórico y se agita durante 1 hora bajo nitrógeno a 130-140°C; se enfría, se añaden 300 cm<sup>3</sup> de agua y un exceso de bicarbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se lava con sosa 0,5 N, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se destila hasta sequedad y se obtiene la fracción neutra; se reúnen las fases acuosas alcalinas y las aguas de lavado con sosa, se acidifica con un exceso de ácido clorhídrico, se extrae con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtra, se destila y se obtiene la fracción ácida; se recoge el



residuo con 100 cm<sup>3</sup> de éter a reflujo, se filtra, se destila hasta sequedad y se cristaliza el residuo en 3 cm<sup>3</sup> de éter; se obtienen 740 mg de ácido 4'-oxo-3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)-naftaleno/6'-acético que se purifica por sublimación a 160-170°C bajo 0,2 mm de mercurio y por cristalización en éter isopropílico; se obtiene el ácido puro, que funde a 142°C.

Para el análisis, se recrystaliza el producto en éter isopropílico en caliente y en frío; el punto de fusión permanece inalterado.

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> = 272,33

Calculado: C % 74,97 H % 7,40

Encontrado: 74,8 7,3

Espectro I.R.

15 Presencia de carbonilo a 1.711 cm<sup>-1</sup>.

Presencia de cetona conjugada a 1.688 y 1.681 cm<sup>-1</sup>.

Presencia de C=C a 1.614 y 1.571 cm<sup>-1</sup>.

Espectro U.V.:

Máximo a 211-212 mμ E<sub>1 cm</sub><sup>1%</sup> = 930

20 Máximo a 252 mμ E<sub>1 cm</sub><sup>1%</sup> = 390

Máximo a 298 mμ E<sub>1 cm</sub><sup>1%</sup> = 76

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Etapa D: Acido 3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno/6'-acético.

8 OCT.



Se disuelven 3 g de ácido 4'-oxo-3',4'-  
-dihidro-espiro[ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno]/6'-acé-  
tico en 60 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 0,3 cm<sup>3</sup> de ácido per-  
clórico, se añaden 3 g de carbón paladiado al 10% y  
5 se hace pasar una corriente de hidrógeno bajo agitación;  
se filtra, se añaden 400 cm<sup>3</sup> de agua, y después 50 cm<sup>3</sup>  
de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio;  
se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua y  
después con sosa 0,5 N; se reúnen las fases acuosas  
10 alcalinas, se acidifican con un exceso de ácido clorhí-  
drico, se extrae el precipitado con cloruro de metileno,  
se lavan las fases orgánicas con agua, se seca sobre  
sulfato de magnesio, se filtra y se destila hasta se-  
quedad bajo vacío; se disuelve el residuo en 500 cm<sup>3</sup> de  
15 éter de petróleo, se filtra, se concentra hasta 20 cm<sup>3</sup>,  
se congela, se filtra con succión, se lava con éter  
de petróleo y se seca; se recogen 2,45 g de ácido que  
funde a 118°C (rendimiento: 87%). Para purificarlo, se  
recristalizan 200 mg de ácido bruto en 40 cm<sup>3</sup> de éter de  
20 petróleo y se obtienen 120 mg de ácido 3',4'-dihidro-es-  
piro-[ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno]/6'-acético, que  
funde a 120°C.

Para el análisis, se recristaliza de nue-  
vo el producto en éter de petróleo; el punto de fusión  
25 permanece inalterado.

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> = 258,35

18.9.70.

383398



Calculado: C % 79,03 H % 8,58  
 Encontrado: 79,1-78,9 8,6-8,7

Espectro U.V.:

Inflexión hacia 261 mμ E 1 % = 14,3  
 E 1 cm  
 5 Máximo a 267 mμ E 1 % = 21  
 E 1 cm  
 Máximo a 276 mμ E 1 % = 22,3  
 E 1 cm

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Ejemplo VI: Variante del procedimiento descrito en el Ejemplo V.

Se puede preparar igualmente el ácido 4'-oxo-3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno/6'-acético descrito en la etapa C del Ejemplo V, de la manera siguiente:

15 Etapa A: 4'-oxo-3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno/3'-acetamida.

20 Se ponen en suspensión 500 ng de ácido 1-(para-ciano-metil-fenil)-ciclohexano-propiónico, obtenido en la etapa A del Ejemplo V, en 5 g de ácido polifosfórico y se agita durante 2 horas, a 115°C bajo nitrógeno; se enfría, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de agua helada, después un exceso de bicarbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se lava con sosa 0,5 N, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se destila  
 25 hasta sequedad bajo vacío; se disuelve el residuo en  
 18.9.70.



10  $\text{cm}^3$  de cloruro de metileno a reflujo, se añade éter isopropílico, se concentra, se filtra con succión, se lavan los cristales con éter isopropílico y se seca a  $80^\circ\text{C}$ ; se recogen 450 mg de producto bruto (rendimiento: 5 90%) que se purifica por recristalización en acetato de etilo en caliente y en frío; se obtiene el 4'-oxo-3',4'-dihidro-espiro[ciclohexano-1,1'-(2'H)-naftaleno]6'-acetarida con un rendimiento de cristalización de 60%, p. de f. =  $200^\circ\text{C}$ .

10 Para el análisis, se recristaliza el producto en metanol en caliente y en frío; el punto de fusión permanece inalterado.

Análisis:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2 = 271,35$

Calculado: C % 75,24 H % 7,80 N % 5,16

15 Encontrado: 75,3 7,9 5,5

Espectro I.R.

Presencia de NH. a  $3.511$  y  $3.399 \text{ cm}^{-1}$ .

Presencia de carbonilo a  $1.689$  y  $1.682 \text{ cm}^{-1}$ .

Presencia de grupo aromático a  $1.611$ ,  $1.588$  y  $1.581 \text{ cm}^{-1}$ .

20 Espectro U.V.:

Máximo a  $211 \text{ m}\mu$  E  $\frac{1}{1 \text{ cm}}$  % = 952

Máximo a  $251 \text{ m}\mu$  E  $\frac{1}{1 \text{ cm}}$  % = 396

Máximo a  $298 \text{ m}\mu$  E  $\frac{1}{1 \text{ cm}}$  % = 77

25 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.  
18.9.70.



Etapa B: Acido 4'-oxo-3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno/6'-acético.

Se disuelven 430 mg de 4'-oxo-3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)-naftaleno/6'-acetanida y 860 mg de potasa en 4,3 cm<sup>3</sup> de etilenglicol y 0,2 cm<sup>3</sup> de agua, y se agita durante 1 hora a 150°C; se enfría, se añaden 40 cm<sup>3</sup> de agua y se extrae con cloruro de metileno; se decanta, se acidifican las fases alcalinas por adición de 2 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico, se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se destila hasta sequedad y se cristaliza el residuo en 3 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico; se recogen 360 mg de producto bruto (rendimiento: 80%) que se purifica por recristalización en éter en caliente y en frío con un rendimiento de cristalización de 80%; el ácido 4'-oxo-3',4'-dihidro-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)naftaleno/6'-acético obtenido es idéntico al obtenido en la etapa C del Ejemplo V.

Ejemplo VII: Acido dl-alfa-metil-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)5'-acético.

1º) Esterificación

Se disuelven 3,45 g de ácido espiro(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acético en 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se enfría a +3°C y se añaden 40 cm<sup>3</sup> de una solución clorometilénica de diazometano con 20 g por litro.



tro; se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente y se destila hasta sequedad bajo vacío; se obtienen 3,80 g de espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acetato de metilo.

5 2º) metilación:

Se mezclan 20 cm<sup>3</sup> de una solución tetrahidrofuránica de dietilamina al 5% y 20 cm<sup>3</sup> de hexaforotriánida, se enfría a -40°C y se añaden 21,4 cm<sup>3</sup> de una solución de butil-litio en hexano 0,66 M; se lleva  
10 la temperatura a -40°C, se añade una solución de 3,80 g del éster obtenido según 1) en 7 cm<sup>3</sup> de hexaforotriánida y 7 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se agita durante 10 minutos a -40°C, se añaden 2,53 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, se agita durante 10 minutos a -30°C y se lleva a  
15 la temperatura ambiente; se vierte en agua, se extrae con éter, se lavan con agua las fases etéreas, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se destila hasta sequedad bajo vacío; se obtienen 4 g de dl-alfa-metil-espiro-(ciclohexano-1,1'-indano)-5'-acetato de metilo.  
20

3º) Saponificación:

Se disuelven los 4 g del éster arriba obtenido en 40 cm<sup>3</sup> de etanol, 4 cm<sup>3</sup> de agua y 4 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa y se agita durante 1 hora a reflujo; se  
25 enfría, se concentra bajo vacío hasta 20 cm<sup>3</sup>, se añaden

22-8-70



100 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae con cloruro de metileno, se acidifica la fase acuosa alcalina por adición de 6 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico, se extrae con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío; se cristaliza el residuo en 5 cm<sup>3</sup> de n-pentano y se recogen 2,8 g de producto bruto que funde a 108°C, que se purifica por recristalización en n-pentano en caliente y en frío; se obtienen 2,4 g de ácido dl-alfa-motil-espiro-(ciclohexano-1, 1'-indano)-5'-acético, que funde a 110°C.

Para el análisis, se recristaliza el producto en éter isopropílico en caliente y en frío; el punto de fusión permanece inalterado.

15 Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> = 258,35  
 Calculado: C % 79,03 H % 8,58  
 Encontrado: 78,9 8,6

Espectro U.V. (en etanol):

20 Inflexión hacia 215 mμ E 1% = 354  
 Inflexión hacia 255 mμ E 1% = 20  
 Máximo a 262-263 mμ E 1% = 37  
 Máximo a 268 mμ E 1% = 54  
 Máximo a 276 mμ E 1% = 68

25 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

22-8-70

383398



De una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo VII, se prepara el ácido dl-alfametil-espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)-naftaleno/6'-acético partiendo del ácido espiro/ciclohexano-1,1'-(2'H)-naftaleno/6'-acético.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 5 de Septiembre de 1.969, bajo el Nº 69-30259, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

#### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

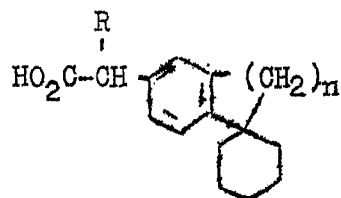
1.- Procedimiento de preparación de ácidos espiro-ciclohexano-1,1'-benzociclano-acéticos de

22-8-70

- 42 -

**383398**

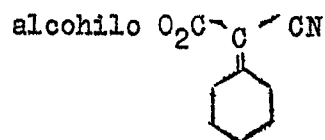
fórmula general I



5

I

en la cual R representa un átomo de hidrógeno o R'; R' representa un radical alcoholo lineal o ramificado que  
10 contiene de 1 a 4 átomos de carbono y n es igual a 2, 3 ó 4, así como de sus ésteres y de sus sales con una base mineral u orgánica, encontrándose estos compuestos bajo forma racémica u ópticamente activa cuando R re-  
15 presenta R', caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro de para-tolil-magnesio con un ciclohexilidón-  
-cianacetato de alcoholo inferior de fórmula general II



20

II

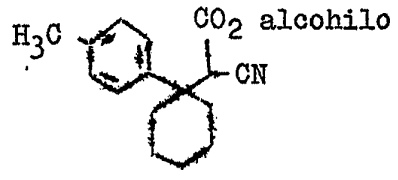
para obtener un alfa-ciano-1-(para-tolil)-ciclohexano-  
-acetato de alcoholo inferior de fórmula general III

25

22-8-70

- 43 -

383398

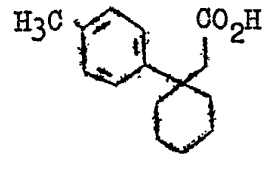


III

5

que se hidroliza para formar ácido 1-(para-tolil)-ciclohexano-acético de fórmula IV,

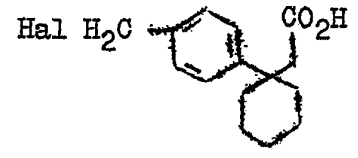
10



IV

15 por acción de una base alcalina en un medio de un poliol o éter de poliol alifático, y después se hace reaccionar un agente de halogenación para obtener un ácido 1-(para-halógeno-metil-fenil)-ciclohexano-acético de fórmula general V

20

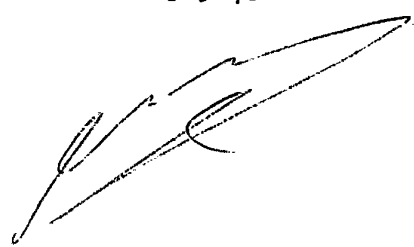


V

25

22-8-70

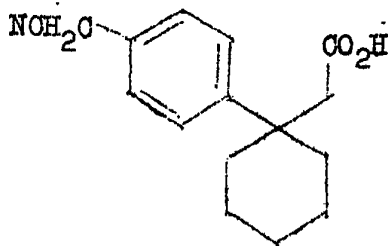
**383398**





en el cual Hal representa, aquí y en lo que sigue, un átomo de cloro o un átomo de bromo, que se transforma en ácido 1-(para-cianometil-fenil)-ciclohexano-acético VIa

5

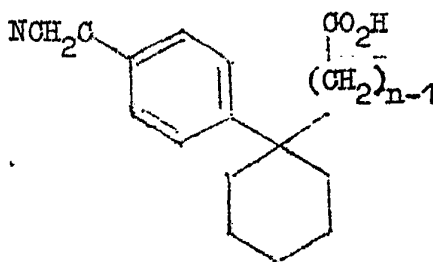


VIa

10

por acción de un cianuro de metal alcalino, y después se alarga, si se desea, la cadena de ácido acético con ayuda de un agente de homologación, se trata el compuesto obtenido de fórmula general VIb

15



VIb

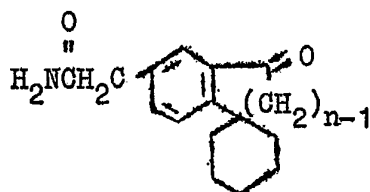
20

siendo n igual, aquí y en lo que sigue, a 2, 3 ó 4, con un agente ácido de ciclización para obtener una acetamida de fórmula general VII

18.9.70.

383398

-4

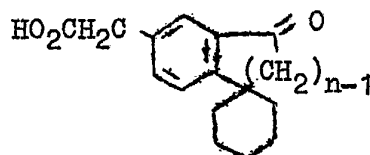


5

VII

que se transforma en derivado acético de fórmula general VIII

10

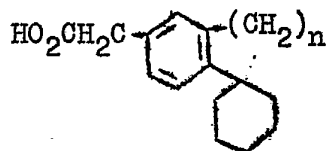


VIII

15

por acción de una base o de un ácido fuerte, y después se reduce este último por acción de un agente de hidrogenación en presencia de un catalizador para obtener el ácido espiro(ciclohexano-1, 1'-benzociclano)acético buscado de fórmula general Ia

20

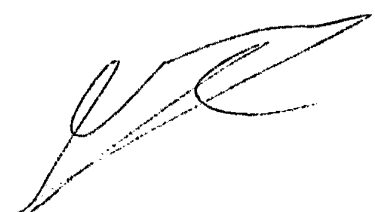


Ia

25

22-8-70

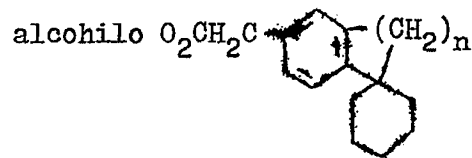
383308





al que eventualmente, después de esterificación con un agente apropiado para formar un compuesto de fórmula general IX:

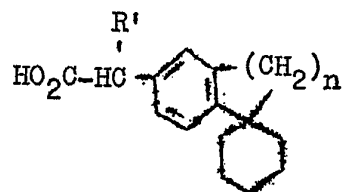
5



IX

10 se puede alfa-alcoholar por acción de un agente básico alcalino del tipo hidruro, amiduro o dialcoholamiduro, seguido por la acción de un agente alcoholante del tipo  $R'X$ ,  $R''SO_3R$ ,  $ArSO_3R$  o  $SO_2(OR')_2$ , representando  $R'$ , aquí y en lo que sigue, un radical alcoholo lineal o  
 15 ramificado, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, representando  $X$  un átomo de cloro, bromo o yodo,  $R''$  representa un radical alcoholo y  $Ar$  representa un núcleo aromático, para obtener un éster de alcoholo del ácido de fórmula general Ib

20



Ib

25

22-8-70



que se saponifica según los métodos usuales.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un bromuro de para-tolil-magnesio con ciclohexiliden-ciano-acetato de etilo para obtener el alfa-ciano-1-(para-tolil)-ciclohexano-acetato de etilo, que se transforma en ácido 1-(para-tolil)-ciclohexano-acético por acción de potasa en etilén-glicol, y después se hace reaccionar la N-bromo-succinimida para obtener el ácido 1-(para-bromo-metil-fenil)-ciclohexano-acético que se transforma en ácido 1-(para-ciano-metil-fenil)-ciclohexano-acético por acción del cianuro de potasio y después se somete a homologación, si se desea, la cadena de ácido acético por el método de Arndt-Eistert, se trata el compuesto obtenido de fórmula general VIb con ácido polifosfórico, para obtener una acetamida de fórmula general VII, que se transforma en derivado acético de fórmula general VIII, por acción de potasa en medio de etilén-glicol, y después se reduce este último por acción de hidrógeno en presencia de carbón paladiado y ácido perclórico para obtener un ácido espiro-ciclohexano-1,1'-benzociclano-acético buscado de fórmula general Ia, al que eventualmente, después de previa esterificación con diazometano para formar un compuesto de fórmula general IX en la cual el término alcohol re-

22-8-70

- 48 -

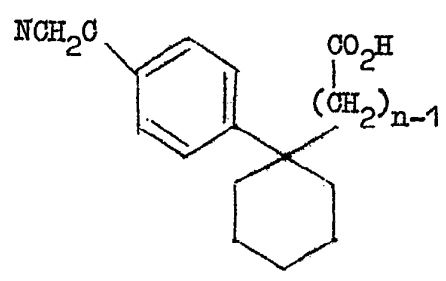
383398



20 años

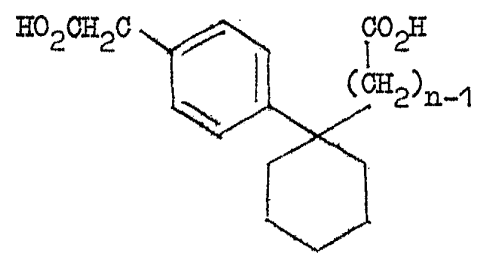
5 presenta un radical metilo, se puede alfa-alcoholar, por acción del dietilamido del litio, seguida por la acción de yoduro de metilo, para obtener el éster metílico del ácido de fórmula general Ib, en la cual R' representa un radical metilo, que se saponifica según los métodos usuales.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza el compuesto intermedio de fórmula general VIb:



VIb

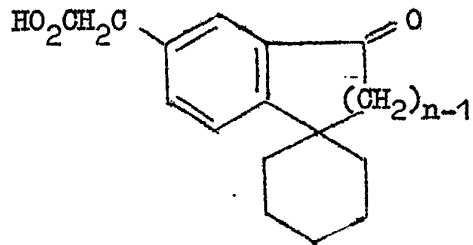
10 para obtener un compuesto de fórmula general X



X

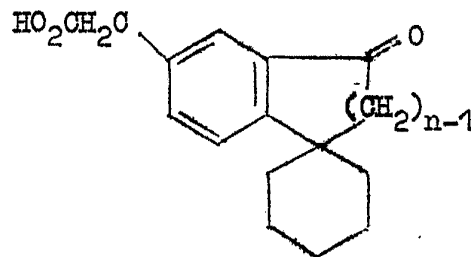
que se trata con un agente ácido de ciclización para obtener el derivado intermedio ciclizado de fórmula general VIII

13  
16.11.70.



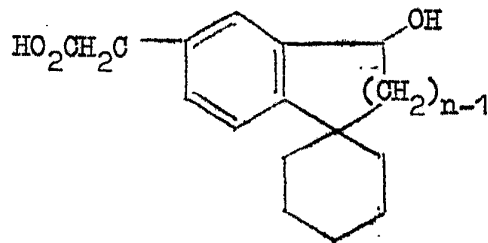
VIII

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se reduce con un hidruro mixto el compuesto de fórmula general VIII



VIII

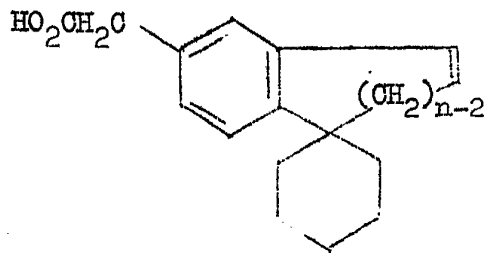
15 para obtener un compuesto hidroxilado de fórmula general XI



XI

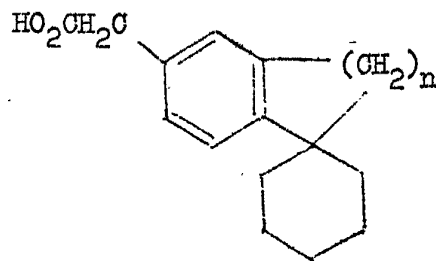
que se deshidrata por acción de un agente apropiado para obtener un compuesto de fórmula general XII

16.11.70.



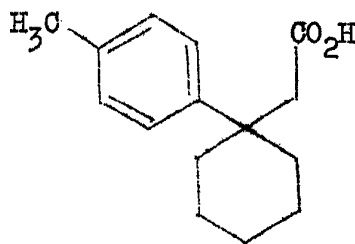
XII

y después se reduce este último por medio de un agente de hidrogenación en presencia de un catalizador, para obtener un compuesto buscado de fórmula general Ia



Ia

- 5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se somete a homologación, si se desea por el método de arndt-Eistert la cadena de ácido acético del ácido 1-(para-tolil)-ciclohexano-acético intermedio de fórmula IV

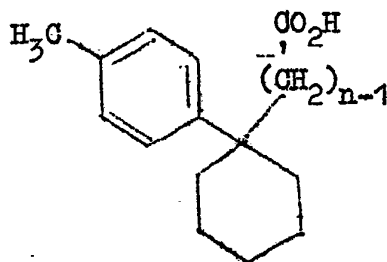


IV

16.11.70.

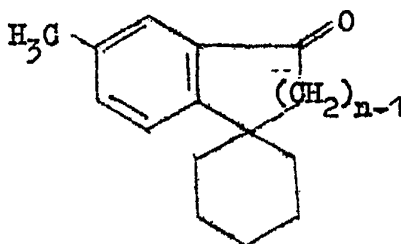


y después se trata el compuesto obtenido de fórmula general IVa



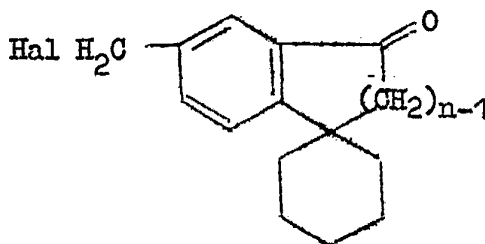
IVa

con un agente ácido de ciclización para obtener el compuesto de fórmula general XIII,



XIII

5 sobre el cual se hace actuar un agente de halogenación para obtener el compuesto de fórmula general XIV



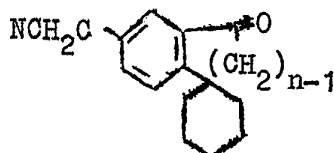
XIV

7 que se transforma en derivado cianometilado de fórmula  
18.9.70.



general XV

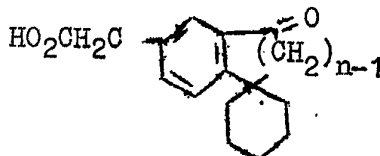
5



XV

por acción de un cianuro de metal alcalino, y despues  
 se hidróliza este derivado para formar el derivado  
 10 acético intermedio de fórmula general VIII

15



VIII

6.- Procedimiento de preparación de áci-  
 dos espiro-ciclohexano-1,1'-benzociclano-acéticos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria  
 20 que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y tres  
 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

22-8-70  
RMM

Madrid, -4 SEP. 1970

P.A.

- 53 -

Alberto de Cárdenas  
por Poder

383398