

P.- 56.178

Cas 1414 E

Div.

F.C.-10-10-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

421353

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35 boulevard des Invalides, París, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS ESPI
ROHETEROCICLANICOS QUE LLEVAN UNA AGRUPACION FENIL
ACETICA" (Clase Internacional C07c)

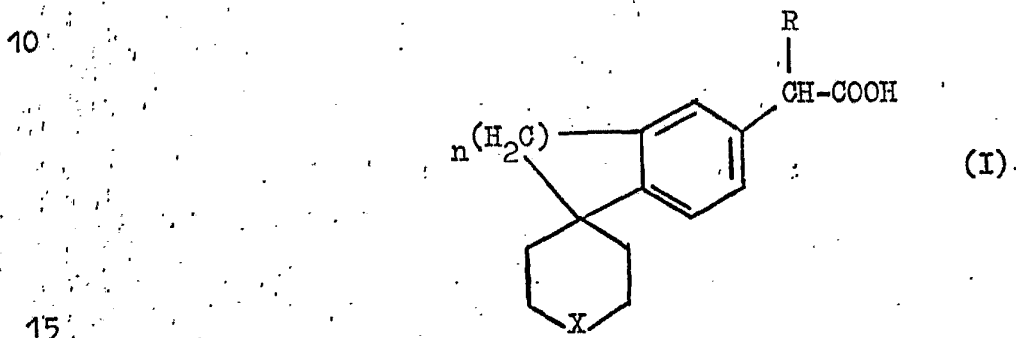
Int. Cl.: C07D//A61K

421353



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos compuestos espiro heterociclánicos, que llevan una agrupación fenilacética.

5 Más particularmente, la invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de compuestos espiroheterociclánicos que llevan una agrupación fenilacética, de fórmula general I:



20 en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre, R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo lineal o ramificado que 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.

25 Cuando R representa un sustituyente distinto del hidrógeno, la molécula de los compuestos I lleva un carbono asimétrico, y los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de racematos o de productos ópticamente activos.

7.7.72.

421353



5 Como ésteres de los compuestos I, se cita-
rán, particularmente, los que se derivan de los alcoholes
alifáticos, simples o ramificados, que contienen de 1 a
10 átomos de carbono, tales como el metanol, etanol, pro-
panol, butanol, isobutanol, terc-butanol, pentanol, etc.;
los alcoholes arilalifáticos, cuyo resto alifático contie-
ne de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el alcohol ben-
cílico, el 2-feniletanol, el alcohol cinamílico, el 1-fe-
nilpropanol, etc.; heterociclos que llevan cadenas hidro-
10 xialcoholadas cuyo resto alifático contiene de 1 a 6 áto-
mos de carbono y cuyo resto heterocíclico es el grupo fu-
rilo, el grupo tienilo o el grupo piridilo, tales como el
2-hidroximetilfurano, el 2-(4'-fenil-1'-piperazinil)etanol,
etc., o polialcoholes o aminoalcoholes tales como el dic-
15 tilaminoetanol o el morfolinoetanol.

20 Como sales de los compuestos I, obtenidas
por el procedimiento de la invención, se citarán, espe-
cialmente, las sales que los compuestos I forman con las
bases minerales, particularmente las sales de metales al-
calinos, alcalinotérreos, y otros metales terapéuticamente
compatibles, o con las bases orgánicas tales como las ani-
nas alifáticas, arilalifáticas, cicloalifáticas y hetero-
cíclicas, las sales de aminoácidos tales como la lisina,
valina, fenilalanina, tirosina, triptofano, leucina, etc,
25 las sales de compuestos de función amonio cuaternario, etc.

7.7.72.

421353

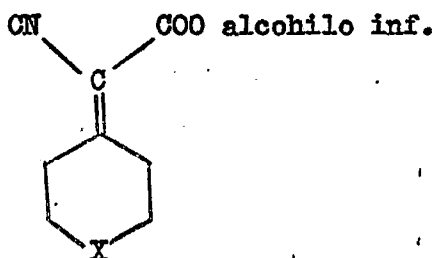


les como la colina.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto de la presente invención poseen propiedades analgésicas y anti-inflamatorias.

5 El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general I se caracteriza, esencialmente, porque se hace reaccionar un 4-heterociclohexiliden-cianacetato de alcohol inferior, de fórmula II:

10



15

en la que la expresión "alcohol inferior" significa un radical alcohol inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y X conserva el significado antedicho, con un cetal de halogenuro, y particularmente bromuro, de 4-acetilfenilmagnesio, de fórmula

20



25

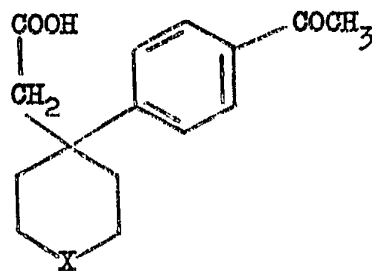
20.10.71.

427353



se somete el compuesto resultante a la acción de un agente básico, después de un agente ácido, para obtener el ácido 4-(p-acetilfenil)heterociclohexil-4-acético, de fórmula III

5

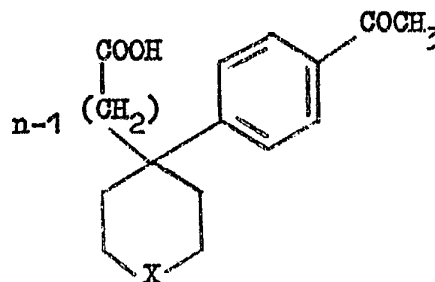


III

10

se alarga, si se desea, la cadena acética con ayuda de un agente de homologación, se somete el compuesto resultante, de fórmula general IV

15



IV

20

a la acción del azufre, en medio anhidro y en presencia

de una amina secundaria, $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$, representando R_1 y R_2

25

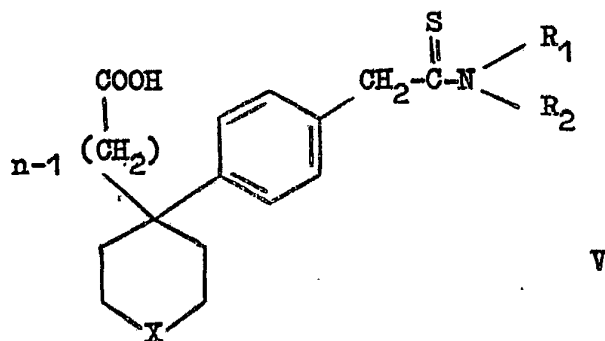
radicales alcohilo, o, conjuntamente con el átomo de ni-

20.10.71.

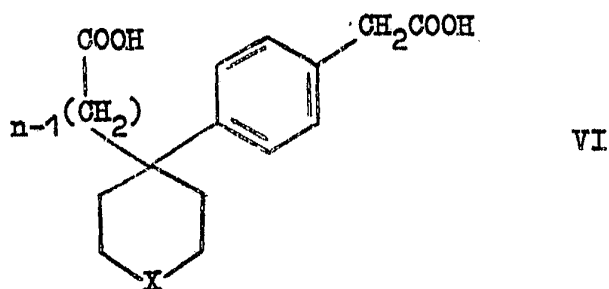
421353



trógeno al que están unidos, un heterociclo carbonado,
 se trata el ácido 4-4'-(N(R₁)(R₂)tiocarbonil-metilfenil) heterociclohexil-4-alcohol-carboxílico resultante, de
 fórmula V

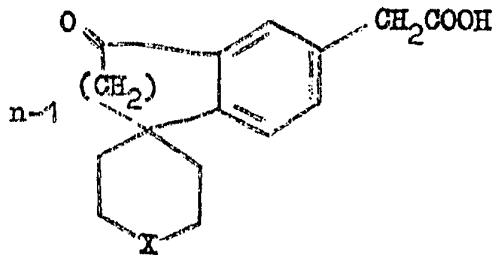


con un agente básico, para obtener el ácido 4-4'-(p-carboximetilfenil)-heterociclohexil-4-alcohol-carboxílico, de
 fórmula VI:



se somete este compuesto a la acción de un agente de ciclización ácido, para obtener el ácido de fórmula VII

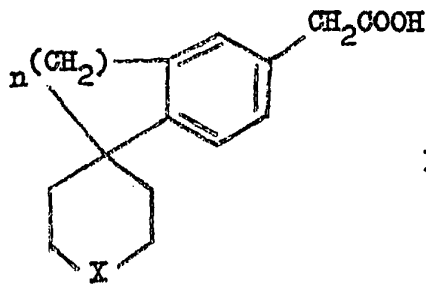
25
 20.10.71.



VII

se trata este compuesto con un agente, o un sistema, reductor, y después se somete eventualmente el ácido resultante, de fórmula I con R=H:

10

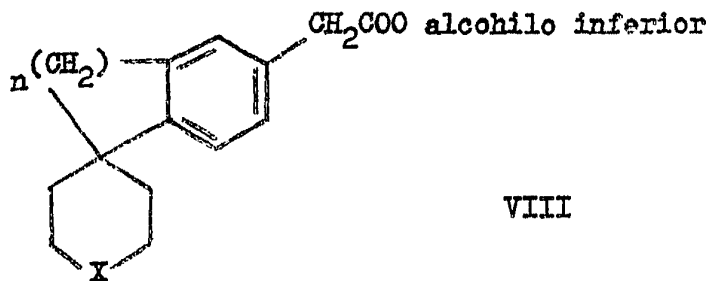


I con R = H

15

a la acción de un agente de esterificación conveniente, para obtener un éster de fórmula general VIII

20



VIII

25

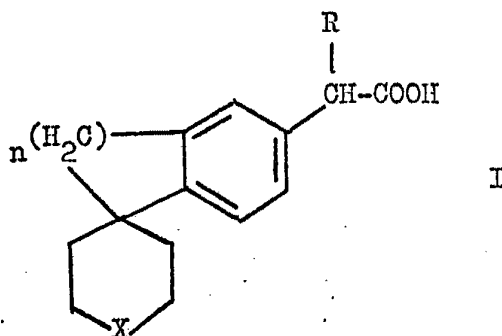
20.10.71.

421353



que se somete a la acción de un agente de alcoholación y después a una hidrólisis, para obtener un ácido de fórmula I

5



10

que, llegado el caso, se salifica o esterifica por los métodos usuales.

Según los modos de trabajo del procedimiento definido anteriormente:

15

a) se emplea preferiblemente, como 4-tetrahidropirani-liden-cianacetato de alcoholo inferior, o 4-tetrahidropirani-liden-cianacetato de alcoholo inferior, II, el éster etílico.

20

b) como cetal del bromuro de 4-acetilfenilmagnesio, se emplea preferiblemente el dietileno cetal.

c) se prepara el cetal del bromuro de 4-acetilfenilmagnesio haciendo reaccionar el 2-p-bromofenil-2-metil-1,3-dioxolano con magnesio, en el seno del tetrahydrofurano.

25

d) el producto de condensación del derivado magnesiano del 4-tetrahidropirani-liden-cianacetato de alcoholo inferior

7.7.72.

421353



rrior, o del 4-tetrahidrotiapiiraniliden-cianacetato de alcohol inferior, es preferiblemente un hidróxido alcalino, tal como la sosa o la potasa. Se trabaja particularmente en medio acuoso, preferiblemente en presencia de dietilenglicol y a una temperatura suficientemente alta.

e) El agente ácido que se hace reaccionar con el producto resultante de la hidrólisis en medio básico es un ácido fuerte, tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico.

f) Para el alargamiento eventual de la cadena acética de los ácidos 4-(p-acetilfenil)tetrahidropiran (o tetrahidrotiapiiran)-4-acético, III, se emplea, preferiblemente, el método de Arndt-Eistert, que consiste en tratar el derivado acético, III, con cloruro de tionilo, después hacer actuar diazometano sobre el cloruro de ácido obtenido, para formar una diazocetona que se descompone en medio acuoso en presencia de óxido de plata, obteniendo así un derivado propiónico, IV (con $n = 3$). Para obtener un derivado que contiene un carbono más en la cadena de ácido propiónico, se puede proceder por segunda vez a la reacción de homologación descrita anteriormente, sobre el derivado propiónico.

g) La amina secundaria que se hace reaccionar, en presencia de azufre, con el ácido IV, es, especialmente, la dimetilamina, dietilamina o la morfolina.

7.7.72.

421353



El empleo de la morfolina permite operar a presión atmosférica. Al medio de reacción se añade un catalizador ácido, tal como el ácido paratoluensulfónico.

5 h) El agente básico empleado para transformar el compuesto V en compuesto VI es, preferiblemente, un hidróxido al calino, tal como la sosa o la potasa, y ésta transformación se efectúa en el seno de un disolvente orgánico, tal como el metanol o etanol.

10 Después de la acción del agente básico, el diácido resultante, VII, es liberado de su sal por acción de un ácido fuerte.

i) El agente de ciclación ácido empleado para transformar el compuesto VI en compuesto VII es, particularmente, el ácido sulfúrico o el ácido polifosfórico.

15 j) La reducción del compuesto VII se realiza cómodamente según el método de Wolf-Kishner, por calentamiento de este compuesto en presencia de hidrato de hidrazina, de glicol y de potasa.

20 En el caso en que el sustituyente X de los compuestos VII es un átomo de oxígeno, la reducción de la función cetona de estos compuestos puede efectuarse también por acción del hidrógeno, en presencia de un catalizador de la familia del platino, tal como, por ejemplo, y especialmente, el paladio.

25 k) La alcoholación en posición alfa de la función ácido
20.10.71.

421353



5 del compuesto I con R=hidrógeno, se efectúa, preferible-
mente, bloqueando en primer lugar la función ácida, par-
ticularmente por acción del diazometano, y haciendo reac-
cionar después, con el éster metílico resultante, un dial-
cobilamido de litio, particularmente el dietilamido de
de litio, en el seno de una mezcla de disolventes de al-
ta constante dieléctrica, tal como la mezcla de hexametil
fosforamida y tetrahidrofurano, para formar el derivado
10 litiado en alfa del carboxilo, sobre el que se hace reac-
cionar un yoduro de alcoholo IR, y después se saponifica
la función éster metílico del compuesto alfa-alcoholado
resultante.

15 1) La salificación de los ácidos I se efectúa por los mé-
todos usuales, particularmente por acción de la base con-
veniente sobre el ácido I, en el seno de un disolvente or-
gánico, y posterior evaporación del disolvente por desti-
lación, o precipitación por adición de un disolvente mis-
cible con el primero.

20 La esterificación de los ácidos I es efec-
tuada igualmente por los métodos usuales, especialmente
por acción, sobre los ácidos I, de un exceso de alcohol
conveniente, en presencia de un catalizador ácido o de un
agente de deshidratación.

25 Los 4-tetrahidrotiapiiraniliden-cianacetatos
de alcoholo inferior, pueden ser obtenidos por un método
20.10.71.

421353

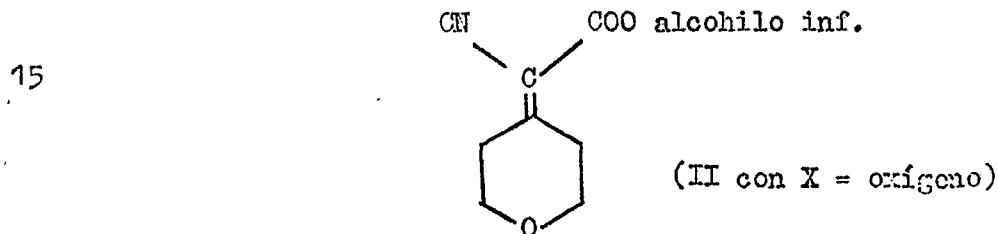


análogo al empleado por L. M. Rice, J. Med. Chem. 6, 588 (1963) para la obtención del 4-tetrahidrotiapiiraniliden--cianacetato de etilo.

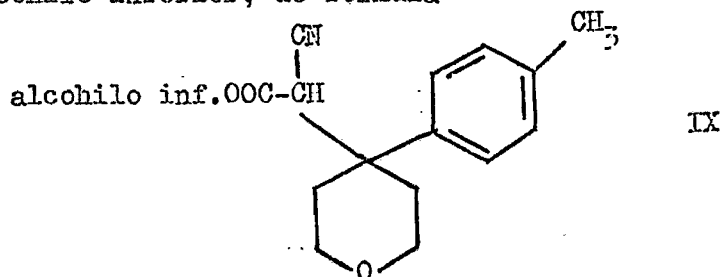
5 Los 4-tetrahidropiraniliden-cianacetatos de alcoholo inferior, pueden ser obtenidos por el método empleado para el 4-tetrahidropiraniliden-cianacetato de etilo.

10 La invención tiene igualmente por objeto una variante del procedimiento antes descrito, aplicable a los casos en que X representa oxígeno.

Se caracteriza esencialmente porque se hace reaccionar un 4-tetrahidropiraniliden-cianacetato de alcoholo inferior



20 donde el símbolo "alcoholo inferior" representa un radical alcoholo inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, con bromuro de para-tolil-magnesio, para obtener un alfa-ciano-4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-acetato de alcoholo inferior, de fórmula



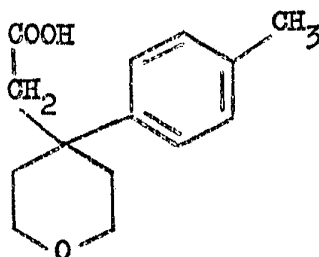
7.7.72.

421353



sobre el cual se hace actuar un agente básico en medio acuoso, y después un ácido, para obtener el ácido 4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-acético, de fórmula

5

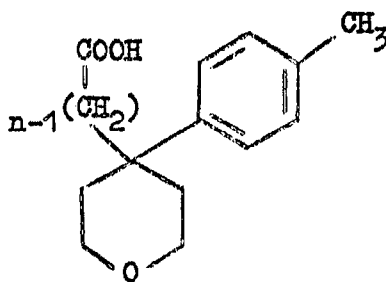


X

10

se alarga, si se desea, la cadena acética con ayuda de un agente de homologación, se somete el ácido 4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-alcohol-carboxílico resultante, de fórmula general

15



XI

20

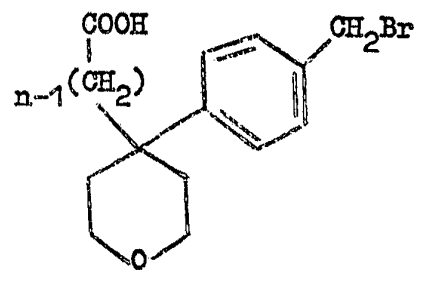
a la acción de un agente de bromuración, se trata con un cianuro alcalino el ácido 4-(p-bromometilfenil)-tetrahidropiran-4-alcohol-carboxílico resultante, de fórmula general:

25
20.10.71.

421353



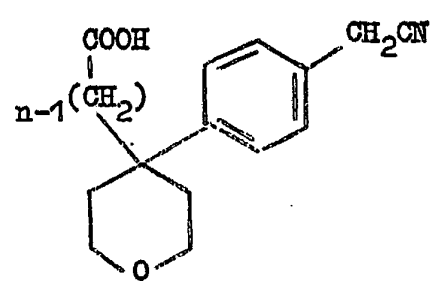
5



XII

para obtener el ácido 4-(p-cianometilfenil)tetrahidropi-
ran-4-alcoholcarboxílico resultante, de fórmula general

10

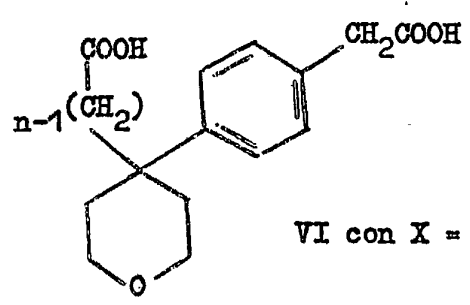


XIII

15

cuya función nitrilo se hidroliza por acción de un
agente básico, para obtener el ácido 4-(p-carboximetilfe-
nil)tetrahidropiran-4-alcohol-carboxílico, de fórmula ge-
neral

20



VI con X = oxígeno

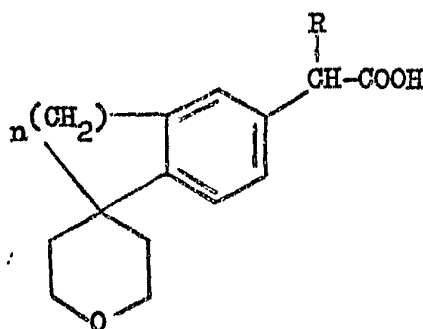
25

20.10.71.



luego se prosigue el resto de la síntesis según el procedimiento descrito anteriormente, para obtener un ácido de fórmula general:

5



I

10

así como las sales y ésteres de este ácido.

15

La condensación del 4-tetrahidropiraniliden-cianacetato de alcohol inferior, con el bromuro de paratolil magnesio se efectúa en el seno de un disolvente oxigenado, tal como el éter etílico o el tetrahidrofurano.

20

El agente básico que se hace actuar para obtener el ácido 4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-acético, de fórmula X, es, preferiblemente, un hidróxido alcalino tal como potasa o sosa. Se opera ventajosamente en presencia de glicol, en caliente.

El alargamiento de la cadena acética del ácido 4-(p-metilfenil)-tetrahidropiran-4-acético, X, se efectúa preferiblemente según el método de Arndt-Eistert.

25
20.10.71.

La bromuración del compuesto de fórmula

421353



general XI se efectúa, preferiblemente, con N-bromosuccinimida o N-bromoacetamida. Se opera en el seno de un disolvente inerte, tal como el tetracloruro de carbono.

5 La condensación del cianuro alcalino con el ácido 4-(p-bromometilfenil)tetrahidropiran-4-alcohol carboxílico, XII, se efectúa en medio acuoso y en presencia, eventualmente, de otro disolvente orgánico, tal como el dioxano. Para esta condensación se emplea, preferiblemente, un exceso de cianuro alcalino.

10 El agente básico empleado en medio acuoso para hidrolizar la función nitrilo del ácido 4-(p-cianometilfenil)tetrahidropiran-4-alcohol-acético, XIII es, preferiblemente, un hidróxido alcalino, sosa o potasa. Se opera en caliente, en presencia de un tercer disolvente
15 tal como el glicol.

Preparación: Tetrahidropiraniliden-4-cianacetato de etilo.

Se mezclan 85 cm³ de cianacetato de etilo, 50 g. de tetrahidro-4-piranona, 7,5 g. de acetato de amonio, 22 cm³ de ácido acético, 250 cm³ de benceno, se lleva a reflujo, adaptando sobre el aparato que contiene la
20 mezcla de reacción un sistema de destilación azeotrópica para recoger el agua formada durante la reacción; se mantienen el reflujo y la destilación azeotrópica durante tres horas, y se obtienen, después de los tratamientos,
25 83,5 g. de tetrahidropiraniliden-4-cianacetato de etilo,

20.10.71.

421353



de p. de eb. 108-110°C bajo 0,8 mm. de mercurio (descrito por Kohlback, Ann. 532 (1937)).

Análisis :

Calculado : C% 61,52 H% 6,71 N% 7,18

5 Encontrado: 61,4 6,5 7,5

Ejemplo 1: Acido 4-(p-carboximetilfenil)tetrahidropirran-4-acético

10 Etapa A: Alfa-ciano-4-(p-metilfenil)-2,3,5,6-tetrahidropirran-4-acetato de etilo

15 En una solución de 19,5 g. de tetrahidropirranilideno-4-cianacetato de etilo en 100 cm³ de éter, se introducen, bajo atmósfera inerte y en cuarenta y cinco minutos, 120 cm³ de una solución de 0,88 moles por litro de bromuro de paratolilmagnesio en éter, y se mantiene durante dos horas a reflujo. Después de la hidrólisis del derivado magnesiano intermedio, y aislamiento, se obtienen 28 g. de alfa-ciano-4-(p-metilfenil)tetrahidropirran-4-acetato de etilo, p. de f. 100°C.

20

Una muestra de este producto se purifica por cristalización en etanol; p. de f. 102°C.

25 Análisis :

5-12-73

421353



Calculados : C% 71,05 H% 7,37 N% 4,8

Encontrados : 71,1 7,4 5,1

Que se sepa, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5

Etapa B: Acido 4-(p-metilfenil)-2,3,5,6-tetrahidropi-
ran-4-acético

10 En una mezcla de 25 g. de potasa, 25
cm³ de agua y 150 cm³ de glicol, se introducen 25,4
g. de alfa-ciano-4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-
-acetato de etilo; se somete a reflujo durante veinticuatro horas, se vierte sobre una mezcla de agua y
15 hielo, se filtra, se acidifica el filtrado por medio
de una solución acuosa de ácido clorhídrico, se aísla
el precipitado formado por filtración con succión, se
lava, se seca, y se obtienen 16,5 g. de ácido 4-(p-
-metilfenil)-tetrahidropiran-4-acético, p. de f.
130°C.

20

Por cristalización en éter isopropílico,
el punto de fusión del producto permanece invariable.

Análisis :

Calculados : C% 71,77 H% 7,74

Encontrados : 71,8 7,7

25

Que se sepa, este producto no está des-

421353



crito en la bibliografía.

Etapa C: Acido 4-(p-bromometilfenil)-2,3,5,6-tetra-
hidro-piran-4-acético

5

Bajo atmósfera inerte, se mezclan 9,5 g. de ácido 4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-acético, 95 cm³ de tetracloruro de carbono, 8,3 g. de N-bromo-succinimida, y 0,250 g. de 2,2'-azobis-(2-metilpropio nitrilo), se calienta lentamente, y después, una vez empezada la reacción, se mantiene el reflujo durante cuarenta y cinco minutos, se enfría, se filtra, se concentra el filtrado hasta sequedad por destilación bajo presión reducida, se añade éter isopropílico, se aisla por filtración con succión el precipitado formado, se lava, se seca y se obtienen 10,65 g. de ácido 4-(p-bromometilfenil)-2,3,5,6-tetrahidropiran-4-acético.

10

15

20

Una muestra de este producto se purifica por cristalización en éter isopropílico; p. de f. 127°C.

Análisis :

Calculados : C% 53,69 H% 5,47 Br% 25,52

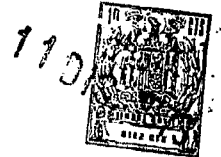
Encontrados : 53,2 5,3 26,9

25

Que se sepa, este compuesto no está des

5-12-73

421353



crito en la bibliografía.

Etapa D: Acido 4-(p-cianometilfenil)-2,3,5,6-tetrahi-
dropiran-4-acético

5

Se calienta a 100°C, bajo atmósfera inerte, una mezcla de 4,5 g de cianuro de potasio, 7 cm³ de agua y 25 cm³ de dioxano, y se añade gradualmente una disolución de 9,5 g. de ácido 4-(p-bromometilfenil)tetrahidropiran-4-acético, se somete a reflujo durante treinta minutos, se enfría, se añade agua, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se acidifica la fase acuosa, se extrae con cloruro de metileno, se lava, se seca, se concentra hasta sequedad bajo presión reducida, y se obtienen 7,45 g. de ácido 4-(p-cianometilfenil)-tetrahidropiran-4-acético, que se emplea tal como está para la etapa siguiente.

10

15

Que se sepa, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20

Etapa E: Acido 4-(p-carboximetilfenil)-2,3,5,6-tetra-
hidropiran-4-acético

25

6 g. del nitrilo bruto obtenido en la etapa D se introducen, bajo atmósfera inerte, en una

421353



mezcla de 60 cm³ de etilenglicol, 3 cm³ de agua y 12 g. de potasa; la mezcla de reacción se mantiene durante una hora en un baño regulado a 250°C, y, después del tratamiento, se obtienen 5,4 g. de ácido 4-(p-carboximetilfenil)tetrahidropiran-4-acético bruto.

5

Ejemplo 2: Acido 2,3,5,6-tetrahidroespiro(piran-4,1'-indeno)-5'-acético

10

Etapa A: Acido 3'-oxo-2,3,5,6-tetrahidroespiro(piran-4,1'-indano)-5'-acético.

15

Se calientan a 115°C, bajo atmósfera inerte, 20 g. de ácido polifosfórico con 84% de P₂O₅, y 2 g. de ácido 4-(p-carboximetilfenil)-2,3,5,6-tetrahidropiran-4-acético bruto, se agita durante una hora y treinta minutos a 115°C; se enfría la solución obtenida, y se añade una mezcla de agua y hielo, se extrae la goma formada con acetato de etilo, se lava con agua la solución orgánica, se seca, se concentra hasta sequedad por destilación bajo presión reducida, se añade cloruro de metileno al residuo, se trata con negro la solución clorometilénica, se concentra hasta sequedad por destilación a presión reducida, y se ob-

20

25

5-12-73

- 21 -

421353



tienen 1,47 g. de ácido 3'-oxo-2,3,5,6-tetrahidroespiro(piran-4,1'-indano)-5'-acético bruto, que se emplea tal como está para la etapa siguiente.

5 Que se sepa, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B: Acido 2,3,5,6-tetrahidroespiro(piran-4,1'-indano)5'-acético

10 En un aparato para hidrogenar se disuelven 2,05 g. de ácido 3'-oxo-2,3,5,6-tetrahidroespiro(piran-4,1'-indano)-5'-acético en 40 cm³ de ácido acético, se añaden 2 g. de negro paladiado al 10% de paladio, después 0,4 cm³ de solución acuosa de ácido

15 perclórico al 65%, se purga el aparato y se agita bajo atmósfera de hidrógeno; se absorben en dos horas 400 cm³ de hidrógeno (cantidad teórica, 355 cm³), se elimina el catalizador por filtración, el filtrado se concentra hasta sequedad por destilación bajo presión

20 reducida, se añade al residuo éter etílico y agua, se separa la fase etérea por decantación, se lava con agua, después con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se acidifica la solución alcalina hasta pH=3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico,

25 se aísla, por filtración con succión, el precipi-

421353



tado formado, se lava con agua, se seca, y se obtienen 1,9 g de ácido 2,3,5,6-tetrahidroespiro(piran-4-,1'-indano)-5'-acético, p. de f. 110°C.

Una muestra de este producto es recristalizada en ciclohexano; p. de f. 112°C.

Análisis: $C_{15}H_{18}O_3 = 246,29$
Calculados : C% 73,14 H% 7,37
Encontrados : 72,8 7,5

Espectro de R.M.N. (deuterocloroformo):

Se descompone así: 78 a 132 Hz protones diversos; 167-174,181 Hz hidrógenos del CH_2 en alfa del radical fenilo, 204 a 250 Hz hidrógenos de CH_2 en alfa del oxígeno; 216,5 Hz hidrógenos del CH_2 en alfa del fenilo y del COOH; 628 Hz hidrógeno del carboxilo.

Que se sepa, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 3: Acido alfa-metil-2,3,5,6-tetrahidroespiro(piran-4,1'-indano)-5'-acético

a) esterificación

Se disuelven 2,64 g. de ácido 2,3,5,6-tetrahidroespiro(piran-4,1'-indano)5'-acético en 25 cm^3 de cloruro de metileno, se añade, gota a gota, una disolución clorometilénica de diazometano hasta que persiste la coloración amarilla, se agita toda-

421353



vía durante diez minutos, se añaden unas gotas de ácido acético hasta decoloración, se concentra hasta sequedad por destilación bajo presión reducida, y se disuelve el éster metílico formado en una mezcla de 2,5 cm³ de tetrahidrofurano y 2,5 cm³ de hexametilfosforotriamida (solución A).

b) metilación:

10 Se mezclan, bajo atmósfera inerte, 26 cm³ de tetrahidrofurano, 26 cm³ de hexametilfosforotriamida, y 1,11 cm³ de dietilamina, se enfría la mezcla a -40°C, se añaden rápidamente 13,2 cm³ de una solución 0,83 molar de butil-litio en hexano, y se
15 añade la solución A.

A la mezcla de reacción se añaden, a -35°C, 2 cm³ de yoduro de metilo, se lleva la temperatura a 20°C, se agita durante treinta minutos a 20°C, se vierte en agua, se extrae la fase acuosa con éter,
20 se lava con agua la solución etérea, se seca, se concentra hasta sequedad por destilación bajo presión reducida.

c) saponificación:

25 Al residuo obtenido en b) se le añaden

421353



50 cm³ de metanol, 15 cm³ de agua, 10 cm³ de diso-
lución acuosa 2N de sosa; la mezcla de reacción se
calienta a 80°C, y se mantiene a esta temperatura
durante treinta minutos, se elimina el metanol por
5 destilación bajo un vacío ligero, se añade agua, negro,
se filtra, se acidifica el filtrado hasta pH=3 por
medio de una solución acuosa de ácido clorhídrico,
se enfría a +5°C, se aísla por filtración con suc-
ción el precipitado formado, se lava con agua, y se
10 obtienen 2,12 g. de ácido alfa-metil-2,3,5,6-tetra-
hidroespiro(piran-4,1'-indano)-5'-acético; p. de f.
161°C.

Una muestra de este producto es cristali-
zada en ciclohexano; p. de f. 161°C.

15 Análisis: $C_{16}H_{20}O_3 = 260,32$
Calculados : C% 73,82 H% 7,74
Encontrados : 73,7 8,0

Espectro de R.M.N. (deuterocloroformo)

Se descompone así: 86-93 Hz hidrógenos del metilo;
20 100 a 132 Hz hidrógenos de los CH₂ en beta del oxí-
geno; 118,5-125,5-132,5Hz y 167-174-181 Hz hidróge-
nos de los CH₂ del ciclo pentagonal; 204-250 Hz hi-
drógenos de los CH₂ en alfa del oxígeno y el pro-
tón en alfa del carboxilo; 430 Hz hidrógenos del
25 núcleo aromático; 630 Hz hidrógeno del carboxilo.

421353



Que se sepa, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 31 de Agosto de 1970, bajo el Nº 70-31634, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

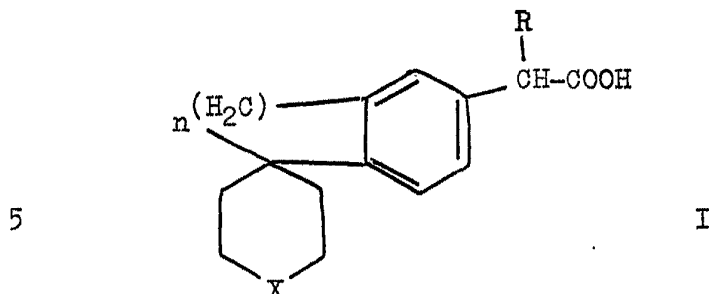
20 1ª.- Un procedimiento de preparación de compuestos espiroheterociclánicos que llevan una agrupación fenilacética, de fórmula general I:

25

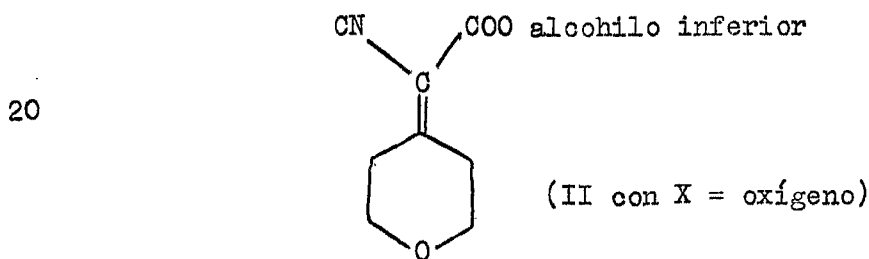
Rg

421353

13



en la que X representa un átomo de oxígeno, R re-
 presenta un átomo de hidrógeno o un radical alcohili-
 10 lo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos
 de carbono y n es igual a 2, 3 ó 4, así como sus
 ésteres y sus sales con una base mineral u orgáni-
 ca, encontrándose estos compuestos bajo forma racé-
 mica u ópticamente activa cuando R es distinto de
 15 hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar
 un 4-tetrahidropiranylideno-cianacetato de alcohili-
 lo inferior



25 en que el símbolo "alcoholo inferior" representa un

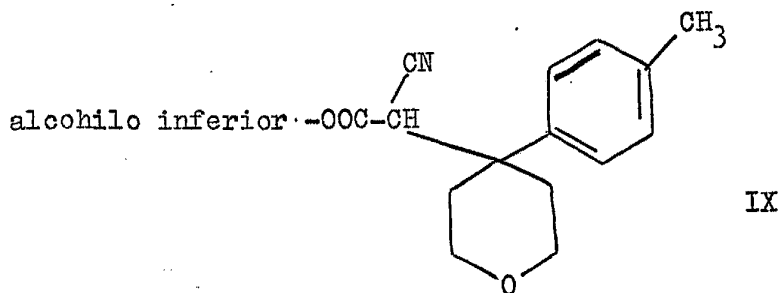
kg

421353



radical alcoholo inferior que lleva de 1 a 6 átomos de carbono, con bromuro de paratolilmagnesio, para obtener un alfa-ciano-4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-acetato de alcoholo inferior, de fórmula

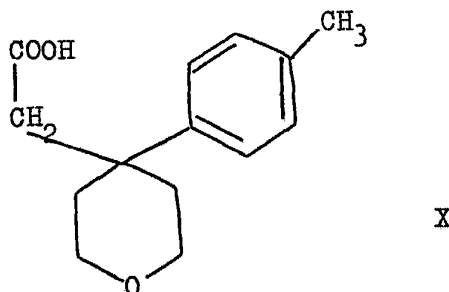
5



10

sobre el que se hace actuar un agente básico en medio acuoso, y después un ácido, para obtener el ácido 4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-acético de fórmula

20



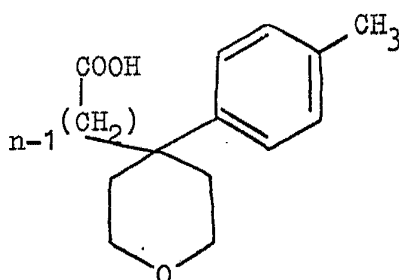
25

kg



se alarga, si se desea, la cadena acética con ayuda de un agente de homologación, se somete el ácido 4-(p-metilfenil)tetrahidropiran-4-alcoholcarboxílico resultante, de fórmula general

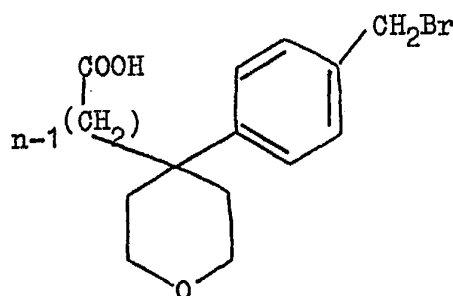
5



XI

15 a la acción de un agente de bromuración, se trata con un cianuro alcalino el ácido 4-(p-bromometilfenil)tetrahidropiran-4-alcoholcarboxílico resultante, de fórmula general:

20



XII

25

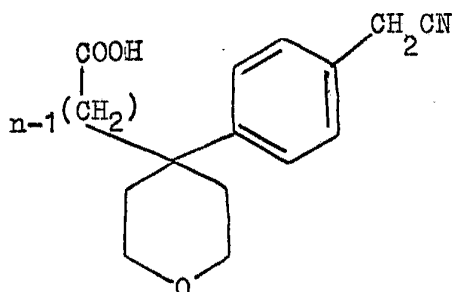
Rg

421353



para obtener el ácido 4-(p-cianometilfenil)tetrahidropiran-4-alcóhilcarboxílico, de fórmula general

5



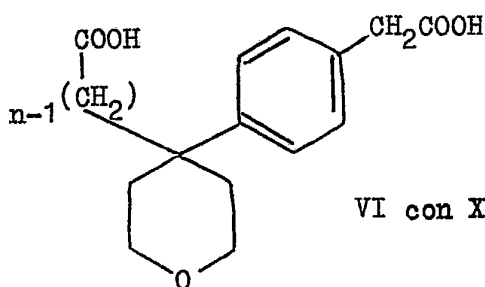
XIII

10

cuya función nitrilo se hidroliza por acción de un agente básico, para obtener el ácido 4-(p-carboximetilfenil)tetrahidropiran-4-alcóhilcarboxílico, de

15 fórmula general

20



VI con X = oxígeno

25 se somete este compuesto a la acción de un agente

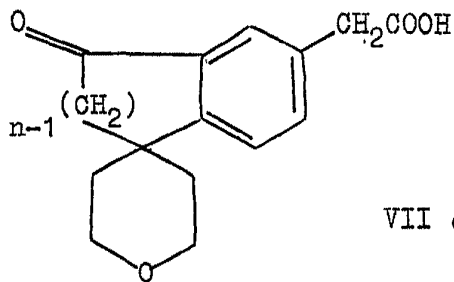
Handwritten signature or initials.

1421353



de ciclización ácido para obtener el ácido de fórmula general

5

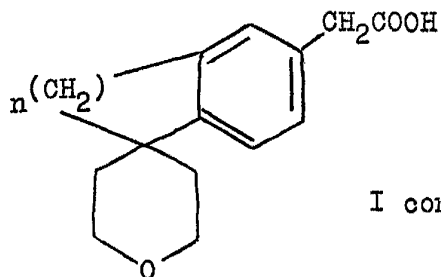


VII con X = oxígeno

10

se trata este compuesto con un agente, o un sistema, reductor, y después se somete eventualmente el ácido resultante, de fórmula I con R=H

15



I con R = H

X = oxígeno

20

a la acción de un agente de esterificación conveniente, para obtener un éster de fórmula general

VIII

25

Ag

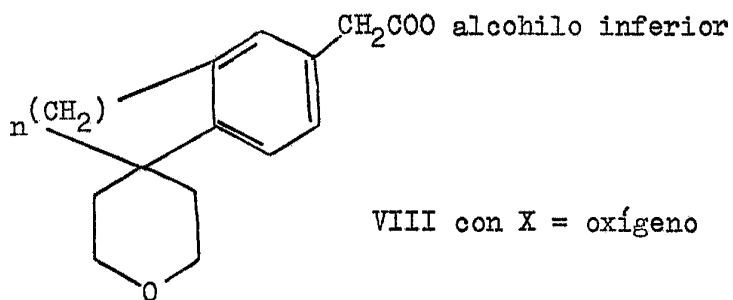
5-12-73

- 31 -

421353



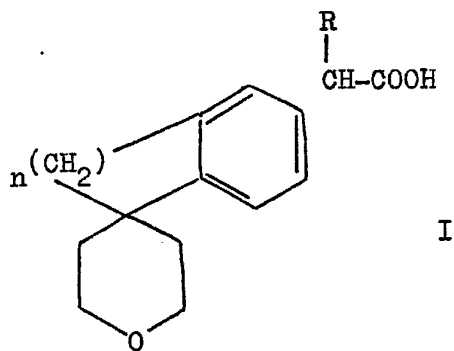
5



10

que se somete a la acción de un agente de alcoholación, y después a una hidrólisis, para obtener un ácido de fórmula general

15



20 y se forman, llegado el caso, según los métodos conocidos, las sales y ésteres de este ácido.

2ª.- Un procedimiento de preparación de compuestos espiroheterociclánicos que llevan una agrupación fenilacética.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria

Bg

421353

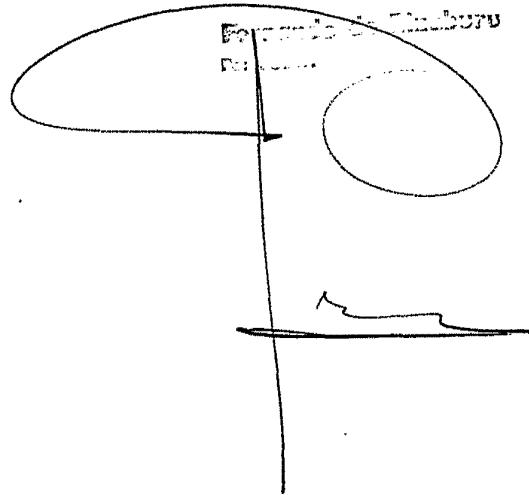


que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A.



Rg