



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A I
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		11-12-74

PATENTE DE INVENCION

P.- 59.034  
Case 5/615  
" 5/637

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 23 62 589.0	17-12-73	Rep. Fed. Alemana
P 24 50 991.9	26-10-74	" " "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS CETONAS Y CARBINOLES ARALIFATICOS"

71 SOLICITANTE (ES)

DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-7950 Biberach an der Riss, República Federal Alemana.

73 INVENTOR (ES)

Dr. Wolfhard Engel, Dr. Josef Nickl, Dr. Helmut Teufel,  
Dr. Günther Engelhardt, Dr. Ernst Seeger y Dr. Günter  
Trummlitz.

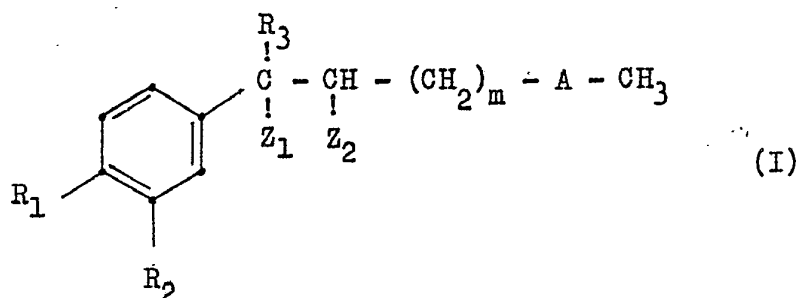
72 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

LFG

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos cetonas y carbinoles aralifáticos de la fórmula general I



10 Los compuestos de la fórmula general I poseen propiedades farmacológicamente valiosas. Tienen especialmente un efecto antiflogístico. En la fórmula general I antedicha

15 el radical  $R_1$  significa el grupo isobutilo, un radical fenilo eventualmente sustituido en posición 2 con flúor o con cloro, un radical ciclohexilo eventualmente sustituido con metilo, o un radical ciclopentilo o cicloheptilo;

20 el radical  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

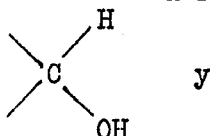
25 el radical  $R_3$  significa el radical metilo o etilo, o también un átomo de hidrógeno, caso de que  $R_1$  signifique un radical fenilo eventualmente sustituido, o  $R_1$  signifique un radical ciclohexilo y  $R_2$  signifique un átomo

mo de halógeno;

los radicales  $Z_1$  y  $Z_2$  significan átomos de hidrógeno o conjuntamente un enlace carbono-carbono adicional;

el radical A significa el grupo  $>C=O$  ó

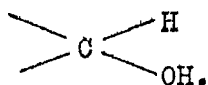
5



10

m significa los números 2, 4, 6, 8 ó también 0, si  $R_1$  significa un radical fenilo sustituido con halógeno, el grupo isobutilo, un radical ciclohexilo eventualmente sustituido con metilo, o un radical ciclopentilo o ciclohexilo y/o  $R_2$  significa un átomo de halógeno y/o  $R_3$  significa el radical metilo o etilo y/o A representa el grupo

15



Entre los compuestos olefinicos correspondientes a la fórmula general I tienen un interés especial los que poseen una configuración E con respecto al doble enlace carbono-carbono.

20

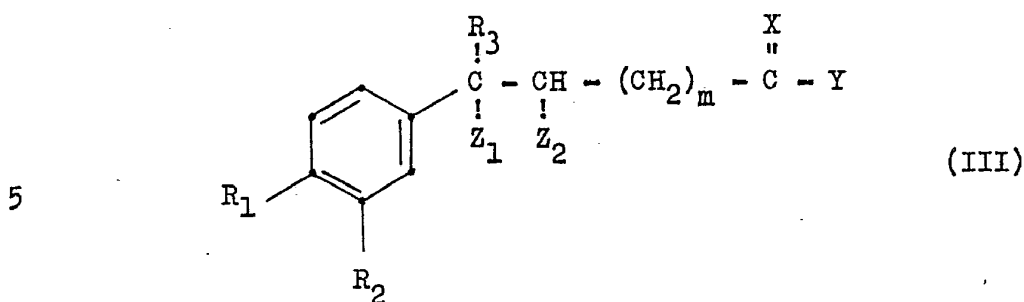
Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

por reacción de metal-organilos de la fórmula general II

25



con compuestos de la fórmula general III



10 En la fórmula general III los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  y  $m$  tienen los significados inicialmente indicados,  $X$  es un átomo de oxígeno, si  $Y$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo  $NH_2$ , o un átomo de nitrógeno, si  $Y$  adopta el significado de un enlace adicional entre  $C$  y  $X$ ,  $M$  significa, en la fórmula II, un átomo de litio o el radical  $MgHal$ , en donde  $Hal$  significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

15 Si el radical  $\overset{X}{\underset{O}{\parallel}}C-Y$  en compuestos de la fórmula general III significa el grupo  $\overset{O}{\parallel}C-NH_2$  o el grupo ciano,

20 después de reacción con compuestos organometálicos de la fórmula general II y de un tratamiento por hidrólisis sub siguiente, se obtienen derivados bifenílicos de la fórmula general I, en la que  $A$  significa el grupo ceto.

25 Si el radical  $\overset{X}{\parallel}C-Y$  en compuestos de la fórmula general III significa por el contrario un grupo  $-CH=O$ , se obtienen, en calidad de productos finales, compuestos

de la fórmula general I en la que A es el grupo  $\text{>C} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{matrix}$ , si se hace actuar el metal-organilo en exceso o en proporción cuantitativa al menos estequiométrica; por el contrario, si en esta reacción se utilizan en un exceso los aldehidos correspondientes a la fórmula general III a la  
5 reacción propiamente dicha del compuesto organometálico con el compuesto carbonílico sigue además una oxidación, catalizada por los alcoholatos metálicos resultantes, pasando por el aldehido en exceso, de manera que después de  
10 hidrólisis se obtienen mezclas de cetonas y alcoholes de la fórmula general I, en la que por lo tanto A significa

el grupo  $\text{>C=O}$  ó  $\text{>C} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{matrix}$ . A partir de estas mezclas se pueden preparar a continuación, por medio de reducción  
15 o de oxidación descritos en los modos 3 y 4, productos finales homogéneos de la fórmula general I, en la que A significa el grupo  $\text{>CHOH}$  o  $\text{>C=O}$ .

Las reacciones de los metal-organilos de la fórmula general II con los compuestos de la fórmula general  
20 III se efectúa a temperaturas entre  $-80^{\circ}\text{C}$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $-40^{\circ}\text{C}$  y  $+60^{\circ}\text{C}$ , de modo preferible en presencia de disolventes del tipo de éter, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol-dimetiléter, anisol, eventualmente, también en mezcla con hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno. No  
25

obstante, la reacción se puede llevar a cabo eventualmente también, de modo ventajoso, en hidrocarburos alifáticos tales como n-pentano, n-hexano, o n-heptano. Amidas de ácidos carboxílicos correspondientes a la fórmula general III son hechas reaccionar ventajosamente en presencia de cloruro de metileno, preferiblemente a temperaturas entre 30 y 50°C.

Las mezclas obtenidas según el procedimiento anterior, que contienen compuestos de la fórmula general I, en

la que A significa el grupo  $\text{>C=O}$  y  $\text{>C} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{matrix}$  pueden

ser reducidas con facilidad para formar los compuestos de la fórmula general I, en la que A representa el grupo

$\text{>C} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{matrix}$  : Esto se efectúa:

a) por reducción mediante hidruros complejos:

En calidad de hidruros complejos entran en consideración: hidruros de aluminio y metal alcalino o metal alcalino-térreo, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de magnesio y aluminio, alcoxi-hidruros de aluminio, por ejemplo bis(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de sodio, trimetoxi-hidruro de litio y aluminio, tris-(ter.butoxi)-hidruro de litio y aluminio, borohidruros y alcoxi-borohidruros de metales alcalinos y metales alcalino-térreos, por ejemplo borohidruro de litio,

borohidruro de sodio, borohidruro de calcio, cianoborohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, metoxiborohidruro de sodio, borohidruro de zinc. Pueden utilizarse también combinaciones de hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio con ácidos de Lewis, especialmente con cloruro de aluminio o trifluoruro de boro. Finalmente -si en los compuestos de partida de la fórmula general  $I Z_1$  y  $Z_2$  son átomos de hidrógeno - es apropiado para la reducción también diborano. El diborano no necesita ser utilizado como tal compuesto; puede ser también formado "in situ" en la solución en la que se lleva a cabo la reducción, por ejemplo por reacción con borohidruro de sodio en dietilenglicoldimetiléter con cloruro de hidrógeno anhidro, con ácido sulfúrico, con ácido clorosulfónico, con ácido metansulfónico, con ácido fosfónico, con halogenuros de boro, con cloruro de estaño divalente, con cloruro de mercurio monovalente, con cloruro de aluminio, o con compuestos similares.

La reducción se efectúa en un disolvente apropiado, preferiblemente en éteres tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietiléter, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, trietilenglicoldimetiléter, ocasionalmente también en hidrocarburos aromáticos, por ejemplo en benceno, o en mezclas de estos disolventes. Reducciones con borohidruros de sodio, con cianoborohidruro de sodio

y con trimetoxiborohidruro de sodio se pueden llevar a cabo también en alcoholes inferiores, preferiblemente en etanol, o en mezclas de alcohol y agua. Temperaturas de reducción apropiadas se encuentran - dependiendo del hidruro complejo utilizado - entre  $-80$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ ; de modo preferible se utilizan temperaturas entre  $0$  y  $+30^{\circ}\text{C}$ .

En general, en estas reducciones con hidruros metálicos complejos la disposición geométrica de los sustituyentes junto a un doble enlace olefínico eventualmente presente permanece inalterada, pero eventualmente se observó una isomerización parcial; de manera que después del tratamiento se aislan mezclas de isómeros E y Z;

b) con alcoholes primarios o secundarios en presencia de alcoholatos de los metales de los Grupos principales 1 hasta 3 del Sistema Periódico, por ejemplo con isopropanol en presencia de isopropilato de aluminio, isopropilato de magnesio, etilato de sodio, dicloroisopropilato de aluminio. Se trabaja preferiblemente en hidrocarburos aromáticos en calidad de disolventes, por ejemplo en solución en benceno o en tolueno, y a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, separándose constantemente por destilación desde la mezcla de reacción de modo conveniente la cetona formada, por ejemplo acetona. No obstante, la reducción se puede llevar a cabo también en ausencia de

los alcoholes primarios o secundarios con los alcoholatos metálicos solos, por ejemplo con isopropilato de aluminio fundido o con isopropilato de aluminio en solución en tolueno;

5 c) por acción de metales no nobles en medio alcalino:

Son apropiados, por ejemplo, sodio, amalgama de sodio, calcio, magnesio, zinc, amalgama de zinc, aluminio o amalgama de aluminio. Como disolventes entran en consideración alcoholes inferiores, tales como metanol o etanol, éter húmedo o benceno húmedo. Se trabaja a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado. En una variante de este procedimiento se reduce con sodio en amoníaco líquido y en presencia de cloruro de amonio en exceso.

10

15

Si en compuestos de la fórmula general I  $R_3$  tiene el significado de un átomo de halógeno, en todas las reducciones con metales no nobles hay que contar con que el átomo de halógeno es reemplazado total o parcialmente por hidrógeno. Dobles enlaces olefínicos eventualmente presentes son también saturados, de manera que en los productos finales obtenidos de la fórmula general I,  $Z_1$  y  $Z_2$  pueden poseer sólo el significado de un átomo de hidrógeno;

20

d) por hidrogenación catalítica:

25 Entra en consideración para esta reducción toda

una serie de catalizadores: platino de ácido hexacloroplatínico, de hexacloroplatinato de amonio, de óxido de platino tetravalente, níquel Raney, paladio sobre carbón animal, óxido de cobre-bario-cromo, rutenio o rodio sobre carbón animal, cromito de cobre. Se trabaja en condiciones alcalinas, neutras o ácidas en disolventes tales como alcoholes, mezclas de agua y alcoholes, éteres, por ejemplo dioxano, en acetato de etilo o ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo ácido acético glacial o ácido trifluoroacético. Con los catalizadores metálicos mencionados se trabaja a temperaturas entre 20 y 100°C, pero preferiblemente por encima de +40°C; los catalizadores oxidicos exigen temperaturas entre 100 y 250°C.

En el caso de compuestos carbonílicos de la fórmula general I, en la que  $Z_1$  y  $Z_2$  significan conjuntamente un enlace C-C adicional, se forma en primer término la cetona saturada, que sólo a continuación es reducida por un segundo mol de hidrógeno para formar el alcohol secundario;

e) por reducción mediante tiourea-S.S-dióxido:  
La reacción se lleva a cabo en solución acuoso-etanólica en presencia de álcalis cáusticos, preferiblemente al punto de ebullición del disolvente utilizado. De manera conveniente se utiliza un exceso del agente reductor mencionado, a saber hasta 3,0 moles por 1 mol del sub

trato a reducir. Se ha acreditado utilizar 2 moles de hidróxido de metal alcalino por cada mol de agente reductor.

Las mezclas obtenidas según el procedimiento anterior que contienen compuestos de la fórmula general I, en

5

la que A significa el grupo  $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}$  y  $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array}$  pueden

ser oxidados con facilidad para formar compuestos de la fórmula general I, en la que A significa el grupo  $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}$ .

La oxidación se efectúa:

10

a) con compuestos de cromo hexavalente:

En calidad de compuestos de cromo hexavalente apropiados han de hacerse resaltar en especial: dicromato de sodio y de potasio, óxido de cromo hexavalente y cromato de di-ter.butilo. Se puede trabajar en toda una serie de disolventes, por ejemplo en agua, ácido acético glacial, acetona, éter de petróleo, benceno, tetraclorometano, piridina o dimetilformamida o en mezclas de los mismos. Se trabaja a 0-100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas.

15

20

Han de mencionarse especialmente oxidaciones con: óxido de cromo hexavalente o con dicromato en solución en agua y en ácido sulfúrico, utilizándose convenientemente como disolvente adicional, ácido acético glacial y eventualmente además benceno;

25

óxido de cromo hexavalente o dicromato en ácido

acético glacial;

óxido de cromo hexavalente en piridina;

óxido de cromo hexavalente en solución en agua y en ácido sulfúrico en presencia de acetona;

5 cromato de di-ter.butilo en disolventes no polares tales como éter de petróleo, tetraclorometano o benceno;

óxido de cromo hexavalente en dimetilformamida en presencia de ácido sulfúrico concentrado;

10 b) con óxido de manganeso tetravalente:

Este procedimiento es apropiado especialmente para la oxidación de carbinoles  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados de la fórmula general I, en la que  $Z_1$  y  $Z_2$  significan por lo tanto un enlace C-C adicional.

15 Se utiliza convenientemente un gran exceso de agente oxidante. En calidad de disolvente entran en consideración preferiblemente éter de petróleo, acetona, dietil éter y tetrahidrofurano. Es factible también la utilización de benceno, cloroformo o tetraclorometano en calidad de disolvente. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 20 0°C y 100°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y en el caso de la oxidación de los carbinoles  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados correspondientes a la fórmula general I ( $Z_1$  y  $Z_2$  forman conjuntamente un enlace C-C adicional) también 25 a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado;

c) con cetonas en presencia de alcoholatos de metales de los Grupos principales 1 hasta 3 del Sistema Periódico. Se han acreditado como catalizadores alcoholatos aluminio del carbinol a oxidar, fenolato de aluminio, isopropilato de aluminio, pero especialmente ter-butolato de aluminio, y en calidad de agentes aceptadores de hidrógeno acetona, 1,4-benzoquinona y ciclohexanona, ventajosamente utilizando benceno o tolueno en calidad de disolventes adicionales. Se trabaja preferiblemente a temperaturas elevadas hasta del punto de ebullición de la mezcla de disolventes utilizada y con un gran exceso del agente aceptador de hidrógeno;

d) con dimetilsulfóxido anhidro en presencia de N,N'-díciclohexilcarbodiimida y agentes ácidos. En calidad de agentes ácidos entran en consideración, sobre todo, ácidos orgánicos o inorgánicos de fuerza media: por ejemplo ácido fosfórico anhidro, ácido fosforoso, ácido cianacético o fosfato de piridinio, sulfato de piridinio; se han acreditado especialmente ácido dicloroacético y trifluoroacetato de piridinio. Los agentes ácidos son empleados preferiblemente en una cantidad de 0,5 moles por cada mol del carbinol a oxidar de la fórmula general I; no obstante, pueden utilizarse también cantidades mayores o menores, por ejemplo 0,1 o 1,0 equivalentes molares de agente ácido. La díciclohexilcarbodiimida es utilizada convenientemente

en un exceso de por lo menos 2 moles por cada mol de carbinol, preferiblemente en una cantidad de 3 moles por cada mol de carbinol. Diciclohexilcarbodiimida en exceso es eliminada después de la terminación de la oxidación de modo preferible por adición de ácido oxálico, que reacciona rápidamente con diciclohexilcarbodiimida formándose dióxido de carbono, monóxido de carbono y N,N'-diciclohexil-urea. La diciclohexilurea puede ser separada fácilmente del producto buscado por razón de su mínima solubilidad en la mayor parte de los disolventes orgánicos. La cantidad de dimetilsulfóxido utilizada para la oxidación no es crítica; no obstante, se necesitan por lo menos cantidades equimolares - referido al carbinol a oxidar -.

Con frecuencia es ventajoso añadir a la mezcla de reacción co-disolventes inertes, especialmente los que no son miscibles con agua, por ejemplo benceno o acetato de etilo. De esta manera se mejora la solubilidad, en sí limitada, de la diciclohexilcarbodiimida en dimetilsulfóxido, y además de ello la reacción transcurre de manera menos exotérmica, ya que se trabaja en solución menos concentrada.

En lugar de N,N'-diciclohexilcarbodiimida pueden utilizarse también otras carbodiimidias sustituidas, por ejemplo N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-di-(para-tolil)-carbodiimida, N-ciclohexil-N'-

5  $\lbrack$ 1-(3-piridil)-1-etil $\rceil$ -carbodiimida o N-ciclohexil-N'-  
-(para-toluensulfonil)-carbodiimida, sin que estas carbodi-  
imidias, que desprenden agua y que activan al dimetilsulfó-  
xido en estas reacciones de oxidación, proporcionen venta-  
10 -3'-sulfonato, tricloroacetitrilo, etoxi-acetileno o di-  
fenilceten-para-tolilimina. También se pueden realizar oxi-  
daciones con dimetilsulfóxido en presencia de anhídridos  
de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo de anhídri-  
do de ácido acético, anhídrido de ácido benzoico, pentóxi-  
15 do de fósforo, ácido polifosfórico o ácido piridin-anhidro-  
sulfúrico.

En lugar de dimetilsulfóxido pueden utilizarse  
también otros sulfóxidos, por ejemplo tetrametilensulfóxi-  
do.

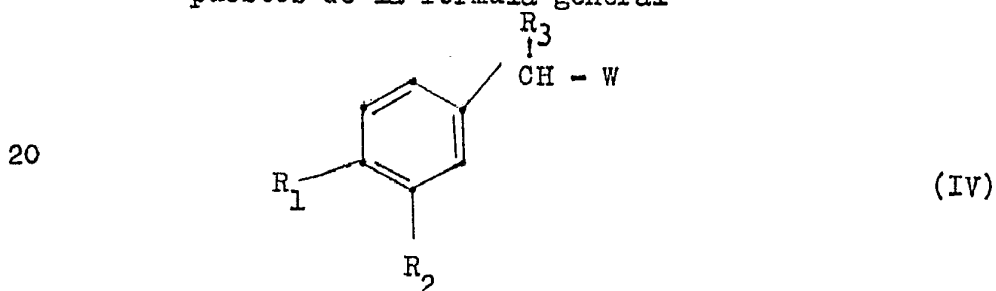
20 e) con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona  
en disolventes inertes, tales como dioxano, anisol, bence-  
no o tolueno o mezclas de los mismos, y a temperaturas en-  
tre 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente co-  
rrespondiente.

25 Los metalorganilos de la fórmula general II uti-

lizados como compuestos de partida son conocidos en la bibliografía.

5 Compuestos de la fórmula general III, en la que Y es un átomo de hidrógeno, se obtienen de modos en sí conocidos, por ejemplo por reducción de un nitrilo adecuado. El nitrilo es reducido por ejemplo en la cantidad equivalente de un hidruro complejo, tal como por ejemplo tri-ter-  
butoxi-hidruro de litio y aluminio, o trietoxi-hidruro de litio y aluminio en disolventes tales como tetrahidrofurano a temperaturas entre  $-70^{\circ}$  y  $+20^{\circ}\text{C}$ ; por hidrólisis con  
10 agua o con ácidos diluïdos se pone en libertad el aldehido (véase H. C. Brown y otros, Tetrah. Letters 3, 9 (1959)).

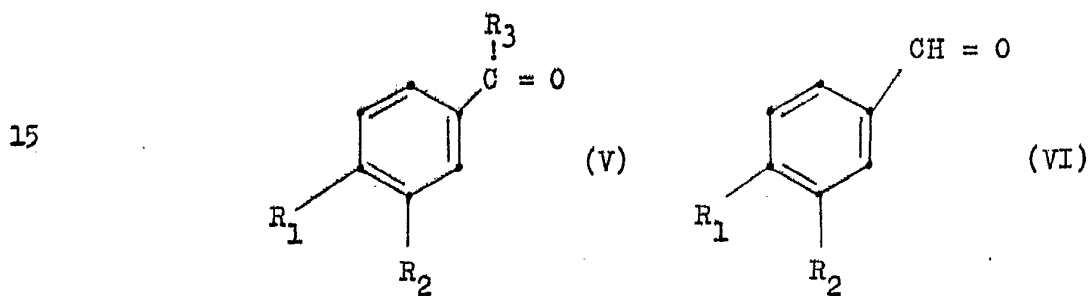
Los compuestos de la fórmula general III, en la que X significa un átomo de oxígeno, Y significa el grupo  $\text{NH}_2$  y  $\text{Z}_1$  así como  $\text{Z}_2$  significan átomos de hidrógeno, pueden ser preparados, si m es igual a cero, a partir de compuestos de la fórmula general



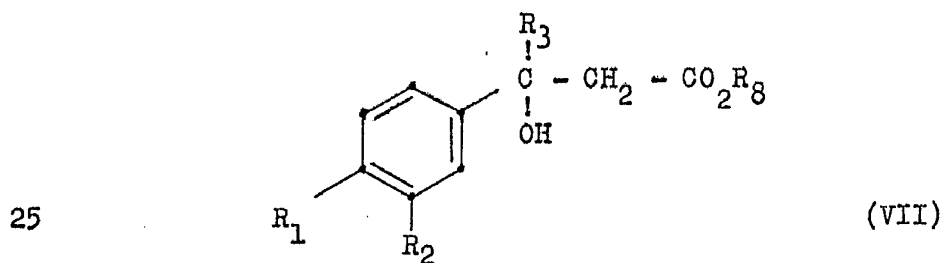
en la que W significa el grupo hidroxil, un átomo de halógeno o un radical aciloxi cualquiera, por reacción con  
25

1,1-dicloroetileno en ácido sulfúrico, siendo hidrolizado a continuación, por adición de agua, el producto intermedio que se forma. El ácido carboxílico obtenido de este modo es transformado a continuación en su cloruro de ácido y éste, mediante amoníaco, es transformado en la correspondiente amida de ácido de la fórmula general III.

Compuestos de la fórmula general III, en la que X significa un átomo de oxígeno, Y significa el grupo  $\text{NH}_2$  y  $Z_1$  así como  $Z_2$  significan conjuntamente un doble enlace, son obtenidos del siguiente modo: La reacción de una cetona de la fórmula general V o de un aldehído de la fórmula general VI.



20 con el compuesto de zinc de un éster de ácido  $\alpha$ -halogenocarboxílico conduce a un éster de la fórmula general

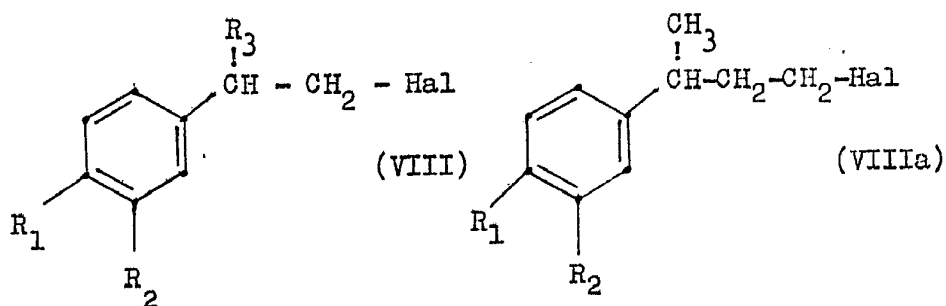


en la que el radical  $R_8$  representa un radical alcoholo. Esta reacción se efectúa en un disolvente orgánico, por ejemplo en un éter o en benceno o tolueno a temperaturas entre 20 y 60°C. El éster de la fórmula general VII es tratado a continuación con un agente separador de agua, preferiblemente en un disolvente inerte que no es miscible con agua, ventajosamente utilizando un aparato separador de agua, a temperaturas hasta del punto de ebullición de la mezcla de reacción. Como agentes separadores de agua entran en consideración por ejemplo sales de la piridina o de alcoholpiridinas con hidrácidos halogenados, hidrogenosulfato de potasio, cloruro de zinc, oxihálogenuros de fósforos, ácido para-toluensulfónico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, y en calidad de disolvente entra en consideración por ejemplo benceno, tolueno o xileno. El éster insaturado que resulta en este caso es transformado a continuación por medio de amoníaco en el compuesto de la fórmula general III, en la que Y significa el grupo  $NH_2$ , X significa un átomo de oxígeno y  $Z_1$  así como  $Z_2$  significan conjuntamente un doble enlace. Por deshidratación pueden prepararse a partir de ello los nitrilos que caen dentro de la fórmula general III.

Compuestos de la fórmula general III, en la que X significa un átomo de nitrógeno y a Y corresponde el significado de un enlace adicional entre el átomo de carbono

y X, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son átomos de hidrógeno y los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como arriba se han definido, por lo tanto los nitrilos que caen bajo la fórmula general III, pueden obtenerse también por ejemplo del siguiente modo: un compuesto de la fórmula general VIII

5



10

en la que Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, es hecho reaccionar con cianuro de sodio para formar un correspondiente nitrilo de la fórmula general III, en la que Z<sub>1</sub> así como Z<sub>2</sub> significan átomos de hidrógeno. Estos nitrilos se saponifican a continuación para formar los ácidos carboxílicos correspondientes y éstos pueden luego ser reducidos con hidruro de litio y aluminio en éter para formar los correspondientes alcoholes; a continuación estos alcoholes son hechos reaccionar mediante halogenuros de fósforo trivalente para formar los correspondientes compuestos de la fórmula general VIIIa, que se diferencia de la fórmula general VIII por el hecho de que la cadena lateral está prolongada en un grupo -CH<sub>2</sub>.

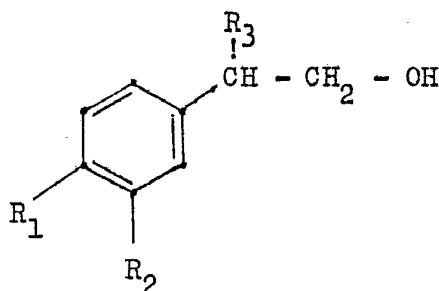
20

25

A partir del compuesto de la fórmula general VIIIa se puede preparar luego de igual manera mediante cianuro de potasio el nitrilo prolongado en su cadena lateral por un grupo CH adicional. Repitiendo eventualmente varias veces estas etapas se pueden obtener todos los nitrilos correspondientes a la fórmula general III en que  $m > 0$ .

Los compuestos de la fórmula general VIII pueden prepararse por ejemplo del siguiente modo: por reacción de un hidrocarburo bencénico adecuadamente sustituido, con cloruro de etoxalilo y cloruro de aluminio anhidro se obtiene el correspondiente éster de ácido 2-(fenilo sustituido)-gloxílico, que es saponificado y después de reacción con un mol de un bromuro de alcoholmagnesio proporciona un correspondiente ácido 2-(fenil sustituido)-2-hidroxi-alcanoico. Mediante ácido yodhídrico en ácido acético glacial se puede obtener a partir de ello el correspondiente ácido 2-(fenil sustituido)-alcanoico; la reducción de este ácido con hidruro de litio y aluminio en éter conduce a un 2-(fenil sustituido)-1-alcohol de la fórmula general IX

20



25

que por calentamiento con un trihalogenuro de fósforo, por ejemplo con tribromuro de fósforo, puede ser transformado en el correspondiente compuesto de la fórmula general VIII.

5                    Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas. Poseen especialmente buenos efectos antiflogísticos y por consiguiente pueden ser utilizados para el tratamiento de inflamaciones, por ejemplo de artritis reumática, de osteoartritis, de reumatismo articular así como para aliviar dolores reumáticos, así como dolores ligados en general con inflamaciones.

10                   Tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta se investigaron, por ejemplo, las siguientes sustancias:

- A = (E)-4-(2-flúor-4-bifenilil)-3-buten-2-ol;  
15                   B = 4-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butanol  
C = 8-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-octanol  
D = 6-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-hexanona  
E = 4-(4-bifenilil)-2-pentanona  
F = 8-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-octanona  
20                   G = (E)-4-(4-bifenilil)-3-penten-2-ona  
H = (E)-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-penten-2-ona  
I = 4-(2-flúor-4-bifenilil)-2-pentanol  
K = (E)-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-penten-2-ol  
L = (E)-4-(2-cloro-4-bifenilil)-3-penten-2-ona  
25                   M = (E)-4-(2-cloro-4-bifenilil)-3-penten-2-ol

- N = 4-(2-cloro-4-bifenilil)-2-pentanona  
 O = 4-(2-cloro-4-bifenilil)-2-pentanol  
 P = (E)-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-penten-2-ona  
 Q = 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-2-pentanona  
 5 R = (E)-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-penten-2-ol  
 S = 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-2-pentanol  
 T = (E)-4-ciclohexil-fenil)-3-penten-2-ona  
 U = 4-(4-ciclohexil-fenil)-2-pentanona  
 V = (E)-4-(4-ciclohexil-fenil)-3-penten-2-ol  
 10 W = 4-(4-ciclohexil-fenil)-2-pentanol  
 X = (E)-4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-3-penten-2-ona  
 Y = 4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-2-pentanona  
 Z = (E)-4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-3-penten-2-ol  
 AA = 4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-2-pentanol  
 15 BB = (E, E)-4- $\int$ 4-(2-metil-ciclohexil)-fenil $\int$ -3-penten-  
 -2-ona  
 CC = (E)-4- $\int$ 4-(2-metil-ciclohexil)-fenil $\int$ -2-pentanona  
 DD = (E)-4-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-3-penten-2-ona  
 EE = (E)-4-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-3-pentan-2-ol  
 20 FF = (E)-4-(4-ciclohexil-fenil)-3-penten-2-ol.

Las sustancias fueron investigadas comparativa-  
 mente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexuda-  
 tivo con respecto al edema con caolín y al edema con ca-  
 rragenina de la pata posterior de la rata después de admi-  
 25 nistración por vía oral a la rata.

a) Edema con caolín de la pata posterior de la rata:

La provocación del edema se efectuó de acuerdo con los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% del caolín en solución al 0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

Ratas FW 49 machos con un peso de 120 - 150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema, por medio de sonda de garganta. 5 horas después de provocación del edema se compararon los valores promediados de hinchazón de los animales tratados con sustancia de ensayo con los valores de los animales testigo tratados de manera figurada. Por medio de extrapolación gráfica a partir de los valores inhibitorios porcentuales logrados con las diferentes dosis, se determinó la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE<sub>35</sub>).

b) Edema con carragenina de la pata posterior de la rata.

Para la provocación del edema sirvió de modo correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)) la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina

en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema.

5 Para la evaluación del efecto inhibidor del edema, se hizo uso del valor de medición, medido 3 horas después de haber provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con caolín.

10 Los resultados logrados para estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla.

Los compuestos mencionados superan a la conocida fenilbutazona en su efecto antiflogístico deseado.

15

Sustancia	Edema con caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema con carra- genina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor me- dio DE <sub>35</sub> mg/kg
Fenilbu- tazona	58	69	63,5
A	15	12,4	13,7
B	16	12,0	14,0
C	15	17	16
D	9	10,5	9,75
25 E	21	15	18



Sustancia	Edema con caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema con carrage- nina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg
5 AA	28	18,5	23,5
BB	19	13	16
CC	29	21	25
DD	50	19	34,5
EE	54	52	53
10 FF	49	35	42

Los ensayos de artritis de coadyuvante con ratas se llevaron a cabo ayudándose de datos de R. ROSENTHALE y NAGRA (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 125, 149 (1967)).

Ratas FW 49 machos de cría propia de la solici- tante recibieron 0,1 ml de una suspensión al 1% de M. buty ricum en aceite de parafina altamente viscoso inyectada por vía subplantar en una pata posterior. Las sustancias de en- sayo fueron administradas comenzando con la inyección de M. butyricum una vez por día, en una duración de 20 días, por sonda de garganta.

Al día 21 después de la provocación de la artritis se compararon los volúmenes de la pata derecha (reac- ción primaria no específica en el lugar de la inyección)

5 y de la pata izquierda (reacción secundaria específica causada por razones inmunológicas) de los animales tratados con sustancia de ensayo, con los de animales testigo tratados de modo figurado. A partir de la reducción de la hinchazón lograda con las diferentes dosis se determinó gráficamente una DE<sub>50</sub>.

Los resultados logrados en este ensayo están recopilados en la siguiente Tabla.

10 Las sustancias A y C se diferencian del agente antitiflogístico conocido fenilbutazona ya por el hecho de que superan a éste en el efecto antiexsudativo agudo (en el ensayo del edema de la pata). Además de ello, de modo sorprendente, éstos manifestaron un efecto especialmente intenso contra la artritis de coadyuvante de la rata, que no podía  
15 esperarse primariamente según los resultados del ensayo del edema de la pata.

20 A causa de esta actividad antiartrítica preferida, los compuestos reivindicados poseen, como agentes terapéuticos contra la poliartritis crónica primaria, ventajas decisivas con respecto a la conocida fenilbutazona o con respecto a otros agentes antiflogísticos con efecto no específico.

Sustancia	Edema con caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema con carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Artritis de coadyuvante en la rata DE <sub>50</sub> peroral	
			Reacción primaria mg/kg	Reacción secundaria mg/kg
Fenil- butazona	58	69	46	38
P	17	8,6	< 0,7	< 0,60
R	4,8	3,1	< 1,3	< 0,70
Q	5,0	2,5	< 0,4	< 0,2
A	15	10	< 35	< 4,0
E	21	15	< 4,0	< 4,0
K	17,5	17	< 1,5	< 2,0
H	37	11	< 2,0	< 1,0

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

4-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-pentanona.

5 A una solución de yoduro de metilmagnesio, preparada a partir de 12,2 g (0,5 moles) de magnesio y 71 g (0,5 moles) de yoduro de metilo en 400 ml en total de éter anhidro, se añade gota a gota en el espacio de 1 hora una  
10 solución de 25,7 g (0,1 moles) de 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butiramida en 750 ml de cloruro de metileno anhidro y a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 6 horas para completar la reacción. La carga enfriada se incorpora con agitación en una mezcla de 2 kg de hielo y 100 ml de ácido sulfúrico concentrado, se separa la fase  
15 orgánica, se la lava dos veces con agua, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio, y finalmente de nuevo con agua, se la seca con sulfato de magnesio anhidro y se la concentra por evaporación en vacío. El residuo sólido remanente es recristalizado dos veces en bencina (punto  
20 de ebullición 60 a 80°C), después de lo cual los cristales incoloros funden a 60-61°C. El rendimiento es de 22,0 g (86% de la teoría).

Ejemplo 2.

4-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-pentanona.

25 Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir

de 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butiramida y yoduro de metilmagnesio con un rendimiento de 78% de la teoría. El aceite incoloro altamente viscoso hierve con un punto de ebullición a 0,03 mm de Hg = 134-137°C.

5

Ejemplo 3

(E)-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-penten-2-ona.

10

A un reactivo de Grignard, preparado a partir de 12,2 g (0,5 moles) de magnesio y 71 g (0,5 moles) de yoduro de metilo en 500 ml de éter anhidro, se añade gota a gota en el espacio de 75 minutos una solución de 23,7 g (0,1 moles) de 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-crotononitrilo en 500 ml de cloruro de metileno anhidro, seguidamente se calienta durante 4 1/2 horas más a reflujo y la carga enfriada se incorpora con agitación en una mezcla de 2 kg de hielo y 100 ml de ácido sulfúrico concentrado. La capa orgánica es separada, lavada con ácido sulfúrico acuoso al 1%, con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El residuo sólido remanente es re-

15

20

Ejemplo 4

4-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-pentanol.

25

A una solución de 0,5 moles de bromuro de metil-

magnesio en 200 ml de éter se añaden gota a gota con agita-  
ción 96,9 g (0,4 moles) de 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-buta-  
nal (punto de ebullición a 0,04 mm de Hg = 112-114°C), di-  
sueltos en el mismo volumen de éter anhidro. Una vez termi-  
5 nada la adición se calienta con agitación durante 2 horas  
sobre el baño María, se enfría, se hidroliza por adición  
de 50 g de hielo desmenuzado y seguidamente se añade una  
cantidad tal de solución acuosa al 50% de cloruro de amonio  
que se disuelve el precipitado inicialmente resultante. La  
10 capa etérea es separada, la fase acuosa es extraída dos ve-  
ces más con éter, los extractos reunidos son lavados a fon-  
do con agua. Después del secado sobre sulfato de sodio se  
separa el éter por destilación, y se destila en alto vacío  
el residuo remanente. Se obtiene el buscado 4-(2'-flúor-  
15 -4-bifenilil)-2-pentanol en forma de una mezcla de diaste-  
reoisómeros y en forma de aceite incoloro de punto de ebu-  
llición a 0,06 mm de Hg = 122-124°C con un rendimiento de  
55,8 g (54% de la teoría).

#### Ejemplo 5

#### 20 6-(4-bifenilil)-2-hexanol

Una mezcla de 6-(4-bifenilil)-2-hexanol y 6-(4-  
-bifenilil)-2-hexanona (57 g) es disuelta en 1 litro de  
etanol y tras añadirse una solución de 4,20 g (0,112 mo-  
les) de borohidruro de sodio en 300 ml de etanol se agita  
25 durante una hora a la temperatura ambiente. El borohidruro

de sodio en exceso es descompuesto por adición de 6 ml de ácido acético glacial, y a continuación la mezcla es concentrada por evaporación, el residuo es recogido en 500 ml de agua, tras de lo cual se extrae con éter hasta agotamiento. Los extractos en éter reunidos son secados sobre sulfato de sodio, concentrados por evaporación, el residuo es recogido en éter de petróleo y es cromatografiado para la elución sobre 2 kg en total de gel de sílice utilizando una mezcla de éter de petróleo y cloruro de etileno (proporción en volumen 1:1), y posteriormente una mezcla de cloruro de etileno/acetato de etilo (proporción en volumen 8:2) para la elución. El producto principal es recogido en éter, la solución en éter es tratada con carbón activo y nuevamente concentrada por evaporación. Después de recristalización en éter de petróleo con utilización de carbón activo se obtiene el buscado 6-(4-bifenilil)-2-hexanol en forma de cristales incoloros de punto de fusión 71-72°C con un rendimiento de 38,0 (52% de la teoría).

#### Ejemplo 6

20 (4-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-butanona.

25 25,0 g (0,104 moles) de (E)-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-buten-2-ona, disueltos en 1,500 ml de acetato de etilo, son hidrogenados a la temperatura ambiente y 3 atmósferas de presión de hidrógeno y en presencia de 10 g de níquel Raney hasta una clara deceleración de la absorción de

hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador, el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío y el residuo, que consta de una mezcla de 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-butanol y la buscada 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-butanona, se disuelve en una mezcla de 155 ml de dimetilsulfóxido anhidro, 155 ml de benceno anhidro, 8,25 ml (0,102 moles) de piridina y 4,15 ml (0,056 moles) de ácido trifluoroacético. Tras añadir 64,0 g (0,31 moles) de N,N'-d ciclohexil-carbodiimida se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Luego se diluye la mezcla con 2,5 litros de éter, tras de lo cual se incorpora gota a gota con agitación una solución de 39,08 g (0,31 moles) de ácido oxálico dihidratado en 250 ml de metanol. Tras terminarse el desprendimiento de gases, que cesa a los 30 minutos aproximadamente, se mezcla con 2,5 ml de agua y se elimina por filtración la N,N'-d ciclohexilurea insoluble. Se separan las capas, se extrae la fase orgánica por agitación dos veces con solución al 5% de bicarbonato de sodio y una vez con agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo oleoso remanente, que todavía contiene pequeñas cantidades de d ciclohexilurea, es cromatografiado sobre gel de sílice utilizando benceno para la elución, y es destilado dos veces en alto vacío. Se obtienen 12,5 g (50% de la teoría) de la cetona arriba formulada de punto de ebullición a 0,4

mm de Hg = 153-155°C o de punto de ebullición a 0,25 mm de Hg = 148-150°C, y de punto de fusión 30°C (en éter de petróleo).

Ejemplo 7

5     6-(4-bifenilil)-2-hexanona

Una mezcla de 6-(4-bifenilil)-2-hexanona y 6-(4-bifenilil)-2-hexanol obtenida de modo análogo a la reacción de Grignard descrita en el Ejemplo 3, es oxidada de modo correspondiente a los datos del Ejemplo 6 con dimetilsulfóxido en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y trifluoroacetato de piridinio. Se obtiene la buscada 6-(4-bifenilil)-2-hexanona con un rendimiento de 40% de la teoría. Los cristales incoloros funden a 51-52°C (en bencina y éter de petróleo).

15     Ejemplo 8

4-(4-ciclohexil-fenil)-2-pentanona.

A una solución de yoduro de metilmagnesio, preparada a partir de 12,2 g (0,5 moles) de magnesio y 71 g (0,5 moles) de yoduro de metilo en 400 ml en total de éter anhidro, se añade gota a gota en el espacio de 1 hora una solución de 24,54 g (0,1 moles) de 3-(4-ciclohexil-fenil)-butiramida en 750 ml de cloruro de metileno anhidro y a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 6 horas para completar la reacción. La carga enfriada se incorpora con agitación en una mezcla de 2 kg de hielo y 100 ml

de ácido sulfúrico concentrado, se separa la fase orgánica, se la lava dos veces con agua, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio, y finalmente de nuevo con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se la concentra por evaporación en vacío. El residuo remanente es purificado por cromatografía sobre 800 g de gel de sílice utilizando benceno para la elución, y los eluatos concentrados por evaporación son finalmente destilados en alto vacío. Se obtienen 19,8 g (81% de la teoría) de un aceite incoloro de punto de ebullición a 0,05 mm de Hg = 104-106°C.

#### Ejemplo 9

#### 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-2-pentanona.

Preparada de manera análoga al Ejemplo 8 a partir de 3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-butiramida y bromuro de metilmagnesio con un rendimiento de 74% de la teoría. El aceite incoloro altamente viscoso hierve con punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 153-156°C.

#### Ejemplo 10

#### (E)-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-penten-2-ona.

A un reactivo de Grignard, preparado a partir de 12,2 g (0,5 moles) de magnesio y 71 g (0,5 moles) de yoduro de metilo en 500 ml de éter anhidro, se añade gota a gota en el espacio de 75 minutos una solución de 25,98 g (0,1 moles) de 3-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-crotononitrilo en 500 ml de cloruro de metileno anhidro, se calien-

ta a continuación a reflujo durante 4 1/2 horas más y la carga enfriada se incorpora con agitación en una mezcla de 2 kg de hielo y 100 ml de ácido sulfúrico concentrado. La capa orgánica es separada, es lavada con ácido sulfúrico acuoso al 1%, con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo sólido remanente es destilado en la bomba de aceite (punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 175-184°C), y a continuación es recristalizado dos veces en metanol utilizando carbón activo. Punto de fusión: 56,5-57,5°C. Rendimiento: 7,5 g (27% de la teoría).

Ejemplo 11

4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-2-pentanol.

A una solución de 0,5 moles de bromuro de metilmagnesio en 200 ml de éter se añaden gota a gota con agitación 105,9 g (0,4 moles) de 3-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-butanal, disueltos en el mismo volumen de éter anhidro. Una vez terminada la adición se calienta con agitación durante 2 horas más sobre baño María, se enfría, se hidroliza por adición de 50 g de hielo desmenuzado y a continuación se añade una cantidad tal de solución acuosa al 50% de cloruro de amonio, que se disuelve el precipitado inicialmente resultante. La capa etérea es separada, la fase acuosa es extraída dos veces más con éter; los extractos

reunidos son lavados a fondo con agua. Después del secado sobre sulfato de sodio se separa el éter por destilación y se cromatografía el residuo remanente en total sobre 3 kg de gel de sílice utilizando benceno para la elución. Después de concentrar por evaporación los eluatos se obtiene el buscado 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-2-pentanol en forma de una mezcla de diastereoisómeros como aceite incoloro y con un rendimiento de 57,5 g (51% de la teoría).

Ejemplo 12

10 4-(4-ciclohexil-fenil)-2-pentanona.

Una mezcla obtenida a base de 4-(4-ciclohexilfenil)-2-pentanol y de 4-(4-ciclohexilfenil)-2-pentanona es oxidada de modo correspondiente a los datos del Ejemplo 6 con dimetilsulfóxido en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y trifluoroacetato de piridinio. Se obtiene la buscada 4-(4-ciclohexil-fenil)-2-pentanona con un rendimiento de 42% de la teoría. Aceite incoloro de punto de ebullición a 0,05 mm de Hg = 103-106°C.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de preparados farmacéuticos usuales para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I. La dosis individual es de 5 a 400 mg, preferiblemente de 10 a 100 mg, y la dosis diaria es de 20 a 1.000 mg, prefe-

riblemente de 75 a 400 mg.

### REIVINDICACIONES

5

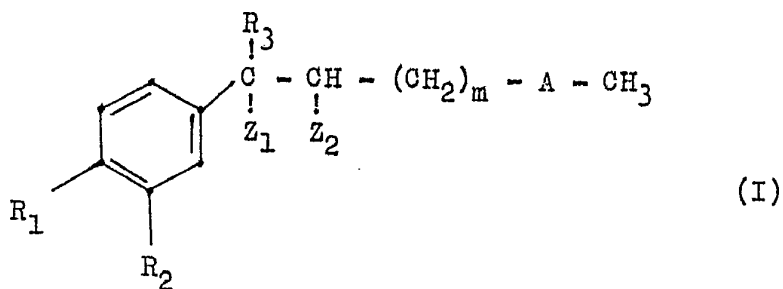
10

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:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas cetonas y carbinoles aralifáticos de la fórmula general I

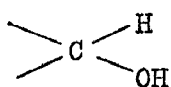
20



25

en la que  $R_1$  significa el grupo isobutilo, un radical fenilo eventualmente sustituido en posición 2 con flúor o cloro, un radical ciclohexilo eventualmente sustituido con metilo o un radical ciclopentilo o cicloheptilo;  $R_2$  signi-

5           fica un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo; R<sub>3</sub> significa el radical metilo o etilo o también un átomo de hidrógeno, caso de que R<sub>1</sub> signifique un radical fenilo eventualmente sustituido, o R<sub>1</sub> signifique un radical ciclohexilo y R<sub>2</sub> signifique un átomo de halógeno; Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> significan átomos de hidrógeno o conjuntamente un enlace carbono-carbono adicional; A significa el grupo  $\text{>C} = \text{O}$  ó



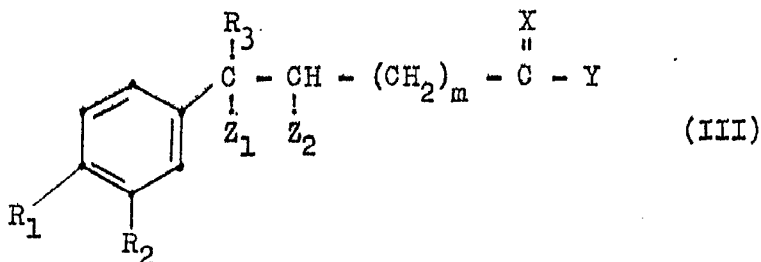
10           ; y m significa los números 2, 4, 6, 8 ó 0, si

R<sub>1</sub> significa un radical fenilo sustituido con halógeno, el grupo isobutilo, un radical ciclohexilo eventualmente sustituido con metilo o un radical ciclopentilo o cicloheptilo y/o R<sub>2</sub> significa un átomo de halógeno y/o R<sub>3</sub> significa el radical metilo o etilo y/o A representa el grupo

15           po  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array}$ , caracterizado porque se hacen reaccionar metalorganilos de la fórmula general II



20           con compuestos de la fórmula general III



a temperaturas entre  $-80^{\circ}\text{C}$  y  $+100^{\circ}\text{C}$  en presencia de un di-  
 solvente, teniendo en las fórmulas generales II y III los  
 símbolos  $R_1, R_2, R_3, Z_1, Z_2$  y  $m$  los significados inicial-  
 mente mencionados, siendo  $X$  un átomo de oxígeno, si  $Y$  sig-  
 5 nifica un átomo de hidrógeno o un grupo  $\text{NH}_2$ , o representan-  
 do un átomo de nitrógeno, si  $Y$  adopta el significado de un  
 enlace adicional entre el átomo de carbono, y  $M$  significa  
 un átomo de litio o el radical  $\text{MgHal}$ , en donde  $\text{Hal}$  es un  
 átomo de cloro, bromo o yodo; y a partir de las mezclas de  
 10 reacción así obtenidas se aislan los compuestos deseados  
 mediante procedimientos de separación físicos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 caracterizado porque para la preparación de compuestos de  
 la fórmula general I, en la que  $A$  representa el grupo  
 15  $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} = \text{O} \end{array}$ , se hacen reaccionar compuestos de la fórmula ge-  
 $\begin{array}{c} \text{X} \\ || \\ -\text{C}-\text{Y} \end{array}$   
 neral III; en los que el radical  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$  o significa el grupo ciano, con compuestos de la  
 fórmula general II.

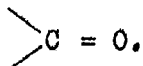
3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 caracterizado porque para la preparación de compuestos de  
 la fórmula general I, en la que  $A$  representa el grupo  
 20  $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{OH} \end{array} \end{array}$ , se hacen reaccionar compuestos de la fórmula ge-  
 $\begin{array}{c} \text{X} \\ || \\ -\text{C}-\text{Y} \end{array}$   
 neral III, en la que el radical  $\begin{array}{c} \text{X} \\ || \\ -\text{C}-\text{Y} \end{array}$  significa el grupo  
 25  $-\text{CH} = \text{O}$ , con compuestos de la fórmula general II, siendo

empleados los metalorganilos en exceso o en proporción cuantitativa por lo menos estequiométrica.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los aldehidos correspondientes a la fórmula general III son empleados en exceso, resultando después de la hidrólisis de la mezcla de reacción una mezcla de cetonas y alcoholes de la fórmula general I.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 4ª, caracterizado porque la mezcla de cetonas y alcoholes de la fórmula general I, obtenida según la reivindicación 4ª, es reducida para formar un producto final homogéneo de la fórmula general I, en la que A es el grupo  $\begin{array}{c} >C < \begin{array}{l} H \\ OH \end{array} \end{array}$ .

6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 4ª, caracterizado porque la mezcla de cetonas y alcoholes de la fórmula general I, obtenida de acuerdo con la reivindicación 4ª, es oxidada para formar un producto final homogéneo de la fórmula general I, en la que A es el grupo



7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª y 4ª, caracterizado porque en calidad de disolvente se utilizan dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicoldimetiléter, anisol, mezclas de ésteres con hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos o cloruro de metileno.

8ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos

cetonas y carbinoles aralifáticos.

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

5 Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 05.OCT.1976

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

