

438255



1975

PATENTE DE INVENCION

Case 4-9438/4.

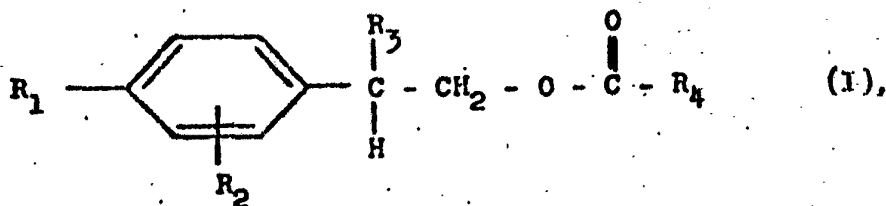
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-FENILALQUIL-
ESTERES.

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

El objeto de la invención son nuevos 2-fenilalquil-
ésteres de fórmula general I



**POOR
QUALITY**



donde R_1 significa 1-cicloalquenilo, R_2 significa hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno o trifluorometilo, R_3 significa alquilo y R_4 significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, en forma libre o en forma de sal, a procedimientos para la obtención de los productos de la presente invención, a preparados farmacéuticos conteniéndolos y al empleo de los mismos.

El 1-cicloalquenil R_1 tiene, por ejemplo, 5-8, especialmente 6 ó 7 miembros de anillo y puede estar ramificado, es decir, sustituido por alquilo, especialmente C_1-C_4 -alquilo, por ejemplo, metilo, pero está, sin embargo, ante todo sin ramificar. Como ejemplos sean mencionados 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo así como 1-ciclooctenilo y 1-ciclopentenilo, en caso dado ramificados, preferentemente, sin embargo, sin ramificar.

En lo anterior y a continuación se entienden bajo "inferior" aquellos compuestos y los restos derivados de éstos que no contienen más de 7, especialmente no más de 4 átomos de carbono.

Un resto alquilo es, por ejemplo, un alquilo inferior con hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada así como estar enlazado en posición arbitraria.

Como ejemplos sean mencionados heptilo, hexilo y, especialmente, n-, iso-, sec- y terc.butilo, propilo, isopropilo, etilo y, especialmente, metilo, de cadena recta o ramificada, así como enlazados en posición arbitraria.

El alcoxi es, por ejemplo, alcoxi inferior con hasta 7, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, pudiendo la parte alquilo ser de cadena recta o ramificada y estar enlazado



do en posición arbitraria con el grupo oxi. Como ejemplos sean mencionados los grupos heptiloxi y hexiloxi isómeros y, especialmente, n-, iso-, sec- y terc.butoxi, propoxi, isopropoxi, etiloxi y, especialmente, metoxi.

5 El halógeno R_2 es, por ejemplo, halógeno hasta el número atómico 35, tal como bromo, flúor o, especialmente, cloro.

10 El resto hidrocarburo R_4 , en caso dado sustituido, es, por ejemplo, un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido.

15 Los restos hidrocarburo alifáticos R_4 son, por ejemplo, los restos hidrocarburo alifáticos inferiores con hasta 7 átomos de carbono, tales como alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, alquenilo inferior con hasta 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, o alquinilo inferior con 2 ó 3 átomos de carbono. Como ejemplos de los hidrocarburos alifáticos R_4 sean mencionados metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, vinilo, alilo, l-propenilo, etinilo y l-propinilo.

20 Los restos hidrocarburo cicloalifáticos K_4 son, por ejemplo, los restos cicloalquilo, por ejemplo, ramificados, es decir, sustituidos por alquilo, especialmente C_1-C_4 -alquilo inferior, ante todo, sin embargo, sin ramificar, con 5-8, especialmente con 5 a 7 miembros de anillo, tales como ciclo-pentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

25 Restos hidrocarburo aromáticos, en caso dado sustituidos, son, por ejemplo, arilo sustituido, en caso dado, por alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tales como metilo o metoxi, halógeno hasta el número atómico 35, tal como cloro, hidroxilo, en caso dado, esterificado con un ácido alcano inferior carboxílico con hasta 7, espe-
30



cialmente hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, con ácido acético, y/o trifluórmethyl, con hasta 10, especialmente hasta 6 átomos de carbono de anillo. Como ejemplos de los restos hidrocarburo aromáticos, en caso dado, sustituidos sean mencionados, especialmente, el fenilo, en caso dado sustituido como indicado, ante todo, sin embargo, insustituido.

Los nuevos 2-fenilalquil ésteres poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así, tienen eficacia antiinflamatoria tal y como se puede demostrar en el ensayo del edema de caolina en la pata en la rata en administración oral, en dosis de 3 a 100 mg/kg, así como efecto antinociceptivo, tal y como se puede demostrar en el ensayo de fenil-p-benzoquinona según Writhing en el ratón bajo administración oral, en dosis de 10 a 100 mg/kg. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, especialmente como antiflogísticos, así como antireumáticos, como antipiréticos o como analgéticos en estados de dolor de intensidad débil hasta media.

Los nuevos 2-fenilalquil ésteres son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

La invención se refiere en primer lugar a los 2-fenilalquil ésteres de fórmula I, donde R_1 significa 1-cicloalqueno, en caso dado ramificado, con 5-8 miembros de anillo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 7 átomos de carbono, halógeno hasta el número atómico 35, tal como cloro, o trifluórmethyl, R_3 significa alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono y R_4 significa un resto arilo alifático, cicloalifático o, en caso dado, sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos



de carbono, halógeno hasta el número atómico 35, tal como cloro, hidróxi, en caso dado, esterificado por un ácido alcano inferior-carboxílico con hasta 4 átomos de carbono y/o trifluórmtilo, con hasta 10 átomos de carbono.

5 La invención se refiere especialmente a los 2-fenilalquil ésteres de fórmula I, donde R_1 significa 1-cicloalqueno sin ramificar, con 5-8 átomos de carbono, R_2 significa hidrógeno o, preferentemente, alquilo inferior o alcoxi inferior, preferentemente en la posición o con respecto a R_1 , con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o metoxi, halógeno hasta el número atómico 35, tal como cloro, o trifluórmtilo, R_3 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, y R_4 significa un resto hidrocarburo inferior, alifático o cicloalifático, con hasta 7 átomos de carbono, o un resto fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior, con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o metoxi, halógeno hasta el número atómico 35, tal como cloro, hidróxi, en caso dado esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, con hasta 4 átomos de carbono y/o trifluórmtilo.

10

15

20

La invención se refiere, ante todo, a 2-fenilalquil ésteres de fórmula I, donde R_1 significa 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo ó 1-cicloheptenilo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, halógeno hasta el número atómico 35, tal como cloro, o trifluórmtilo, R_3 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, y R_4 significa alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, tal como metilo, etilo o pentilo, alqueno inferior con hasta 4 átomos de carbono,

25

30

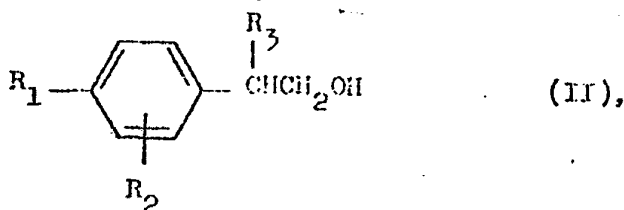
tal como 1-propenilo, cicloalquilo con 4 6 átomos de carbono, tal como ciclohexilo, o fenilo, en caso dado, por hidroxil esterificado por un ácido inferior-carboxílico con hasta 4 átomos de carbono.



5 La invención se refiere, especialmente, a los 2-fenilalquil ésteres de fórmula general I mencionados en los ejemplos.

Los nuevos 2-fenilalquil ésteres se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

10 Así, se pueden obtener los 2-fenilalquil ésteres, por ejemplo, haciendo reaccionar un 2-fenilalcohol de fórmula general II



15 en caso dado funcionalmente modificado, donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados, con un ácido carboxílico, en caso dado funcionalmente modificado, de fórmula general R₄-COOH (III), donde R₄ tiene el significado indicado.

20 Los derivados funcionales de 2-fenilalcoholes de fórmula II son, por ejemplo, los ésteres de los mismos con ácidos inorgánicos, tal como con hidrácidos halogenados, por ejemplo, con ácido iodhídrico, bromhídrico o clorhídrico, con oxiácidos del boro, azufre o fósforo, por ejemplo, con ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico o ácido bórico o
25 con un semiéster del ácido carbónico, es decir, por ejemplo, los carbonatos, pirocarbonatos o carbonatos mixtos de los mismos con un alcohol volátil, por ejemplo, metanol o etanol,



con ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, con p-bromo-, p-tolueno- o benceno-sulfónico, ácido metano-, etano- o eteno-sulfónico, o con ácidos piridincarboxílicos, por ejemplo, con ácido nicotínico, ácido isonicotínico o ácido picolínico.

5 Los derivados funcionales de los ácidos carboxílicos de fórmula III son, por ejemplo, los anhídridos de los mismos, tales como los anhídridos o cetenos derivados de ellos o sus anhídridos con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, por ejemplo, con ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, ácido fluor-sulfónico o ácidos sulfónicos orgánicos, tales como con ácido p-bromo-, p-tolueno-, benceno-, metano-, etano- o eteno-sulfónico, los ésteres de los mismos con estructuras atraedoras de electrones en la parte alcohol, por ejemplo, sus ésteres de fenilo, p-nitrofenilo o cianmetilo, o amidas reactivas derivadas de ellos, por ejemplo, N-R₄CO-imidazoles o -3,5-dimetilpirazoles.

La reacción se puede realizar en la forma usual, especialmente en la forma conocida por la literatura.

20 En la reacción de los alcoholes de fórmula II con los ácidos de fórmula III se trabaja, por ejemplo, en presencia de un catalizador de esterificación, tal como un ácido Lewis, por ejemplo, de eterato de trifluoruro de boro o ácido bórico, o de un ácido protónico fuerte, por ejemplo, de ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fluorsulfónico o ácido p-toluenosulfónico, en caso necesario en un disolvente inerte, tal como en un exceso del ácido de fórmula III o en un disolvente inerte, tal como en un éter, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, o en un hidrocarburo, especialmente aromático o ara-



lifático, por ejemplo, en benceno, tolueno o xileno, o en una mezcla de tales disolventes, ventajosamente a temperatura más elevada, por ejemplo, a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, y/o bajo eliminación del agua de reacción por vía química, por ejemplo, mediante dicitclohexilcarbodiimida, o por vía física, por ejemplo, por absorción en tamices moleculares, zeolitas o similares, o por destilación, preferentemente azeotrópica.

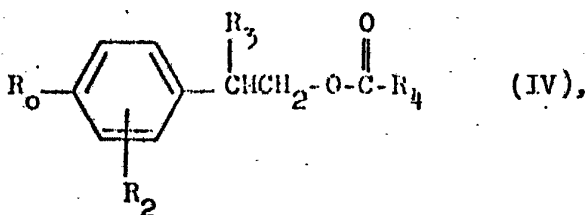
En la reacción de los alcoholes de fórmula II con los ácidos carboxílicos funcionalmente modificados se trabaja, por ejemplo, en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una amina terciaria, por ejemplo, de piridina, de una picolina, 2,6-lutidina, de una colidina, 4-pirrolidino- o 4-dietilaminopiridina, quinolina, trietilamina o dimetilanilina, en un disolvente adecuado, tal como un exceso del ácido funcionalmente modificado de fórmula III o de un disolvente inerte, tal como de un hidrocarburo, en caso dado halogenado, por ejemplo, de cloruro metilénico, cloroformo o tetraclorocarbono, benceno, tolueno o de un xileno, o de una mezcla de tales disolventes, en caso necesario a temperatura más baja o más elevada, por ejemplo, entre -25°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

En la reacción de los alcoholes funcionalmente modificados de fórmula II se emplea el ácido de fórmula III preferentemente como sal, tal como una sal de metal alcalino, por ejemplo, de sodio o potasio y se trabaja, ventajosamente, en un disolvente adecuado, tal como de un exceso del ácido de fórmula III o de un disolvente inerte, por ejemplo, en dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetona, butanona, tetrahidrofurano, dioxano o tris-(dimetilamida) de ácido fosfórico,



en caso necesario, a temperatura más elevada, por ejemplo, a la temperatura de ebullición.

Los nuevos 2-fenilalquil ésteres se pueden obtener, además, si en un compuesto de fórmula IV



10 donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados y R_0 significa un resto cicloalquilo, en caso dado sustituido, que en los átomos de carbono en las posiciones 1 y 2 lleva, en cada caso, un resto Y'' disociable, los dos restos Y'' se disocian bajo introducción de un enlace doble 1,2.

15 Los restos Y'' pueden ser iguales o diferentes. Restos Y'' iguales son, especialmente, átomos de halógeno, tal como cloro, bromo o iodo. Si los restos Y'' son diferentes, entonces uno de ellos, especialmente el de la posición 2, es, especialmente, un átomo de hidrógeno y el otro, especialmente el de la posición 1, un grupo hidroxilo libre o esterificado o esterificado capaz de reacción, un grupo amonio cuaternizado, por ejemplo, un grupo trimetilamónico, un grupo alquilsulfonílico, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo sulfonio ternario, por ejemplo, un grupo dimetilsulfonio o un grupo óxido dialquilamino, por ejemplo, un grupo óxido distilamino. Un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción es, por ejemplo, un grupo hidroxilo esterificado con un ácido orgánico o inorgánico fuerte, por ejemplo, un átomo de halógeno, 20 tal como cloro, bromo o iodo, o un grupo arilsulfonilo, tal como el grupo p-toluenosulfonilo, o un grupo xantogenilo, 25



5 además, también un grupo aciloxi, especialmente, un grupo
acetoxi. Un grupo hidroxilo eterado es, especialmente, un gru
po alcoxi inferior, por ejemplo, un grupo metoxi. La disocia-
ción se efectúa en la forma usual, partiendo de un compuesto
10 de fórmula IV, donde un Y" es un grupo hidroxilo libre o eter-
rizado, por ejemplo, en presencia de ácidos fuertes, tales co
mo ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico o hidrácido
halogenado, tal como ácido clorhídrico o bromhídrico. Si un
resto Y" es un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reac-
15 ción, entonces se trabaja, preferentemente, en medio básico,
por ejemplo, en presencia de bases inorgánicas, tales como
hidróxidos de metal, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico,
o de carbonatos, tales como carbonato sódico o potásico, o de
aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, piridina y, en ca-
so dado, a temperatura más elevada. Si uno de los restos Y"
20 es un grupo xantogenilo, entonces, se puede efectuar la diso-
ciación, ante todo, sin disolvente o en un disolvente de alto
punto de ebullición, tal como di- o trietilenglicoldimetiléter,
y a temperatura más elevada, preferentemente, a presión redu-
cida.

Si el resto Y" es un grupo amonio cuaternizado, es-
pecialmente, un grupo trimetilamónio, un grupo alquilsulfoni-
lo, sulfonio ternario u óxido dialquilamínico, entonces, la
25 disociación de los restos Y" se puede realizar preferentemen-
te en forma térmica, por ejemplo, por calentamiento sin disol-
vente, preferentemente, bajo presión reducida, o en un disol-
vente de alto punto de ebullición, por ejemplo, di- o trieti-
lenglicoldimetiléter, preferentemente, bajo presión reducida.

Si en la posición 1 y 2 juntas existen dos restos
30 Y" iguales, especialmente dos átomos de halógeno, por ejemplo
dos átomos de bromo, entonces, la disociación de los restos



5 y" se puede realizar, ante todo, por reducción metálica. Como agentes de reducción entran preferentemente en consideración el cinc y el ácido, por ejemplo, ácido acético. La disociación se puede realizar, además, con un ioduro alcalino, por ejemplo, con ioduro sódico y un alcohol, por ejemplo, etanol.

En los 2-fenilalquil ésteres obtenidos se puede, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar y disociar sustituyentes.

10 Así, en los 2-fenilalquil ésteres obtenidos, donde R_2 significa hidrógeno y/o donde R_4 es un resto arilo insustituído, especialmente el resto fenilo, se puede introducir, en la forma usual, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, por ejemplo, por reacción con N-clorosuccinimida o con cloro libre o bromo, en caso necesario, en presencia de catalizadores de halogenación, tal como metales o haluros de metal, por ejemplo, de hierro o de cloruro o bromuro de hierro(III).

15 Además, los 2-fenilalquil-ésteres obtenidos se pueden nitrar en los restos arilo en la forma usual, por ejemplo, por reacción con ácido nítrico, preferentemente en mezcla con ácido sulfúrico.

Además, en una parte arilo de los 2-fenilalquil-ésteres obtenidos se puede introducir trifluórmétilo, por ejemplo, con ioduro trifluórmético en presencia de cobre.

25 Además, los 2-fenilalquil-ésteres obtenidos, donde R_4 es un resto arilo sustituido por hidroxilo, se puede esterificar en el grupo hidroxilo en la forma usual, por ejemplo, como anteriormente descrito para la reacción de alcoholes de fórmula II con ácidos carboxílicos de fórmula III, en caso dado, funcionalmente modificados.

30 Además, los 2-fenilalquil-ésteres obtenidos se pue-



5 cen reesterificar en la forma usual, por ejemplo, por reac-
ción con otro ácido carboxílico de fórmula $R_4\text{-COOH}$ (III), ven-
ajosamente, en presencia de un catalizador de reesterifica-
ción, tal como de un ácido Lewis, por ejemplo, trifluoruro de
10 boro-eterato, o de un ácido protónico fuerte, por ejemplo,
de ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, ácido sulfúri-
co, ácido fluorsulfónico o ácido p-toluenosulfónico, en un di-
solvente adecuado, tal como en un exceso del ácido de fórmula
15 III empleado, en caso necesario, en mezcla con un disolvente
inerte, tal como un éter, por ejemplo, de dietiléter, tetra-
hidrofurano o dioxano o, un hidrocarburo, especialmente, aro-
mático o aralifático, por ejemplo, en benceno, tolueno o en
un xileno, a temperatura normal o más elevada, por ejemplo,
a la temperatura de ebullición, preferentemente bajo separa-
20 ción destilativa del componente ácido a desplazar.

Las mencionadas reacciones se pueden realizar, en caso dado, simultáneamente o consecutivamente y en secuencia arbitraria.

20 Las reacciones mencionadas se realizan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o agentes catalíticos, a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado, en recipiente cerrado.

25 Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida, se obtienen productos finales, en caso dado, formadores de sal en forma libre o en forma de sus sales, que se pueden transformar en la forma usual entre sí o en otras sales. Así se obtienen productos finales ácidos, tales como aquéllos en los que R_4 significa arilo hidroxilado, en forma libre o en forma de sus sales con bases. Los compuestos
30 ácidos libres obtenidos se pueden transformar, en la forma



usual, por ejemplo, por reacción con agentes básicos correspondientes, en las sales con bases, sales metálicas.

5 Como sales metálicas entran, ante todo, en consideración las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como las sales del sodio, potasio, magnesio o calcio. De las sales se pueden liberar los ácidos libres en la forma usual, por ejemplo, por reacción con medios ácidos.

10 Estas y otras sales pueden emplearse también para la purificación de los nuevos compuestos, por ejemplo, transformando los compuestos libres en sus sales, aislando éstas y transformándolas de nuevo en los compuestos libres. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales, se entenderán en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado, también las sales correspondientes.

15 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda, o se forma bajo las condiciones de reacción.

20 Los nuevos 2-fenilalquil ésteres se pueden presentar, según el número de los átomos de carbono asimétricos, como isómeros ópticos puros, por ejemplo, antípocas ópticos, o como mezclas de isómeros, tales como racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos.

25 Las mezclas de estereoisómeros obtenidas, tales como las mezclas de diastereómeros o las mezclas de los isóme-

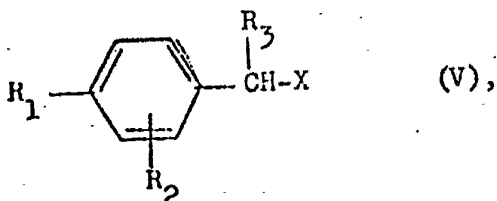


5 los de posición y/o las mezclas de racemato se pueden separar
e base de las diferencias físico-químicas de los componentes,
en forma conocida, en los isómeros puros, tales como isómeros
de posición o diastereómeros o racematos, por ejemplo, por
cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer, en
forma conocida, en los antípodas ópticos por ejemplo, por re-
cristalización en un disolvente ópticamente activo, o con ayu-
da de microorganismos.

10 Convenientemente se emplean para la realización de
las reacciones de la presente invención, aquellos compuestos
de partida que conducen a los grupos de productos finales,
especialmente mencionados, y, en especial, a los productos fi-
nales especialmente descritos o destacados.

15 Los productos de partida son conocidos o, en caso
de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en sí conoci-
dos. Así, se pueden obtener los productos de partida de fórmu-
la general II, por ejemplo, reduciendo en un compuesto de fórmu-
la V



25 donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados y X signi-
fica un grupo formilo, en caso dado, presente en forma de hi-
drato, un grupo halógenocarbonilo, por ejemplo, el grupo clo-
ro- o bromocarbonilo, o, ante todo, un grupo carboxilo esteri-
ficado con metanol u otro alcanol inferior, X en el grupo hi-
droximetilo.



La reducción se puede realizar en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante un agente de reducción usual para aldehidos, o bien ésteres de ácido carboxílico, en caso dado, funcionalmente modificados, como se ha indicado, por ejemplo, mediante hidrógeno nascente, por ejemplo, producir por reacción de un ácido fuerte, tal como un ácido inorgánico u orgánico fuerte, por ejemplo, un hidrácido halogenado, ante todo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o un ácido alcanocarboxílico inferior, ante todo, de ácido acético, sobre metales no nobles, tales como hierro o cinc, o de agua sobre metales ligeros, por ejemplo, sobre amalgama de sodio, magnesio o aluminio ventajosamente, en forma amalgamada y, en caso necesario, en presencia de una base fuerte, tal como de un hidróxido de metal alcalino, ante todo, hidróxido sódico o potásico, o por reacción con el hidruro de un metal ligero, tal como hidruro de boro, ventajosamente en forma complejada, por ejemplo, en forma de un eterato, ante todo, con hidruro de boro-tetrahidrofurano, o con un hidruro de dimetal ligero en un disolvente inerte, por ejemplo, con un hidruro de metal alcalino-boro, hidruro de sodio-cianoboro, o hidruro de litio-triisobutilboro, en un alcohol inferior, tal como etanol o metanol, o en un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano o dioxano, o en un hidruro de metal alcalino-aluminio, tal como hidruro de litio-aluminio, en un éter, por ejemplo, uno de los mencionados, o por reacción con un alcohol, ante todo, un alcohol inferior secundario, tal como isopropanol o isobutanol, un cicloalcohol, tal como ciclohexanol, en presencia de un catalizador adecuado, tal como de una sal metálica, especialmente de una sal de aluminio, de un alcohol, tal como de un alcohol inferior secundario, ante todo, uno de los mencionados, preferentemente en un exceso del alcohol empleado



y bajo eliminación de la cetona formada del alcohol empleado en forma adecuada, por ejemplo, por destilación, o por hidrogenación, es decir, por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, de un catalizador de platino, níquel o, ante todo, paladio, tal como de óxido de paladio, níquel Raney o, preferentemente, paladio sobre carbón, en un disolvente inerte, tal como en un ácido carboxílico alifático inferior o, ante todo, en un alcohol inferior, tal como etanol o, preferentemente, metanol, a temperatura normal o, como máximo, ligeramente aumentada, y a temperaturas entre -25 y $+75^{\circ}$, preferentemente entre 0 y 50°C .

En una forma de ejecución preferente del procedimiento de obtención para los 2-fenilalcanoles de fórmula general II, se hace reaccionar un éster de alquilo inferior, preferentemente un éster de metilo, de fórmula V, a presión más elevada, por ejemplo, a $50-150^{\circ}$, preferentemente a $80-100^{\circ}$, en un éter cíclico, por ejemplo, en dioxano, con uno de los hidruros de aluminio complejos mencionados, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, se hidroliza a $-25 - +25^{\circ}$, por ejemplo, a 0° , mediante adición de agua y se elabora en la forma usual, por ejemplo, por filtración, evaporación del filtrado y destilación del residuo.

Los 2-fenilalcanoles de fórmula general II muestran asimismo, valiosas propiedades farmacológicas. Así, similar a los ésteres de fórmula general I, tienen eficacia antiinflamatoria, tal y como se demuestra en el ensayo del edema por caolinas en las patas en la rata bajo administración oral, en dosis de 3 a 100 mg/kg, así como eficacia antinociceptiva, tal y como se demuestra en el ensayo de fenil-p-benzoquinona según Writhing en el ratón, en administración oral, en dosis

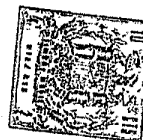


de 10 a 100 mg/kg. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, especialmente como antiflogísticos así como anti-reumáticos, antipiréticos y como analgéticos en estados de dolor de intensidad débil hasta media.

5 La presente invención se refiere, por lo tanto, así mismo a los preparados farmacéuticos que contienen 2-fenilalcanoles de fórmula general II.

10 De estos preparados farmacéuticos se refiere la invención, en primer lugar, a aquellos 2-fenilalcanoles de fórmula II, donde R_1 significa 1-cicloheptenilo, 1-ciclohexenilo o 1-ciclopentenilo, R_2 significa hidrógeno y R_3 significa n-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, especialmente, sin embargo, al preparado farmacéutico que contiene 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/ \sqrt{n} -propanol.

15 Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención, se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos, por ejemplo, para el tratamiento de la fiebre, para el tratamiento de enfermedades del circuito de formas reumático, estados de inflamación
20 no infecciosos y/o estados de dolor medio débiles hasta fuertes, conteniendo una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral,
25 parenteral o topical. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico o sales
30 del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio y/o



polietilenglicol; las tabletas contienen, asimismo, aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio, féculas, tales como féculas de maíz, de trigo, de arroz o de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes disgregantes, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes o agentes de absorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son, preferentemente, soluciones acuosas isotónicas o bien suspensiones, supositorios o ungüentos, en primer lugar, emulsiones grasas o suspensiones. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, granulación o grageado, y contienen desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de sustancia activa.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

A una solución de 8,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/ \sqrt{n} -propanol en 200 cc de benceno absoluto y 3,8 g de piridina se agregan bajo agitación en una atmósfera anhidro a 10-15°C lentamente 3,5 g de cloruro acetilico en 10 cc de ben



5 ceno absoluto. Terminada la adición se sigue agitando durante la noche a temperatura ambiente. Después se extrae la solución de reacción consecutivamente dos veces, cada una con 50 cc de ácido clorhídrico 2-n, 50 cc de solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo, la fase orgánica se lava neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. Para la purificación se cromatografía el residuo de evaporación en gel de sílice con cloroformo como eluyente, se evapora y el residuo se destila en alto vacío, obteniéndose con un $K_{p_{0,1}}=130^{\circ}$ 8,0 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil $\sqrt{}$ -n-propil acetato como aceite incoloro.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

15 A una suspensión de 4 g de hidruro de n-litio-aluminio en 400 cc de dioxano absoluto se gotea bajo agitación en una atmósfera anhidro a 90° lentamente una solución de 12 g de α - \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil $\sqrt{}$ -propionato de metilo en 100 cc de dioxano absoluto. Terminada la adición se sigue agitando durante 180 minutos a 90° . Después se enfría a 10° , el hidruro de litio-aluminio en exceso se descompone, gota a gota, con 10 cc de agua, se separa por filtración del hidróxido de aluminio formado y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. La destilación del residuo de evaporación suministra en la fracción que hierve a $140-160^{\circ}$ (0,01 mm) 8,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil $\sqrt{}$ -n-propanol del p.f. $46-47^{\circ}$ (en éter de petróleo).

Ejemplo 2

30 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtienen, partiendo de 6,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil $\sqrt{}$ -n-propanol y 3,1 g de cloruro propiónico, 7,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil $\sqrt{}$ -n-propilpropionato del p.eb.



0,1 = 130-140°.

Ejemplo 3

Arálogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, se obtienen, de 6,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/-n-propanol y 4,4 g de cloruro n-hexanoílico, 7,8 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/-n-propil-hexanoato del p.eb. 0,05 = 160-170°.

Ejemplo 4

De 6,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/-n-propanol y 4,8 g de cloruro de ácido ciclohexan carboxílico, se obtienen, análogo a como descrito en el ejemplo 1, 8,8 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/-n-propilciclohexan carboxilato del p.eb. 0,05 = 170°.

Ejemplo 5

De 6,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexen)-fenil/-n-propanol y 3,5 g de cloruro de ácido crotónico se obtiene, análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, una mezcla de cis- y trans-2- \sqrt{p} -(1-ciclohexen-1-il)-fenil/-n-propil crotonatos del p.eb. 0,05 = 160-170° (0,05 mm), que por cromatografía en 100 veces su cantidad de gel de sílice con cloroformo como eluyente se puede separar parcialmente. En el isómero eluido primeramente del cromatograma se trata del cis-isómero, el isómero eluido a continuación corresponde al trans-isómero.

Ejemplo 6

De 6,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/-n-propanol y 4,7 g de cloruro benzoílico se obtienen, análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, 8,5 g de 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/-n-propil benzoato del p.eb. 0,1 = 170° y p.f. 50-54°.



Ejemplo 7

A una solución de 10 g de 2- γ -(1-ciclohexenil)-fenil/ γ -propanol en una mezcla de 75 cc de piridina absoluta y 75 cc de cloruro metilénico absoluto se gotea bajo agitación a 5° en una atmósfera anhidra, lentamente, a una solución de 13,9 g de cloruro de ácido acetilsalicílico, disuelto en 30 cc de cloruro metilénico. Terminada la adición se sigue agitando durante la noche a temperatura ambiente. Después se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo de evaporación se reparte entre tres veces 150 cc de cloruro metilénico y dos veces 200 cc de agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. La cromatografía del residuo de evaporación en 400 g de gel de sílice con cloroformo como eluyente suministra 9,3 g de 2- γ -(1-ciclohexenil)-fenil/ γ -n-propil-(o-acetoxi benzoato) del p.e.b. 0,05 = 190°.

Ejemplo 8

Tabletas conteniendo 60 mg de sustancia activa se pueden obtener, por ejemplo, de la manera siguiente.

Composición

Sustancia activa, por ejemplo, 2- γ -(1-ciclohexenil)-fenil/ γ -n-propil acetato ó 2- γ -(1-ciclohexenil)-fenil/ γ -n-propanol	60 mg
Fécula de trigo	59 mg
Lactosa	60 mg
Acido silícico coloidal	10 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	<u>200 mg</u>



Preparación:

5 La sustancia activa se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con la lactosa y ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con cinco veces su cantidad de agua en el baño maría y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

10 La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco obtenido se vuelve a pasar a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de trigo, talco y estearato de magnesio y la mezcla se prensa a tabletas de 200 mg de peso con muesca de rotura.

15 La dosis diaria asciende aproximadamente a 1/2 a 4 tabletas en el caso de un ser de sangre caliente de unos 75 kg de peso, pudiéndose administrar la correspondiente dosis de sustancia activa también en una sola tableta correspondientemente compuesta.

20 NOTA .-

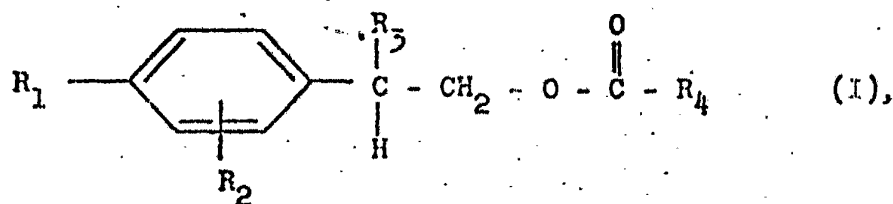
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, bajo el número 7808/74, de fecha de 7 de junio de 1.974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

30

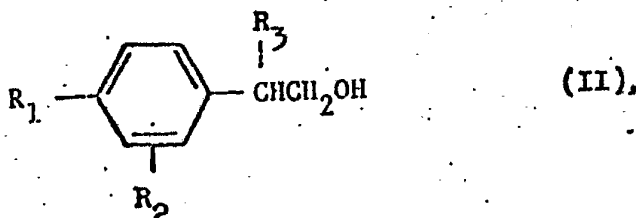


Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-FENILALQUIL-ESTERES; caracterizándose por lo siguiente:

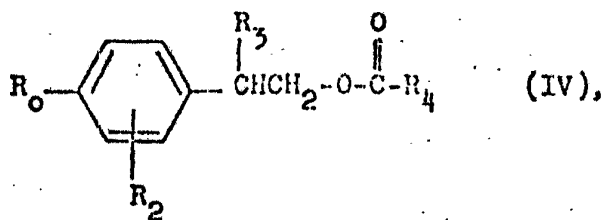
5 1.- Procedimiento para la obtención de 2-fenilalquil-ésteres de fórmula general I .



10 donde R_1 significa 1-cicloalquenilo, R_2 significa hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno o trifluormetilo, R_3 significa alquilo y R_4 significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, en forma libre o en forma de sal, caracterizado por que un 2-fenilalcanol, en caso dado funcionalmente modificado, de fórmula general II



15 donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados, se hace reaccionar con un ácido carboxílico, en caso dado funcionalmente modificado, de fórmula general $\text{R}_4\text{-COOH}$ (III), donde R_4 tiene el significado indicado o, en un compuesto de fórmula IV





5 donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados y R_0 significa un resto cicloulquilo, en caso dado sustituido, que en los átomos de carbono en las posiciones 1 y 2 lleva, en cada caso, un resto Y'' dissociable, los dos restos Y'' se disocian bajo introducción de un enlace doble 1,2 y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de la definición de los productos finales, se introducen, modifican o disocian los sustituyentes y/o las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidos se separan en los isómeros puros (racematos) y/o los racematos obtenidos se disocian en los antipodas ópticos, y/o las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres o los compuestos libres obtenidos en sus sales.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un alcohol de fórmula II se hace reaccionar en presencia de un catalizador de esterificación con un ácido de fórmula III.

20 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un alcohol de fórmula II se hace reaccionar con un ácido funcionalmente modificado de fórmula III.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como derivado funcional de un ácido de fórmula III se emplea su anhídrido o un ceteno o anhídrido derivado de ésta con un ácido inorgánico fuerte.

25 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como derivado funcional de un ácido de fórmula III se emplea su anhídrido o un haluro de ácido.

30 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un alcohol funcionalmente modificado de fórmula II se hace reaccionar con una sal de un ácido de fórmula



III.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como alcohol funcionalmente modificado de fórmula II se emplea un éster del mismo con un ácido inorgánico, con un ácido sulfónico orgánico o con un ácido piridínico, con un ácido carboxílico y como sal de un ácido de fórmula III se emplea una sal de metal alcalino del mismo.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque de un compuesto de fórmula IV, donde R_0 significa un resto 1-hidroxicicloalquilo, en caso dado esterificado o eterado, se disocia agua o un ácido o bien un alcohol.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula IV, donde R_0 significa un resto 1-hidroxicicloalquilo.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda, o se forma bajo las condiciones de reacción.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan 2-fenilalquil-ésteres de fórmula I, donde R_1 significa 1-cicloalquenilo, en caso dado ramificado, con 5-8 miembros de anillo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior con hasta 7 átomos de carbono o halógeno hasta el número atómico 35, R_3 significa alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono y R_4 significa un resto arilo alifático, cicloalifático, o, en caso dado, sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, halógeno hasta el número atómico



35, hidroxí, en caso dado, esterificado por un ácido alcanó inferior-carboxílico con hasta 4 átomos de carbono y/o trifluórmétílo, con hasta 10 átomos de carbono.

5 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan 2-fenilalquil-ésteres de fórmula I, donde R_1 significa 1-cicloalquénílo, sin ramificar, con 5-8 átomos de carbono, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, halógeno hasta el número atómico 35 o trifluórmétílo, 10 R_3 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono y R_4 significa un resto hidrocarburo alifático o cicloalifático inferior con hasta 7 átomos de carbono o un resto fenílo, en caso dado, sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, halógeno hasta el número atómico 15 35, hidroxí, en caso dado, esterificado con un ácido alcanó inferior-carboxílico con hasta 4 átomos de carbono y/o trifluórmétílo.

20 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan 2-fenilalquil-ésteres de fórmula I, donde R_1 significa 1-ciclopenténílo, 1-ciclohexénílo ó 1-ciclohepténílo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, halógeno hasta el número atómico 35 o trifluórmétílo, R_3 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono y R_4 significa alquilo inferior con 25 hasta 7 átomos de carbono, alquénílo inferior con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono o fenílo sustituido por hidroxí, en caso dado, esterificado por un ácido alcanó inferior-carboxílico con hasta 4 átomos de 30 carbono.

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones



nes 1-10, caracterizado porque se preparan los 2-fenilalquil ésteres de fórmula general I mencionados en los ejemplos.

5 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se prepara el 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/n-propil-acetato.

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se prepara el 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/n-propil-propionato.

10 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se prepara el 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/n-propil-n-hexanoato.

18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se prepara el 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/n-propil-ciclohexano carboxilato.

15 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se prepara el 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/n-propil-benzoato.

20 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se prepara el cis-2- \sqrt{p} -(1-ciclohexen-1-il)-fenil/n-propil crotonato.

21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se prepara el trans-2- \sqrt{p} -(1-ciclohexen-1-il)-fenil/n-propil crotonato.

25 22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se prepara el 2- \sqrt{p} -(1-ciclohexenil)-fenil/n-propil-(o-acetoxi benzoato).

23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque uno de los nuevos compuestos



se prepara en forma de una mezcla de racematos o mezcla de isómeros.

24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque uno de los nuevos compuestos se prepara en forma de un racemato o isómero.

25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque uno de los nuevos compuestos se prepara en forma de los antipodas ópticos puros.

26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-25, caracterizado porque uno de los nuevos compuestos se prepara en forma libre.

27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-25, caracterizado porque uno de los nuevos compuestos se prepara en forma de una sal.

28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-25, caracterizado porque uno de los nuevos compuestos se prepara en forma de una sal de aplicación terapéutica.

29.- Procedimiento para la obtención de 2-fenilalquil ésteres, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

5 JUN. 1975

CIBA-GEIGY A.G

J. GÓMEZ AGUIRRE Y ERRETA

y D. Fernando L. Costa Ferrández