

442.133



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(1) NÚMERO DE PATENTE 14472/74	(2) FECHA 29 de octubre de 1.974	(3) PAÍS SUIZA
-----------------------------------	-------------------------------------	-------------------

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(5) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(6) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	--	---------------------------------------

(7) TITULO DE LA INVENCIÓN  
Procedimiento para preparar derivados orgánicos de ácido acético.

(8) INVENTOR  
SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

(9) DOMICILIO DEL INVENTOR  
Basilea, Suiza.

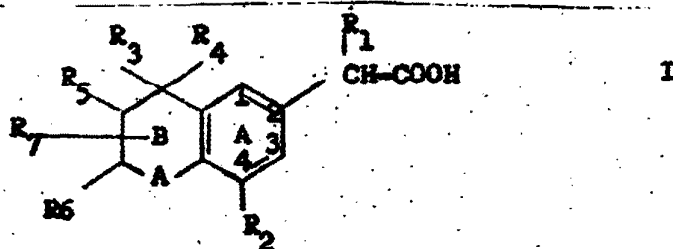
(10) ABOGADO

(11) ABOGADO

(12) ABOGADO  
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La presente invención se relaciona con un procedimiento, referido más adelante como proceso a), para preparar nuevos compuestos orgánicos.

De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula I,



en la que  $R_1$  es hidrógeno o alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono;  $R_2$  es hidrógeno o halógeno de número atómico 9 a 35; cada uno de los radicales  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno o los radicales  $R_3$  y  $R_4$  conjuntamente son oxígeno;  $R_5$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó  $R_5$  y  $R_7$  están enlazados al mismo átomo de carbono y forman una cadena alquilo de 3 a 6 átomos de carbono; ó cuando A, como mas adelante se define, es  $-(CH_2)_n-$ ,  $R_3$  es hidrógeno y  $R_4$  y  $R_5$  conjuntamente forman un enlace;  $R_6$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y A es  $-(CH_2)_n-$ , en donde n es 0, 1 ó 2 dependiendo de lo siguiente: n puede ser 0 a condición de que  $R_3$  y  $R_4$  conjuntamente sean oxígeno; n puede ser 1 a condición de que i) al menos uno de  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ii)  $R_5$  y  $R_7$  conjuntamente formen una cadena alquilo de 3 a 6 átomos de carbono o iii)  $R_2$  sea halógeno,  $R_3$  y  $R_4$  sean oxígeno y  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  sean todos hidrógeno; n puede ser 2 a condición de que i)  $R_3$  y  $R_4$  conjuntamente sean oxígeno, ii)

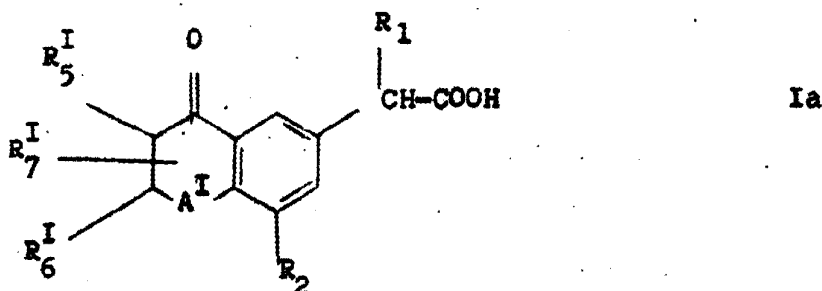
5 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> conjuntamente formen un enlace o iii) R<sub>2</sub> sea halógeno, iv) al menos uno de los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó v) R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> conjuntamente formen una cadena alquileno de 3 a 6 átomos de carbono, o a condición de que R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> sean ambos hidrógeno, R<sub>6</sub> y A pueden, junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, formar un grupo 1,2-cicloalquileno de fórmula:



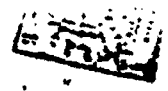
10 en donde m es 3 o alternativamente 4 a condición de que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> conjuntamente sean oxígeno; y R<sub>7</sub> está enlazado a cualquier átomo de carbono del anillo B excepto al marcado con en la fórmula y representa hidrógeno o alternativamente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono a condición de que R<sub>6</sub> sea hidrógeno;

15 caracterizado porque comprende:

a) producir un compuesto de fórmula Ia,

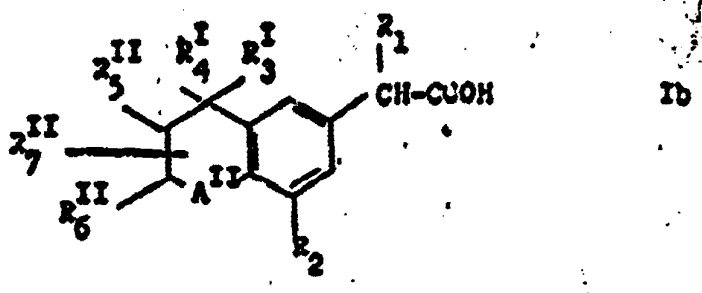


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, R<sub>5</sub><sup>I</sup> es hidró-



to, o un derivado ácido reactivo del mismo, ó

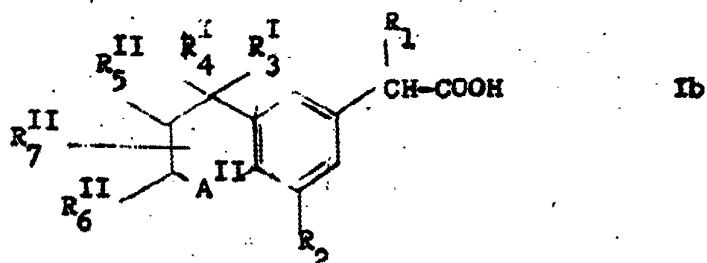
b) producir un compuesto de fórmula Ib,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, cada uno de  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno,  $R_5$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o, cuando  $R_5$  y  $R_7$  están enlazados al mismo átomo de carbono,  $R_5$  y  $R_7$  conjuntamente forman una cadena alquileno de 3 a 6 átomos de carbono;  $R_6$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y  $A$  es un grupo  $-(CH_2)_n-$  en donde  $n$  puede ser 1 a condición de que uno de los sustituyentes  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o  $R_5$  junto con  $R_7$  forma una cadena alquileno de 3 a 6 átomos de carbono; ó  $n$  puede ser 2 a condición de que 1)  $R_2$  sea halógeno, ii) al menos uno de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o iii)  $R_5$  junto con  $R_7$  forme una cadena alquileno de 3 a 6 átomos de carbono, o a condición de que  $R_5$  y  $R_7$  sean ambos hidrógeno,  $R_6$  y  $A$  junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo 1,2-ciclopentileno de fórmula



y  $R_7$  es hidrógeno o, cuando  $R_6$  es hidrógeno, puede ser

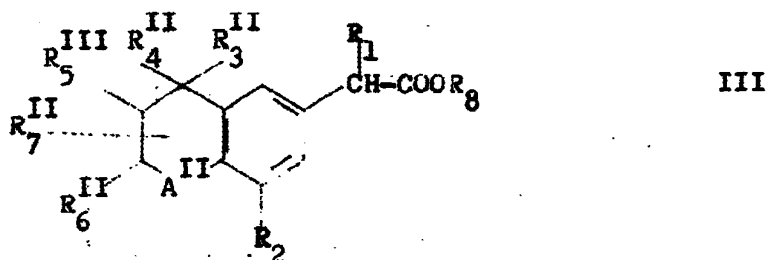


en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, cada uno de  $R_3^I$  y  $R_4^I$  es hidrógeno,  $R_5^{II}$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o, cuando  $R_5^{II}$  y  $R_7^{II}$  están enlazados al mismo átomo de carbono,  $R_5^{II}$  y  $R_7^{II}$  conjuntamente forman una cadena alquileno de 3 a 6 átomos de carbono,  $R_6^{II}$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y  $A^{II}$  es un grupo  $-(CH_2)_{n^{II}}-$  en donde  $n^{II}$  puede ser 1 a condición de que uno de los sustituyentes  $R_5^{II}$ ,  $R_6^{II}$  y  $R_7^{II}$  sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o  $R_5^{II}$  junto con  $R_7^{II}$  forma una cadena alquileno de 3 a 6 átomos de carbono; ó  $n^{II}$  puede ser 2 a condición de que i)  $R_2$  sea halógeno, ii) al menos uno de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_5^{II}$ ,  $R_6^{II}$  y  $R_7^{II}$  sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o iii)  $R_5^{II}$  junto con  $R_7^{II}$  forme una cadena alquileno de 3 a 6 átomos de carbono, o a condición de que  $R_5^{II}$  y  $R_7^{II}$  sean ambos hidrógeno,  $R_6^{II}$  y  $A^{II}$  junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo 1,2-ciclopentileno de fórmula



y  $R_7^{II}$  es hidrógeno o, cuando  $R_6^{II}$  es hidrógeno, puede ser

alternativamente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, mediante reducción de un compuesto de fórmula III,

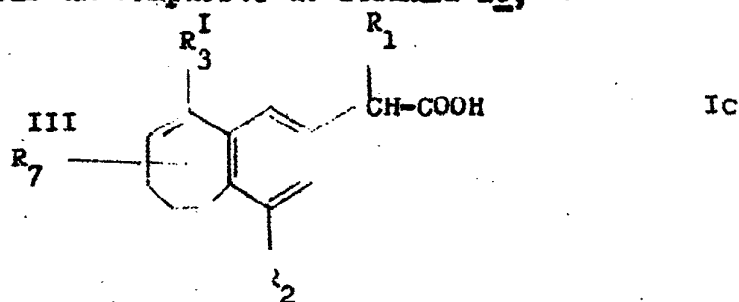


5. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6^{II}$ ,  $R_7^{II}$  y  $A^{II}$  se definen como anteriormente (dependiendo el significado de  $A^{II}$ , cuando sea necesario, de  $R_5^{II}$  en lugar de  $R_5^{III}$ ),  $R_3^{II}$  y  $R_4^{II}$  conjuntamente son oxígeno y  $R_5^{III}$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o, cuando  $R_5^{III}$  y  $R_7^{II}$  están enlazadas al mismo átomo de carbono,  $R_5^{III}$  y  $R_7^{II}$  forman una cadena alquileo de 3 a 6 átomos de carbono, o  $R_4^{II}$  y  $R_5^{III}$  conjuntamente forman un enlace y  $R_3^{II}$  es hidrógeno, y  $R_8$  es hidrógeno o, cuando  $R_4^{II}$  y  $R_3^{II}$  conjuntamente son oxígeno, es un radical capaz de disociarse hidrolíticamente y, en el caso de que  $R_8$  sea un radical capaz de disociarse hidrolíticamente, se separa concomitantemente este radical, ó

10

15

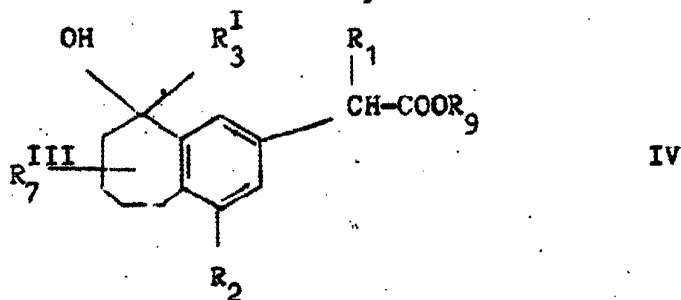
o) producir un compuesto de fórmula Ic,



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3^I$  se definen como anteriormente y  $R_7^{III}$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, mediante disociación de agua y, en el caso de que  $R_9$  sea

20

un radical capaz de disociarse acidolíticamente, se separa concomitantemente este radical de un compuesto de fórmula IV,



5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3^I$  y  $R_7^{III}$  se definen como anteriormente y  $R_9$  en hidrógeno o un radical capaz de ser separado acidolíticamente, y, cuando se requiere una forma de sal de adición de ácido, se convierte el compuesto resultante de fórmula I en dicha sal.

10 En los compuestos de fórmula I el sustituyente  $R_1$  preferentemente significa hidrógeno o metilo. El sustituyente  $R_2$  preferentemente significa hidrógeno. Cuando  $R_2$  es halógeno tal como definido previamente, éste preferentemente significa cloro. Los sustituyentes  $R_3$  y  $R_4$  juntos preferentemente significan oxígeno o cada uno significa hidrógeno. Cuando los sustituyentes  $R_5$ ,  $R_6$  o  $R_7$  son grupos alquilo inferiores, éstos preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significan etilo o metilo cuando A es un grupo  $-CH_2$

o un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , y especialmente significan n-propilo, isopropilo o etilo cuando A es un enlace. Cuando  $R_5$  y  $R_7$  juntas forman una cadena alquilénica, ésta preferentemente contiene 5 átomos de carbono. En los compuestos de fórmula I el anillo B preferentemente es monoalquilado. Un sustituyente alquilo preferentemente se encuentra en la posición 6, o, cuando A es un grupo  $-\text{CH}_2$  o un grupo  $-(\text{CH}_2)_2$ , también en la posición 7. A preferentemente significa un grupo  $-(\text{CH}_2)_2$  o junto con  $R_6$  y el átomo de carbono al que están ligadas forma un anillo cicloalquilénico tal como definido previamente, el que preferentemente está unido con el anillo B mediante un enlace cis.

La ciclización de los compuestos de fórmula II de acuerdo con la variante a) del procedimiento puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un agente de condensación fuertemente ácido, facultativamente con la adición de un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo aromático o clorado. Los agentes de condensación ácidos adecuados son, p.ej., los ácidos fuertes, p.ej. preferentemente ácido polifosfórico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico/pentóxido de fósforo. La temperatura de reacción puede ser entre aprox. 60 y 160°C. En lugar de un ácido de fórmula II también es posible usar un

derivado reactivo del mismo para la ciclización. Derivados reactivos adecuados de los ácidos de fórmula II son, p.ej., los haluros de ácido de los mismos o los anhídridos mixtos de los ácidos de fórmula II y ácidos carboxílicos orgánicos inferiores o también ésteres alquílicos inferiores de ácidos de fórmula II. De acuerdo con una variante del procedimiento los ácidos de fórmula II pueden, p.ej., convertirse primero con un cloruro de ácido inorgánico, p.ej. cloruro de tionilo, en los cloruros de ácido de los mismos, y éstos pueden a continuación ciclizarse bajo las condiciones de reacción de una reacción según Friedel-Crafts, p.ej. en presencia de tricloruro de aluminio, en un disolvente orgánico inerte. Las condiciones de reacción para la hidrólisis del complejo organometálico formado como intermediario en la reacción según Friedel-Crafts se seleccionan preferentemente de tal modo que cualesquier derivados de ácido del grupo de ácido acético se hidrolizan simultáneamente a grupos de ácido libre.

La reducción de acuerdo con la invención de los compuestos de fórmula III puede efectuarse de acuerdo con los métodos usuales para la reducción selectiva de un doble enlace o un grupo carbonilo al grupo metileno. Los procedimientos de reducción adecuados son, p.ej., cuando  $R_8$  es hidrógeno, la hidrogenación catalítica, o, cuando

$R_3^{II}$  y  $R_4^{II}$  juntas son oxígeno, también las reducciones con hidrógeno nascente, p.ej. la reducción de acuerdo con Clemmensen o el método de reducción de acuerdo con Wolff-Kishner o modificaciones del mismo. Bajo las condiciones de reacción del método de reducción según Clemmensen o según Wolff-Kishner, cualesquier radicales  $R_8$  capaces de ser disociados hidrolíticamente, p.ej. alquilo, especialmente grupos arilo o alquilo inferiores, son separados simultáneamente de los compuestos de fórmula III. La hidrogenación catalítica puede efectuarse, p.ej., en presencia de un catalizador en un disolvente orgánico inerte a una presión de hidrógeno entre aprox. 1 y 5 atmósferas y a temperaturas entre aprox. 10 y 100°C. Ejemplos de catalizadores adecuados son los catalizadores de platino o de paladio o alternativamente el níquel de Raney. Ejemplos de disolventes adecuados son: los alcoholes inferiores o mezclas de alcohol/agua o preferentemente ácido acético. La hidrogenación se efectúa preferentemente con la adición de un ácido mineral fuerte, p.ej. ácido sulfúrico o perclórico o clorhídrico. La reducción de los compuestos de fórmula III con hidrógeno nascente puede efectuarse, p.ej., según Clemmensen con cinc amalgamado/ácido clorhídrico, facultativamente con la adición de un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo aromático o un disolvente

5

10

15

20

25

miscible con agua, p.ej. un alcohol inferior. La reducción se efectúa preferentemente a temperaturas entre 20 y aprox. 120°C. De acuerdo con el método de Wolff-Kishner los compuestos de fórmula III pueden convertirse primero en derivados de hidrazona de los mismos y éstos pueden tratarse a continuación con bases fuertes, p.ej. alcoholatos o hidróxidos de metal alcalino. La reducción según Wolff-Kishner preferentemente se efectúa de acuerdo con la variante del procedimiento de Huang-Minlon, p.ej. dejando reaccionar los compuestos de fórmula III con hidrato de hidracina en presencia de un hidróxido de metal alcalino y un disolvente orgánico, miscible con agua, polar, de alto punto de ebullición e inerte, a una temperatura entre aprox. 20 y 220°C.

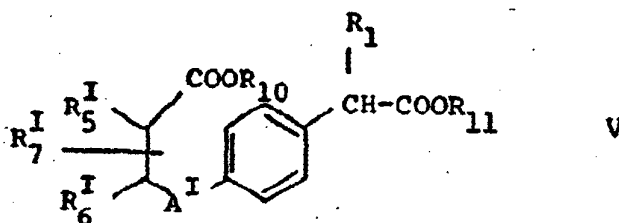
La separación de agua de los compuestos de fórmula IV de acuerdo con la variante c) del procedimiento puede efectuarse en forma conocida, p.ej. mediante la acción de agentes de separación de agua, adecuados, sobre los compuestos de fórmula IV, facultativamente con la adición de un disolvente orgánico inerte. Ejemplos de agentes de separación de agua que pueden usarse son los ácidos fuertes o también los anhídridos de ácido o haluros de ácido. Cuando  $R_2$  en los compuestos de fórmula III es un radical capaz de ser disociado acidolíticamente, p.ej. un grupo alquilo, especialmente alquilo o

arilo inferior, la separación de agua se efectúa convenientemente con ácidos fuertes para la separación simultánea del radical  $R_9$ .

5 Los compuestos de fórmula I obtenidos de acuerdo con la invención pueden existir en forma de ácido libre o de sal. Los ácidos libres pueden convertirse en formas de sal en forma conocida y viceversa. Cuando en los compuestos de fórmula I  $A$  y  $R_6$  junto con el átomo de carbono al que están ligadas forman un anillo ciclo-  
10 alquilénico tal como definido previamente, las mezclas de isómeros cis y trans, obtenidas de acuerdo con los procedimientos de la invención, pueden separarse en forma conocida, p.ej. mediante cristalización fraccionada.

15 Los materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

a') Un compuesto de fórmula II puede obtenerse, p.ej., mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula V,



20 en donde  $R_1$ ,  $R_5^I$ ,  $R_6^I$ ,  $R_7^I$  y  $A^I$  tienen los significados previamente indicados,

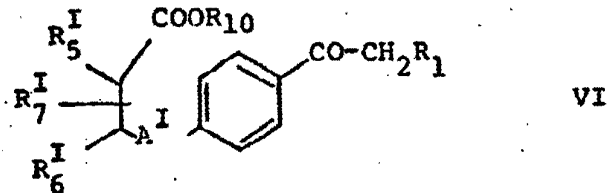
y cada una de

25  $R_{10}$  y  $R_{11}$  es alquilo inferior,

y, si se desea, introducción de un átomo de halógeno  $R_2$  en forma conocida en el ácido dicarboxílico resultante. Si se desea, un ácido de fórmula II puede convertirse en forma conocida en un derivado del mismo, p.ej. un haluro.

5

b') Un compuesto de fórmula V puede obtenerse, p.ej., mediante transposición de un compuesto de fórmula VI,

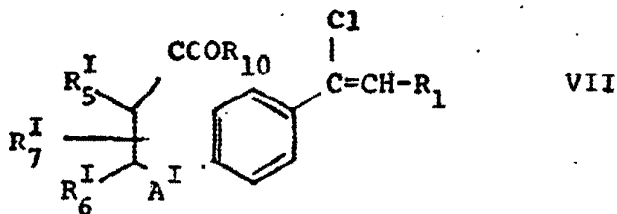


10

en donde  $R_1$ ,  $R_5^I$ ,  $R_6^I$ ,  $R_7^I$ ,  $A^I$  y  $R_{10}$  tienen los significados previamente indicados, bajo condiciones oxidantes. La transposición oxidante puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos, p.ej. oxidando un compuesto de fórmula VI con trinitrato tálico en presencia de un ácido fuerte y un alcohol  $R_{10}OH$ .

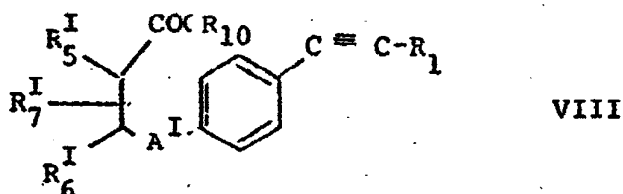
15

c') Cuando  $R_1$  es metilo o etilo, un compuesto de fórmula VI se convierte preferentemente en forma conocida en un compuesto de fórmula VII,



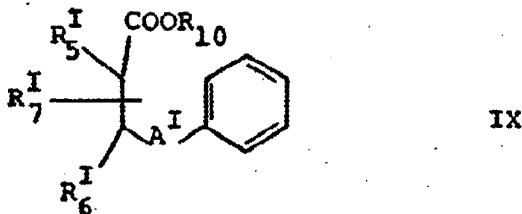
20

en donde  $R_1$ ,  $R_5^I$ ,  $R_6^I$ ,  $R_7^I$ ,  $A^I$  y  $R_{10}$  tienen los significados previamente indicados, mediante reacción con pentacloruro de fósforo en un disolvente aprótico inerte, separación del ácido clorhídrico del compuesto de fórmula VII con metilato de sodio en un disolvente aprótico dipolar, p.ej. sulfóxido de dimetilo, y conversión del compuesto resultante de fórmula VIII,

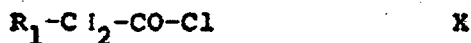


10 en donde  $R_1$ ,  $R_5^I$ ,  $R_6^I$ ,  $R_7^I$ ,  $A^I$  y  $R_{10}$  tienen los significados previamente indicados, en un compuesto de fórmula V mediante tratamiento con trinitrato tálico en presencia de un alcohol  $R_{10}OH$ .

15 d') Un compuesto de fórmula VI puede obtenerse, p.ej., mediante acilación de un compuesto de fórmula IX,

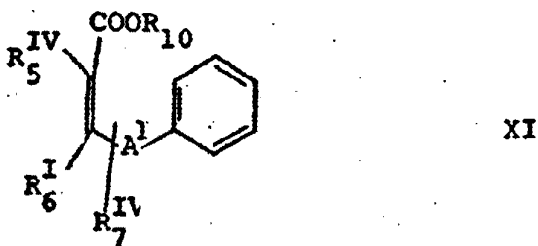


en donde  $R_5^I$ ,  $R_6^I$ ,  $R_7^I$ ,  $A^I$  y  $R_{10}$  tienen los significados previamente indicados, con un compuesto de fórmula X,



5 en donde  $R_1$  tiene el significado previamente indicado, bajo las condiciones de una reacción según Friedel-Crafts.

e') Un compuesto de fórmula IX puede obtenerse, p.ej., mediante reducción de un compuesto de fórmula XI,

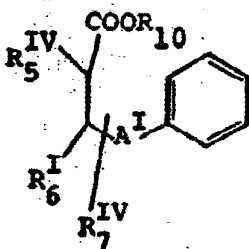


en donde  $R_6^I$ ,  $R_{10}$  y  $A^I$  tienen los significados previamente indicados,

$R_5^{IV}$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

15  $R_7^{IV}$  es hidrógeno, o, cuando  $R_5^{IV}$  y  $R_6^I$  son hidrógeno, también alquilo,

mediante hidrogenación catalítica, y, si se desea, alquilación del compuesto resultante de fórmula IXa,

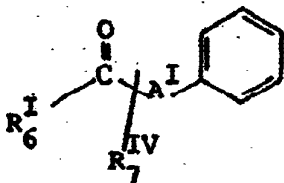


IXa

en donde  $R_5^{IV}$ ,  $R_6^I$ ,  $R_7^{IV}$ ,  $A^I$  y  $R_{10}$  tienen los significados previamente indicados,

5 a un compuesto de fórmula IX disustituido en una posición  $\alpha$  con relación al grupo éster. Para la alquilación en una posición  $\alpha$  con relación al grupo éster, el compuesto de fórmula IXa puede reaccionarse en forma conocida con un haluro de alquilo, o, cuando  $R_5^{IV}$  es hidrógeno, si se desea también para la introducción de una cadena alquilénica  $R_5-R_7$  con un dihaluro de  $\omega$ -alquilo en presencia de un agente de condensación fuertemente básico, p.ej. un hidruro o amida de metal alcalino.

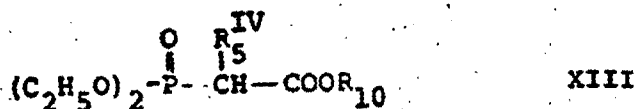
10 f') Un compuesto de fórmula XI puede obtenerse, p.ej., mediante reacción de un compuesto de fórmula XII,



XII

15 en donde  $R_6^I$ ,  $R_7^{IV}$  y  $A^I$  tienen los significados previamente indicados,

con un compuesto de fórmula XIII,



en donde  $\text{R}_5^{\text{IV}}$  y  $\text{R}_{10}$  tienen los significados  
previamente indicados.

5 La reacción conduce a mezclas isoméricas de los com-  
puestos de fórmula XI y los compuestos isoméricos  
correspondientes, en donde el grupo éster se en-  
cuentra en una posición  $\beta$  con relación al doble  
enlace, y los que se convierten mediante hidro-  
10 genación catalítica en compuestos de fórmula IXa.

g') Un compuesto de fórmula III, en donde  $\text{R}_8$  es un radi-  
cal capaz de ser disociado hidrolíticamente, puede  
obtenerse a partir del ácido correspondiente.

15 h') Un compuesto de fórmula III, en donde  $\text{R}_4^{\text{II}}$  y  $\text{R}_5^{\text{III}}$   
juntas forman un enlace, puede obtenerse, p.ej.,  
mediante reducción del grupo ceto al grupo hidroxil  
en un compuesto correspondiente de fórmula III, en  
donde  $\text{R}_3^{\text{II}}$  y  $\text{R}_4^{\text{II}}$  juntas son oxígeno, y subsiguiente  
separación de agua del compuesto hidroxil resultante.

20 i') Un compuesto de fórmula IV puede obtenerse a  
partir del compuesto correspondiente de fórmula Ia  
mediante reducción del grupo ceto al grupo hidroxil  
en este compuesto, si se desea después de la

introducción de un radical  $R_9$  capaz de ser disociado acidolíticamente.

5 En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

10 Los compuestos de fórmula I y las formas de sal, fisiológicamente tolerables, de los mismos exhiben propiedades farmacológicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

15 En ensayos con animales los compuestos particularmente exhiben propiedades antiflogísticas e inhiben, p.ej. en ratas, la formación de edemas en el ensayo del edema del carragaen en la pata.

En ensayos con animales los compuestos de fórmula I exhiben propiedades analgésicas e inhiben, p.ej. en ratones, el síndrome de la fenilbenzoquinona.

20 Debido a sus propiedades antiflogísticas, el uso de los compuestos está indicado como antiflogísticos o para la inhibición de la exudación en el caso de inflamaciones o edemas.

25 Debido a su efecto analgésico, el uso de los compuestos está indicado en el tratamiento de dolores de orígenes diversos.



EJEMPLO 1: Ácido 6,7,8,9-tetrahidro-7-metil-9-oxo-5H-  
benzociclohepten-2-acético

17,8 g de ácido 5-(4-carboximetilfenil)-3-  
metilvaleriánico se añaden a 200 g de ácido polifosfórico  
5 a 100° con agitación. La mezcla de la reacción se agita  
a 100° durante una hora más, se enfría hasta aprox.  
60° y se le añaden, por gotas, 100 cc de agua. Luego  
se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo, se extrae  
con cloruro de metileno, el extracto de cloruro de  
10 metileno se lava con agua y se seca sobre sulfato de  
sodio. El ácido 6,7,8,9-tetrahidro-7-metil-9-oxo-5H-  
benzociclohepten-2-acético, obtenido después de concentrar  
el disolvente, se purifica mediante cromatografía sobre gel  
de sílice. El compuesto del título tiene un  
15 P.F. de 105 - 107° (de acetonitrilo). La sal de ciclohexilamonio  
del compuesto del título tiene un P.F. de 135 - 137° (de acetonitrilo).

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- 20 a) Una solución de 292 g de éster metílico del ácido (dietilfosfono)acético en 200 cc de metanol se añade, por gotas, a 0 - 5° y con agitación, a una solución de metilato de sodio (producida

de 67 g de sodio) en 1000 cc de metanol. Se agita a 0 - 5° durante 15 minutos más, se añade por gotas una solución de 215 g de bencilacetona en 200 cc de metanol y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se añaden, por gotas, 55 cc de ácido acético, la solución se concentra, se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto de éter se lava con una solución de bicarbonato de sodio al 3 %, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El éster metílico del ácido 3-metil-5-fenilpent-2-enoico resultante se purifica mediante destilación. P.E. 132 - 135° a 11 mm de Hg.

El éster metílico del ácido 3-metil-5-fenilpent-2-enoico arriba obtenido se disuelve en 1,5 litros de etanol y se hidrogena a una atmósfera de presión de hidrógeno y a 25° con la adición de 10 g de paladio/carbón (al 10%). Una vez que se haya absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra y se concentra la solución. El éster metílico del ácido 5-fenil-3-metilvaleriánico resultante se purifica mediante destilación. P.E. 98 - 101° a 0,03 mm de Hg.

b) Una solución de 20,6 g de éster metílico del ácido 5-fenil-3-metilvaleriánico y 14,7 g de cloruro de acetilo en 50 cc de cloruro de metileno

se añade, por gotas, en el transcurso de 10 minutos, a 0 - 5° y con agitación, a una suspensión de 46,5 g de cloruro de aluminio en 250 cc de cloruro de metileno. La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas más y luego se vierte sobre hielo/agua. La mezcla se extrae con cloruro de metileno, el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El éster metílico del ácido 5-(4-acetilfenil)-3-metilvaleriánico, bruto, resultante se usa como tal para la reacción siguiente.

c) Una solución de 17,2 g de éster metílico del ácido 5-(4-acetilfenil)-3-metilvaleriánico en 100 cc de metanol se añade, con agitación, a una solución de 32,3 g de trinitrato tálico y 10 cc de ácido perclórico acuoso al 70 % en 200 cc de metanol. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtra, a continuación se diluye el filtrado con agua y se extrae con cloroformo. Después de concentrar la fase de cloroformo que ha sido lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio, se obtiene el éster metílico del ácido 5-(4-carbometoximetilfenil)-3-metilvaleriánico, bruto, el que se purifica median-

te destilación. P.E. 174 - 178° a 0,05 mm de Hg.

5 d) Una solución de 20 g de hidróxido de potasio en 40 cc de agua se añade a una solución de 19,3 g de éster metílico del ácido 5-(4-carboximetilfenil)-3-metilvaleriánico en 200 cc de metanol y la mezcla se calienta al reflujo durante 2 horas. A continuación se concentra la solución, se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2 normal y se extrae con éter. El 10 ácido 5-(4-carboximetilfenil)-3-metilvaleriánico, bruto, obtenido después de concentrar el extracto de éter, se recristaliza de éter/hexano. P.F. 100-102°.

15 EJEMPLO 2: Acido 5,6,7,8-tetrahidro-6,α-dimetil-8-oxo-naftaleno-2-acético

20 Se cicliza ácido 4-[4-(1-carboxietil)-fenil]-2-metilbutírico con ácido polifosfórico en forma análoga al Ejemplo 1. P.F. de la sal de ciclohexilamonio del compuesto del título: 196 - 199° (de metanol/éter).

El material inicial puede obtenerse como sigue:

a) El éster metílico del ácido 2-metil-4-(4-propionilfenil)butírico se produce en forma análoga al Ejemplo 1 b), a partir del éster metílico del ácido 4-fenil-2-metilbutírico y cloruro de propionilo. P.E. 150 - 154° a 0,05 mm de Hg.

b) 193 g de pentacloruro de fósforo se añaden a una solución de 76,8 g de éster metílico del ácido 2-metil-4-(4-propionilfenil)butírico en un litro de éter anhidro y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se calienta al reflujo durante una hora. La mezcla se vierte lentamente sobre hielo, se agita durante una hora y se extrae con éter. El éster metílico del ácido 4-[4-(1-cloro-1-propenil)fenil]-2-metilbutírico, obtenido después de la evaporación del extracto de éter, se destila en un vacío (tubo bomba), P.E. 160 - 170° a 0,06 mm de Hg.

c) 78 g de metilato de sodio se añaden a una solución de 78 g de éster metílico del ácido 4-[4-(1-cloro-1-propenil)fenil]-2-metilbutírico en 500 cc de sulfóxido de dimetilo, y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutraliza con ácido sulfúrico al 50 %. La mezcla se diluye

con agua y se extrae con éter. El extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El éster metílico del ácido 2-metil-4-[4-(1-propinil)fenil]butírico, aceitoso, resultante se usa como tal para la reacción siguiente.

d) Una solución de 64 g de éster metílico del ácido 2-metil-4-[4-(1-propinil)fenil]butírico se añade a una solución de 124 g de trihidrato de trinitrato de talio en 400 cc de metanol mientras se enfría con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, se filtra, el filtrado se diluye con un litro de agua y se extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra mediante evaporación y el éster metílico del ácido 4-[4-(1-carbometoxietil)fenil]-2-metilbutírico resultante se destila en un tubo bomba. P.E. 160 - 170° a 0,1 mm de Hg.

e) El ácido 4-[4-(1-carboxietil)fenil]-2-metilbutírico se produce en forma análoga al Ejemplo 1 d). P.F. 107 - 109° (de hexano/éter).

EJEMPLO 3: Acido 1-isobutil-3-oxo-5-indanacético

Se cicliza ácido 4-carboximetil- $\beta$ -isobutildihidrocinámico en forma análoga al Ejemplo 1. La sal de ciclohexilamina del compuesto del título  
5 tiene un P.F. de 140 - 142° (de metanol/éter).

El material inicial puede obtenerse como sigue:

a) Una solución de 16,2 g de 3'-metilbutirofenona y 18 g de éster metílico del ácido  
10 bromoacético en 100 cc de benceno se añade, por gotas, a una suspensión de 100 g de polvo de cinc y algo de yodo cristalino en 100 cc de benceno, a la temperatura de reflujo, con agitación, en el transcurso de 30 minutos. La solución se calienta  
15 al reflujo durante 2 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra, se diluye con ácido clorhídrico al 2% y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El éster metílico del ácido  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -isobutil-dihidrocinámico, bruto, se usa como tal  
20 para la reacción siguiente.

Una solución de 18,9 g de éster metílico del ácido  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -isobutil-dihidrocinámico y 2,5 g de ácido p-toluenosulfónico en 400 cc de benceno.

se calienta al reflujo (separador de agua) durante 2 horas. La solución enfriada se lava con una solución de bicarbonato de sodio al 1 %, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. La mezcla  
5 bruta de ésteres metílicos del ácido  $\beta$ -isobutil-dihidrocinámico, no saturados, se usa como tal para la reacción siguiente.

15,8 g de la mezcla de ésteres no saturados, arriba obtenida, se disuelven en 400 cc de  
10 etanol y se hidrogena a una atmósfera de presión de hidrógeno y a 25° con la adición de 0,3 g de catalizador de óxido platínico. Una vez que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra y la solución se concentra. El éster metílico  
15 del ácido  $\beta$ -isobutil-dihidrocinámico resultante se destila a 91 - 100°/0,02 mm de Hg.

b) El ácido 4-carboximetil- $\beta$ -isobutil-dihidrocinámico, con un P.F. de 143 - 147°, se produce en forma análoga al Ejemplo 1 b) a d), a partir del producto obtenido en la sección a) precedente.  
20

Los compuestos de fórmula Ia, indicados en la Tabla 1 siguiente, también se obtienen en forma análoga a los Ejemplos 1 - 3 mediante ciclización de los  
25 compuestos de fórmula II correspondientes:

T a b l a 1				
Ej. No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub> <sup>I</sup>	R <sub>7</sub> <sup>I</sup>
3A	H	H	H	6-CH <sub>3</sub>
3B	H	H	H	6-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
3C	H	H	H	5-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
3D	H	H	H	6-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
3E <sup>°</sup>	H	H	H	H
3E <sup>°°</sup>	H	H	H	H
3G	CH <sub>3</sub>	H	H	6-CH <sub>3</sub>
3H	CH <sub>3</sub>	H	H	6-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
3J	CH <sub>3</sub>	H	H	H
3K	H	H	H	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3L <sup>Δ</sup>	H	H	H	7-CH <sub>3</sub>
3M <sup>ΔΔ</sup>	H	H	H	7-CH <sub>3</sub>
3N	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	
3O	H	H	H	6-O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3P	H	H	H	6- $\frac{1}{2}$ -O <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
3Q	H	H	H	H
3R	H	H	H	6-O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

° forma cis

°° forma trans

Δ forma (-)-(7R)

ΔΔ forma (+)-(7S).



T a b l a 1			
Ej. No.	R <sub>6</sub> <sup>I</sup>	A <sup>I</sup>	P.F.
3A	H	-CH <sub>2</sub> -	118 - 120 °
3B	H	-CH <sub>2</sub> -	99 - 101 °
3C	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>0</sub> -	73 - 75 °
3D	H	-CH <sub>2</sub> -	94 - 96 °
3E°		$\overbrace{(\text{CH}_2)_3}$	CHA* 176 - 179 °
3F°°		$\overbrace{(\text{CH}_2)_4}$	151 - 153 °
3G	H	-CH <sub>2</sub> -	CHA* 196 - 199 °
3H	H	-CH <sub>2</sub> -	128 - 131 °
3J		$\overbrace{(\text{CH}_2)_3}$	CHA* 167 - 170 ° (Z) <sup>+</sup>
3K	H	-CH <sub>2</sub> -	134 - 136 °
3L <sup>Δ</sup>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CHA* 136-138° [α] <sub>D</sub> - 15°
3M <sup>ΔΔ</sup>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CHA* 134-136° [α] <sub>D</sub> + 14°
3N	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>0</sub>	CHA* 186 - 190 ° (Z) <sup>+</sup>
3O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>0</sub>	127-129°
3P	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>0</sub>	103-105°
3Q	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	150-153°
3R	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	109-111°

° forma cis

°° forma trans

Δ forma (-)-(7R)

ΔΔ forma (+)-(7S)

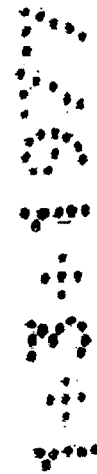
<sup>+</sup>Z = con descomposición

\*CHA = sal de ciclohexilamonio.

EJEMPLO 4: Acido 6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-acético

5 5.4 g de ácido 6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-8-oxo-naftalen-2-acético se disuelven en 150 cc de ácido acético y se hidrogena a 4 atmósferas de presión de hidrógeno y a 45° con la adición de 1 g de paladio/carbón (al 10 %) y 2 cc de ácido perclórico acuoso al 70 %. Una vez que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra, se añaden 2 g  
10 de acetato de sodio y se concentra la solución. El residuo se divide entre éter y agua, el extracto de éter se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El ácido 6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-acético resultante se recristaliza de  
15 hexano y tiene un P.F. de 64 - 66°.

Los compuestos de fórmula Ib, indicados en la Tabla 2 siguiente, también se obtienen en forma análoga al Ejemplo 4 mediante reducción de los compuestos ceto correspondientes:



---

---

---

---

T a b l a 2						
Ej. No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> <sup>I</sup>	R <sub>4</sub> <sup>I</sup>	R <sub>5</sub> <sup>II</sup>	R <sub>7</sub> <sup>II</sup>
4 A	H	H	H	H	H	6-CH <sub>3</sub>
4 B	H	H	H	H	H	6-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
4 C	H	H	H	H	H	7-CH <sub>3</sub>
4 E	H	H	H	H	H	6-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
4 F <sup>o</sup>	H	H	H	H	H	H
4 G	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6-CH <sub>3</sub>
4 H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
4 J	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	7-CH <sub>3</sub>
4 K	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	7-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
4 L	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
4 M $\Delta$	H	H	H	H	H	7-CH <sub>3</sub>
4 N $\Delta\Delta$	H	H	H	H	H	7-CH <sub>3</sub>
4 O <sup>o</sup>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
4 P	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

<sup>o</sup> forma cis

$\Delta$  forma (-)-(7R)

$\Delta\Delta$  forma (+)-(7S)

---



---



---



---

T a b l a 2			
Ej. No.	R <sub>6</sub> <sup>II</sup>	A <sup>II</sup>	P.F.
4 A	H	-CH <sub>2</sub> -	90 - 92 °
4 B	H	-CH <sub>2</sub> -	DPA** 126 - 129 °
4 C	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	109 - 111 °
4 E	H	-CH <sub>2</sub> -	78 - 80 °
4 F°		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CHA* 166 - 169 °
4 G	H	-CH <sub>2</sub> -	93 - 95 °
4 H	H	-CH <sub>2</sub> -	84 - 87 °
4 J	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CHA* 166 - 169 °
4 K	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CHA* 143 - 146 °
4 L	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CHA* 187 - 190 °
4 M Δ	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	139-142°, [α] <sub>D</sub> = -20°
4 N ΔΔ	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	141-143°, [α] <sub>D</sub> = +23°
4 O°		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CHA* 192 - 195 °
4 P	H	-CH <sub>2</sub>	DPA** 136 - 137°

° forma cis

Δ forma (-)-(7R)

ΔΔ forma (+)-(7S)

\* CHA = sal de ciclohexilamonio

\*\*DPA = sal de (1,3-dihidroxi-2-hidroxi-metil-2-propil)amonio

EJEMPLO 5: Acido 6,7-dihidro-7-metil-5H-benzo-  
ciclohepten-2-acético

5 5,9 g de ácido 6,7,8,9-tetrahidro-9-  
hidroxi-7-metil-5H-benzo-ciclohepten-2-acético se  
disuelven en 50 cc de benceno, se añade 1 g de ácido  
p-toluenosulfónico y se hierve la solución al reflujo  
durante 3 horas. La solución se diluye con agua, se  
extrae con benceno, el extracto de benceno se lava con  
agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra  
10 mediante evaporación. El ácido 6,7-dihidro-7-metil-  
5H-benzo-ciclohepten-2-acético, bruto, se purifica  
mediante cromatografía sobre gel de sílice. El compues-  
to del título tiene un P.F. de 80 - 82° (de hexano).

15 El material inicial puede obtenerse como  
sigue:

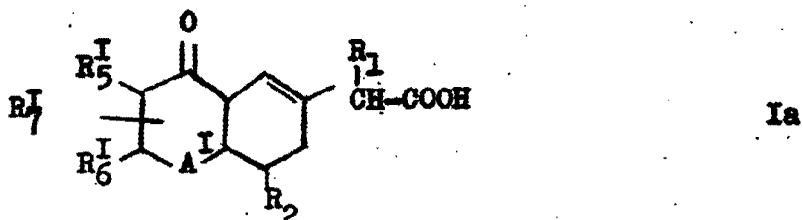
- a) Se disuelven 6,3 g de ácido 6,7,8,9-  
tetrahidro-7-metil-9-oxo-5H-benzo-ciclohepten-2-  
acético en 90 cc de metanol y se añaden, en peque-  
ñas porciones, 4,1 g de borohidruro de sodio en  
el transcurso de 10 minutos, con agitación, a tempe-  
ratura ambiente. La solución se agita durante 30  
minutos más, se diluye con agua, se acidifica con  
ácido clorhídrico 1 normal y el ácido 6,7,8,9-

tetrahidro-9-hidroxi-7-7-metil-5H-benzo-ciclohepten 2-acéti  
co, bruto, se separa mediante filtración. El producto bruto  
tiene un p.f. de 161 - 163°.

5            Descrita suficientemente la naturaleza del inven-  
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe  
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica  
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-  
to no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados orgánicos de ácido acético, de fórmula Ia,



5 en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono; R<sub>2</sub> es hidrógeno o halógeno de número atómico 9 a 35; R<sub>5</sub><sup>I</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o, cuando R<sub>5</sub><sup>I</sup> y R<sub>7</sub><sup>I</sup> están enlazados al mismo átomo de carbono, R<sub>5</sub><sup>I</sup> junto con R<sub>7</sub><sup>I</sup> pueden formar alternativamente una cadena alquílica de 3 a 6 átomos de carbono, R<sub>6</sub><sup>I</sup> es hidrógeno o alquilo de 10 1 a 4 átomos de carbono y A<sup>I</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en donde n<sup>I</sup> es 0, 1 ó 2 con la condición de que n es distinto a 1 cuando R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub><sup>I</sup> y R<sub>7</sub><sup>I</sup> sean ambos hidrógeno, R<sub>6</sub><sup>I</sup> y A<sup>I</sup> junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, pueden formar un grupo 1,2-cicloalquileno de fórmula:



en donde m es 3 ó 4 y R<sub>7</sub><sup>I</sup> es hidrógeno o, a condición de que R<sub>6</sub><sup>I</sup> sea hidrógeno, puede ser alternativamente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; caracterizado porque comprende cicli-  
zar un compuesto de fórmula II,

