



ESPAÑA

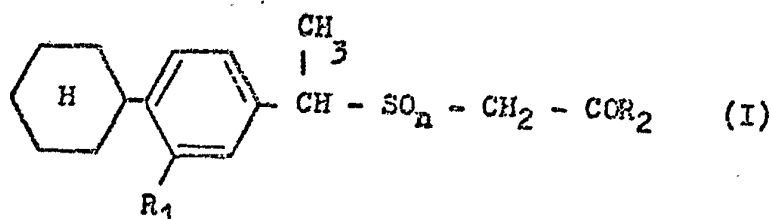
10 ES	11 21	457226	10 A 1
22		FECHA DE PRESENTACION	
		25.3.77	

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.179

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 46 319.8	16.10.75	Rep. Fed. Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES RIVISIONARIA
	C07C, C07D // A61K	451.710
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS CICLOHEXIL FENILICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-7950 Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Josef Nickl, Dr. Berthold Narr, Dr. Erich Müller, Dr. Josef Roch y Dr. Walter Haarmann		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

Objeto de la presente solicitud son nuevos derivados ciclohexilfenílicos de la fórmula general I,



en la que

R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R_2 significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 10 átomos de carbono, un grupo amino eventualmente sustituido con un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono, el grupo piperidino o morfolino; y

n significa los números 1 ó 2, los diastereoisómeros de los mismos y sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que R_2 represente el grupo hidroxilo.

Para los significados mencionados con ocasión de la definición del radical R_1 entran en consideración los del átomo de hidrógeno o cloro, y para R_2 entran en consideración los de los grupos hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isoamiloxi, hexiloxi, benciloxi, amino isopropilamino, piperidino o morfolino.

Los compuestos de la fórmula general I antedicha, sus diastereoisómeros y sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que R_2 represente el grupo hidroxilo, poseen valiosas propiedades farmacológicas.

1 lógicas, especialmente efectos antitrombóticos y un efecto reductor sobre los niveles de colessterina y triglicéridos.

Los compuestos de la fórmula general I antedicha pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

5 Oxidación de un compuesto de la fórmula general II,

10 en la que R_1 , R_2 y n son como se han definido al comienzo.

15 La oxidación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente, por ejemplo en agua, agua/piridina, acetona, ácido acético glacial, ácido sulfúrico diluido o ácido trifluoroacético, dependiendo del agente oxidante utilizado convenientemente a temperaturas entre -80 y $+100^\circ\text{C}$.

20 Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que n significa el número 1, la oxidación se lleva a cabo convenientemente con un equivalente del agente oxidante utilizado, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C o en
25 acetona a 0 hasta 60°C , con un perácido tal como ácido perfórmico en ácido acético glacial o ácido trifluoroacético a 0 hasta 50°C , con metaperyodato de sodio en metanol o etanol acuoso a 15 hasta 25°C , con hipoclorito de butilo terciario en metanol a -80 hasta -30°C , con dicloruro de
30 yodobenceno o piridina acuosa a 0 hasta 5°C , con ácido

1 nítrico en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C, y con ácido
do crómico en ácido acético glacial o en acetona a 0 hasta
20°C.

5 Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que n representa el número 2, la oxidación se lleva a cabo convenientemente con uno o con dos equivalentes del agente oxidante utilizado, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial, a 20 hasta 100°C o en acetona a 0 hasta 60°C, con un perácido tal como ácido perbórico o ácido meta-cloroperbenzoico en ácido acético glacial, ácido trifluoroacético o cloroformo a 10 temperaturas entre 0 y 50°C, con ácido nítrico en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C, con ácido crómico o permanganato de potasio en ácido acético glacial, en agua/ácido sulfúrico o en acetona a 0 hasta 20°C. Por consiguiente, 15 si en un compuesto de la fórmula general II antedicha n significa el número 1, la reacción se lleva a cabo preferiblemente con 2 equivalentes del correspondiente agente oxidante y de modo enteramente correspondiente con 1 equivalente, caso de que n signifique el número 2. 20

Un compuesto de la fórmula general I, obtenido de acuerdo con el procedimiento, en que R_2 no representa ningún grupo hidroxilo, puede ser transformado a continuación en caso deseado, por medio de hidrólisis, en el correspondiente ácido carboxílico. Además, un compuesto de la fórmula 25 la general I, en la que R_2 representa el grupo hidroxilo, puede ser transformado en caso deseado a continuación en sus sales fisiológicamente compatibles con una base orgánica o inorgánica. Para ello entran en consideración, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o ciclo- 30

1 hexilamina.

Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse ejemplos).

5 Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I, sus diastereoisómeros y sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que R represente el grupo hidroxilo, tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos inhibidores de la aglomeración de trombocitos y un efecto prolongador sobre el tiempo de hemorragia.

Por ejemplo, los siguientes compuestos fueron investigados en cuanto a sus efectos biológicos:

- 15 A = Acido $\left[1-(4\text{-ciclohexilfenil})\text{-etilsulfinil}\right]$ -acético
(punto de fusión 152-154°C)
- B = Ester metílico de ácido $\left[1-(4\text{-ciclohexilfenil})\text{-etilsulfinil}\right]$ -acético (punto de fusión 113-115°C)
- 20 C = Ester metílico de ácido $\left[1-(3\text{-cloro-4-ciclohexilfenil})\text{-etilsulfinil}\right]$ -acético (punto de fusión 93-95°C).
- D = Ester etílico de ácido $\left[1-(3\text{-cloro-4-ciclohexilfenil})\text{-etilsulfinil}\right]$ -acético (punto de fusión: 80-82°C).
- 25 E = Piperidida de ácido $\left[1-(3\text{-cloro-4-ciclohexilfenil})\text{-etilsulfinil}\right]$ -acético (aceite con valores RF 0,6 y 0,5)

30

1 1. Determinación de la aglomeración de trombocitos de acuerdo con Born y Gross (3. Physiol. 170, 397 (1964) :

5 La aglomeración de trombocitos fue medida en el plasma rico en plaquetas de personas de experimentación sanas. En este caso se midió fotométricamente y se registró el transcurso de la modificación de la densidad óptica tras añadir colágeno usual en el comercio de la sociedad Hormonchemie, München, que contiene 1 mg de fibrillas de colágeno por ml. A partir del ángulo de inclinación de la curva de densidades se obtuvo una conclusión acerca de la velocidad de aglomeración (V_{max}). El punto de la curva en el cual se presentaba la máxima permeabilidad a la luz sirvió para el cálculo de la "densidad óptica" (D.O.). Las 10 dosis de colágeno se escogieron con el valor más pequeño posible, pero de manera que resultase una aglomeración irreversible. Para la máxima provocación de aglomeración se añadieron aproximadamente 0,01 ml de la solución de colágeno a 1 ml de plasma rico en plaquetas.

20 Los números que figuran en la tabla significan % de retardo de la velocidad de aglomeración (V_{max}) y % de modificación de la densidad óptica (D.O.) en comparación con el testigo sin adición de sustancia.

25 La siguiente tabla contiene los valores encontrados:

1

Compuesto Inhibición en % tras administración de 10^{-4} moles/litro

		Vmax	D.O.
5	C	85	89
	D	87	89
	E	90	92

10

2. Determinación de la prolongación del tiempo de hemorragia

15

20

25

30

Para la determinación del tiempo de hemorragia se administraron las sustancias a investigar a ratones despiertos en una dosis de 10 mg/kg p.o. Después de 1 y 3 horas se cortaron aproximadamente 0,5 mm de las puntas de colas de cada animal y la sangre saliente fue empapada cuidadosamente en un papel de filtro a intervalos de 30 segundos. El número de las gotas de sangre obtenidas de este modo proporciona una medida del tiempo de hemorragia (5 animales por ensayo). Los siguientes datos numéricos significan porcentajes de prolongación en comparación con testigos.

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto Prolongación del tiempo de hemorragia en % después de

1 hora 3 horas

A	300	122
B	117	51
D	49	
E	37	

3. Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue determinada a título orientativo con ratones blancos (tiempo de observación: 14 días) después de administración por vía oral de una única dosis:

Compuesto Toxicidad aguda

A	> 1 000 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)
B	> 1 000 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)
E	> 1 000 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)

Los nuevos compuestos de la fórmula general I preparados de acuerdo con el invento y sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que R₂ represente el grupo hidroxilo, son apropiados por consiguiente especialmente para la profilaxia de tromboembolias arteriales y enfermedades de obstrucción arterial.

Para la administración farmacéutica, los compues-

1 tos de la fórmula general I preparados de acuerdo con el
invento y sus sales fisiológicamente compatibles con ba-
ses orgánicas o inorgánicas, caso de que R₂ represente el
grupo hidroxilo, pueden ser incorporados, eventualmente
5 en combinación con otras sustancias activas, en las formas
de preparados farmacéuticos usuales, tales como grageas,
tabletas, supositorios, suspensiones o soluciones; en ta-
les casos la dosis individual es convenientemente de 10 a
50 mg.

10 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento
con mayor detalle:

Observación previa:

15 Para la cromatografía en columna se utilizó gel
de sílice de la sociedad Woelm, tamaño de granos: 0,05
hasta 0,2 mm, para la cromatografía en capa delgada (CD)
se utilizó

Soporte A = placas Polygram de gel de sílice SIL G/UV 254
de la sociedad Macherey, Nagel & Co.

20 Soporte B = Placas terminadas de gel de sílice F 254 de
la Sociedad Merck.

Ejemplo A

1-(4-ciclohexilfenil)-1-hidroxi-etano

25 60,7 g (0,3 moles) de 4'-ciclohexil-acetofenona
(punto de fusión: 66-67°C) son mezclados en 300 ml de me-
tanol con vigorosa agitación y enfriando con hielo a 20-
-25°C en porciones con 11,4 g (0,3 moles) de borohidruro
de sodio. Se continúa agitando durante una hora más a la
30 temperatura ambiente y se precipita el producto con hielo/

1 agua acidificado. Tras filtrar con succión, lavar y secar se obtienen 62,6 g de material cristalino. Una muestra es recristalizada en éter de petróleo y entonces funde a 81,5-82,5°C. $C_{14}H_{20}O$ (204,31)

5 Calculado : C 82,30 H 9,87

Encontrado : 82,40 9,92

Ejemplo B

1-(4-ciclohexilfenil)-1-cloro-etano

10 61,3 g de 1-(4-ciclohexilfenil)-1-hidroxietano bruto son disueltos en 600 ml de benceno y mezclados con 100 g de sulfato de magnesio seco. Se introduce con agitación a la temperatura ambiente ácido clorhídrico gaseoso anhidro hasta que la CD de una muestra (soporte A, ciclohexano-acetato de etilo = 4/1) indique reacción total. Se filtra con succión, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra por evaporación. Quedan 68,4 g en forma de aceite con un valor RF de 0,8 (soporte A, ciclohexano-acetato de etilo = 4/1).

20 De manera análoga se obtienen

1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-1-hidroxi-etano

25 aceite, valor RF : 0,3 sobre soporte A con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1.

1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-1-cloro-etano

30 aceite, valor RF: 0,8 sobre soporte A con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1.

Ejemplo C.

Ester metílico de ácido /1-(4-ciclohexilfenil)-etiltilio / -acético

5 50,6 g (0,45 moles) de 1-(4-ciclohexilfenil)-1-cloroetano y 48 g (0,45 moles) de éster metílico de ácido tioglicólico son disueltos en 300 ml de dimetilsulfóxido y con
 10 agitación a la temperatura ambiente se mezclan en porciones con 69 g (0,5 moles) de carbonato de potasio seco. Tras la adición se continúa agitando durante 2 horas más, se mezcla con 600 ml de agua y el producto de reacción se extrae con tolueno. Tras lavar, secar y concentrar por evaporación se obtienen 79 g de aceite. Valor RF: 0,7 (soporte A con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1).

15 C H O S (292,44)
 17 24 2

Calculado : C 69,82 H 8,27 S 10,96

Encontrado: 69,58 8,39 10,86

Ejemplo D.

20

Ester metílico de ácido /1-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-etiltilio / -acético

Preparado análogamente al Ejemplo C a partir de
 25 1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-1-cloro-etano y éster metílico de ácido tioglicólico. Aceite; valor RF: 0,8 (soporte A con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1). Rendimiento: 95% de la teoría.

30 C H ClO S (330,89)
 17 23 2

Calculado : C 62,92 H 7,01 Cl 10,72 S 9,69
 Encontrado: 63,10 7,20 10,60 9,85

Ejemplo E.5 Acido [1-(4-ciclohexilfenil)-etil]tio]-acético

87,5 g (0,3 moles) de éster metílico de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etil]tio]-acético son puestos en ebullición durante una hora con una solución de 25 g de hidróxido de potasio en 300 ml de isopropanol. Al dejar reposar se separa por cristalización la sal potásica del ácido, la cual es aislada mediante filtración con succión y lavado con isopropanol y con éter.

Rendimiento : 83,3 g (87,8% de la teoría). Punto de fusión: 232-233°C

15 $C_{16}H_{21}KO_2S$ (316,50)

Calculado : C 60,70 H 6,69 S 10,13

Encontrado : 60,40 6,88 10,10

20 Por acidificación se obtiene el ácido libre en forma de aceite. Valor RF: 0,6 (soporte A con ciclohexano-acetato de etilo = 2/1).

$C_{16}H_{22}O_2S$ (278,42)

Calculado : C 69,03 H 7,97 S 11,52

25 Encontrado : 69,00 7,95 11,27

Ejemplo F.Acido [1-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-etiltilio] -acético

Preparado de modo análogo al Ejemplo E a partir de éster metílico de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etiltilio] -acético por hidrólisis.

Rendimiento: 84% de la teoría. Punto de fusión 80-82°C (en éter de petróleo).

Ejemplo G.Acido [1-(4-ciclohexilfenil)-etiltilio] -acético

491 g (2,4 moles) de 1-(4-ciclohexilfenil)-1-hidroxietano son disueltos en 2,4 litros de tolueno y mezclados con 250 ml (332 g) de ácido tioglicólico al 80%. Enfriando con hielo/agua y agitando vigorosamente se añaden gota a gota 220 ml (369 g $\hat{=}$ 2,4 moles) de oxocloruro de fósforo de manera tal que la temperatura interior es de aproximadamente 40°C. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento se agita junto con 2 litros de hielo/agua, se separa la fase orgánica, se seca y se concentra por evaporación. Quedan 675 g de ácido bruto. El ácido es disuelto con una solución de 148 g de hidróxido de potasio en 1,48 litros de etanol. Al enfriar cristaliza la sal potásica. Con tratamiento de las aguas madres se obtienen 623 g (82% de la teoría) de sal potásica de punto de fusión 232-233°C.

Por acidificación se obtienen a partir de ello 550 g (82% de la teoría) de ácido libre en forma de aceite.

Ejemplo H.Amida de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etil]tio -
acético

17,7 g (0,057 moles) de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etil]tio -acético son mezclados en 200 ml de tetrahidrofurano seco con 13,8 g (0,085 moles) de carbonildiimidazol. Tras cesar el desprendimiento de CO₂ (aproximadamente 20 minutos) se introduce en la solución de la imidazolida amoníaco gaseoso seco. Tras dejar reposar durante la noche se concentra por evaporación en vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. A partir de la fase en acetato de etilo se obtienen, tras lavar y secar, 17,5 g de aceite con un valor RF de 0,3 (soporte A con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1). El aceite obtenido es cristalizado en ciclohexano.

Rendimiento: 13,4 g (75,8% de la teoría). Punto de fusión: 92-94°C.

C H CLNOS (311,89)
16 22

Calculado : Cl 11,37 S 10,28

Encontrado: 11,45 10,45

Ejemplo I.Piperidida de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etil]tio -
acético

Preparada análogamente al Ejemplo H a partir de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etil]tio -acético, carbonildiimidazol y piperidina.

1 Rendimiento : 99% de la teoría.

Aceite, valor RF: 0,7 (soporte A con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1).

C H CLNOS (380,00)
21 30

5 Calculado : C 66,38 H 7,96 Cl 9,33 N 3,69 S 8,44
Encontrado : 66,20 7,54 9,18 3,85 8,18

Ejemplo J.

10 Morfolida de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etil-
tio] -acético

Preparada análogamente al Ejemplo H a partir de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etiltio] -acético, carbonildiimidazol y morfolina.

15 Rendimiento : 95% de la teoría. Aceite, valor RF: 0,5 (soporte A con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1).

C H CLNO S (381, 975)
20 28 2

20 Calculado : C 62,89 H 7,39 Cl 9,28 N 3,67 S 8,39
Encontrado : 63,02 7,48 9,14 3,92 8,60

Ejemplo l.

25 Acidos [1-(4-ciclohexilfenil)-etilsulfinil] -acéticos
diastereoisómeros

a) isómero difícilmente soluble.

30 61,5 g (0,22 moles) de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etiltio] -acético con disueltos en 200 ml de ácido acético glacial y son mezclados a 15°C gota a gota con

1 21,4 g (0,23 moles) de perhidrol al 36,8%. Después de la adición se deja reposar a la temperatura ambiente durante 1 $\frac{1}{2}$ horas más, se filtra con succión el producto de reacción y se lava posteriormente con éter de petróleo.

5 Rendimiento: 31,3 g (48,6% de la teoría). Punto de fusión 152-154°C. (con descomposición).

C H O S (294,40)
16 22 3

Calculado : C 65,28 H 7,53 S 10,89

10 Encontrado : 65,50 7,64 10,87

Señales características en el espectro de RMN

(COCl₃ - CD₃OD) :

CH₂ : singulete a 3,5 ppm,;

15 CH : cuartete a 4,25 ppm (3 = 7 Hz).

b) isómero fácilmente soluble

20 El producto filtrado en ácido acético del isómero difícilmente soluble es concentrado por evaporación en vacío. El residuo (33,1 g) es recristalizado dos veces en tolueno.

Rendimiento: 18,1 g (28,2% de la teoría). Punto de fusión 128-132°C (con descomposición).

25 C H O S (294,40)
16 22 3

Calculado : C 65,28 H 7,53 S 10,89

Encontrado : 65,40 7,49 10,82

Señales características en el espectro de RMN

(CDCl₃ - CD₃OD):

1 CH₂ : doblete a 3,4 ppm (3 = 8 Hz);

CH : cuartete a 4,2 ppm (3 = 7 Hz).

5 Ejemplo 2.

Acidos [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etilsulfinil]-acéticos diastereoisómeros

Preparados análogamente al Ejemplo 1 por oxidación de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etiltio]-acético en ácido acético glacial con peróxido de hidrógeno.

a) isómero difícilmente soluble.

Rendimiento: 47% de la teoría, punto de fusión: 160-162°C (con descomposición, en ácido acético glacial).

C H Cl O S (328,87)
16 21 3

Calculado : C 58,44 H 6,44 Cl 10,78 S 9,75

Encontrado : 58,30 6,26 10,88 9,76

Señal característica en el espectro de RMN

20 (CDCl₃ - CH₃OD)

CH : singulete a 3,55 ppm.
2

b) isómero fácilmente soluble

25 Rendimiento: 30% de la teoría, punto de fusión: 141-143°C (con descomposición, en benceno-ciclohexano = 2/1).

C H Cl O S (328,87)
16 21 3

Calculado : C 58,44 H 6,44 Cl 10,78 S 9,75

30 Encontrado : 58,50 6,23 10,92 9,78

1 Espectro de RMN (CDCl_3 - CD_3OD) :
 CH_2 : doble doblete a 3,65 ppm ($3 = 7$ ppm)

Ejemplo 3.

5 Amidas de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etilsulfonil] -acético diastereoisómeras

a) isómero difícilmente soluble en metanol:

10 13,4 g (42,1 milimoles) de amida de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etiltio] -acético son oxidados en 75 ml de ácido acético glacial con 4,2 g de peróxido de hidrógeno al 36,3% a la temperatura ambiente (duración: 1 hora). Para el tratamiento se precipita con agua el pro-
 15 ducto de reacción, se le seca y se le disuelve en 60 ml de metanol. A partir de ello cristalizan 6,7 g (48,5% de la teoría).

Punto de fusión: 187-189°C (con descomposición)

C H Cl N S (327,89)
 16 22 2

20 Calculado : C 58,61 H 6,76 Cl 10,81 N 4,27 S 9,78
 Encontrado : 59,30 6,85 10,63 4,27 9,62

Espectro de RMN (CDCl_3 - CH_3OD) :

25 CH_2 : doble doblete a 3,4 ppm ($3 = 14$ Hz).

b) isómero fácilmente soluble en metanol

El producto filtrado en metanol es concentrado por evaporación y el residuo es recristalizado en mucha cantidad de acetato de etilo y a continuación en tolueno.

1 Se obtienen 3,5 g (25,4% de la teoría) de punto de fusión:
145-147°C.

C H ClNO S (327,89)
16 23 2

5 Calculado : C 58,61 H 6,76 Cl 10,81 N 4,27 S 9,78

Encontrado : 58,90 6,77 10,60 4,23 10,02

Ejemplo 4.

10 Piperidida de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etil-
sulfinil] -acético

Preparado análogamente al Ejemplo 3 a partir de
piperidida de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etil-
tio] -acético por oxidación con peróxido de hidrógeno en
15 ácido acético glacial. La purificación se efectúa por fil-
tración sobre gel de sílice con tolueno-acetato de etilo-
-metanol = 8/4/1.

Rendimiento: 90% de la teoría. La mezcla de los
dos diastereoisómeros es un aceite con los valores RF de
20 0,6 y 0,5 (soporte A con tolueno-acetato de etilo-metanol
= 8/4/1).

C H ClNO S (395,99)
21 30 2

Calculado : C 63,70 H 7,64 Cl 8,95 N 3,54 S 8,10

25 Encontrado : 64,50 7,79 8,11 3,40 8,34

Ejemplo 5.Morfolida de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etilsulfinil] -acético

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de morfolida de ácido [1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-etil-tio] -acético por oxidación con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial. La purificación se efectúa por filtración sobre gel de sílice con tolueno-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.

Rendimiento: 83% de la teoría.

La mezcla de los dos diastereoisómeros es un aceite con los valores RF de 0,4 y 0,3 sobre soporte B con tolueno-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.

C H ClNO S (397,96)
20 28 3

Calculado : C 60,36 H 7,09 Cl 8,91 N 3,52 S 8,06

Encontrado : 60,70 7,19 8,68 3,31 7,90

Ejemplo 6.Acido [1-(4-ciclohexilfenil)-etilsulfonil] -acético

5,0 g (17 milimoles) de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etilsulfinil] -acético (punto de fusión: 152-154°C) son suspendidos en 50 ml de ácido acético glacial y 10 ml de agua y son mezclados a 20 hasta 25°C y con vigorosa agitación, en porciones, con 2,7 g (17 milimoles) de permanganato de potasio. Tras la adición se continúa agitando durante una hora más, se mezcla con 150 ml de agua, se redu-

1 ce el dióxido de manganeso con sulfito de sodio y se extrae con acetato de etilo el producto de reacción. Tras lavar con agua, secar y concentrar por evaporación el residuo es cristalizado en ciclohexano.

5 Rendimiento: 4,1 g (77% de la teoría). Punto de fusión: 104-105°C.

Calculado : C 61,91 H 7,14 S 10,33

Encontrado: 61,90 7,14 10,38

10 Bandas IR características (CH Cl) a 1130 y 1310 cm⁻¹
(SO₂).

Ejemplo 7.

15 Ester metílico de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etilsulfo-
nil] -acético

Preparado análogamente al Ejemplo 6 a partir de éster metílico de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etilsulfinil] -acético (punto de fusión 112-114°C) por oxidación con permanganato de potasio.

20 Rendimiento: 83% de la teoría. Punto de fusión 81-83°C (en ciclohexano).

C H O S (324,45)
17 24 4

Calculado : C 62,93 H 7,46 S 9,88

25 Encontrado : 62,80 7,40 9,96

Bandas IR características (CH Cl) a 1130 y 1310 cm⁻¹
(SO₂) y a 1740 cm⁻¹ (éster).

Ejemplo 8.

Amida de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etilsulfonil] -
-acético

Preparada análogamente al Ejemplo 8 a partir de amida de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etil-sulfinil] -acético por oxidación con permanganato de potasio.

Rendimiento: 75% de la teoría. Punto de fusión 150-152°C (en benceno).

C H NO S (309,44)
16 23 3

Calculado : C 62,11 H 7,49 N 4,53 S 10,36

Encontrado: 62,10 7,45 4,41 10,20

Ejemplo 9.

Piperídida de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etilsulfonil] -
-acético

Preparada análogamente al Ejemplo 6 a partir de piperídida de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etilsulfinil] -acético por oxidación con permanganato de potasio.

Rendimiento: 62% de la teoría, punto de fusión: 92-94°C (en ciclohexano-éter de petróleo = 1/1).

C H NO S (377,55)
21 31 3

Calculado : C 66,61 H 8,28 N 3,71 S 8,49

Encontrado : 66,90 8,15 3,84 8,49

Ejemplo 10.Acido [1-(4-ciclohexilfenil)-etil]sulfonil-acético

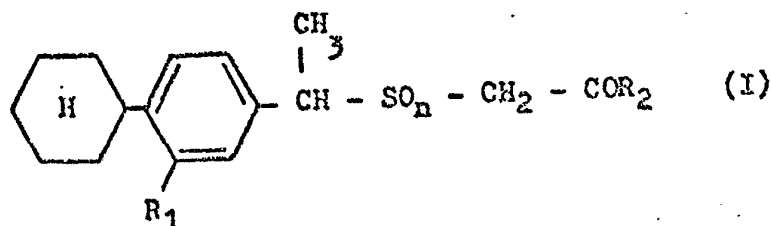
Preparado análogamente al Ejemplo 6 a partir de ácido [1-(4-ciclohexilfenil)-etil]tio-acético por oxidación con la cantidad doble de permanganato de potasio.

Rendimiento: 82% de la teoría, punto de fusión: 104-105°C (en ciclohexano).

REIVINDICACIONES

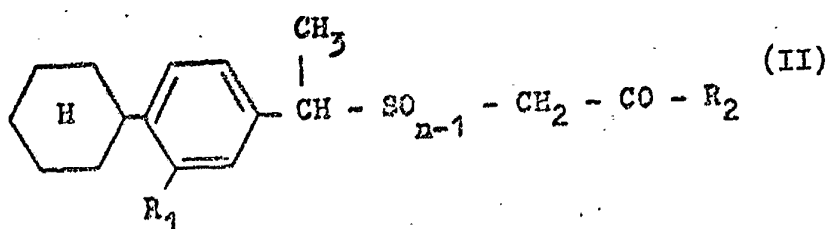
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados ciclohexilfenílicos de la fórmula general I,



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, R_2 significa el grupo hidróxi, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 10 átomos de carbono, un grupo amino eventualmente sustituido con un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono, el grupo pipe-

1 ridino o morfolino; y n significa los números 1 ó 2, y
 de sus diastereoisómeros y sales fisiológicamente compati-
 bles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que R₂ re-
 presente el grupo hidroxilo, caracterizado porque se oxida
 5 un compuesto de la fórmula general II,



10 en la que R₁, R₂ y n son como se han definido al comienzo;
 15 y en caso deseado se transforma un compuesto obtenido de
 la fórmula general I, en la que R₂ no representa ningún
 grupo hidroxilo, mediante hidrólisis, en el correspondien-
 te ácido carboxílico, y/o se transforma un compuesto obte-
 nido de la fórmula general I en la que R₂ representa el
 20 grupo hidroxilo, en sus sales fisiológicamente compatibles
 con una base orgánica o inorgánica.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, ca-
 racterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disol-
 vente y a temperaturas entre -80 y + 100°C.

25 3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y
 2^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con
 uno o dos equivalentes del correspondiente agente oxidan-
 te.

1

4.º.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados ciclohexilfenílicos.

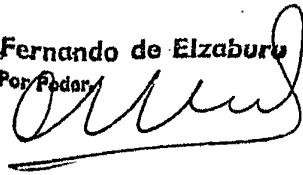
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

5

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

Madrid, 25. MAR 1977

P. A. Fernando de Elzaburu
Por Pedro



10

15

20

25

CR.

30