



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	NUMERO	10	A I
		21	468.578		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			5 Abril 1.978		

## PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	52/38906/77		5.4.77		JAPON
	52/38907/77		5.4.77		"
	52/68468/77		10.6.77		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C / A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO BENILACETICO CICLOALCANO-SUSTITUIDOS.

71	SOLICITANTE (S)
	SANKYO COMPANY LIMITED

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, TOKYO- Japon

72	INVENTOR (ES)
	Atsusuke Terada; Kazuyuki Wachi y Eiichi Misaka, todos de nacionalidad japonesa.

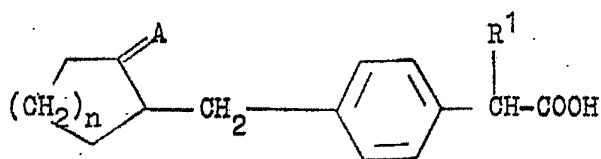
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

REF.: LHG/AV/IE/35642

1           Esta invención se refiere a ciertos nuevos derivados  
de ácido fenilacético sustituido que son útiles como agentes  
anti-inflamatorios, a composiciones que los contienen y a  
procedimientos para su preparación.

5           Los nuevos compuestos de la invención son los deri-  
vados de ácido fenilacético de fórmula general (I)



(I)

15           (donde R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-  
lo inferior; A representa un grupo oxo o un grupo hidroximi-  
no y n es 1, 2 o 3) y las sales y ésteres del mismo no tóxi-  
cos y farmacéuticamente aceptables.

20           En los compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> es preferible-  
mente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena li-  
neal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo  
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo.  
Los compuestos preferidos son aquéllos donde R<sup>1</sup> representa  
un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y n es 1 o 2, siendo  
más preferidos aquéllos donde R<sup>1</sup> representa un grupo metilo  
y n es 1 o 2.

25           Los derivados de ácido fenilacético sustituido de fór-  
mula (I) pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente  
aceptables por procedimientos de salificación convencionales  
por ejemplo por reacción del compuesto (I) con una base. Son  
ejemplos de sales adecuadas farmacéuticamente aceptables los  
siguientes: sales de metales alcalinos, por ejemplo sales só-  
30           dicas; sales de metales alcalino-térreos, por ejemplos sales

1

cálcicas; las sales de aluminio; las sales amónicas; las sales de bases orgánicas como trietilamina, dicitclohexilamina, dibencilamina, morfolina, piperidina o N-etilpiperidina y las sales de aminoácidos básicos, como lisina y arginina.

5

Debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos en los compuestos de fórmula (I), estos compuestos pueden existir en forma de isómeros ópticos. Por consiguiente, esta invención abarca los isómeros ópticos individuales de los compuestos de la invención y sus mezclas. Cuando el compuesto se obtiene en forma de una mezcla de isómeros ópticos, los isómeros individuales pueden producirse por técnicas de resolución conocidas en este campo. Además, los compuestos de fórmula (I) donde A representa un grupo hidroximino pueden existir en forma de los isómeros geométricos sin y anti. Esta invención considera tanto los isómeros individuales como las mezclas de los mismos. Cuando el compuesto de la invención se obtiene en forma de una mezcla de isómeros geométricos, estos isómeros individuales pueden obtenerse mediante técnicas de separación convencionales.

10

15

20

Son ejemplos de compuestos preferidos de acuerdo con esta invención los citados a continuación, que en adelante serán identificados por los números atribuidos a los mismos en la lista:

25

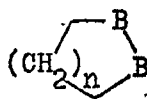
1. ácido 2-{4-(2-oxociclopentan-1-il-metil) fenil} propiónico
2. ácido 4-(2-oxociclopentan-1-il-metil) fenilacético
3. ácido 2-{4-(2-oxociclohexan-1-il-metil) fenil} propiónico
4. ácido 4-(2-oxociclohexan-1-il-metil) fenilacético
5. ácido 2-{4-(2-oxocicloheptan-1-il-metil) fenil} propiónico
6. sal de L-arginina de ácido 2-{4-(2-oxociclopentan-1-il-metil) fenil} propiónico

30

- 1 7. sal de L-lisina de ácido 4-(2-oxociclohexan-1-il-metil)-  
fenilacético
8. ácido 2-{4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil) fenil} pro-  
piónico
- 5 9. ácido 4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil) fenilacético
10. ácido 2-{4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil) fenil} pro-  
piónico
11. ácido 4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil) fenilacético
12. ácido 2-{4-(2-hidroximinocicloheptan-1-il-metil) fenil} pro-  
piónico
- 10 13. sal de L-arginina de ácido 2-{4-(2-hidroximinociclopentan-  
1-il-metil) fenil} propiónico
14. sal de L-lisina de ácido 4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-  
metil) fenilacético
- 18 15. 2-{4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil) fenil} propionato  
de etilo
16. 4-(2-oxociclohexan-1-il-metil) fenilacetato de etilo.

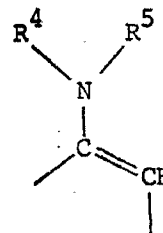
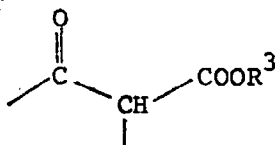
Los compuestos de esta invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

- 20 (a) condensación de un compuesto de fórmula (II)



(II)

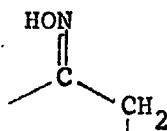
25 (donde n es el definido anteriormente y -B-B- representa un grupo de fórmula:



30

y

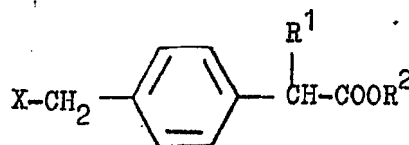
1



5

(donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo inferior y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo alquilo inferior o bien R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, representan un grupo amino cíclico cuyo anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno), con un compuesto de fórmula (V):

10



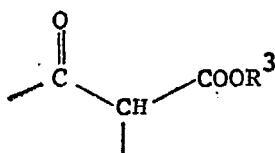
(V)

15

(donde R<sup>1</sup> es el definido anteriormente, R<sup>2</sup> es un grupo alquilo inferior y X es un átomo de halógeno o un resto de ácido sulfónico) y

(b) cuando -B-B- representa el grupo

20



hidrólisis y después descarboxilación del producto de la etapa (a) o

(b') si es necesario, hidrólisis del producto de la etapa (a) y

25

(c) cuando A en el producto de la etapa (a), (b) o (b') representa un grupo oxo, opcionalmente reacción del producto con hidroxilamina o con una sal de hidroxilamina, en presencia de una base, para producir un compuesto donde A representa un grupo hidroxiamino y

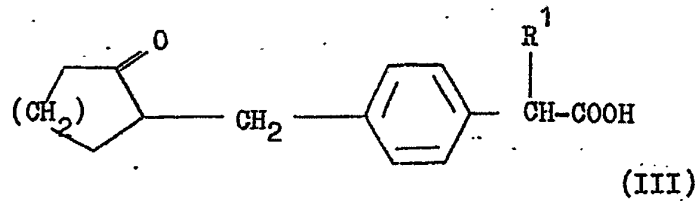
30

(d) opcionalmente salificar o esterificar el producto.

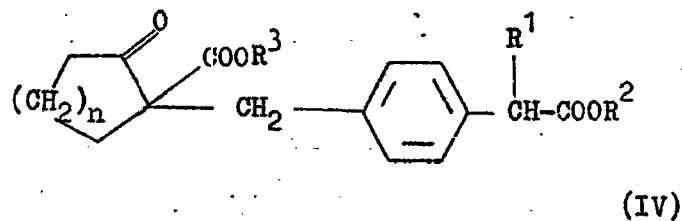
1 Más específicamente, los procedimientos preferidos para la preparación de los compuestos de esta invención son los siguientes:

Procedimiento A

5 Un compuesto de fórmula (I) donde A representa un grupo oxo, es decir, un compuesto de fórmula (III)



(donde  $R^1$  y  $n$  son los definidos anteriormente) puede obtenerse por hidrólisis de un éster de un ácido ceto-dicarboxílico de fórmula (IV):



20 (donde  $R^1$  y  $n$  son los definidos anteriormente y  $R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo) para producir un compuesto de la misma fórmula (IV) salvo que los grupos  $R^2$  y  $R^3$  han sido sustituidos por átomos de hidrógeno, y después descarboxilación de este producto.

25 La reacción de hidrólisis, que es la primera etapa del procedimiento anterior, puede llevarse a cabo poniendo en contacto el compuesto de fórmula (IV) con un ácido o una base. No existe ninguna limitación particular sobre la naturaleza del ácido o de la base a emplear en esta reac-

30

1 ción y puede utilizarse cualquiera de estos compuestos con-  
vencionalmente empleados para las reacciones de hidrólisis.  
Los ácidos adecuados son los ácidos minerales como clorhí-  
drico, bromhídrico y sulfúrico y las bases adecuadas son  
5 los hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido sódico  
e hidróxido potásico. La reacción se lleva a cabo habitual  
y preferiblemente en presencia de un disolvente que puede  
ser agua, uno o más disolventes orgánicos o una mezcla de  
uno o más disolventes orgánicos con agua. Son ejemplos de  
10 disolventes orgánicos adecuados los alcoholes como metanol,  
etanol y n-propanol; glicoles como etilenglicol o dietilen-  
glicol y dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos  
como dimetilformamida o dimetilacetamida.

15 No existe ninguna limitación particular sobre la  
temperatura a la cual se efectúa la reacción de hidrólisis  
y por lo tanto habitualmente se prefiere emplear una tempe-  
ratura comprendida entre la ambiente y 150°C. El tiempo de  
reacción dependerá principalmente de la temperatura de reac-  
ción y de la naturaleza del ácido o de la base utilizados  
20 para la hidrólisis; sin embargo, la reacción será general-  
mente completa dentro de un período de 1 a 12 horas.

25 Cuando la reacción es completa, el producto deseado  
de hidrólisis puede ser recuperado de la mezcla de reacción  
por medios convencionales. Por ejemplo, si la hidrólisis se  
realiza con una base, se puede lavar la mezcla de reacción  
con un disolvente orgánico (por ejemplo éter dietílico),  
acidular la fase acuosa por adición de un ácido adecuado  
(por ejemplo ácido clorhídrico) y después extraer la solu-  
30 ción acuosa acidulada con un disolvente orgánico (por ejemplo  
éter dietílico). Después el extracto puede lavarse con agua

1 y secarse y a continuación se separa el disolvente por des-  
tilación para dar el producto deseado. Sin embargo, no hay  
necesidad de separar el producto de la hidrólisis de la mez-  
5 cla de reacción, que puede utilizarse directamente en la  
siguiente etapa de reacción. Cuando la hidrólisis se rea-  
liza mediante un ácido, no es necesario ningún tratamiento  
adicional antes de la etapa de descarboxilación; sin embar-  
go, cuando se emplea una base para la hidrólisis, es prefe-  
rible acidular primero la mezcla de reacción.

10 La segunda etapa del Procedimiento A, la descarboxi-  
lación del producto de hidrólisis, puede efectuarse calentar-  
do este producto en presencia o ausencia de un disolvente.  
Cuando se emplea un disolvente, puede ser agua, uno o más  
15 disolventes orgánicos o una mezcla de agua con uno o más  
disolventes orgánicos. Son ejemplos de estos disolventes  
orgánicos los hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno,  
xileno y cimeno y los éteres como dioxano. Cuando se emplea  
un disolvente, también es preferible calentar en presencia  
de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido p-toluen-  
20 sulfónico.

25 Cuando la descarboxilación se realiza en ausencia  
de disolvente, se efectúa preferiblemente a presión reducida  
en atmósfera de gas inerte, por ejemplo nitrógeno, para evi-  
tar la producción de reacciones secundarias.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una  
temperatura de 50 a 200°C, dependiendo el tiempo de reac-  
ción principalmente de la naturaleza del material de partida  
y de la temperatura de reacción; sin embargo, la descarboxi-  
lación generalmente dura de 15 minutos a 3 horas.

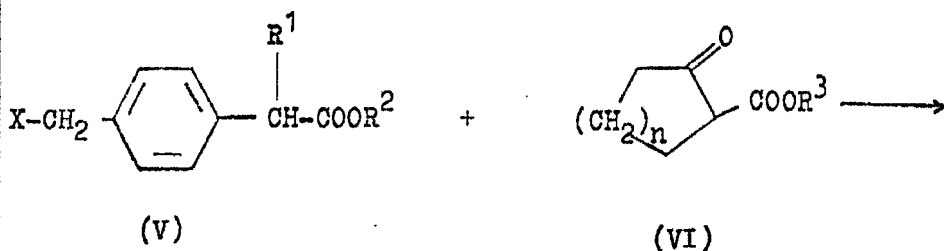
30 Cuando se emplea un ácido para la reacción de hidró-

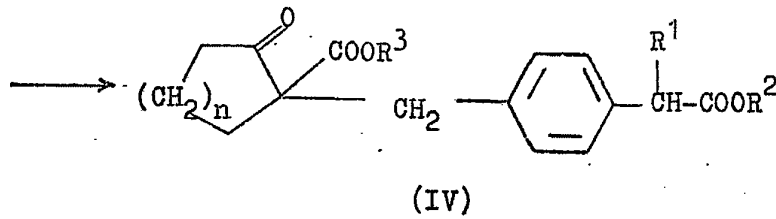
1 lisis que constituye la primera etapa del Procedimiento A,  
la reacción de descarboxilación también puede llevarse a  
cabo al mismo tiempo. Para conseguir esto, la reacción se  
efectúa preferiblemente calentando el éster de fórmula (IV)  
5 en un éter (como dioxano), en presencia de un ácido mineral,  
por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido  
sulfúrico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una  
temperatura de 100 a 150°C y todavía mejor a la temperatura  
de reflujo del disolvente empleado. El tiempo de reacción es  
10 habitualmente de 1 a 20 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto deseado  
de fórmula (III) puede recuperarse por métodos convenciona-  
les. Por ejemplo, se puede extraer la mezcla de reacción con  
un disolvente orgánico adecuado, lavar con agua y secar la  
15 fase orgánica así obtenida y aislar el producto deseado por  
destilación del disolvente del extracto.

Si es necesario, el compuesto así obtenido puede  
ser purificado por técnicas habituales, por ejemplo destila-  
ción a vacío, cromatografía en columna o recristalización.  
20 Después, si se desea, puede convertirse en una sal farmacéuti-  
camente aceptable o en un éster por medios convencionales.

El éster de fórmula (IV), que es un material de par-  
tida para el Procedimiento A, puede prepararse mediante la  
siguiente reacción:





10

En las fórmulas anteriores,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X y n son los definidos anteriormente, siendo X un halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o un resto de un ácido sulfónico, preferiblemente metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi.

15

La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base y no existe ninguna limitación particular sobre la naturaleza de la base empleada, siendo adecuada cualquier base comúnmente utilizada para la alquilación de grupos metilenos activos. Las bases preferidas son los alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido sódico, etóxido sódico y t-butóxido potásico; las amidas de metales alcalinos como amida sódica y amida potásica y los hidruros de metales alcalinos como hidruro sódico e hidruro potásico.

20

La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente, por ejemplo un alcohol como metanol, etanol o t-butanol; una dialquilamida de un ácido carboxílico alifático como dimetilformamida; dimetilsulfóxido; o un éter como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano.

25

No existe ninguna limitación particular sobre la temperatura de reacción empleada y se prefiere por lo tanto una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo del disolvente (si se emplea alguno). El tiempo de reacción varía con la naturaleza de la base empleada y con la temperatura de reacción pero generalmente la reacción es completa

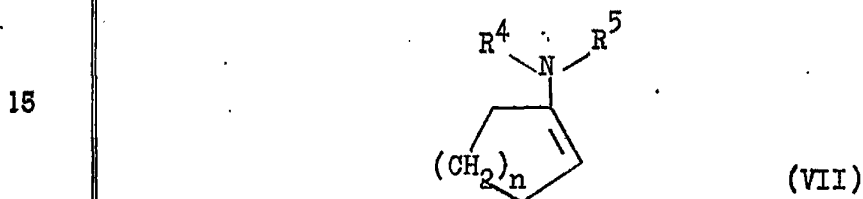
30

1 en 1 a 5 horas.

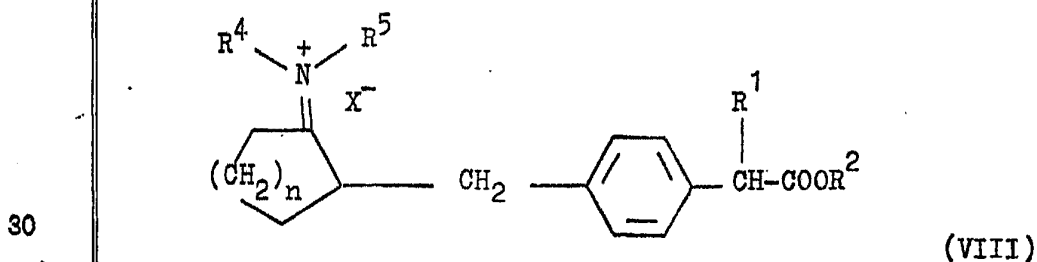
Una vez completada la reacción, el compuesto (IV) puede recuperarse por tratamiento de la mezcla de reacción por medios convencionales, después de lo cual el compuesto  
5 así obtenido, si es necesario, puede ser purificado por técnicas conocidas, v.g. destilación a vacío o cromatografía en columna.

Procedimiento B

10 Los compuestos de fórmula (III) también pueden prepararse por reacción de un haluro o sulfonato de bencilo sustituido de fórmula (V), como el definido anteriormente, con una enamina de fórmula (VII):



(donde  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo o  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo amino cíclico opcionalmente conteniendo un átomo de oxígeno en el anillo, por ejemplo un grupo 1-pirolidinilo, un grupo piperidino o un grupo morfolino) para  
20 preparar un compuesto de fórmula (VIII):



1 (donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $x$  y  $n$  son los definidos anteriormente) y después hidrolizar el compuesto (VIII).

5 La reacción de condensación entre el haluro o el sulfonato (V) y la enamina (VII) se efectúa preferiblemente calentando la mezcla de compuestos en presencia de un disolvente. Son ejemplos de disolventes adecuados los hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno y los éteres como dioxano. La temperatura de reacción es preferiblemente de 80 a 140°C y todavía mejor la temperatura de reflujo del disolvente empleado. El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y con otras condiciones de la reacción, pero generalmente la reacción es completa en 1 a 30 horas.

10

15 La hidrólisis subsiguiente puede realizarse empleando el residuo obtenido al separar el disolvente de la mezcla de reacción de condensación, sin ninguna otra purificación. La hidrólisis se realiza preferiblemente poniendo en contacto el compuesto de fórmula (VIII) con un ácido o una base. No existe ninguna limitación sobre la naturaleza del ácido o de la base empleado y puede utilizarse cualquiera de estos compuestos convencionalmente empleados para las reacciones de hidrólisis. Son ejemplos los ácidos minerales como clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico y los hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido sódico o hidróxido potásico. La reacción se lleva a cabo habitual y preferiblemente en presencia de un disolvente, por ejemplo agua, uno o más disolventes orgánicos o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos con agua. Son ejemplos de disolventes orgánicos adecuados los alcoholes como metanol, etanol y n-propanol y los glicoles como etilenglicol y dietilenglicol. No

20

25

30

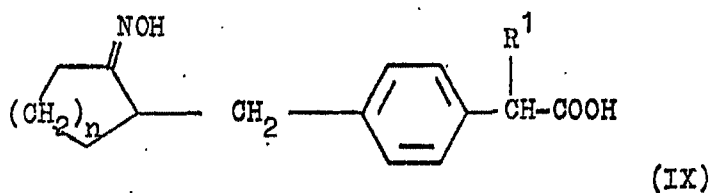
1 existe ninguna limitación particular sobre la temperatura a  
la cual se lleva a cabo la reacción pero se prefiere una tem-  
peratura entre la ambiente y 110°C. El tiempo que dura la  
reacción varía con la temperatura de reacción y con el áci-  
5 do o base utilizados para la hidrólisis pero generalmente  
la reacción es completa entre 10 minutos y 6 horas.

Cuando la reacción es completa, el compuesto deseado  
de fórmula (III) puede recuperarse de la mezcla de reacción  
por medios convencionales, por ejemplo empleando el procedi-  
10 miento descrito en relación con la etapa de hidrólisis del  
Procedimiento A.

Si es necesario, el compuesto así obtenido puede pu-  
rificarse por una técnica conocida, por ejemplo por destila-  
ción a vacío, cromatografía en columna o recristalización.  
15 El compuesto también puede convertirse en una sal farmacéuti-  
camente aceptable o un éster por medios convencionales.

#### Procedimiento C

Los compuestos de fórmula (I) donde A representa un  
grupo hidroximino, es decir, los compuestos de fórmula (IX):



25 (donde R<sup>1</sup> y n son los definidos anteriormente) pueden obte-  
nerse por reacción de un compuesto de fórmula (III), que pue-  
de haber sido producido por el Procedimiento A o B, con hidro-  
xilamina o con una sal de hidroxilamina en presencia de una  
base.

30 Cuando se emplea una sal de hidroxilamina, es prefe-  
riblemente una sal con un ácido mineral, por ejemplo ácido

1 clorhídrico o sulfúrico. La base, en cuya presencia se efectúa la reacción, es preferiblemente un hidróxido de metal  
alcalino como hidróxido sódico o hidróxido potásico; un  
5 acetato de metal alcalino como acetato sódico o acetato potásico; un acetato de metal alcalino-térreo como acetato cálcico; o un alcóxido de metal alcalino como metóxido sódico, etóxido sódico o t-butóxido potásico. La reacción se lleva  
a cabo preferiblemente empleando una base y una sal de hidroxilamina en presencia de un disolvente. Son ejemplos de  
10 disolventes adecuados el agua; alcoholes como metanol, etanol y t-butanol; dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos, como dimetilformamida y dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; éteres como tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; e hidrocarburos aromáticos como benceno y tolueno.  
15 No existe ninguna limitación particular sobre la temperatura de reacción empleada, aunque se prefiere un intervalo comprendido entre la temperatura ambiente y 100°C. El tiempo que dura la reacción depende de la naturaleza de la base empleada y de la temperatura de reacción pero generalmente  
20 la reacción es completa en 30 minutos a 10 horas.

25 Cuando la reacción es completa, el compuesto deseado de fórmula (IX) puede recuperarse de la mezcla de reacción por medios convencionales. Un método adecuado consiste en verter la mezcla de reacción en agua de hielo, acidular la mezcla de reacción por adición de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, extraer la mezcla con un disolvente orgánico adecuado, lavar y después secar el extracto y finalmente evaporar el disolvente del extracto para dar el compuesto deseado. Si es necesario, este compuesto puede ser purificado  
30 por medios convencionales, v.g. recristalización o cromato-

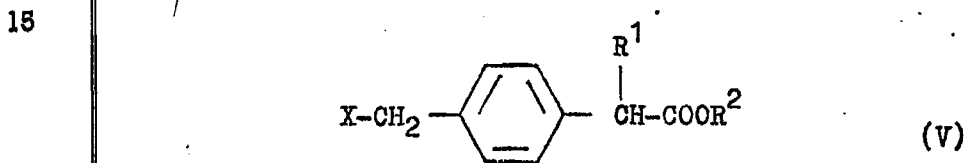
1 graffa en columna. También puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o en un éster por medios convencionales.

Procedimiento D

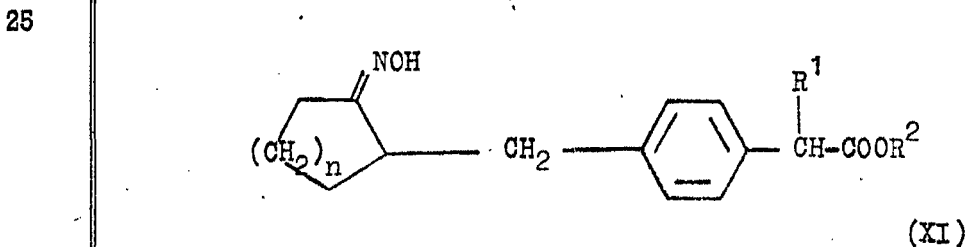
5 Los compuestos de fórmula (IX) también pueden prepararse por reacción de una cicloalcanonoxima de fórmula (X):



(donde n es el definido anteriormente) con un compuesto de organolitio y después reacción del compuesto dilitio-hidroximino resultante con un haluro o sulfonato de bencilo sustituido de fórmula (V):



20 (donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X son los definidos anteriormente, representando X preferiblemente un átomo de halógeno como bromo o yodo o un resto de un ácido sulfónico como metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi), para producir un éster de ácido hidroximino-fenil-acético de fórmula (XI):



30

1 y después, si es necesario, hidrólisis del compuesto (XI).

5 El compuesto de organolitio empleado en la primera etapa de este procedimiento es preferiblemente un compuesto de alquil(inferior)litio como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio o t-butil-litio y preferiblemente se emplea en una proporción molar igual al doble de la de la oxima (X). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente, que de preferencia es un éter como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoximetano, 1,2-dimetoxietano, diglima o triglima. No existe ninguna limitación particular sobre la temperatura de reacción pero es preferible emplear una temperatura comprendida entre 0 y 10 50°C. El tiempo de reacción varía con el compuesto (V) utilizado y con la temperatura de reacción pero generalmente la 15 reacción es completa entre 10 minutos y 1 hora.

20 Cuando la reacción es completa, el compuesto deseado de fórmula (XI) puede ser recuperado de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, uno de estos medios consiste en verter la mezcla de reacción en una mezcla de agua de hielo y ácido clorhídrico concentrado, extraer la mezcla resultante con un disolvente orgánico como éter dietílico, lavar y después secar el extracto y a continuación evaporar el disolvente del extracto para obtener el producto deseado. Si es necesario, este compuesto (XI) 25 puede ser purificado por medios convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía en columna. Sin embargo, puede utilizarse directamente, sin ninguna purificación intermedia, como material de partida para la posterior reacción de hidrólisis.

30 La hidrólisis se efectúa preferiblemente poniendo en

1 contacto el compuesto (XI) con un ácido o una base. Puede  
emplearse cualquier ácido o base comúnmente utilizados para  
la hidrólisis, aunque se prefieren los ácidos minerales (co-  
5 mo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico)  
o los hidróxidos de metales alcalinos (como hidróxido sódico  
o hidróxido potásico). La reacción se lleva a cabo preferi-  
blemente en presencia de un disolvente, que puede ser agua,  
uno o más disolventes orgánicos o una mezcla de uno o más di-  
10 solventes orgánicos con agua. Son ejemplos de disolventes  
orgánicos adecuados los alcoholes como metanol, etanol y n-  
propanol; los glicoles como etilenglicol y dietilenglicol y  
las dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos como di-  
metilformamida y dimetilacetamida.

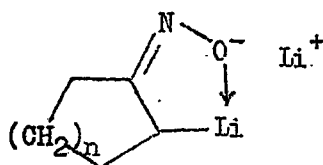
15 No existe ninguna limitación particular sobre la  
temperatura de reacción, aunque se prefiere una temperatura  
comprendida entre la ambiente y 100°C. El tiempo de reacción  
varía principalmente con la temperatura de reacción y con  
el ácido o base empleados pero habitualmente es de 1 a 12  
20 horas.

25 Cuando la reacción es completa, el compuesto desea-  
do de fórmula (IX) puede ser recuperado de la mezcla de  
reacción por medios convencionales. Por ejemplo, cuando la  
hidrólisis se realiza mediante una base, se agrega agua a  
la mezcla de reacción, el disolvente orgánico se separa por  
destilación y el residuo se acidula agregando, por ejemplo,  
30 ácido clorhídrico. Después puede obtenerse el compuesto de-  
seado por filtración del compuesto precipitado como crista-  
les de la mezcla acidulada o por extracción de la mezcla  
acidulada con un disolvente orgánico (como éter dietílico),  
lavado del extracto con agua, secado del extracto lavado y

1 después evaporación del disolvente del extracto. Si es necesario, el compuesto resultante puede ser purificado de nuevo por medios convencionales, v.g. por recristalización o cromatografía en columna. También puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o en un éster por técnicas conocidas.

5 El compuesto de dilitio-hidroximino producido en la primera etapa del Procedimiento D se cree que responde a la fórmula (XII):

10



(XII)

15

y éste se hace reaccionar después con el compuesto (V). Por lo tanto, puede suponerse que mediante esta reacción se separa estereoespecíficamente el isómero sin. Por consiguiente, el Procedimiento D tiene la ventaja de que solamente se prepara el isómero sin además de la ventaja de que implica menos etapas que el Procedimiento C.

20

25

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres presentan excelentes actividades antiinflamatoria, analgésica y antipirética, encontrándose en la siguiente tabla los resultados de los ensayos farmacológicos que ponen de manifiesto las propiedades antiinflamatorias y analgésicas, en cuya tabla los compuestos de la invención han sido identificados por los números atribuidos a los mismos en la lista precedente. También se incluye como referencia los resultados de los mismos ensayos sobre el conocido compuesto fenilbutazona.

30

TABLA

Compuesto número	Inhibición, %	
	Anti-inflamatorio	Analgésico
1	51,4	95,8
2	65,6	42,5
3	79,9	63,3
4	35,1	45,1
6	69,8	66,7
8	67,4	70,0
9	49,7	54,8
10	78,2	53,1
Fenilbutazona	30,6	37
	57,4 (100 mg/kg)	

El ensayo de la actividad anti-inflamatoria se realizó empleando el método del edema inducido por carragenina con ratas de la variedad Wistar {C.A. Winter, E.A. Risley, G.W. Nuss, J. Pharmacol. Exp. Therap., 141, 369 (1963)}. Excepto el ensayo indicado con fenilbutazona, donde la dosis se aumentó a 100 mg/kg, las ratas fueron tratadas con una dosis de 25 mg/kg cada una, por vía oral.

La actividad analgésica se determinó utilizando el método del dolor inducido térmicamente con ratas de la variedad Wistar {Y. Iizuka, K. Tanaka, Folia Pharmacol. Jap. 70, 697 (1974)}. En todos los casos, el compuesto se administró a una dosis de 19 mg/kg por vía oral.

De los resultados de los ensayos dados en la tabla anterior se deduce claramente que los compuestos de esta invención presentan excelente actividad analgésica y anti-inflamatoria. Los compuestos pueden ser administrados oralmente en

1 forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes o  
por la vía intestinal en forma de supositorio. La dosis uni-  
taria depende de los síntomas, edad y peso corporal del pa-  
5 ciente pero el compuesto se administra habitualmente en una  
proporción de 50 a 2000 mg al día para una persona adulta.  
El compuesto puede administrarse una vez al día o en dosis  
fraccionadas.

10 Por lo tanto, la invención está constituida también  
por una composición farmacéutica que comprende un compuesto  
de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en mezcla  
con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.  
Pueden utilizarse los vehículos o diluyentes conocidos y  
15 estos se seleccionarán teniendo en cuenta la vía de adminis-  
tración deseada, como es sabido.

La invención es ilustrada además mediante los siguien-  
tes ejemplos no limitativos. La preparación de algunos de  
los materiales de partida utilizados en los ejemplos también  
es ilustrada en las siguientes Preparaciones 1 a 4.

EJEMPLO 1

20 Acido 2-{4-(2-oxociclopentan-1-il-metil)fenil}propiónico

(Compuesto 1)

25 Se disuelven 20 g de 2-{4-(1-etoxycarbonil-2-oxociclo-  
pentan-1-il-metil)fenil}propionato de etilo en una mezcla  
de 30 ml de dioxano y 100 ml de ácido bromhídrico al 47 %  
en peso/volumen; después la solución se calienta a reflujo  
durante 6 horas. La mezcla de reacción resultante se extrae  
con éter dietílico, se lava el extracto con agua y después  
se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se sepa-  
ra por destilación para dar una sustancia oleosa amarilla.  
30 Esta se somete a destilación a vacío, dando 13,1 g del Com-

1        puesto 1 deseado, en forma de una sustancia oleosa incolora  
que hierve a 190-195°C (temperatura del baño) a 0,3 mm Hg.  
El compuesto solidifica cuando se enfría formando cristales  
que funden a 108,5-111°C.

5                Análisis elemental para  $C_{15}H_{18}O_3$ :

                  Calculado: C, 73,14 %; H, 7,37 %

                  Encontrado: C, 73,19 %; H, 7,28 %.

EJEMPLO 2

10        Acido 4-(2-oxociclopentan-1-il-metil)fenilacético (Compues-  
to 2)

15        Se disuelven 9,2 g de 4-(1-metoxicarbonil-2-oxociclo-  
pentan-1-il-metil)fenilacetato de etilo en una mezcla de  
20 ml de ácido bromhídrico al 47 % en peso/volumen y 15 ml  
de dioxano; después la solución se calienta a reflujo duran-  
te 6 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se sepa-  
ra de la mezcla de reacción por destilación y el residuo se  
vierte en agua de hielo y se extrae con éter dietílico. El  
extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico  
anhidro; después se separa el disolvente por destilación pa-  
ra dar una sustancia oleosa que a continuación se somete a  
destilación a vacío, dando 6,0 g del Compuesto 2 deseado en  
forma de una sustancia oleosa que hierve a una temperatura  
del baño de 185-195°C a 0,7 mm Hg.

25                Análisis elemental para  $C_{14}H_{16}O_3$ :

                  Calculado : C, 72,39 %; H, 6,94 %

                  Encontrado: C, 72,08 %; H, 6,55 %

EJEMPLO 3

30        Acido 2-{4-(2-oxociclohexan-1-il-metil)fenil}propiónico  
(Compuesto 3)

                  Se disuelven 13 g de 2-{4-(1-etoxicarbonil-2-oxociclo-

1 hexan-1-il-metil)fenil)propionato de etilo en 200 ml de etanol acuoso al 80 % en volumen conteniendo 5 g de hidróxido potásico y después la solución se calienta a reflujo durante 2 horas. A continuación se separa el etanol de la mezcla de reacción por destilación y al residuo se añaden 100 ml de agua. Después la mezcla se extrae con éter dietílico. Se añaden 100 ml de ácido clorhídrico concentrado a la fase acuosa residual y después la mezcla se calienta con agitación a 50-60°C durante una hora. A continuación la mezcla se extrae con éter, el extracto se lava con agua y se seca y después se destila el disolvente quedando una sustancia oleosa amarilla que se cromatografía por una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 5:1 en volumen de benceno y acetato de etilo. La sustancia oleosa incolora resultante se destila después a vacío para dar 4,1 g del Compuesto 3 deseado en forma de una sustancia oleosa incolora que hierve a una temperatura del baño de 190-195°C a 0,4 mm Hg. A medida que se enfría la sustancia, solidifica para formar cristales que funden a 84-86°C.

Análisis elemental para  $C_{16}H_{20}O_3$ :

Calculado : C, 73,82 %; H, 7,74 %

Encontrado: C, 73,72 %; H, 7,58 %.

EJEMPLO 4

Acido 4-(2-oxociclohexan-1-il-metil)fenilacético (Compuesto 4)

Se calienta a reflujo durante 21 horas una mezcla de 6,39 g de p-clorometilfenilacetato de etilo, 4,53 g de 1-pirolidinil-1-ciclohexeno y 110 ml de tolueno. Después de enfriar la mezcla se separa el disolvente por destilación y después se añade al residuo éter dietílico seguido de 100 ml de ácido clorhídrico al 5 % en peso/volumen. La mez-

1        cla se agita a la temperatura ambiente durante una hora y  
después se extrae con éter dietílico. El extracto se lava con  
5        agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después se separa el disolvente por destilación para dar una sustancia oleosa que se somete a destilación a vacío, dando 1,7 g del éster etílico del Compuesto 4 deseado que hierve a una temperatura del baño de 165-180°C a 0,5 mm Hg.

10       Después se calientan a reflujo durante 5 horas 1,7 g del éster así obtenido en una mezcla de 20 ml de etanol y 20 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 10 % en peso/volumen. Después de enfriar, la mezcla se acidula por adición de ácido clorhídrico y se extrae con éter dietílico. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se evapora el disolvente para  
15       dar una sustancia oleosa. Esta sustancia se somete a destilación a vacío, dando 1,3 g del Compuesto 4 deseado que hierve a una temperatura del baño de 190-195°C a 0,3 mm Hg. A medida que se enfría el compuesto, solidifica para formar cristales que funden a 71,5-72,5°C.

20       Análisis elemental para  $C_{15}H_{18}O_3$ :

Calculado : C, 73,14 %; H, 7,37 %

Encontrado: C, 73,09 %; H, 7,40 %.

#### EJEMPLO 5

25       Sal de L-arginina del ácido 2-(4-(2-oxociclopentan-1-il-metil)fenil)propiónico (Compuesto 6)

30       A una solución de 1,23 g de ácido 2-(4-(2-oxociclopentan-1-il-metil)fenil)propiónico (Compuesto 1) en una mezcla de 1,6 ml de acetona y 0,5 ml de agua se añaden gota a gota y agitando 2 ml de agua conteniendo 0,87 g de L-arginina. Después la mezcla se agita durante una hora y a continuación

1 la acetona y el agua se separan por destilación a presión re-  
ducida para dar 2,1 g del Compuesto 6 deseado que funde a  
101-110°C.

5 Análisis elemental para  $C_{21}H_{32}O_5N_4$ :

Calculado : C, 59,93 %; H, 7,67 %; N, 13,33 %

Encontrado: C, 59,69 %; H, 7,88 %; N, 13,26 %.

EJEMPLO 6

Acido 2-(4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil)fenil) pro-  
piónico (Compuesto 8)

10 A una solución de 1,5 g de ácido 2-(4-(2-oxociclopentan-1-il-metil)fenil) propiónico en 10 ml de etanol se añade una solución de 0,43 g de hidrocioruro de hidroxilamina en 2 ml de agua, seguida de una solución de 0,76 g de hidróxi-  
15 do sódico en 2 ml de agua. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, transcurridas las cuales se vierte en agua de hielo, se acidula por adición de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se separa por destilación, dando 1,4 g  
20 del Compuesto 8 deseado. Por recristalización del producto en una mezcla 2:1 en volumen de éter y n-hexano se forman cristales incoloros que funden a 146-148°C.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{19}O_3N$ :

25 Calculado : C, 68,94 %; H, 7,33 %; N, 5,36 %

Encontrado: C, 68,83 %; H, 7,42 %; N, 5,39 %

EJEMPLO 7

Acido 4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil)fenilacético  
(Compuesto 9)

30 Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de 1,8 g de ácido 4-(2-oxociclopentan-1-il-metil)fenilacético

1 (Compuesto 2), 0,56 g de hidrocioruro de hidroxilamina y  
1,32 g de acetato sódico anhidro en 20 ml de etanol acuoso  
al 80 % en volumen y después el etanol se separa por desti-  
lación. La sustancia oleosa residual se vierte en agua de  
5 hielo y la mezcla se acidula por adición de ácido clorhídri-  
co y después se extrae con acetato de etilo. El extracto se  
lava con agua y se seca sobre sulfato sódico y a continuación  
el disolvente se separa por destilación para dar cristales  
que contienen una sustancia oleosa. Por recristalización del  
10 producto en una mezcla 2:1 en volumen de éter dietílico y  
n-hexano se obtienen 0,32 g de un isómero de la oxima desea-  
da (Compuesto 9) que funde a 137-139°C.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{17}O_3N$ :

Calculado : C, 67,99 %; H, 6,93 %; N, 5,66 %

15 Encontrado: C, 67,81 %; H, 6,78 %; N, 5,61 %..

El residuo obtenido por concentración de las aguas ma-  
dres se recristaliza en una mezcla 2:1 en volumen de éter  
dietílico y n-hexano para dar 0,03 g del otro isómero de la  
oxima deseada, Compuesto 9, que funde a 152-155°C.

20 Análisis elemental para  $C_{14}H_{17}O_3N$ :

Calculado : C, 67,99 %; H, 6,93 %; N, 5,66 %

Encontrado: C, 68,05 %; H, 6,80 %; N, 5,72 %.

#### EJEMPLO 8

25 Acido 2-[4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil)fenil]propio-  
nico (Compuesto 10)

Se calienta a 70-75°C durante 2 horas, con agitación,  
una solución de 1,3 g de ácido 2-[4-(2-oxociclohexan-1-il-me-  
til)fenil]propiónico, 0,33 g de hidrocioruro de hidroxilami-  
na y 1,6 g de trihidrato de acetato sódico en etanol acuoso,  
30 al 85 % en volumen. Después la mezcla se vierte en 100 ml de

1 agua y se extrae con éter dietílico. El extracto se lava  
con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro y después  
el disolvente se separa por destilación para dar 1,4 g del  
5 Compuesto 10 deseado que, por recristalización en una mezcla  
3:1 en volumen de acetato de etilo y n-hexano forma prismas  
incolores que funden a 143-150,5°C.

Análisis elemental para  $C_{16}H_{21}O_3N$ :

Calculado : C, 69,79 %; H, 7,69 %; N, 5,09 %

Encontrado: C, 69,42 %; H, 7,67 %; N, 4,97 %.

10

EJEMPLO 9

Acido 4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil)fenilacético

(Compuesto 11)

15

Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de  
0,64 g de ácido 4-(2-oxociclohexan-1-il-metil)fenilacético  
(Compuesto 4), 0,19 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y  
0,45 g de acetato sódico anhidro en 10 ml de etanol acuoso  
al 80 % en volumen y después el disolvente se separa por  
destilación. Se añaden agua y acetato de etilo al residuo  
y después la mezcla se acidula por adición de ácido clorhí-  
20 drico diluido. Se separa la capa de acetato de etilo y des-  
pués la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. El ex-  
tracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhi-  
dro y a continuación se separa el disolvente por destilación,  
dando 0,7 g del Compuesto 11 deseado que, por recristaliza-  
25 ción en acetato de etilo, forma cristales incolores que fun-  
den a 180-184°C.

25

Análisis elemental para  $C_{15}H_{19}O_3N$ :

Calculado : C, 68,94 %; H, 7,33 %; N, 5,36 %

Encontrado: C, 68,81 %; H, 7,30 %; N, 5,41 %.

30

EJEMPLO 10

Sal de L-arginina del ácido 2-{4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil)fenil}propiónico (Compuesto 13)

A una solución de 0,87 g de ácido 2-{4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil)fenil}propiónico (Compuesto 8) en 10 ml de acetona se añaden 5 ml de agua seguidos de una solución de 0,58 g de L-arginina en 10 ml de agua. Después la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla resultante se añaden después 10 ml de acetona y de nuevo la mezcla se deja en reposo, dando 1,4 g del Compuesto 13 deseado en forma de prismas incoloros que funden con descomposición a 193-196°C.

Análisis elemental para  $C_{21}H_{33}O_5N_5$ :

Calculado : C, 57,91 %; H, 7,64 %; N, 16,08 %

Encontrado: C, 57,67 %; H, 7,61 %; N, 15,98 %

EJEMPLO 11

Acido 2-{4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil)fenil}propiónico (Compuesto 8)

A una solución de 2,0 g de hidroximinociclopentano en 30 ml de tetrahidrofurano se añaden 28 ml de una solución al 15 % en peso/volumen de n-butil-litio en n-hexano, a la temperatura ambiente. Después la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura y a continuación se agrega una solución de 6,0 g de 2-(4-yodometilfenil)propionato de etilo en 20 ml de tetrahidrofurano; se continúa agitando durante 10 minutos más a la temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 80 ml de agua de hielo y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter dietílico. El disolvente se separa del extracto por destilación para dar un residuo. A este residuo

1 se añaden 1,0 g de hidróxido sódico y 40 ml de metanol  
y la mezcla se deja en reposo durante la noche a la tempera-  
tura ambiente. A esta mezcla se añaden 30 ml de agua y  
5 después se separa el metanol por destilación. La fase acuosa residual se sacude con éter dietílico y después se acidula por adición de ácido clorhídrico. La capa acidulada se extrae con éter dietílico y se decolora haciéndola pasar por una columna de gel de sílice. Se obtienen 2,8 g del  
10 Compuesto 8 deseado y, después de recrystalizar en una mezcla 2:1 en volumen de éter dietílico y n-hexano, se forman cristales incoloros que funden a 146-148°C.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{19}O_3N$ :

Calculado : C, 68,94 %; H, 7,33 %; N, 5,36 %

Encontrado: C, 69,13 %; H, 7,20 %; N, 5,14 %

15

EJEMPLO 12

2-(4-(2-Hidroximinociclohexan-1-il-metil)fenil)propionato de etilo (Compuesto 15)

20 A una solución de 3,95 g de hidroximinociclohexano en 40 ml de tetrahydrofurano se añaden 45 ml de una solución de n-butil-litio al 15 % en peso/volumen en n-hexano, a la temperatura ambiente. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo cual se agrega una solución de 9,4 g de 2-(4-yodometilfenil)propionato de etilo en 30 ml de tetrahydrofurano y se continúa agitando a la  
25 temperatura ambiente durante una hora más. Después la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 100 ml de agua de hielo y 20 ml de ácido clorhídrico y la mezcla se extrae con éter dietílico. El producto así obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluida con  
30 una mezcla 1:3 en volumen de acetato de etilo y cloruro de

1 metileno. Se obtienen 1,0 g del 2-(4-yodometilfenil)propio-  
nato de etilo de partida junto con 4,5 g del Compuesto 15  
deseado. Este último, después de recristalizado en una mez-  
5 cla 2:1 en volumen de éter dietílico y n-hexano, forma cris-  
tales incoloros que funden a 102-104°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{25}O_3N$ :

Calculado : C, 71,25 %; H, 8,31 %; N, 4,62 %

Encontrado: C, 71,00 %; H, 8,09 %; N, 4,51 %

EJEMPLO 13

10 Acido 2-{4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil)fenil}propio-  
nico (Compuesto 10)

15 Se disuelven 3 g de 2-{4-(2-hidroximinociclohexan-1-  
il-metil)fenil}propionato de etilo (Compuesto 15) y 0,8 g  
de hidróxido sódico en 50 ml de metanol; la mezcla se deja  
en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Des-  
pués se añaden a la mezcla de reacción 20 ml de agua y se  
destila el metanol. El residuo se acidula con ácido clorhí-  
drico para precipitar cristales que se recogen por filtra-  
ción y se recristalizan en una mezcla 2:1 en volumen de  
20 éter dietílico y n-hexano para dar 2,1 g del Compuesto 10  
deseado en forma de cristales incoloros que funden a  
148-150°C.

Análisis elemental para  $C_{16}H_{21}O_3N$ :

Calculado : C, 69,79 %; H, 7,69 %; N, 5,09 %

Encontrado: C, 69,51 %; H, 7,39 %; N, 4,82 %

PREPARACION 1

25 2-{4-(1-Etoxicarbonil-2-oxociclopentan-1-il-metil)fenil} pro-  
pionato de etilo

30 A 200 ml de dimetilformamida conteniendo 6,0 g de hi-  
dróxido potásico se añaden, agitando a la temperatura ambien-

1 te, 15,6 g de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo para formar una solución homogénea. Después se añaden gota a gota y  
5 enfriando con hielo 25 g de 2-(p-clorometilfenil)propionato de etilo a la mezcla resultante y después la mezcla obtenida se calienta con agitación a 80°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vierte en agua de hielo y se extrae con éter dietílico. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa por destilación para dar 28 g de una  
10 sustancia oleosa que, después de destilar a vacío, forma 21 g del compuesto deseado que hierve a 175-178°C a 9,55 mm Hg.

Análisis elemental para  $C_{20}H_{26}O_5$ :

Calculado : C, 69,34 %; H, 7,57 %

Encontrado: C, 69,10 %; H, 7,20 %

15

#### PREPARACION 2

2- 4-(1-Etoxicarbonil-2-oxociclohexan-1-il-metil) fenil] propionato de etilo

20 A una mezcla de 9,6 g de una solución al 50 % en peso de NaH en aceite mineral y 200 ml de dimetilformamida se añaden gota a gota 34 g de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, enfriando con hielo. Después la mezcla se agita a 50°C durante 30 minutos y a continuación, de nuevo enfriando con hielo, se añaden gota a gota 45,3 g de 2-(p-clorometilfenil)propionato de etilo. Después la mezcla se calienta  
25 con agitación a 50-60°C durante una hora. Cuando la reacción es completa, la mezcla de reacción se vierte en agua de hielo y se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se separa por destilación para dar 69,5 g de una sus-  
30

1 tancia oleosa que, después de destilar a vacío, da 57 g del  
compuesto deseado en forma de un aceite incoloro que hier-  
ve a 200-205°C a 0,4 mm Hg.

5 Análisis elemental para  $C_{21}H_{28}O_5$ :

Calculado : C, 69,97 %; H, 7,83 %

Encontrado: C, 69,85 %; H, 7,78 %.

PREPARACION 3

10 2-(4-(1-Etoxicarbonil-2-oxociclopentan-1-il-metil) fenil) ace-  
tato de etilo

Una mezcla de 9,4 g de 2-oxociclopentanocarboxilato  
de etilo, 10,6 g de p-clorometilfenilacetato de etilo,  
15 3,58 g de hidróxido potásico y 60 ml de dimetilformamida se  
agita a la temperatura ambiente durante 5 horas, a 50°C  
durante una hora y después a la temperatura ambiente durante  
la noche. Después la mezcla de reacción se acidula por adi-  
ción de ácido acético y la dimetilformamida se separa por  
20 destilación. Se agrega agua al residuo y la mezcla se ex-  
trae con éter dietílico. El extracto se lava con agua y  
se seca sobre sulfato sódico anhidro y después se evapora  
el disolvente para dar una sustancia oleosa que, después  
de destilada a vacío, da 12 g del compuesto deseado que  
25 hierve a 180-190°C a 0,8 mm Hg.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{24}O_5$ :

Calculado : C, 68,65 %; H, 7,28 %

Encontrado: C, 68,41 %; H, 7,33 %.

1

PREPARACION 4

2-(4-Yodometilfenil)propionato de etilo

5

Se calienta a reflujo durante una hora una solución de 15 g de yoduro sódico en 140 ml de metiletilcetona; después se añaden 12,5 g de 2-(4-clorometilfenil)propionato de etilo y se continúa calentando a reflujo durante 8 horas más. Cuando la reacción es completa, la metiletilcetona se separa por destilación a presión reducida de la mezcla de reacción y el residuo se vierte en agua de hielo y se extrae con éter dietílico. El extracto se lava sucesivamente con agua y una solución acuosa de tiosulfato sódico y después se seca. A continuación se evapora el disolvente, dando 16,3 g del compuesto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo.

10

15

20

Análisis elemental para  $C_{15}H_{12}O_2I$ :

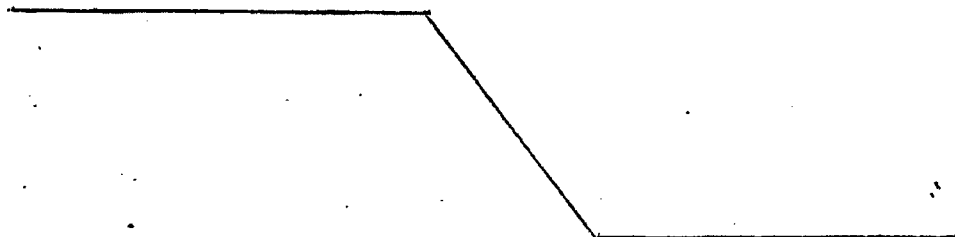
Calculado : C, 45,30 %; H, 4,75 %

Encontrado: C, 45,12 %; H, 4,47 %

25

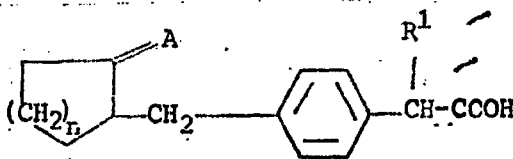
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

30



REIVINDICACIONES

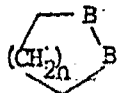
I.- Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido fenilacético cicloalcano-sustituídos de fórmula:



(I)

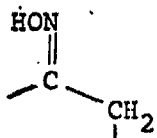
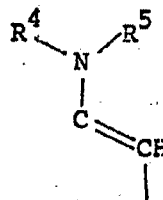
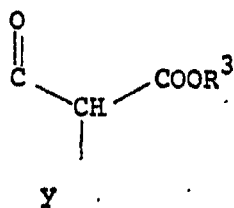
(donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,  $A$  representa un grupo oxo o un grupo hidroximino y  $n$  es 1, 2 o 3), o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo, cuyo procedimiento comprende:

(a) someter a reacción de condensación un compuesto de fórmula(II):



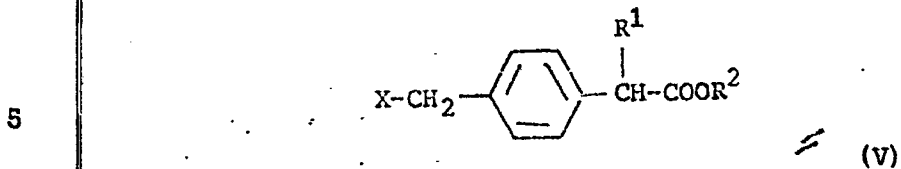
(II)

(donde  $n$  es el definido anteriormente y  $-B-B-$  representa uno de los grupos



donde  $R^3$  representa un grupo alquilo inferior y  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo alquilo inferior o bien  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, representan un grupo amino cíclico

1 co que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo) con un compuesto de fórmula (V):



10 (donde R<sup>1</sup> es el definido anteriormente, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo inferior y X representa un átomo de halógeno o un resto de ácido sulfónico) , opcionalmente, en presencia de un compuesto organolítico y, si es necesario, someter a reacción de hidrólisis el producto obtenido;

(b) cuando B-B- representa el grupo

15   
someter a reacción de descarboxilación el compuesto obtenido en a) después de haber efectuado la reacción de hidrólisis;

20 (c) cuando A en el producto de las etapas (a) ó (b) representa un grupo oxo, opcionalmente, reacción del producto con hidroxilamina o con una sal de hidroxilamina, en presencia de una base, para producir un compuesto donde A representa un grupo hidroximino y

(d) opcionalmente salificación o esterificación del producto.

25 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde A representa un grupo oxo y -B-B- es

30   
donde R<sup>3</sup> es el definido en la reivindicación 1, y por tanto,

1 se llevan a cabo la reacción de hidrólisis y la posterior  
descarboxilación.

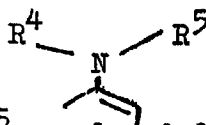
3.- Un procedimiento según la reivindicación 2,  
donde la hidrólisis se efectúa con un ácido o una base.

5 4.- Un procedimiento según las reivindicaciones  
2 ó 3, donde la descarboxilación se realiza en presencia de  
un disolvente.

10 5.- Un procedimiento según las reivindicaciones  
2 ó 3, donde la descarboxilación se realiza en ausencia de un  
disolvente bajo presión reducida y en atmósfera de gas inerte.

15 6.- Un procedimiento según la reivindicación 2,  
donde la hidrólisis se realiza con un ácido y la descarboxila-  
ción se realiza calentando el producto de hidrólisis en pre-  
sencia de dicho ácido.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde A representa un grupo oxo y -B-B- es



20 donde  $R^4$  y  $R^5$  son los definidos en la reivindicación 1, y se  
somete a reacción de hidrólisis del producto obtenido.

25 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7,  
donde la condensación se realiza en presencia de un disolven-  
te y a la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

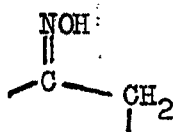
9.- Un procedimiento según las reivindicaciones  
7 ú 8, donde la hidrólisis se realiza mediante un ácido o una  
base.

30 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde A representa un grupo hidroximino y en procedimiento

1 se lleva a cabo la etapa (c).

11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, donde la base de la etapa (c) es un hidróxido de metal alcalino, un acetato de metal alcalino o alcalino-térreo o un alcóxido de metal alcalino.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde A representa un grupo hidroximino, -B-B- es



y la condensación se realiza por medio de un compuesto organolítico.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, donde el compuesto de organolitio es metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio o t-butil-litio.

14. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde R<sup>1</sup> en dicho compuesto de fórmula (V) representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde el producto es posteriormente salificado o esterificado.

16.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque el producto obtenido es uno de los siguientes compuestos:

ácido 2-{4-(2-oxociclopentan-1-il-metil)fenil}propiónico

ácido 4-(2-oxociclopentan-1-il-metil)fenilacético

ácido 2-{4-(2-oxociclohexan-1-il-metil)fenil}propiónico

ácido 4-(2-oxociclohexan-1-il-metil)fenilacético

30 ácido 2-{4-(2-oxocicloheptan-1-il-metil)fenil}propiónico

sal de L-arginina del ácido 2-{4-(2-oxociclopentan-1-il-me-

1

til) fenil} propiónico

sal de L-arginina del ácido 4-(2-oxociclohexan-1-il-metil)fenilacético

5

ácido 2-{4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil)fenil}propiónico

ácido 4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil)fenilacético

ácido 2-{4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil)fenil}propiónico

ácido 4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil)fenilacético

10

ácido 2-{4-(2-hidroximinocicloheptan-1-il-metil)fenil}propiónico

sal de L-arginina de ácido 2-{4-(2-hidroximinociclopentan-1-il-metil)fenil}propiónico

15

sal de L-lisina del ácido 4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil)fenilacético

2-{4-(2-hidroximinociclohexan-1-il-metil)fenil}propionato de etilo

4-(2-oxociclohexan-1-il-metil)fenilacetato de etilo.

20

17.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO FENILACETICO CICLOALCANO-SUSTITUIDOS.

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de treinta y siete páginas mecanografiadas.

30

Madrid, 5 Abril de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.D.

