



ESPAÑA

- 5 ENE 1979

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

NUMERO	471735
FECHA DE PRESENTACION	14-1-78

(10) A 1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	P 28 04 051.9	27 Enero 1978	Alemania
	P 28 26 437.1	14 Junio 1978	Alemania

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(5) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 11A 61K	(6) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	---	---------------------------------------

(24) TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de derivados de ácido fenilacético".

(7) SOLICITANTE (S)
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania)

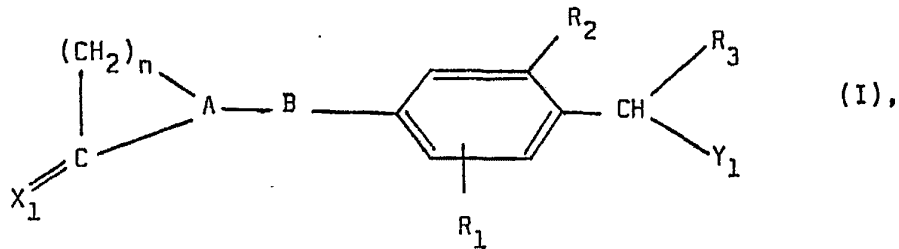
(72) INVENTOR (ES)
Gerald Kirsch, Dr. Joachim-Friedrich Kapp y Dr. Clemens Rufer

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
Carlos Fernández Candelas

El invento concierne a un procedimiento para la -
preparación de nuevos derivados de ácido fenilacético para
preparados farmacéuticos que contienen estos derivados de -
ácido fenilacético como sustancia activa.

5 Los nuevos derivados de ácido fenilacético prepara
dos por el procedimiento reivindicado están caracterizados
por la fórmula general I



en donde

10 n significa las cifras 1 a 5;

>A-B- significa las agrupaciones $\text{>CH-CH}_2\text{-}$, >C=CH- ,
o >CH-CO ;

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, -
un grupo trifluorometilo, un grupo nitro o un grupo amino;

15 R_2 y R_3 significan átomos de hidrógeno, grupos alcohilo in
feriores o en común un grupo etileno;

X_1 significa dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo; e

Y_1 significa un grupo ciano, un grupo hidroxiamidocarboni
lo, un grupo carbamóilo, un grupo 5-tetrazolilo, un grupo

20 carboxilo, sus sales con bases fisiológicamente compatibles,
sus ésteres de alcoholes fisiológicamente inocuos o sus ami
das de aminas fisiológicamente inocuas.

Como un átomo de halógeno R_1 ha de entenderse pre

preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un -
átomo de bromo.

Como un grupo alcohol inferior R_2 ó R_3 debe en-
tenderse preferiblemente un grupo que contiene 1 a 4 áto-
5 mos de carbono, tal como por ejemplo el grupo etilo, el -
grupo propilo, el grupo isopropilo y especialmente el gru-
po metilo.

El presente invento concierne eventualmente tan-
to a los derivados racémicos de ácido fenilacético de la
10 fórmula general I, como también a sus antípodas ópticamen-
te activos.

Como sales fisiológicamente compatibles del grupo
carboxilo Y_1 se mencionarán a modo de ejemplo las sales de
metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, tales co-
15 mo la sal sódica o la sal cálcica, la sal amónica, la sal
de cobre divalente, la sal de piperazina o la sal de metil-
glucamina, así como las sales de estos compuestos con ami-
noácidos.

Alcoholes fisiológicamente inocuos, con los cua-
20 les puede estar esterificado el grupo carboxilo Y_1 , son -
por ejemplo radicales hidrocarbonados por ejemplo de cade-
na recta o ramificados o cíclicos saturados o insaturados,
que en caso deseado pueden estar interrumpidos por un áto-
mo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, o pueden estar sus-
25 tituídos con grupos hidroxí, grupos amino o grupos carbo-
xilo, tales como por ejemplo alcanoles, (especialmente -
los que tienen 1 a 6 átomos de carbono), alquenoles, al-
quinoles, cicloalcanoles, cicloalcohol-alcanoles, fenilal-

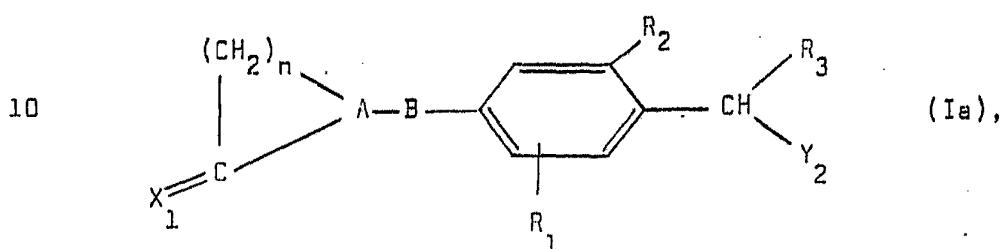
candoles, fenilalquenoles, alcanodíoles, ácidos hidroxicarboxílicos, aminoalcanoles o alcoholaminoalcanoles y dialcoholaminoalcanoles con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholilo.

5 Alcoholes que son apropiados para la esterificación del grupo carboxilo, son por ejemplo los que poseen un radical metil, carboximetilo, etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxietilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-carboxietilo, propilo, alilo, ciclopropilmetilo, isopropilo, 3-
10 hidroxipropilo, propinilo, 3-aminopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, butilo-(2)-, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, pentilo terciario, 2-metilbutilo, ciclo-pentilo, hexilo, ciclohexilo, ciclo-pentilmetilo, hepti-
15 lo, bencilo, 2-feniletilo, octilo, bornilo, isobornilo, mentilo, nonilo, decilo, 3-fenil-propilo, 3-fenil-prop-2-enilo, undecilo o dodecilo. Como alcoholes apropiados para la esterificación entran en consideración también aquellos que conducen a ésteres inestables, es decir, desdoblables en condiciones fisiológicas, tales como 5-hidro-
20 xi-indano, aciloximetanoles, especialmente acetoximetanol, pivaloiloximetanol, 5-indaniloxicarbonilmetanol, ácido glicólico, dialcoholaminoalcanoles, especialmente dimetilaminopropanol así como hidroxiftelida.

 Como aminas fisiológicamente inocuas, con las
25 cuales puede estar amidado el grupo carboxilo, entran en consideración preferiblemente alcoholaminas, dialcoholaminas, alcanolaminas, dialcanolaminas con 1 a 6 átomos -

de carbono en el radical alcohilo o alcanol o N-heterociclos de cinco o seis miembros. Como aminas apropiadas se mencionarán a modo de ejemplo: la metilamina, la etilamina, la isopropilamina, la etanolamina, la dimetilamina, la dietilamina, la dietanolamina, la pirrolidina, la piperidina, la morfolina o la N-metilpiperazina.

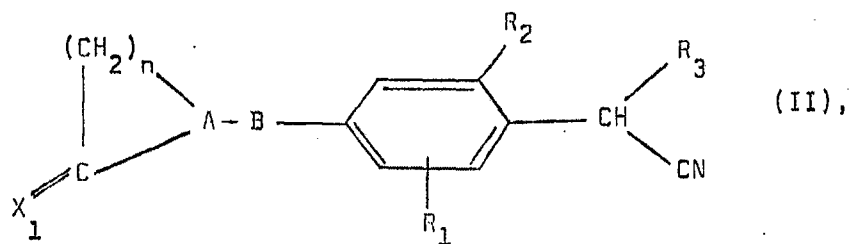
El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los nuevos derivados de ácido fenilacético de la fórmula general Ia



en donde n, >A-B-, X₁, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados e Y₂ posee los mismos significados que Y₁, pero no representa ningún grupo ciano ni 5-tetrazolilo, está caracterizado porque de manera en sí conocida

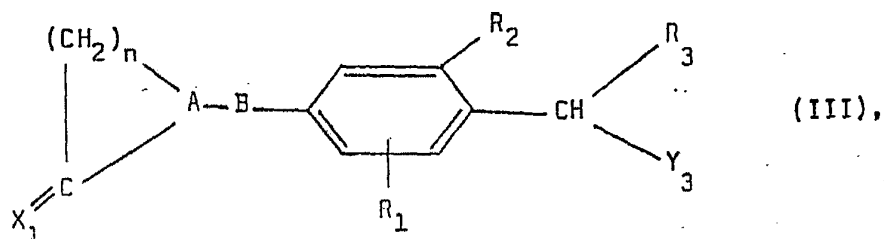
15 da

a) se hidrolize un nitrilo de la fórmula general II



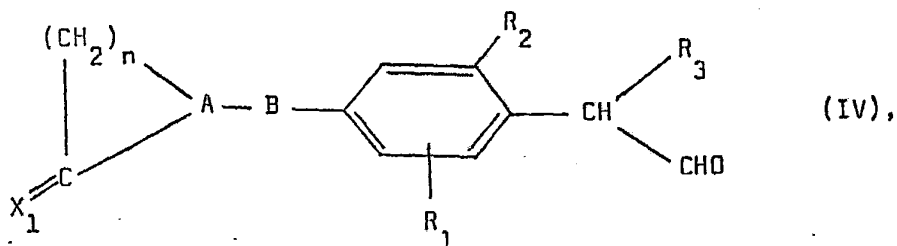
en donde n, >A-B-, X₁, R₁, R₂ y R₃ poseen los significados arriba mencionados; o

b) se hidroliza un compuesto de la fórmula general III



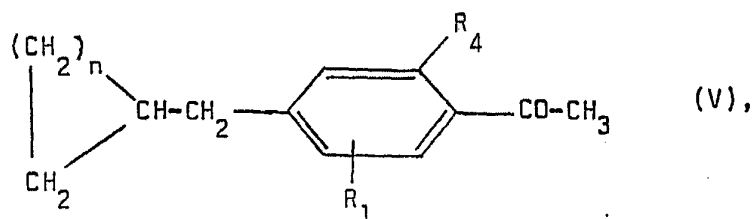
en donde n , A-B , X_1 , R_1 y R_2 poseen los significados arriba mencionados e Y_3 representa un grupo alcoxycarbonilo, un grupo ditianilideno o 4,4-dimetil-2-oxazolinilo; o

c) se oxida un aldehído de la fórmula general IV



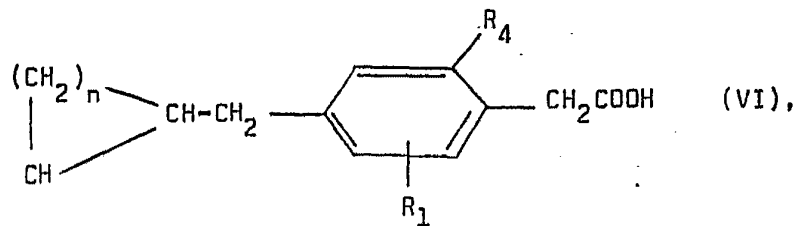
en donde n , A-B , X_1 , R_1 y R_2 poseen los significados arriba mencionados o

d) porque se somete a transposición una acetofenona de la fórmula general V

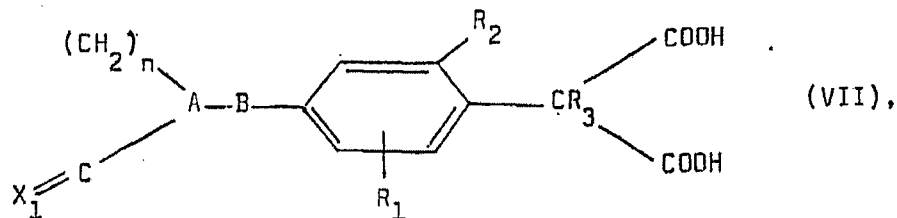


en donde n y R_1 poseen los significados arriba mencionados y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo

inferior, para formar el ácido fenilacético de la fórmula general VI

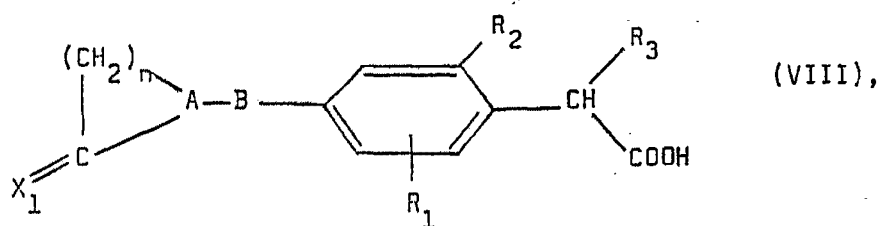


5 en donde n , R_1 y R_4 poseen los significados arriba mencionados y éste eventualmente se alcohola en la posición α , o e) porque se descarboxila un derivado de ácido malónico de la fórmula general VII



10 en donde n , >A-B- , X_1 , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencionados,

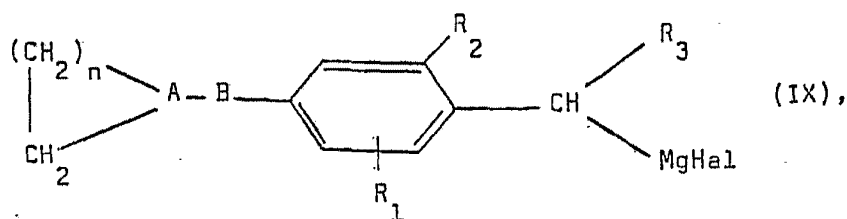
f) porque se reduce el grupo oxo de un compuesto de la fórmula general VIII



15 en donde n , >A-B- , X_1 , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencionados, significando por lo menos uno de los grupos >A-B- o C=X_1 un grupo carbonilo, por tratamiento -

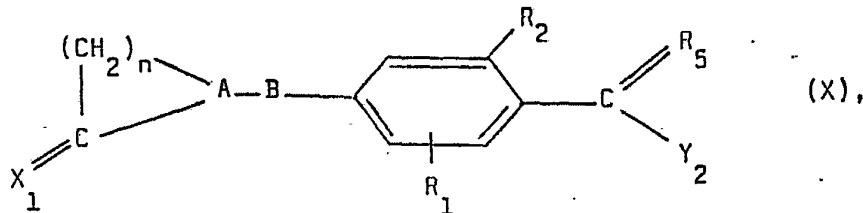
térmico con hidrazina; o

g) porque se hace reaccionar con dióxido de carbono un reactivo de Grignard de la fórmula general IX



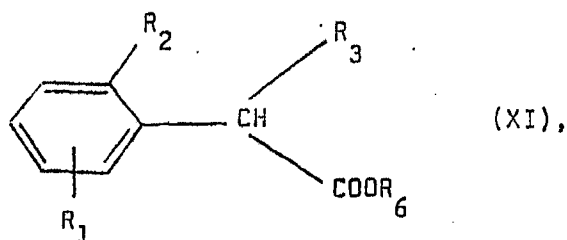
5 en donde n , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencionados y Hal representa un átomo de halógeno; o

h) porque se hidrogena un compuesto de la fórmula general X



10 en donde n , >A-B- , X_1 , Y_2 , R_1 y R_2 poseen los significados arriba mencionados, R_5 significa un grupo alcoholideno inferior o, caso de que >A-B- signifique la agrupación >C=CH , también representa dos átomos de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno y un grupo alcohol inferior; o

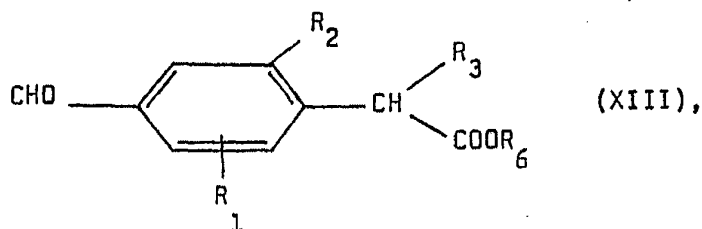
15 i) porque se condensa un compuesto de la fórmula general XI



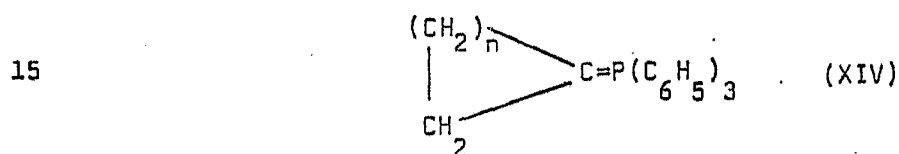
en donde R_1 , R_2 , R_3 poseen los significados arriba mencio-
 nados y R_6 representa un átomo de hidrógeno o un radical
 alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de ca-
 5 talizadores de Friedel-Crafts con un cloruro de cicloalca-
 noflo de la fórmula general XII



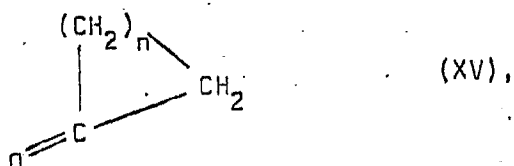
en donde n posee los significados arriba mencionados; o
 j) porque se condensa un compuesto de la fórmula general
 10 XIII



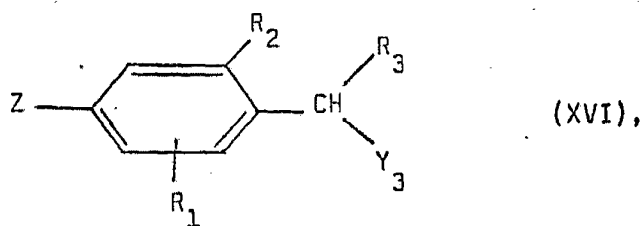
en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_6 poseen los significados arriba
 mencionados, con un reactivo de Wittig de la fórmula ge-
 neral XIV



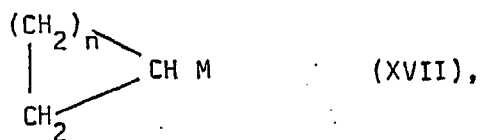
en donde n posee los significados arriba mencionados o -
 con un compuesto carbonílico de la fórmula general XV



en donde n posee los significados arriba mencionados; o
 5 k) porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula
 general XVI

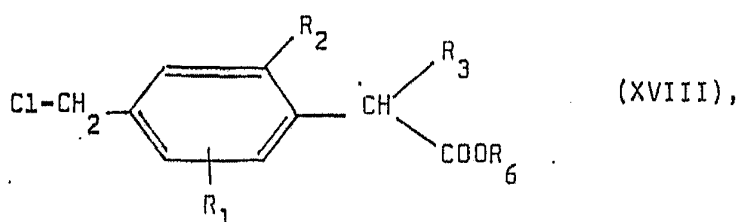


en donde R₁, R₂, R₃ e Y₃ poseen los significados arriba
 mencionados y Z representa un grupo formilo o un grupo
 10 ciano, con un compuesto organometálico de la fórmula ge
 neral XVII



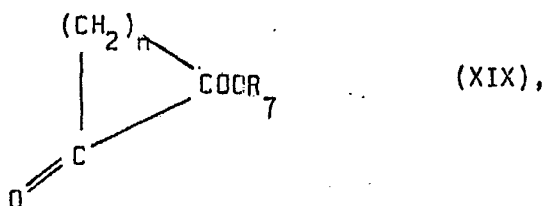
en donde n posee los significados arriba mencionados y
 M representa un átomo de litio o un grupo halogenuro de
 15 magnesio, o

l) porque se condensa un compuesto de la fórmula general
 XVIII



en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_6 posea los significados arriba mencionados, con un β -cetoéster de la fórmula general

XIX



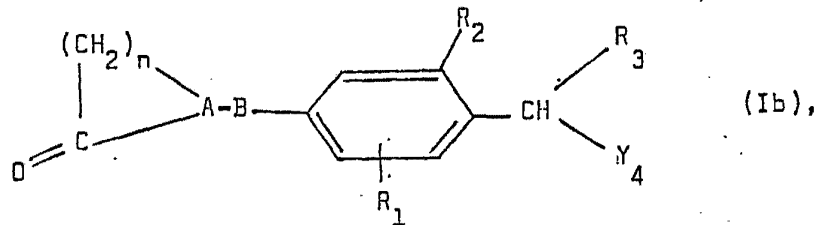
en donde n posee los significados arriba mencionados y R_7 significa un grupo alcohol inferior, se saponifican los grupos éster y se descarboxila el β -cetoácido resultante y eventualmente se deshalogenan compuestos de la fórmula general Ia en que R_1 tiene el significado de un átomo de halógeno, se halogenan o nitran compuestos de la fórmula general Ia en que R_1 tiene el significado de un átomo de hidrógeno, y se reducen los compuestos nitrados obtenidos para formar compuestos aminados, eventualmente los

10

15 ácidos carboxílicos obtenidos o derivados capaces de reaccionar de los mismos se transforman en sus sales, ésteres, amidas o ácidos hidroxámicos.

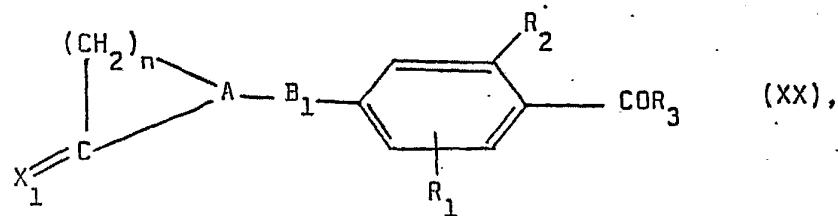
El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los nuevos derivados de ácido fenilacético de la fórmula general Ib

20



en donde n , >A-B- , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados -
 arriba mencionados e Y_4 representa un grupo ciano, un -
 grupo carbamoilo o un grupo 5-tetrazolilo; está caracteri-
 zado porque de manera en sí conocida

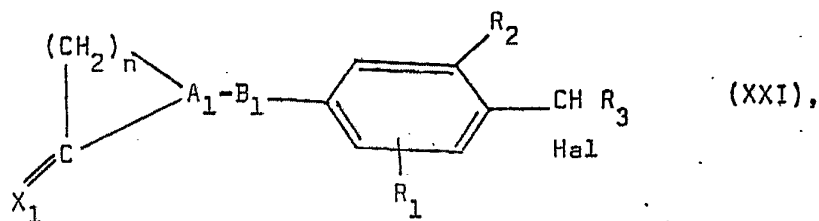
m) se hace reaccionar una cetona de la fórmula general XX



en donde n , X_1 , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arri-
 ba mencionados y $\text{>A}_1\text{-B}_1\text{-}$ significa las agrupaciones

10 $\text{>CH-CH}_2\text{-}$, >C=CH- o >C-C- con un a⁵fil-
 sulfonilmetilisocianuro, o

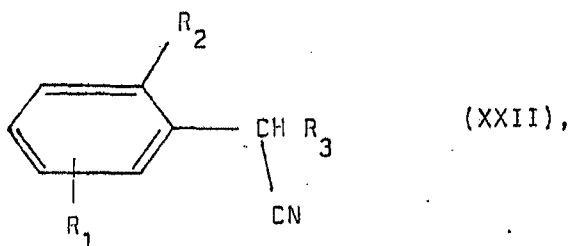
n) se hace reaccionar un halogenuro de la fórmula general
 XXI



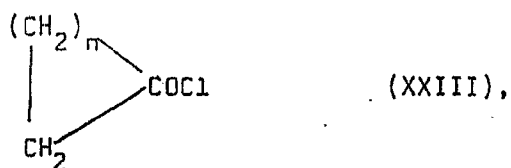
en donde n , X_1 , >A-B- , R_1 , R_2 , R_3 y Hal poseen los significados arriba mencionados, con un cianuro de metal alcalino; u

o) se condensa un compuesto de la fórmula general XXII

5



en donde R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencionados, en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts con un cloruro de cicloalcanofilo de la fórmula general XXIII



10 en donde n posee los significados arriba mencionados, se hidrolizan grupos oxo tiocetalizados eventualmente presentes, y eventualmente los cianuros obtenidos de la fórmula general Ib se saponifican para formar las correspondientes amidas o se transforman en los correspondientes com-
15 puestos de tetrazolilo.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento a) se efectúa en condiciones que son bien conocidas para el técnico en la materia. Así, los nitrilos se pueden hidrolizar por ejemplo -

con ácidos minerales fuertes (tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) o con bases fuertes (tales como lejía de sosa acuosa o lejía de potasa) de manera parcial para formar las correspondientes amidas o en condiciones agudizadas para formar los correspondientes ácidos carboxílicos.

Para esta reacción se puede utilizar el ácido mineral que contiene agua o la base propiamente dicha en cantidad de disolvente. No obstante, por otro lado, es también posible llevar a cabo la reacción en presencia de disolventes polares tales como por ejemplo alcoholes inferiores (metanol, etanol, isopropanol, etc.) ácidos carboxílicos (ácido acético, ácido propiónico, etc.), éteres polares (glicolmonometiléter, dioxano, tetrahidrofurano, etc.) o disolventes apróticos dipolares (dimetilsulfóxido, etc.).

Usualmente la hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 20°C a 160°C.

Los compuestos de partida de la fórmula general II, utilizados para esta reacción, pueden ser preparados, tal como ya se ha mencionado, de acuerdo con las variantes m) hasta o) del procedimiento de acuerdo con el invento.

El procedimiento de acuerdo con el invento, según la variante de procedimiento b) se puede llevar a cabo también de modo en sí conocido, hidrolizando los compuestos de la fórmula general III mediante ácidos minerales diluidos (tales como por ejemplo ácido clorhídrico, -

ácido sulfúrico, ácido fosfórico). Esta hidrólisis se puede llevar a cabo en ausencia de disolventes adicionales. - Por otro lado es posible, no obstante, por ejemplo, llevar a cabo esta reacción en presencia de disolventes polares -
5 (tales como por ejemplo los disolventes que se mencionaron en la descripción de la variante de procedimiento a)) o en presencia de disolventes no polares tales como hidrocarburos clorados (diclorometano, cloroformo, tetracloroetano, etc.).

10 Además de ello, los ésteres de la fórmula general III pueden ser hidrolizados también mediante catalizadores básicos (bicarbonato potásico, carbonato potásico, hidróxido potásico, etilato potásico, carbonato sódico, - hidróxido sódico, metilato sódico, etc.), pudiendo realizarse esta hidrólisis en presencia del mismo disolvente -
15 que en el caso de la hidrólisis ácida.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento b) se lleva a cabo usualmente a una temperatura de reacción de -20°C hasta $+100^{\circ}\text{C}$.
20 La preparación de los compuestos de partida de la fórmula general III, en que Y_3 tiene el significado de un grupo alcanoiloxi, se menciona en la descripción de la variante de procedimiento i).

Los compuestos de la fórmula general III en que
25 Y_3 tiene el significado de un grupo ditianilideno, utilizados como compuestos de partida pueden ser preparados por ejemplo a partir de las cetonas de la fórmula general XX -

utilizadas, haciendo reaccionar a éstas en las condiciones conocidas (J. Med. Chem. 15, 1972, 1297) con ditiano.

Los compuestos de la fórmula general III en que Y_3 tiene el significado de un grupo 4,4-dimetil-oxazolinilo, utilizados como compuestos de partida, pueden ser preparados por ejemplo en las condiciones que se mencionan en los siguientes ejemplos de realización.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento c) se lleva a cabo también en condiciones que son bien conocidas para el técnico en la materia. Así, por ejemplo, los aldehidos de la fórmula general IV en disolventes inertes, tales como por ejemplo - cetonas inferiores (acetona, etc.) o ácidos carboxílicos inferiores (ácido acético, etc.) o agua, pueden ser oxidados con óxidos de metales pesados oxidantes (óxido de cromo hexavalente), dicromato sódico, permanganato potásico, etc. para formar los correspondientes ácidos carboxílicos. Los aldehidos de la fórmula general IV, necesarios para esta variante de procedimiento, pueden ser preparados a partir de las cetonas de la fórmula general XX, haciendo reaccionar a éstas en las condiciones conocidas (J. Org. Chem. 35, 1970, 1600) con éster etílico de ácido cloroacético y desdoblado el epóxido formado mediante bases.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento d) es realizado preferiblemente calentando las acetofenonas de la fórmula general V con morfolina y azufre a 50°C hasta 150°C (reacción de -

Willgerodt: Newer Methods of Preparative Organic Reactions
3, 1946, 83).

La alcoholación, que eventualmente sigue a con-
tinuación, de los compuestos de la fórmula general VI se
5 realiza preferiblemente esterificando estos ácidos y ha-
ciendo reaccionar en presencia de aceptadores de proto-
nes (tales como hidruro de sodio, diisopropilamida de li-
tio, butil-litio, sodio o litio) en un disolvente inerte
(amoníaco, trietilamina, tetrahidrofurano, dioxano, dime-
10 toxietano, etc.) con halogenuros de alcoholo y saponifi-
cando los ésteres resultantes de acuerdo con la variante
de procedimiento b).

La preparación de las acetofenonas de la fórmula
general V necesarias para esta variante de procedimiento
15 se menciona en la descripción de la variante de procedi-
miento m).

El procedimiento de acuerdo con el invento se-
gún la variante de procedimiento e) se realiza también en
condiciones que son bien conocidas para el técnico en la
20 materia. Esta reacción se lleva a cabo por calentamiento
térmico de los derivados de ácido malónico de la fórmula
general VII a 50 hasta 150°C, pudiendo realizarse la des-
carboxilación en ausencia de un disolvente o también en
presencia de un disolvente de alto punto de ebullición
25 (tal como xileno, clorobenceno o decalina).

Los derivados de ácido malónico de la fórmula
general VII pueden prepararse por ejemplo en las condi -

ciones descritas en la publicación J. Med. Chem. 17, 1974, 191 a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos de la fórmula general VI.

5 El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento f) es realizado en las condiciones que son bien conocidas para el técnico en la materia con los nombres de reducción de Wolff-Kishner y reducción de Huang-Minlon.

10 Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general VIII pueden ser calentados a 100°C hasta 250°C en un disolvente de alto punto de ebullición (etilenglicol, trietilenglicol, etc.) en presencia de hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) con hidrazina, y se obtienen los compuestos de la fórmula general Ia.

15 Los compuestos de la fórmula general VIII necesarios como compuestos de partida para la variante de procedimiento f) pueden ser preparados por ejemplo en las condiciones que han sido descritas en las variantes de procedimiento i) hasta m), así como en los siguientes ejemplos de realización.

20 El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento g) es llevado a cabo en las condiciones conocidas para reacciones de Grignard.

25 Así, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar halogenuros de la fórmula general XII en un éter (diethyl

léter, diisopropiléter, di-n-butiléter, etc.) con magnesio para formar el reactivo de Grignard de la fórmula general IX, y se puede hacer actuar dióxido de carbono sólido sobre éste.

5 El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento h) se lleva a cabo también de manera en sí conocida.

Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general X pueden ser hidrogenados con hidrógeno en un disolvente inerte en presencia de catalizadores de hidrogenación (níquel Raney, catalizadores de platino-
10 óxido, catalizadores de paladio, etc.). Disolventes inertes apropiados son, por ejemplo, ésteres inferiores (éster etílico de ácido acético, etc.), ácidos carboxílicos inferiores (ácido acético, etc.), alcoholes inferiores (metanol, etanol, isopropanol, etc.), éteres cíclicos (dioxano, tetrahydrofurano, etc.) o agua.

Los compuestos de la fórmula general X, necesarios como sustancias de partida, pueden ser preparados por ejemplo según la variante j) o a partir de las ceto-
20 nas de la fórmula general XX, haciendo reaccionar a éstas con hidrazida de ácido para-toluenosulfónico, tratando con butil-litio la hidrazona resultante y descomponiendo con dióxido de carbono la sal de litio formada
25 (Tetrahedron Letters 34, 1976, 2947).

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante i) es realizado en las condiciones usua-

les de la reacción de Friedel-Crafts (Houben-Weyl como VII/ 2a, 1973, 38).

Así, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar - los compuestos XI y XII en un disolvente inerte, sulfuro de carbono, nitrometano o nitrobenzeno, con un cataliza-
5 dor de Friedel-Crafts tal como cloruro de aluminio, cloruro de hierro trivalente, cloruro de estaño tetravalente, cloruro de titanio tetravalente, trifluoruro de boro o cloruro de zinc.

10 Para esta reacción se utilizan como compuestos de partida preferiblemente los compuestos de la fórmula general XI, que llevan como sustituyentes R_1 un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante j) se lleva a cabo en las condiciones que se aplican usualmente en reacciones de Wittig. ("Organikum"; Organisch chemisches Grundpraktikum-VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín 1976, 492). Así, por ejemplo, a partir de un halogenuro de cicloalcoholtrifenilfosfonio en un disolvente inerte - tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido - se pueden preparar - mediante bases - tales como -
15 hidruro de sodio o butil-litio - el correspondiente trifenilfosfinoilcicloalcoholeno, y la solución así obtenida se puede hacer reaccionar a -20°C hasta 120°C con el
20 aldehído de la fórmula general XIII.

La reacción de los aldehídos con los compues -

tos carbonílicos de la fórmula general XV se efectúa en las condiciones usuales para condensaciones de aldol - ("Organikum", 1976, 563), por ejemplo en solución acuoso-alcohólica en presencia de bases - tales como hidróxi
5 do potásico - o de ácidos - tales como ácido sulfúrico, - ácido clorhídrico o ácido acético.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante k) se efectúa en las condiciones usuales preparando los compuestos organometálicos de la fórmula
10 VII en un disolvente inerte - tal como dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter o tetrahidrofureno, a partir de los correspondientes halogenuros por reacción con litio o magnesio y haciendo actuar los compuestos de la fórmula XVI sobre las soluciones así obtenidas.

15 El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante l) se efectúa también en condiciones en sí conocidas, haciendo reaccionar por ejemplo los cetoésteres de la fórmula general XIX y los compuestos de la fórmula XVIII en un disolvente inerte, tal como metanol,
20 etanol, dioxano, glicol, monometiléter o dimetilformamida con bases especialmente alcoholatos de sodio o de potasio - y a continuación saponificando y descarboxilando mediante ácidos (ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico, etc.).

25 La deshalogenación que sigue eventualmente se efectúa también de modo usual por ejemplo separando por hidrogenación el halógeno. Esto puede realizarse hidroge-

nando los compuestos, por ejemplo, en etanol o ácido acético en presencia de catalizadores de platino o paladio.

El desdoblamiento de racematos de los ácidos que eventualmente sigue a continuación se efectúa de modo usual, haciendo reaccionar éstos con bases ópticamente activas y desdoblado las mezclas de diastereoisómeros obtenidas, mediante cristalización fraccionada.

Bases ópticamente activas apropiadas son, por ejemplo, aminoácidos ópticamente activos, d- ó l-1-feniletilamina, d- o l-naftiletilamina, brucina, estricnina o quinina.

La halogenación eventualmente subsiguiente de compuestos de la fórmula general Ia en que R_1 tiene el significado de hidrógeno, se realiza de modo usual, haciendo actuar halógenos (cloro o bromo) sobre estos compuestos en un disolvente inerte (dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, nitrobenzono, etc.) en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts (cloruro de hierro trivalente, bromuro de hierro trivalente, cloruro de aluminio, etc.).

La nitración eventualmente subsiguiente de compuestos de la fórmula Ia en que R_1 tiene el significado de hidrógeno se efectúa de modo en sí conocido, haciendo actuar sobre estos compuestos ácido nítrico o mezclas de ácido nítrico y ácido sulfúrico.

La reducción eventualmente subsiguiente de un grupo nitro presente se efectúa en las condiciones bien conocidas para el técnico en la materia (Houben-Weyl, tomo

XI/1, 1957, 360).

La esterificación eventualmente subsiguiente de los ácidos libres se efectúa también de acuerdo con métodos de trabajo en sí conocidos. Así, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar los ácidos con diazometano o diazoetano y se obtienen los correspondientes ésteres metílicos o etílicos. Un método aplicable en general es la reacción de los ácidos con los alcoholes en presencia de carbonildiimidazol o dicitclohexilcarbodiimida.

Además es posible, por ejemplo, hacer reaccionar los ácidos en presencia de óxido de cobre monovalente u óxido de plata con halogenuros de alcohol.

Otro método consiste en transformar los ácidos libres con los correspondientes dimetilformamidoalcoholacetales en los correspondientes ésteres alcohólicos de ácidos. Además de ello, se pueden hacer reaccionar los ácidos en presencia de catalizadores fuertemente ácidos tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido trifluorometilsulfónico o ácido para-toluenosulfónico, con los alcoholes o los ésteres de ácidos alcancoxílicos inferiores de los alcoholes.

Sin embargo, también es posible transformar los ácidos carboxílicos en los cloruros de ácidos o anhídridos mixtos de ácidos, y hacer reaccionar a éstos, en presencia de catalizadores básicos tales como piridina, colidina, lutidina o 4-dimetilaminopiridina, con los alcoholes.

Las sales de los ácidos carboxílicos se forman por ejemplo en la saponificación de los ésteres mediante catalizadores básicos o en la neutralización de los ácidos mediante carbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos tales como por ejemplo carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico o hidróxido potásico.

Además de ello es posible hacer reaccionar ésteres de la fórmula general I en presencia de catalizadores ácidos o básicos con el alcohol a fin de cuentas deseado. En este caso como catalizadores ácidos o básicos se utilizan preferiblemente cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido paratoluenosulfónico, ácido trifluoroacético, por ejemplo alcoholatos de metales alcalinos, alcalino-térreos o aluminio.

La formación de amidas o la formación de ácido hidroxámico que eventualmente sigue a continuación, a partir de los ácidos carboxílicos libres o sus derivados capaces de reaccionar, se efectúa también de acuerdo con los procedimientos conocidos para ello. Así, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar los ácidos carboxílicos en las condiciones conocidas con aminas o hidroxilaminas en presencia de dicitclohesilcarbodiimida, y se obtienen los correspondientes compuestos aminocarbonílicos.

Además, es posible, por ejemplo, transformar los cloruros de ácidos anhídridos mixtos o ésteres corres

pondientes a los ácidos carboxílicos en las condiciones conocidas, por tratamiento con amoníaco, con aminas o con hidroxilamina, en las correspondientes amidas o ácidos hidroxámicos.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento m) se puede llevar a cabo en las condiciones que son conocidas para el técnico en la materia con el nombre de reacción TOSMIC (Tetrahedron Letters 1973, 1357).

Así, las cetonas de la fórmula general XX se pueden hacer reaccionar por ejemplo en un éter polar (glicoldimetiléter, dioxano, tetrahidrofurano, etc.) o en un disolvente aprótico dipolar (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilmorfolina, hexametiltriámina de ácido fosfórico, etc.) en presencia de un alcoholato de metal alcalino (metilato sódico, etilato potásico, butilato terciario potásico, etc.) con arilsulfonilmetilisocianuros (especialmente para-toluenosulfonilmetilisocianuro) y se obtienen los compuestos de la fórmula Ib.

Las cetonas de la fórmula general XX necesarias para el procedimiento de acuerdo con el invento según la variante m) se pueden preparar, por ejemplo, condensando un cloruro de cicloalcanóilo de la fórmula XII en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts en las condiciones de la variante de procedimiento i) con benceno o halógenobenceno, reduciendo la cetona obtenida de acuerdo con el método de Huong-Minglon, o tiocetalizando con tioglicol

**POOR
QUALITY**

les (etanoditiol, 1,3-propanoditiol, etc.) y luego acilando con un cloruro de alcanóilo en las condiciones de la reacción de Friedel-Crafts.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante n) se puede llevar a cabo en las condiciones que se utilizan usualmente para el intercambio de átomos de halógeno por un grupo ciano.

Para esta variante de procedimiento se utilizan como compuestos de partida de la fórmula general XXI preferiblemente los compuestos que como sustituyentes llevan un átomo de cloro, bromo o yodo.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico dipolar (tal como dimetilformamida, N-metilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o hexametiltriemida de ácido fosfórico). Como cianuros de metales alcalinos se utilizan para esta reacción preferiblemente cianuro de sodio o cianuro de potasio.

En esta reacción se puede acelerar importantemente la velocidad de reacción, si dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un éter corona.

Los compuestos de partida de la fórmula general XXI se pueden preparar de modo usual a partir de las cetonas de la fórmula general XX, reduciendo éstas por ejemplo con borohidruro sódico y haciendo reaccionar los carbinoles obtenidos con halogenuro de hidrógeno, cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo, pentacloruro de

fósforo, etc.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento o) se lleva a cabo en las mismas condiciones que el procedimiento según la variante i).

5 La saponificación de los cianuros para formar las correspondientes amidas, que eventualmente sigue a continuación ya se mencionó en la descripción de la variante de procedimiento a).

Para la preparación de los compuestos tetrazol_ílicos se puede hacer uso también de los métodos de trabajo conocidos. Así, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar los nitrilos en disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, N-metilacetamida, N-metilpirrolidona o hexametiltriamida de ácido fosfórico, en las con-
10 diciones conocidas con azidas de metales alcalinos, tales como azida sódica, para formar los correspondientes compuestos tetrazol_ílicos.
15

Con ayuda del procedimiento según el invento se pueden preparar por ejemplo los siguientes compuestos de la fórmula general I;
20

ácido 2-(3-cloro-4-ciclohexilmetil-fenil)-propiónico,
ácido 6-cloro-5-ciclopentilcarbonil-indan-1-carboxílico,
ácido 6-cloro-5-ciclohexilidenmetil-indan-1-carboxílico,
ácido 5-ciclopentilmetil-6-nitro-indan-1-carboxílico,
25 ácido 6-amino-5-ciclopentilmetil-indan-1-carboxílico,

- ácido 5-ciclopentilmetil-6-fluoro-indan-1-carboxílico,
 ácido 6-cloro-5-cicloheptilmetil-indan-1-carboxílico,
 ácido 2-(3-cloro-4-cicloheptilmetil-fenil)-propiónico,
 ácido 2-(3-cloro-4-cicloheptilidenmetil-fenil)-propiónico,
 5 ácido 6-cloro-5-cicloheptilidenmetil-indan-1-carboxílico,
 ácido 2-(3-cloro-4-ciclopentilidenmetil-fenil)-propiónico,
 ácido 2-(3-cloro-4-ciclobutilmetil-fenil)-propiónico,
 ácido 6-cloro-5-ciclobutilmetil-indan-1-carboxílico,
 ácido 6-cloro-5-ciclobutilidenmetil-indan-1-carboxílico,
 10 ácido 6-cloro-5-ciclopentilmetil-indan-1-carbohidroxámico,
 ácido 2-(3-cloro-4-ciclopentilmetil-fenil)-propiohidroxá-
 mico,
 éster 2-dimetilaminoetílico de ácido 6-cloro-5-ciclopentil-
 metil-indan-1-carboxílico,
 15 6-cloro-5-ciclopentilmetil-1-tetrazolil-indano y
 1-(3-cloro-4-ciclopentilmetil-fenil)-1-tetrazoliletano.

Los nuevos derivados de ácido fenilacético de la fórmula general I, en la que n significa las cifras 2 a 5 son, tal como ya se ha mencionado, sustancias farmacológicamente activas, o productos intermedios para su preparación.

Los compuestos farmacológicamente activos se distinguen especialmente por el hecho de que en el caso de administración por vía sistémica poseen una pronunciada actividad antiinflamatoria, manifiestan una buena compatibilidad gástrica, y tienen sólo una toxicidad relativamente pequeña. Además de ello, estos compuestos se distin-

20
 25

una elevada intensidad del efecto y una larga duración del efecto, y tienen una favorable resorbibilidad.

La actividad antiflogística de las sustancias - según el invento se puede determinar con ayuda del conocido ensayo de artritis por coadyuvante, que se lleva a cabo del siguiente modo:

Se utilizan ratas hembras y machos de la raza - Lewis (LEW) dentro del intervalo de peso entre 110 y 190 gramos. Los animales reciben agua potable y pienso comprimido con Altromin ad libitum.

Para cada grupo de dosis se utilizan 10 ratas.

Como agente irritante se utiliza Mycobacterium butyricum de la firma Difko, Detroit. Una suspensión de 0,5 mg de M. butyricum en 0,1 ml de parafina poco viscosa (DAB 7) se inyecta por vía subplantar en la pata trasera derecha.

Las sustancias de ensayo son administradas por vía oral, a partir del 11^o día de ensayo, diariamente a lo largo de 4 días. Las sustancias son administradas como solución acuosa transparente o como suspensión cristalina con adición de Myrj 53 (85 mg %) en solución isotónica de cloruro de sodio.

Carga de ensayo:

Las ratas son agrupadas lo más uniformemente - posible en grupos diferentes en lo que se refiere a su peso corporal. Después de medición de volumen pletismo - gráfica de la pata trasera derecha, se inyectan en ésta

por vía subplantar 0,1 ml de coadyuvante. Las patas traseras derechas son medidas a partir del 14 día de ensayo hasta el final del ensayo. La duración del ensayo es de 3 semanas.

5 Se determina la dosis de sustancia de ensayo, con la que se observa una curación de 40% (= DE₄₀).

Una complicación frecuente en la terapia con inhibidores de inflamaciones (antiinflamatorios) no esteroi-
dales la constituye la aparición de ulceraciones gástri-
cas. Este efecto secundario puede ser comprobado en un en-
10 sayo con animales, utilizando como dosis la cantidad de sustancia de ensayo, en la cual en el ensayo de artritis por coadyuvante se observa una curación de 40%. El ensayo acerca de úlceras se realiza del siguiente modo.

15 Se utilizan ratas Wistar machos (SPF). Los animales se encuentran en un intervalo de peso de 130 ± 10 g. 16 horas antes del comienzo de ensayo se retira el pienso a los animales; éstos reciben agua ad libitum.

Por cada dosis se emplean 5 animales. Las sus-
20 tancias son administradas una vez por vía oral, disueltas en cloruro de sodio o en forma de suspensión cristalina con adición de 85 mg % de Myrj 53.

3 horas después de aplicación de sustancia se
inyecta 1 ml de una solución al 3% del colorante Azul Pu-
25 ro Difenílico por vía intravenosa y se mata al animal. Se resecciona el estómago y se investiga con microscopio en cuanto al número de lesiones epiteliales y úlceras, que

se manifiestan por enriquecimientos de colorante.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos en estos ensayos de los compuestos 5 hasta 8 según el invento en comparación con las sustancias 1 hasta 4 -
5 anteriormente conocidas.

Nº	Compuesto	Ensayo de artritis por coadyuvante en mg/kg de animal	Número de las úlceras gástricas a igualdad de dosis
10	1 Acido 2-(4-isopropilfenil)-propiónico =(Ibuprofen)	100	6,8
	2 Acido 2-(4-ciclohexil-fenil)-propiónico	40	7,6
15	3 Acido 5-ciclohexil-indan-1-carboxílico	50	8,3
	4 Acido 6-cloro-5-ciclohexil-indan-1-carboxílico	4,0	7,8
	5 Acido 2-(4-ciclopentil-fenil)-propiónico	10,0	0,6
20	6 Acido 2-(3-cloro-4-ciclopentil-fenil)-propiónico	3,0	0,6
	7 Acido 6-cloro-5-ciclopentil-metil-indan-1-carboxílico	30	2,2
25	8 Acido 6-cloro-5-ciclopentil-inden-metil-indan-1-carboxílico	40	0,7

Los nuevos compuestos son idóneos, en combinación con los agentes excipientes usuales en la farmacia galénica, para el tratamiento, por ejemplo de poliartritis agudas y crónicas, neurodermitis, asma bronquial, fie

bre de heno, etc.

La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de manera usual, transformando las sustancias activas con aditivos apropiados, sustancias excipientes y agentes correctores del sabor, en las formas de administración deseadas tales como tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, agentes para inhalación, etc.

Para la administración por vía oral son apropiadas especialmente tabletas, grageas y cápsulas, que contienen por ejemplo 1 a 250 mg de sustancia activa y 50 mg hasta 2 g de excipiente farmacológicamente inactivo, tal como por ejemplo lactosa, amilosa, talco, gelatina, estearato de magnesio y similares, así como los aditivos usuales.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1 .
=====

a) Una mezcla de 25 g de cloruro de ciclopentanarbonilo, 20 ml de benceno absoluto y 50 ml de sulfuro de carbono es enfriada a 0°C, mezclada en porciones con 66,6 g de cloruro de aluminio y agitada durante una hora a 0°C, así como durante 16 horas a la temperatura ambiente. Luego se separa el sulfuro de carbono por destilación en vacío y se vierte el residuo en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Tras descomponer el cloruro de aluminio se extrae con cloroformo, se lava la fase orgánica con lejía de sosa diluída y con agua y se seca sobre sulfato de so

dio. La fase orgánica es separada mediante destilación en vacío y se obtienen 25 g de ciclopentilfenilcetona de punto de ebullición 120° a 0,3 Torr.

5 b) 15 g de ciclopentilfenilcetona son mezclados con 12,9 g de hidrato de hidrazina, 260 g de hidróxido de sodio y 400 ml de triglicol y calentados durante dos horas a 200 hasta 220°C.

Se deja enfriar la mezcla de reacción, se la mezcla con 500 ml de agua, se la acidifica con ácido clorhídrico diluído y se extrae con cloroformo. La fase orgánica es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y separada mediante destilación en vacío. Se obtienen 8,7 g de ciclopentilmetilbenceno de punto de ebullición 80°C a 2,4 Torr.

15 c) 4 g de ciclopentilmetilbenceno son mezclados con 9,42 g de cloruro de acetilo y 40 ml de sulfuro de carbono, son enfriados a 0°C y mezclados en porciones con 13,3 g de cloruro de aluminio. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y durante 3 horas a la temperatura ambiente, 20 el sulfuro de carbono se elimina en vacío y se vierte el residuo en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Tras descomponer el cloruro de aluminio se extrae con cloroformo se trata la fase orgánica, tal como se describe en el Ejemplo 1a y se obtienen 3,2 g de 4-(ciclopentilmetil)-
25 acetofenona de punto de ebullición 80°C hasta 0,2 Torr.

d) En una solución enfriada a 0°C de 5 g de 4-(ciclopentilmetil)-acetofenona y 8 g de para-toluenosulfonilmeti-

lisocianuro en 100 ml de dimetoxietano se incorpora gota a gota una solución de 7 g de butilato terciario de potasio, 20 ml de dimetoxietano y 20 ml de butanol terciario. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a 0°C, durante una hora más a la temperatura ambiente y se agregan a la mezcla 50 ml de agua.

La mezcla es extraída con pentano, la fase en pentano es secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío.

El producto bruto obtenido es cromatografiado sobre gel de sílice con cloroformo-pentano 6 + 4, y se obtienen 1,7 g de 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propionitrilo como aceite incoloro.

e) 150 mg de 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propionitrilo son mezclados con 0,9 ml de agua y 0,7 ml de ácido sulfúrico concentrado y calentados a reflujo durante 5 horas. Luego se agregan a la mezcla de reacción 3 ml de agua, se extrae con cloroformo, se la lava con agua, la fase en cloroformo se concentra en vacío y se obtienen 85 mg de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propiónico como aceite incoloro.

Espectro RMN en deuterocloroformo:

Señales a 1,5 ppm (d, J=7Hz, -CH₃); 1,5 ppm (mc, 9H) 2,6 ppm (d, J=7Hz, CH₂); 3,7 ppm (q, J=7Hz, 1H, 1H) y 7,1 ppm (mc, 4H).

f) 50 mg de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propiónico son disueltos en 2 ml de metanol, valorados con una -

solución metanólica al 3% de metilato de sodio, concentradas en vacío y se obtienen 50 mg de 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propionato sódico de punto de fusión 206°C.

EJEMPLO 2

5 10 g de 4-(ciclopentilmetil)-acetofenona, 8,6 g de morfolina y 3,1 g de azufre son calentados a 140°C durante 6 horas. Luego, la solución todavía caliente se mezcla con 15 ml de etanol caliente y se enfría durante 16 horas a 0°C.

10 Los cristales separados son aislados por filtración, mezclados con una solución de 20 g de hidróxido potásico en 70 ml de etanol y 20 ml de agua, y calentados a reflujo durante 6 horas. Luego se separa el etanol por destilación en vacío, el residuo se acidifica -
15 con ácido clorhídrico concentrado, el producto bruto separado se aísla por filtración, se le recrystaliza en metanol/agua y se obtienen 2 g de ácido 4-(ciclopentilmetil)-fenilacético de punto de fusión 93°C.

EJEMPLO 3

20 a) En 1,33 g de cloruro de aluminio hidratado fino en polvo se introducen gota a gota a 60°C 1 g de 4-(ciclopentilmetil)-acetofenona y a continuación 14 ml de 1,2-dicloroetano. Luego se enfría la mezcla a -10°C, se introduce durante 15 minutos cloro gaseoso seco y luego se deg

compone éste con mezcla de ácido clorhídrico y hielo. Se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se lava con solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío.

5 De este modo se obtienen 900 mg de 3-cloro-4-(ciclopentilmetil)-acetofenona como aceite incoloro.

b) 800 mg de 3-cloro-4-(ciclopentilmetil)-acetofenona - son hechos reaccionar en las condiciones del Ejemplo 1d con para-toluenosulfonilmetilisocianuro, son tratados y se obtienen 100 mg de 2-(3-cloro-4-ciclopentilmetil-
10 fenil)-propionitrilo en forma de aceite amarillento.

c) 100 mg de 2-(3-cloro-4-ciclopentilmetil-fenil)-propionitrilo son hidrolizados en las condiciones del Ejemplo 1g, son tratados y se obtienen 40 mg de ácido 2-(3-
15 cloro-4-ciclopentilmetilfenil)-propiónico en forma de - aceite incoloro.

Espectro RMN en deuterocloroformo:

Señales a 1,5 ppm (mc, 9H); 1,5 ppm (d, J=7Hz, CH₃); 2,7 ppm (d, J=7Hz, CH₂); 3,6 ppm (q, J= 7Hz, 1H); 7,2 ppm
20 (mc, 3H).

EJEMPLO 4

a) En las condiciones del Ejemplo 1a se hacen reaccionar 20 g de cloruro de ciclohexanoilo con benceno, se tratan y se obtienen 18 g de ciclohexilfenilcetona.

25 b) 15 g de ciclohexilfenilcetona son reducidos tal como se describe en el Ejemplo 1b, son tratados y se ob -

tienen 7 g de ciclohexilmetilbenceno.

c) 5 g de ciclohexilmetilbenceno son acilados en las condiciones del Ejemplo 1c, son tratados y se obtienen 3,5 g de 4-ciclohexilmetil-acetofenona de punto de ebullición - 90°C a 0,2 Torr.

d) 3,0 g de 4-ciclohexilmetil-acetofenona son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1d con para-toluenosulfonilmetilisocianuro, son tratados y se obtienen 1,2 g de 2-(4-ciclohexilmetil-fenil)-propionitrilo en forma de aceite.

e) 1,0 g de 2-(4-ciclohexilmetil-fenil)-propionitrilo son hidrolizados tal como se describe en el Ejemplo 1e, son tratados y se obtienen 650 mg de ácido 2-(4-ciclohexilmetil-fenil)-propiónico como aceite incoloro.

15 Ejemplo 5 Espectro RMN en deuterocloroformo:

Señales a: 1,5 ppm (d, J=7Hz, CH₃); 1,5 ppm (mc, 11H); 2,6 ppm (d, J=7Hz, CH₂), 3,7 ppm (q, J=7Hz, 1H) 7,1 ppm (mc, 4H).

f) Este compuesto es transformado, análogamente al Ejemplo 1f, en su sal sódica de punto de fusión 225°C.

20 EJEMPLO 5

a) Una solución de 7,1 g de 2,2-dimetilaziridina y 12,1 g de trietilamina en 100 ml de benceno es enfriada a +10°C y mezclada con 1,94 g de cloruro de ácido 2-(4-cianofenil)-propiónico en 100 ml de benceno. La mezcla se agita durante 15 horas a la temperatura ambiente, se filtra y se

concentra en vacío. El residuo es disuelto en 350 ml de diclorometano, es mezclado con 0,1 ml de ácido sulfúrico, concentrado y agitado a la temperatura ambiente durante 15 horas.

5 Luego se neutraliza la solución por adición de bicarbonato sódico, se filtra, se concentra en vacío y se obtiene el 1-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-1-(4-clorofenil)-etano como producto bruto oleoso.

10 b) Una solución de 5,7 g de producto bruto 1-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-1-(4-clorofenil)-etano en 30 ml de éter es incorporada gota a gota en el espacio de 20 minutos en una solución que hierve a reflujo de 4,75 g de bromuro de ciclopentilmagnesio en 30 ml de éter.

15 La mezcla de reacción se agita todavía durante 6 horas a reflujo, se la descompone con mezcla de ácido clorhídrico y hielo, se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto 1-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-1-(4-ciclopentanoilfenil)-etano obtenido es incorporado en 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y calentado a reflujo durante una hora. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se extrae con éter, la fase en éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra en vacío y se obtiene el ácido 20 2-(4-ciclopentancarboxilfenil)-propiónico como aceite incoloro.

25 Espectro RMN en deuterocloroformo:

Señales a: 1,5 ppm (d, J=7Hz, CH₃); 1,8 ppm (mc, 8H); 3,7 ppm (mc, 2H); 7,3 ppm (d, J=7Hz, 2H); 7,9 ppm (d, J=7Hz, 2H).

EJEMPLO 6

5 a) Una mezcla de 0,29 ml de ácido nítrico al 68% y 0,34 ml de ácido sulfúrico concentrado es añadida gota a gota a una solución enfriada con hielo a base de 1 g de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propiónico. Luego se incorpora la mezcla de reacción, con agitación, durante una hora más a 0°C y durante otra hora a la temperatura
10 ambiente, se la vierte en una mezcla de hielo y agua y se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, concentrada en vacío y se obtiene el ácido 2-(4-ciclopentilmetil-3-nitro-fenil)-propiónico como producto bruto oleoso.

15 b) 2 g de ácido 2-(4-ciclopentilmetil-3-nitro-fenil)-propiónico son disueltos en 20 ml de etanol y 10 ml de ácido acético glacial, son mezclados con 500 mg de catalizador al 10% de paladio - carbón animal, e hidrogenados a presión normal. Luego se separa por filtración el
20 catalizador, el filtrado se mezcla con 50 ml de agua y se extrae con éter. La fase en éter es secada sobre sulfato de sodio, concentrada y se obtiene el ácido 2-(3-amino-4-ciclopentilmetil-fenil)-propiónico como aceite.

Espectro RMN en deuterocloroformo:

25 Señales a: 1,5 ppm (mc, 9H); 1,5 ppm (d, J=7Hz, CH₃); 2,5 ppm (d, J=7Hz, CH₂); 3,6 ppm (J=)Hz, 1H); 7,1 ppm (mc, 3H).

EJEMPLO 7

- a) 10 g de ácido 6-cloroindan-1-carboxílico son mezclados en 100 ml de diclorometano absoluto con 12 g de cloruro de aluminio y enfriados a -40°C . En esta mezcla se incorpora gota a gota durante 30 minutos una solución de 8,0 g de 1,1-diclorometil-metiléter en 50 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más a -40°C , se deja calentar y se vierte sobre 100 g de hielo con agitación. Luego se separa la fase en diclorometano, se la concentra en vacío, el residuo se recristaliza en tolueno y se obtienen 8,9 g de ácido 6-cloro-5-formilindan-1-carboxílico de punto de fusión 162°C .
- b) 5 g de ácido 6-cloro-5-formilindan-1-carboxílico son mezclados con 20 ml de etanol absoluto y 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y calentados a reflujo durante 4 horas. Luego la mezcla de reacción se vierte en 50 ml de agua, se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra en vacío, el residuo se purifica por destilación en el tubo con bulbos y se obtienen 4,2 g de éster etílico de ácido 6-cloro-5-formilindan-1-carboxílico de punto de ebullición 150°C a 0,04 Torr.
- c) 304 mg de éster etílico de ácido 6-cloro-5-formilindan-1-carboxílico son disueltos en 10 ml de etanol y, con agitación, se incorporan gota a gota en una mezcla de 21 mg de borohidruro de sodio y 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 80°C y se mezcla

con 50 ml de ácido sulfúrico al 10%. Luego se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra en vacío y se obtienen 200 mg de éster etílico de ácido 6-cloro-5-hidroximetil-indan-1-carboxílico en forma de aceite.

d) Una mezcla de 6,5 g de cloruro de tionilo, 5 ml de benceno y una gota de piridina, se incorpora gota a gota en una solución de 1,2 g de éster etílico de ácido 6-cloro-5-hidroximetil-indan-1-carboxílico. Luego, la mezcla de reacción se calienta durante una hora a reflujo, se deja enfriar y se vierte en hielo-agua. La fase en benceno es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, concentrada en vacío y se obtienen 300 mg de éster etílico de ácido 6-cloro-5-clorometil-indan-1-carboxílico en forma de aceite.

e) 2,2 g de éster etílico de ácido 6-cloro-5-clorometil-indan-1-carboxílico son disueltos en 20 ml de etanol absoluto, mezclados con 1,38 g de sal potásica del éster etílico de ácido ciclopentan-2-on-1-carboxílico y calentados a reflujo durante 6 horas. Luego se añaden 40 ml de agua a la mezcla de reacción, se extrae con éter, la fase en éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío.

El residuo es calentado a reflujo durante 8 horas en 20 ml de ácido sulfúrico acuoso al 10%. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se mezcla hasta reacción alcalina con lejía de sosa diluida, se extrae con éter, la fa-

se acuosa se acidifica y se extrae nuevamente con éter. El extracto en éter de la extracción con ácido es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y se obtiene el ácido 6-cloro-5-(2-oxociclopentilmetil)-indan-1-carboxílico de punto de fusión 126°C (en éter de petróleo).

Este es mezclado con 15 ml de triglicol, un gramo de hidróxido sódico y 10 g de hidrato de hidrazina, es calentado durante 2 horas a 200°C, acidificado con ácido clorhídrico, y extraído con cloroformo.

La fase en cloroformo es lavada con agua, secada en vacío sobre sulfato de sodio y se obtiene el ácido 6-cloro-5-ciclopentilmetil-indan-1-carboxílico en forma de aceite.

Espectro RMN en deuterocloroformo:

Señales a: 1,5 ppm (mc, 9H); 2,6 ppm (mc, 6H); 3,9 ppm (t, J=7Hz, 1H); 7,0 ppm (s, 1H); 7,3 ppm (s, 1H).

EJEMPLO 8

2,31 g de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propiónico, son mezclados con 3 ml de cloroformo y 860 mg de piperazina, son calentados y el precipitado separado es filtrado con succión. El producto bruto se lava con éter, se le recristaliza en etanol y se obtienen 2,1 g de la sal de piperazina del ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propiónico de punto de fusión 151°C.

EJEMPLO 9

a) 1,18 kg de $AlCl_3$ son suspendidos con agitación en 2,40 litros de cloruro de metileno, son enfriados a $0^\circ C$ y mezclados en el espacio de 1 hora con una mezcla de 790 g de cloruro de éster etílico de ácido oxálico, 895 g de ciclo-
5 pentilmetilbenceno y 3,36 litros de cloruro de metileno. A continuación se sigue agitando durante 2 horas más a $20^\circ C$, se vierte sobre 9 kg de hielo/agua (comprobar el pH, ajustarlo a 3) y se separa la fase orgánica. La fase acuosa es extraída todavía dos veces más, cada vez con 2,5
10 litros de cloruro de metileno, las fases orgánicas reunidas son lavadas a neutralidad con solución de cloruro de sodio, secadas y concentradas. Se obtienen 1.476 g de éster etílico de ácido (4-ciclopentil-metil-fenil)-glio-
15 xílico como aceite.

b) 1.016 g de hidróxido de potasio son disueltos con agitación en 5 litros de metanol, se agregan 1.355 g de éter etílico de ácido (4-ciclopentilmetil-fenil)-glio-
20 xílico y se agita a $20^\circ C$, hasta que precipite una sal. Esta sal es llevada a disolución con 8 litros de agua, toda la solución es concentrada hasta mitad de volumen y lavada tres veces cada vez con 2 litros de éter. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico concen-
25 trado y extraída tres veces, cada vez con 2 litros de éter, la fase orgánica es lavada con solución de cloruro de sodio, secada y concentrada. Se obtienen 1.026 g de ácido (4-ciclopentilmetil-fenil)-glio-
xílico en forma

de aceite.

c) La solución de Grignard recientemente preparada bajo ar
gon a partir de 259 g de magnesio y 820 ml de yoduro de
metilo en 4,5 litros de éter es añadida gota a gota en el
5 espacio de 2 horas a 0°C hasta +5°C con intensa agitación
a 519 g de ácido (4-ciclopentilmetil-fenil)-glioxílico, di
sueitos en 4 litros de éter. Se sigue agitando a 20°C du
rante 2 horas, luego la mezcla se añade gota a gota sobre
10 kg de hielo/agua, se acidifica con 4 litros de ácido -
10 clorhídrico concentrado y se separan las fases. La fase -
acuosa es extraída todavía cuatro veces más cada vez con 2
litros de éter, las fases orgánicas reunidas son lavadas a
neutralidad con agua, secadas y concentradas. Este residuo
seco es lavado posteriormente con bencina, al final es -
15 agitado en 2 litros de bencina durante 1 hora a 0°C y fil
trado con succión. Se obtienen 404 g de ácido 2-(4-ciclo
pentilmetilfenil)-2-hidroxipropiónico de punto de fusión
111°C.

d) 726 g de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-2-hidroxipro
20 piónico son puestos en ebullición durante 2 horas en 15 -
litros de dioxano con 1 litro de ácido sulfúrico concen -
trado. Tras enfriar a 20°C se incorpora lentamente con -
inoculación en 35 kg de hielo/agua. Tras agitar durante -
algunas horas con enfriamiento se filtra con succión, se
25 seca y se recristaliza en bencina. Se obtienen 376 g de -
ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-acrílico de punto de fu
sión 100°C.

e) 320 g de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-acrílico son disueltos en 3 litros de dioxano y la solución es - hidrogenada a presión normal con 30 g de paladio-carbón (al 10%). Tras separar del catalizador por filtración, el filtrado es concentrado para formar el aceite. Se obtienen 322 g de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propiónico.

EJEMPLO 10

- a) 2,18 g de ácido 4-(ciclopentilmetil)-fenilacético son puestos en ebullición durante 5 horas en 6,9 g de etanol con 0,39 g de ácido sulfúrico concentrado. Tras concentrar se mezcla con agua, se extrae con éter, las fases en éter son lavadas a neutralidad y concentradas. Se obtienen 2,0 g de éster etílico de ácido 4-(ciclopentilmetil)-fenilacético en forma de aceite amarillento.
- b) 5,13 g de éster etílico de ácido 4-(ciclopentilmetil)-fenilacético son mezclados gota a gota en 17 ml de carbonato de dietilo a la temperatura de ebullición con una solución de 0,52 g de sodio en 12 ml de etanol, separándose etanol por destilación. Si ya no pasa por destilación nada de etanol, se enfría, se vierte sobre agua y se extrae con éter. Las fases en éter son lavadas con agua y concentradas. La destilación en el tubo con bulbos a 180°C de temperatura de envolvente y 0,06 Torr de presión proporciona 4,9 g de éster dietílico de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-malónico.

c) 3,39 g de hidrógenosulfato de tetrabutylamonio y 0,80 g de hidróxido de sodio son disueltos en 10 ml de agua, y esta solución es mezclada a 20°C con una solución de 3,08 g de éster dietílico de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-malónico y 2,84 g de yoduro de metilo en 10 ml de cloruro de metileno. La solución, al comienzo transparente, se vuelve turbia lechosa. Después de ello se sigue agitando durante 20 minutos más. La fase orgánica es separada y concentrada, el residuo es mezclado con éter, es separado por filtración de sales y el filtrado es concentrado. Se obtienen en forma de aceite 3,04 g de éster dietílico de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-2-metilmalónico.

d) 3,0 g de éster dietílico de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-2-metil-malónico son puestos en ebullición durante 3 horas en un poco de agua en una solución de 1,4 g de hidróxido de potasio. La acidificación a la temperatura de ebullición con ácido clorhídrico, el enfriamiento, la extracción con éter y la concentración de las fases en éter proporciona un aceite, que es calentado todavía durante 15 minutos hasta la total descarboxilación. Se obtienen 1,9 g de ácido 2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propiónico.

EJEMPLO 11

a) 7,45 g de bromuro de ciclopentilo y 19,7 g de trifenilfosfina son calentados en un frasco o matraz a pre

si3n bajo argon durante 6 horas en un ba3o caliente a 160°C. Tras enfriar, el producto s3lido de la reacci3n es extraido varias veces por ebullici3n con benceno y al final es secado. Se obtienen 15,7 g de bromuro de ciclopentil-trifenilfosfonio.

b) 4,11 g de bromuro de ciclopentil-trifenilfosfonio son suspendidos bajo argon en tetrahidrofurano y mezclados a 20°C con 4,3 ml de una soluci3n 3 molar de butil-litio en n-hexano. Tras agitar durante 2 horas a 20°C se agrega a 5°C una soluci3n de 2,24 g de 3cido 6-cloro-5-formilindan-1-carboxilico en 15 ml de tetrahidrofurano. Despu3s de agitar durante 16 horas a 20°C se concentra, el residuo se mezcla con 3cido clorh3drico diluido y se extrae con 3ter. Las fases en 3ter son lavadas y concentradas. El residuo (2 g) es cromatografiado sobre una columna de gel de s3lice (agente de eluci3n: ciclohexano 325 partes + tolueno 160 partes + acetato de etilo 190 partes + 3cido ac3tico 19 partes). Despu3s de recristalizaci3n en bencina se obtiene 1 g de 3cido 6-cloro-5-ciclopentilidenmetilindan-1-carboxilico de punto de fusi3n 112°C.

c) 1,58 g de 3cido 6-cloro-5-ciclopentilidenmetilindan-1-carboxilico son hidrogenados a 20°C y 760 Torr en 32 ml de etanol tras haber a3adido 158 mg de di3xido de platino. El catalizador es separado por filtraci3n, el filtrado es concentrado y el residuo es recristalizado en bencina. Se obtienen 0,89 g de 3cido 6-cloro-5-ciclopentilmetilindan-1-carboxilico de punto de fusi3n 126°C.

EJEMPLO 12

a) 0,50 g de ciclopentanona y 1,35 g de ácido 6-cloro-5-formil-indan-1-carboxílico son agitados a 20°C durante 1 hora en una mezcla de 6,2 ml de ácido acético y 2 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de ello se vierte sobre hielo/agua y se extrae con éter. Las fases en éter son lavadas a neutralidad y concentradas, y el residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (ciclohexano 325 partes + tolueno 160 partes + acetato de etilo 190 partes + ácido acético 19 partes). Se obtienen 0,41 g de ácido 6-cloro-5-(2-oxopentilidenmetil)-indan-1-carboxílico de punto de fusión 170°C.

b) 2,5 g de ácido 6-cloro-5-(2-oxopentilidenmetil)-indan-1-carboxílico son mezclados con 1,3 g de hidrato de hidrazina, 26 g de hidróxido de sodio y 40 ml de triglicol y calentados a 200-220°C durante dos horas. Tras enfriar, se mezcla con agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. Las fases en éter son lavadas con agua, concentradas y el residuo es recristalizado en bencina. Se obtienen 0,9 g de ácido 6-cloro-5-ciclopentilmetil-indan-1-carboxílico de punto de fusión 126°C.

EJEMPLO 13

A partir de ciclopentanona y ácido 2-(4-formilfenil)-propiónico, se obtiene, tal como se describe en el Ejemplo 12a), ácido 2-(4-(2-oxopentilidenmetil)-fenil)-7-

propiónico de punto de fusión 158°C. A partir de ello, tal como se describe en el Ejemplo 12b), se obtiene, por reducción del grupo carbonilo, ácido 2-(4-ciclopentilidenmetil)-fenil-propiónico de punto de fusión 87°C.

5 EJEMPLO 14

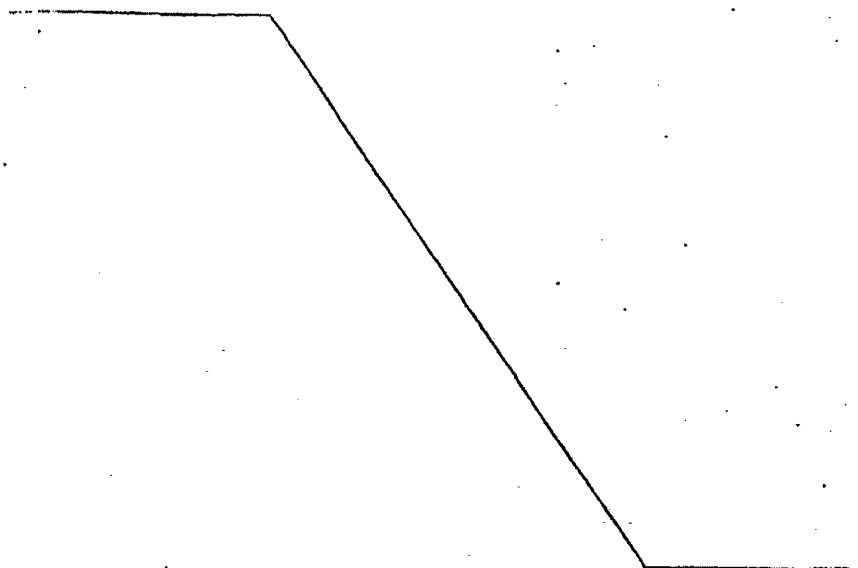
a) Una solución de 22,4 g de éster etílico de ácido 6-cloro-indan-1-carboxílico en 100 ml de 1,2-dicloroetano son añadidos gota a gota a 0°C a una mezcla de 28,4 g de cloruro de ácido ciclohexancarboxílico, 26,6 g de cloruro de aluminio y 200 ml de 1,2-dicloroetano. Después de agitar durante 16 horas a 20°C se vierte sobre hielo/agua, y la fase orgánica es separada y concentrada. El residuo (49,2 g de aceite) es cromatografiado sobre gel de sílice (agente de elución: ciclohexano 95 partes + acetato de etilo 5 partes). Se obtienen en forma de aceite 3,7 g de éster etílico de ácido 6-cloro-5-ciclohexilcarbonil-indan-1-carboxílico.

b) 3,3 g de éster etílico de ácido 6-cloro-5-ciclohexil-carbonil-indan-1-carboxílico son puestos en ebullición durante 2 horas con una mezcla de 1,06 g de carbonato de sodio, 2 ml de agua y 6 ml de etanol. La acidificación con ácido clorhídrico diluido a 0°C y la filtración con succión proporciona 2,9 g de ácido 6-cloro-5-ciclohexilcarbonil-indan-1-carboxílico de punto de fusión 67°C.

25 c) 1,3 g de ácido 6-cloro-5-ciclohexilcarbonil-indan-1-carboxílico

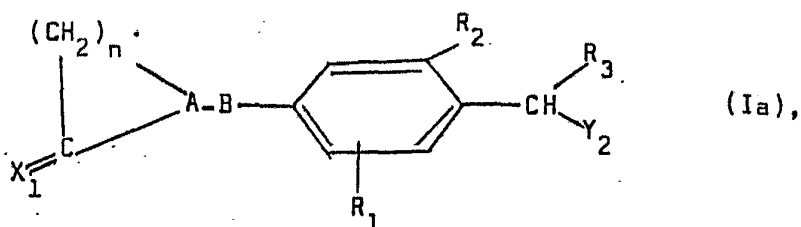
boxílico son mezclados con 0,65 g de hidrato de hidrazina, 13 g de hidróxido de sodio y 20 ml de trietilenglicol y calentados durante 2 horas a 200-220°C. El enfriamiento, el mezclado con agua, la acidificación con ácido clorhídrico diluido y la extracción con éter proporcionan, tras
5 concentrar las fases en éter y recristalizar el residuo en hexano, 0,4 g de ácido 6-cloro-5-ciclohexilmetil-indan-1-carboxílico de punto de fusión 131°C.

d) 0,36 g de ácido 6-cloro-5-ciclohexilmetil-indan-1-carboxílico son hidrogenados a 20°C y 761 Torr sobre 44
10 mg de paladio-carbón (al 10%) en 10 ml de alcohol y 1 ml de agua. Tras separar el catalizador por filtración y concentrar, se obtienen 0,27 g de un aceite. La cromatografía preparativa en capas sobre gel de sílice (sistema:
15 ciclohexano-acetato de etilo 1:1) proporciona 0,19 g de ácido 5-ciclohexilmetil-indan-1-carboxílico de punto de fusión 54°C (en bancina).



- REIVINDICACIONES -

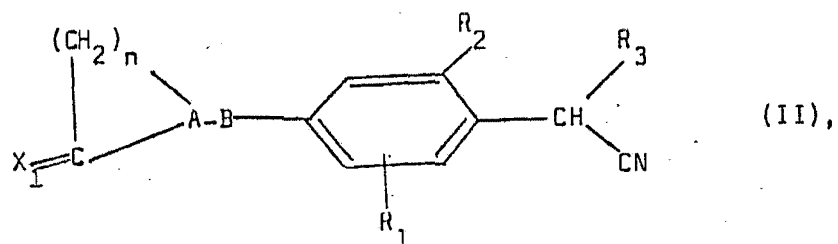
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido fenilacético de la fórmula general Ia.



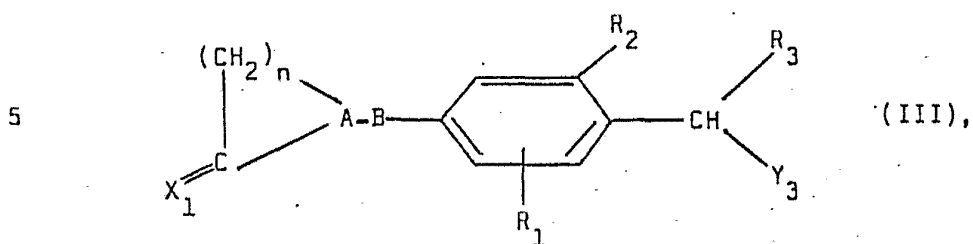
5 en donde n significa las cifras 1 a 5, >A-B- significa las agrupaciones >CH-CH₂-, >C=CH-, o >CH-CO-, R₁ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo nitro o un grupo amino; R₂ y R₃ significan átomos de hidrógeno, grupos alcoholo inferiores o en común un grupo etileno; X₁ significa dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo; e Y₂ significa un grupo hidroxiamidocarbónico, un grupo carbamóilo, un grupo carboxilo, sus sales con bases fisiológicamente compatibles, sus ésteres de alcoholes fisiológicamente inocuos o sus amidas de aminas fisiológicamente inocuas, caracterizado porque a) se hidroliza un nitrilo de la fórmula general II

10

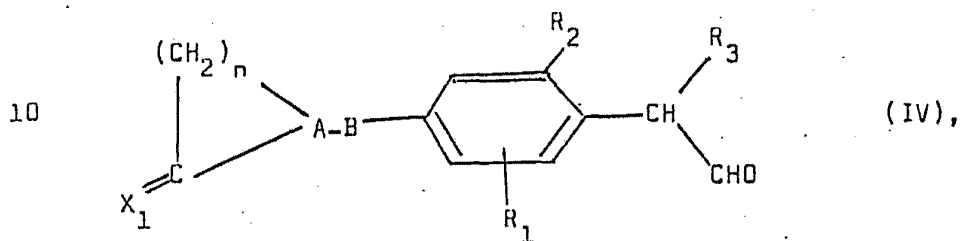
15



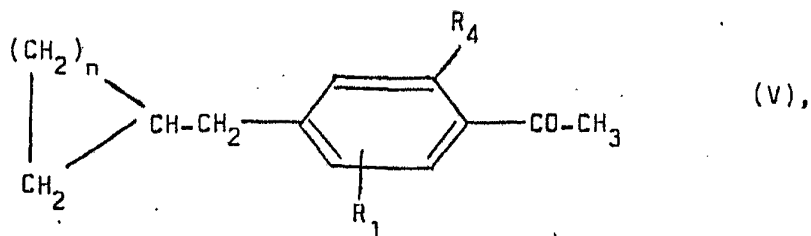
en donde n , >A-B- , X_1 , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados antes mencionados, o b) se hidroliza un compuesto de la fórmula general III



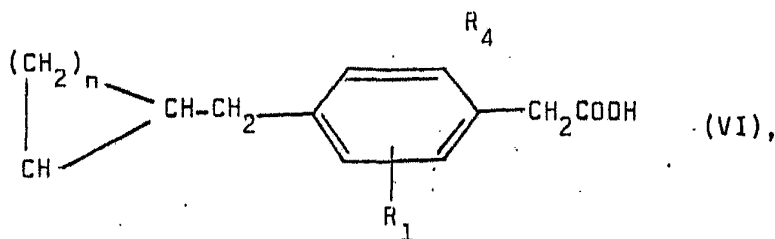
en donde n , >A-B- , X_1 y R_2 poseen los significados antes mencionados, e Y_3 representa un grupo alcóxicarbonilo, un grupo ditianilideno o un grupo 4,4-dimetil-2-oxazolinilo, o c) se oxida un aldehído de la fórmula general IV.



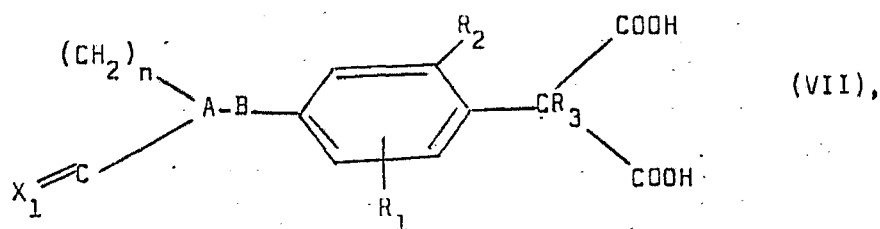
en donde n , >A-B , X_1 y R_2 poseen los significados antes mencionados, o d) porque se somete a transposición una acetona de la fórmula general V



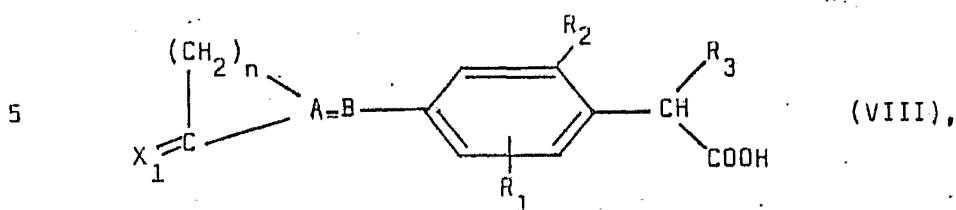
5 en donde n y R_1 poseen los significados antes mencionados y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, para formar el ácido fenilacético de la fórmula general VI



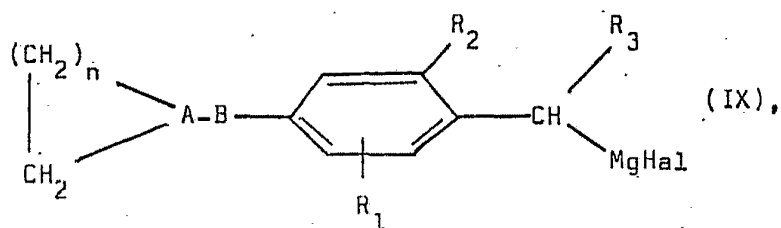
10 en donde n , R_1 y R_4 poseen los significados antes mencionados, y éste eventualmente se alcohola en la posición α , o e) porque se descarboxila un derivado de ácido malónico de la fórmula general VII



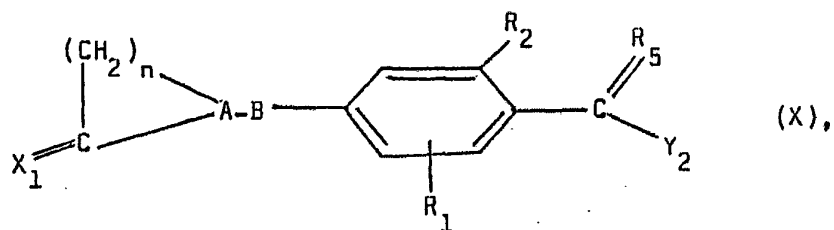
en donde n , >A-B- , X_1 , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados - arriba mencionados, o f) porque se reduce el grupo oxo de un compuesto de la fórmula general VIII



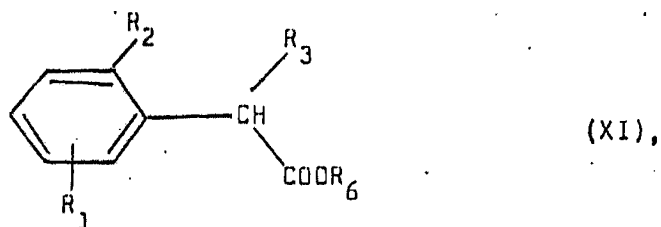
en donde n , >A-B- , X_1 , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencionados, significando por lo menos uno de los grupos A-B- o C=H_1 un grupo carbonilo, por tratamiento térmico con hidrazina; o g) porque se hace reaccionar con dióxido de carbono un reactivo de Grignard de la fórmula general IX



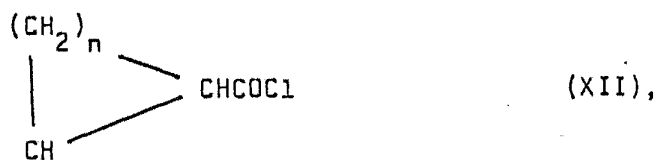
en donde n , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados antes mencionados y Hal representa un átomo de halógeno; o h) porque se hidrogena un compuesto de la fórmula general X



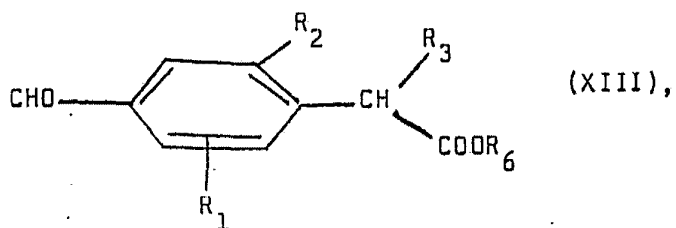
- 5 en donde n , >A-B- , X_1 , Y_2 , R_1 y R_2 poseen los significados antes mencionados, R_5 significa un grupo alcoholideno inferior o, caso de que >A-B- signifique la agrupación >C=CH , también representa dos átomos de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, o i)
- 10 porque se condensa un compuesto de la fórmula general XI



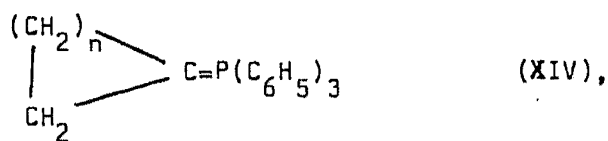
- en donde R_1 , R_2 , R_3 poseen los significados arriba mencionados y R_6 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts con un cloruro de cicloalconoílo de la fórmula general XII
- 15



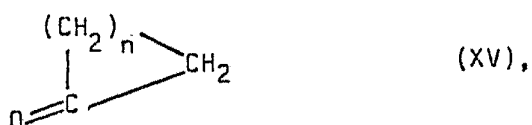
en donde n posee los significados arriba mencionados, o j)
 porque se condensa un compuesto de la fórmula general XIII,



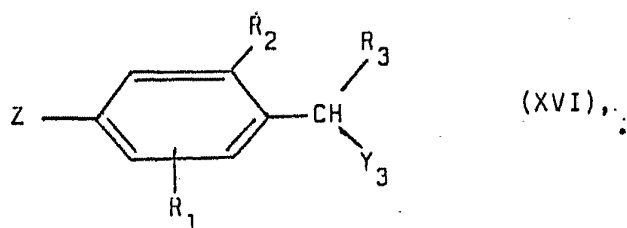
5 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_6 poseen los significados arriba -
 mencionados, con un reactivo de Wittig de la fórmula gene
 ral XIV



10 en donde n posee los significados arriba mencionados o con
 un compuesto carbonílico de la fórmula general XV



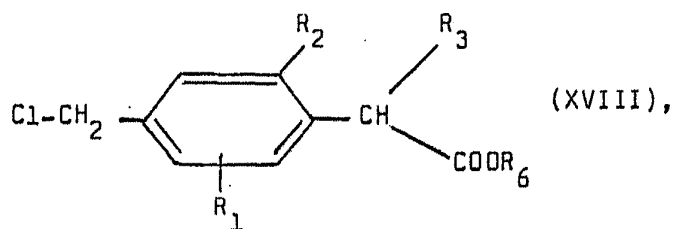
en donde n posee los significados arriba mencionados, o k) porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general XVI



6 en donde R_1 , R_2 , R_3 e Y_3 poseen los significados arriba mencionados y Z representa un grupo formilo o un grupo ciano, con un compuesto organometálico de la fórmula general XVII

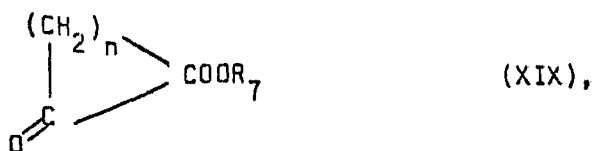


10 en donde n posee los significados arriba mencionados y M representa un átomo de litio o un grupo halogenuro de magnesio; o l) porque se condensa un compuesto de la fórmula general XVIII



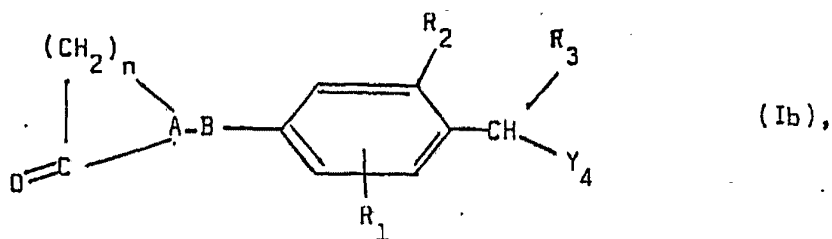
15 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_6 poseen los significados arriba -

mencionados, con un β -cetoéster de la fórmula general XIX

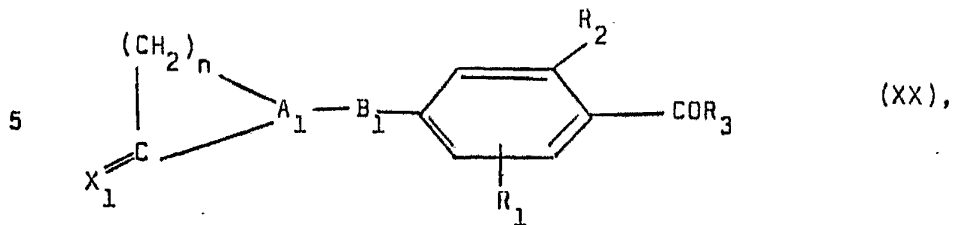


en donde n posee los significados arriba mencionados, y
 5 R_7 significa un grupo alcohol inferior, se saponifican los grupos éster y se descarboxila el β -cetoácido resultante y eventualmente se deshalogenan compuestos de la fórmula general Ia en que R_1 tiene el significado de un átomo de halógeno, se halogenan o nitran compuestos de la
 10 fórmula general Ia en que R_1 tiene el significado de un átomo de hidrógeno, y se reducen los compuestos nitrados obtenidos para formar compuestos aminados, eventualmente los ácidos carboxílicos obtenidos o derivados capaces de reaccionar de los mismos se transforman en sus sales, ésteres,
 15 amidas o ácidos hidroxámicos.

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior caracterizado porque para la preparación de derivados de ácido fenilacético de la fórmula general Ib

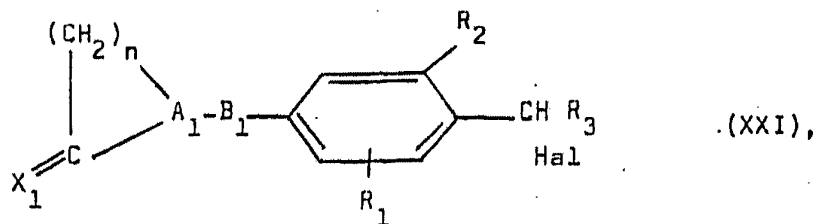


en donde n , $>A-B-$, R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencionados e Y_4 representa un grupo ciano, un grupo carbamóilo o un grupo 5-tetrazolilo, se establece que m) se hace reaccionar una cetona de la fórmula general XX



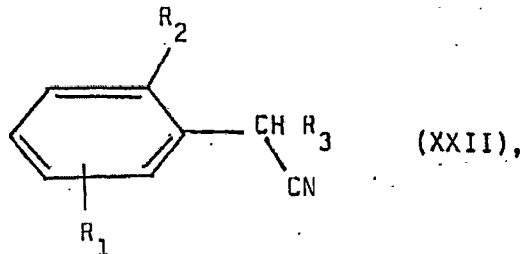
en donde n , X_1 , R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencionados y $>A_1-B_1$ significa las agrupaciones $>CH-CH_2$, $>C=CH-$ o $>C-C-$, con un arilsulfonilmetilso cianuro, o n) se hace reaccionar un halogenuro de la fórmula general XXI

10



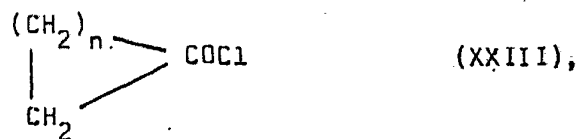
en donde n , X_1 , $>A-B-$, R_1 , R_2 , R_3 y Hal poseen los significados arriba mencionados, con un cianuro de metal alcali no u o) se condensa un compuesto de la fórmula general

15 XXII



en donde R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencio-
nados, en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts con
un cloruro de cicloalcanofilo de la fórmula general XXIII

5



en donde n posee los significados arriba mencionados, se
hidrolizan grupos oxo tiocetalizados eventualmente presen-
tes, y eventualmente los cianuros obtenidos de la fórmula
general Ib se saponifican para formar las correspondientes
10 amidas o se transforman en los correspondientes compuestos
tetrazolilicos.

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA- DOS DE ACIDO FENILACETICO".

Tal como se describe y reivindica en la presen

te Memoria Descriptiva, que consta de sesenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 JUL. 1978

Fand