



ESPAÑA

18 ES	11 21	NUMERO 472.588	19 AI
22	FECHA DE PRESENTACION 16.8.1978		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con las leyes que figuran en la presente memoria y el contenido de la memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
98121/77	16 agosto 1.977	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C // A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE ACIDO CICLOAIQUILIDENMETILFENILACETICO.		
71 SOLICITANTE (ES)		
SANKYO COMPANY LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-6, 3-chome - Nihonbashi Honcho - Chuo-ku, Tokyo - JAPON.		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBRU.		

D.A.

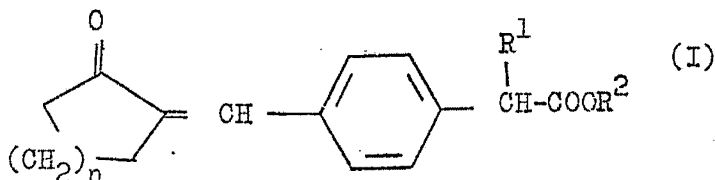
1

Esta invención se refiere a ciertos nuevos derivados de ácido cicloalquilidenmetilfenilacético 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 derivados del ácido cicloalquilidenmetilfenilacético de fórmula general:

10



15

(donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y n es 1, 2 o 3) y, cuando R² es un átomo de hidrógeno, sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

En los compuestos de fórmula (I), R¹ y R² representan preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo. Los compuestos preferidos son aquellos donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo y n es 1 o 2. Son especialmente preferidos los compuestos donde R¹ es un grupo metilo, R² es un átomo de hidrógeno y n es 1 o 2.

25

30

Los compuestos de fórmula (I) donde R² es un átomo de hidrógeno pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables por procedimientos de salificación con-

1 vencionales. Son ejemplos de sales adecuadas farmacéutica-
mente aceptables las sales de metales alcalinos, por ejem-
plo las sales sódicas; las sales de metales alcalino-térreos,
por ejemplo las sales cálcicas; las sales de aluminio; las
5 sales amónicas; las sales de bases orgánicas como trietila-
mina, dicitclohexilamina, dibencilamina, morfolina, piperi-
dina y N-etilpiperidina o las sales de aminoácidos básicos
como lisina o arginina.

10 Los derivados del ácido cicloalquilidenmetilfenil-
lacético de fórmula (I) contienen un átomo de carbono asi-
métrico si R^1 es un grupo alquilo, por lo tanto, pueden
existir como isómeros ópticos. Esta invención abarca no so-
lamente los isómeros ópticos individuales de los compuestos
(I) sino también las mezclas racémicas y otras. Cuando el
15 compuesto (I) se obtiene en forma de una mezcla de isóme-
ros ópticos, los isómeros individuales pueden obtenerse em-
pleando técnicas de resolución como es sabido en este cam-
po.

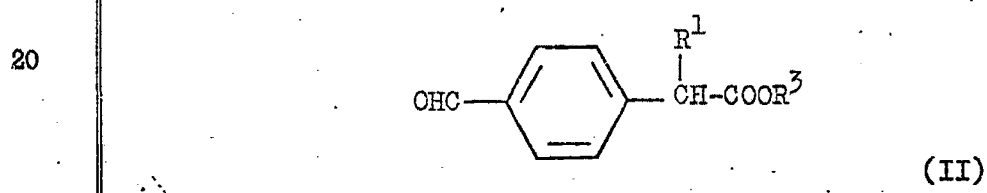
20 Como ejemplos de derivados preferidos de los áci-
dos cicloalquilidenmetilfenilacéticos de acuerdo con esta
invención podemos citar los siguientes, utilizándose en es-
ta memoria con fines de identificación los números que se
les ha asignado en la lista:

- 25 1) 2-[4-(2-Oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil]propionato de
etilo
2) ácido 2- [4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil] propió-
nico
3) 4-(2-Oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenilacetato de etilo
4) ácido 4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenilacético
30 5) 2-[4-(2-Oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propionato de

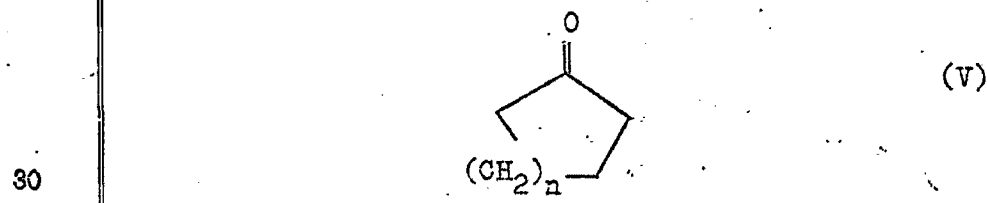
- 1 etilo
- 6) ácido 2-[4-(2-Oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propiónico
- 7) ácido 4-(2-oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenilacético
- 8) ácido 2-[4-(2-oxo-1-cicloheptilidenmetil)fenil]propiónico
- 5 9) 2-[4-(2-Oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil]propionato so-
dico
- 10) 2-[4-(2-Oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propionato sódico
- 11) Sal de L-arginina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentili-
denmetil)fenil]propiónico
- 10 12) Sal de L-arginina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexili-
denmetil)fenil]propiónico
- 13) Sal de L-lisina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentiliden-
metil)fenil]propiónico
- 14) Sal de L-lisina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexiliden-
metil)fenil]propiónico.
- 15

Los compuestos proporcionados por esta invención pueden ser sintetizados por:

a) reacción de un compuesto de fórmula general:



25 (donde R¹ es el definido anteriormente y R³ representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) con un compuesto de fórmula general:



1 (donde n es el definido anteriormente) o un derivado del
mismo, para dar un compuesto de fórmula (I) como el defini-
do anteriormente, consistiendo la reacción en condensar el
5 compuesto (II) con el compuesto (V) en presencia de una ba-
se:

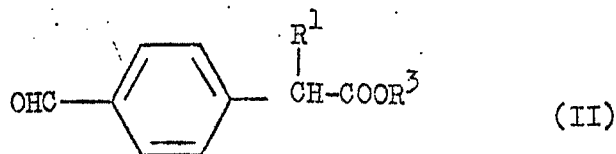
b) cuando R^2 es alquilo en el compuesto (I) de la
etapa (a), opcionalmente hidrolizar el compuesto (I) para
dar un compuesto (I) donde R^2 es hidrógeno y/o

10 c) cuando R^2 es hidrógeno en el compuesto (I) de
la etapa (a), o cuando se realiza la etapa (b), opcional-
mente salificar el compuesto (I).

R^3 y R^4 y R^5 cuando representan un grupo alquilo
son preferiblemente un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de car-
bono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-
15 propilo, n-butilo o isobutilo. Son ejemplos del grupo amino
cíclico que pueden formar R^4 y R^5 los grupos 1-pirrolidini-
lo, piperidino y morfolino.

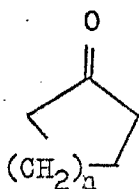
En particular, el procedimiento preferido para la
preparación de los compuestos (I) es el siguiente:

20 Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por
condensación de un éster del ácido p-formilfenilacético de
fórmula:



(donde R^1 y R^3 son los definidos anteriormente) con una ci-
cloalcanona de fórmula:

30



(V)

1
5 (donde n es el definido anteriormente), en presencia de una base. La condensación se realiza en condiciones adecuadas para obtener el compuesto deseado (I) donde R^2 es R^3 o hidrógeno.

10 La base empleada pueden ser cualquiera de las bases utilizadas para las alquilaciones convencionales de compuestos con grupos metilenos activos y no está sometida a ninguna limitación particular. Las bases preferidas que podemos mencionar son los hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico; los alcóxidos
15 de metales alcalinos, por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico o ter-butóxido potásico; las amidas de metales alcalinos, por ejemplo amida sódica o amida potásica; y los hidruros de metales alcalinos, por ejemplo hidruro sódico o hidruro potásico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en
20 un disolvente y los disolventes preferidos son el agua; los alcoholes como metanol, etanol o ter-butanol; dimetilformamida; dimetilsulfóxido; o éteres como tetrahidrofurano o dioxano. La temperatura de reacción no es especialmente crítica y cuando se emplea un disolvente, habitualmente es
25 tá comprendida entre la temperatura ambiente y alrededor de la temperatura de reflujo. El tiempo de la reacción puede variar de acuerdo con la base y la temperatura de reacción pero habitualmente es del 1 a 5 horas.

30 Mediante la selección apropiada de las condiciones de reacción, especialmente la naturaleza de la base y de

1 cualquier disolvente, la condensación puede llevarse a ca-
bo de forma que se obtenga, a voluntad, un compuesto (I)
que es un éster, donde R^2 corresponde a R^3 , o un compuesto
(I) que es un ácido libre, donde R^2 es hidrógeno. Por ejem-
5 plo, cuando la base es un hidróxido de metal alcalino y se
emplea agua como disolvente, pueden obtenerse los ácidos
mientras que otras bases con disolventes orgánicos dan tí-
picamente los ésteres.

Una vez completada la condensación, el producto
10 deseado de fórmula (I) puede ser recuperado de la mezcla
de reacción, por ejemplo empleando técnicas convencionales.
Así, cuando la reacción se efectúa en una solución acuosa
de hidróxido sódico y el producto es un ácido libre, la
mezcla de reacción pueden ser lavada con un disolvente or-
15 gánico, por ejemplo acetato de etilo, la capa acuosa puede
acidularse por adición de un ácido, por ejemplo ácido clor-
hídrico, después la capa acuosa acidulada puede extraerse
con un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo,
y el extracto puede lavarse con agua, secarse y filtrarse
20 y después el disolvente puede destilarse del extracto para
dar el compuesto deseado. Si se desea, el producto así obte-
nido puede purificarse todavía más, por ejemplo por un mé-
todo convencional como destilación a vacío o cromatografía
en columna.

25 Los derivados de ácido cicloalquilidenmetilfeni-
lacético de fórmula (I) han sido ensayados para determinar
su actividad farmacológica y se ha hallado que presentan
actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética.
Los ensayos farmacológicos, incluidos los resultados obte-
30 nidos, están resumidos a continuación:

1 I. Actividad anti-inflamatoria

1) Ensayo del edema inducido por carragenina en ratas

5 Unas ratas macho de la variedad Wistar, con un peso de 120 a 150 g, se mantienen en ayunas durante la noche y después reciben por vía oral el compuesto a ensayar en forma de suspensión acuosa de tragacanto. Treinta minutos más tarde se induce la inflamación mediante inyección subcutánea de 0,05 ml de una suspensión de carragenina al 1 % en el tejido plantar de una pata trasera de cada rata (Winter y colaboradores, Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 111, 544 (1962)).

10 La actividad anti-edema se mide volumétricamente determinando la respuesta R obtenida mediante la siguiente ecuación:

$$R = (V - V_0)/V_0$$

15 donde V_0 y V representan, respectivamente, el volumen de la pata inmediatamente antes y 3 horas después de la inyección de carragenina.

2) Ensayo de la artritis inducida por coadyuvante en ratas

20 Este ensayo está destinado a determinar el efecto terapéutico sobre la artritis establecida. Unas ratas hembras Lewis de 7 a 8 semanas de edad se inyectan intradérmicamente en la pata trasera con 0,05 mg de Mycobacterium butyricum térmicamente matado en 0,05 ml de parafina líquida. Diez y ocho días después de la inyección del coadyuvante, se seleccionan los animales en los que está bien establecida la artritis y se someten a una terapia de 7 días con el compuesto a ensayar. Este compuesto se administra por vía oral dos veces al día. La respuesta se determina midiendo el volumen de la pata inyectada al comienzo (día

25

30

1 18) y al final (día 25) del periodo de terapia, siendo realizada la medida por el método de desplazamiento del agua.

II. Actividad analgésica sobre el dolor inflamatorio

Ensayo del dolor térmico en ratas

5 El ensayo se realiza por el método descrito por Y. Iizuka y K. Tanaka en Folia Pharmacol, Japan, 70, 697 (1974).

10 Unas ratas macho de la variedad Wistar, de 5 a 7 semanas de edad, reciben, mientras están anestesiadas con éter, un choque térmico normalizado en la pata trasera mediante inmersión de la pata en agua caliente (57°C, 6 segundos). Durante más de 1 hora después, la reacción dolorosa puede ser fácilmente evocada mediante nuevo calor estimulante (40°C, 5 segundos). La evocación se pone de manifiesto en que el animal levanta la pata afectada, presumiblemente para evitar que prosiga el dolor que puede ser causado por el contacto de la pata con la tela metálica de la jaula empleada.

15 La duración total del comportamiento de levantamiento de la pata se determina sobre un periodo de 30 segundos y se utiliza como "tiempo de reacción dolorosa". Cada compuesto de ensayo se administra por vía oral 2 horas después del choque térmico inicial y se utiliza como respuesta el valor medio del "tiempo de reacción dolorosa" durante 1 y 2 horas después de la administración.

25 III. Actividad antipirética

Ensayo de la fiebre inducida por LPS en cobayas

30 La actividad antipirética se determina por el método modificado de Kobayashi y Takagi, dado en Jap.J.Pharmacol. 18, 80 (1968). Unas cobayas hembra de la variedad Hartley, con un peso de unos 300 g, se mantienen en ayunas

1 durante la noche y después se induce la fiebre por inyección de 1,0 µg/ml/kg de IPS (un producto de Difco Laboratories, U.S.A., lipopolisacárido procedente de Escherichia coli).

5 Una hora después de la inyección, se mide la temperatura rectal de los cobayas y se utilizan los animales que tienen fiebre (aumento de temperatura entre 0,3 y 1,2°C).

10 Los compuestos de ensayo se utilizan por vía oral hora y media después de la inyección de IPS y el valor medio de la temperatura rectal de cada animal 1 y 2 horas después de la administración se utiliza como respuesta.

Análisis estadístico de los ensayos

15 Para los ensayos I (1), II y III, se calcula el valor de H (% de inhibición de la respuesta) en cada animal a partir de la relación entre la respuesta particular y la respuesta media en un grupo de control no medicado y de esta forma se obtiene la línea de regresión de H sobre D (dosis del compuesto de ensayo administrada). La línea de regresión y la DI_{50} se deducen por el método de los mínimos cuadrados y los límites de confianza para los valores de DI_{50} se calculan utilizando la ecuación de Fieller.

20 Para el ensayo I (2), la artritis con coadyuvante, primero se calcula la relación RR de respuestas después/antes de la medicación, donde la respuesta se mide en forma de volumen hinchado de la pata inyectada. Después se calcula H para cada animal a partir de la relación entre RR y \overline{RRc} , donde \overline{RRc} representa el RR medio en un grupo de control no medicado. Los resultados de los ensayos se encuentran en las siguientes Tablas I y II.

1

TABLA I

Inhibición

<u>Compuestos de ensayo</u>	<u>Actividad anti-inflamatoria* a 6,3 mg/kg (%)</u>	<u>Actividad analgésica a 6,3 mg/kg (%)</u>
5 2-[4-(2-Oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil] propionato de etilo (Compuesto n° 1)	85,0	50,5
2-[4-(2-Oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propionato de etilo (compuesto n° 5)	72,7	59,2
10 Acido 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil]propiónico (Compuesto n° 2)	76,4	77,4
Acido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propiónico (Compuesto n° 6)	75,0	86,8
15 Fenilbutazona (control)	(25 mg/kg) 30,6	(19 mg/kg) 37

* Ensayo del edema con carragenina, ensayo I (1).

20

25

30

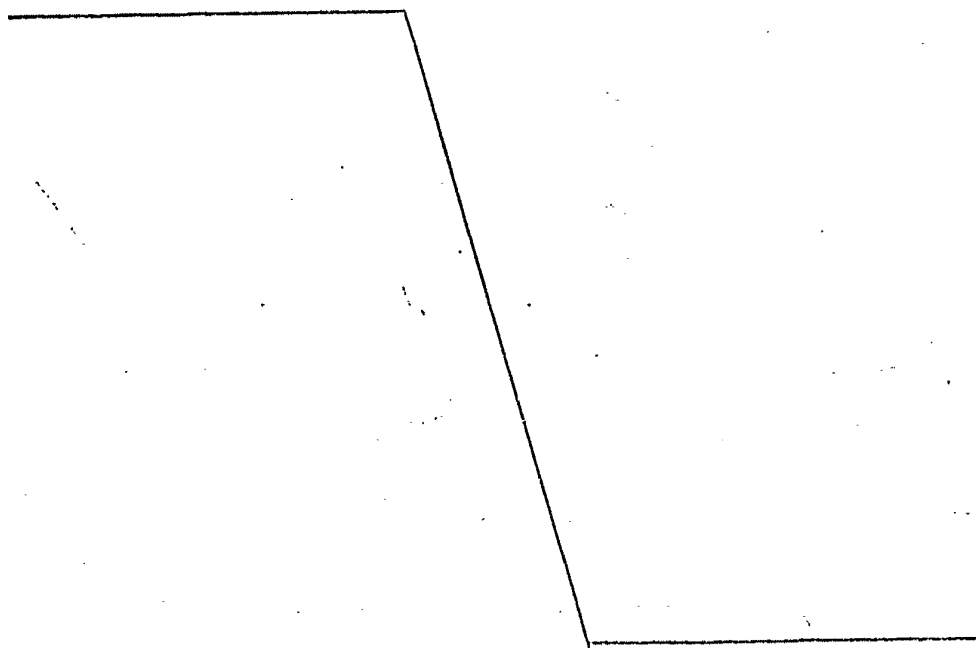


TABLA II - DI₅₀

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto del ensayo	Actividad anti-inflamatoria		Actividad analgésica	Actividad antipirética
	Ensayo del edema por carragenina, DI ₅₀ (mg/kg)	Ensayo de la artritis con coadyuvante, DI ₅₀ (mg/kg/día)	Ensayo del dolor térmico, DI ₅₀ (mg/kg)	Ensayo de la fiebre inducida por IEP DI ₅₀ (mg/kg)
Acido 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil]propiónico (Compuesto nº 2)	1,4	1,2	1,3	0,83
Acido-2-[4-(2-oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propiónico (Compuesto nº 6)	1,2	0,2	1,8	1,46
Ibuprofen (Control)	10,8	104,5	17,8	1,26

Como se observa claramente en los resultados de los ensayos farmacológicos anteriores, los compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes analgésicos y anti-inflamatorios. Por consiguiente, esta invención reside también en una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) definido anteriormente, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Pueden emplearse los vehículos o diluyentes conocidos y, como es sabido en este campo, se seleccionarán teniendo en cuenta la vía deseada de administración. Por ejemplo, las composiciones pueden encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes para administración oral o en forma de supositorios para

1 administración rectal. La dosis empleada variará con la
gravedad del estado y con la edad y peso corporal del pa-
ciente, pero una dosis diaria para adultos estará compren-
5 dida habitualmente entre 50 y 2000 mg; puede administrarse
de una sola vez o en varias dosis fraccionadas.

La invención es ilustrada mediante los siguientes
ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

10 Acido 2-[4-(2-Oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil]propiónico

(Compuesto n° 2)

Una solución de 1,4 g de 2-[4-(2-oxo-1-ciclopenti-
lidenmetil)fenil]propionato de etilo en 15 ml de dicxano se
calienta a reflujo durante una hora con 100 ml de una solu-
ción acuosa al 10 % en peso/volumen de bromuro de hidrógeno.
15 Después se enfría la mezcla de reacción y se extrae con
éter dietílico para dar un extracto que se lava con agua y
se seca sobre sulfato sódico anhidro. A continuación se se-
para por filtración el sulfato sódico y se destila el éter
para dar un residuo oleoso que después se destila a vacío
20 para obtener 0,3 g del producto deseado, p.e. 210-215°C/0,2
mm Hg (temperatura del baño). Este producto solidifica y
cristaliza después de enfriar para dar cristales que funden
a 106-107°C.

25 Análisis para $C_{15}H_{16}O_3$:

Calculado : C, 73,75; H, 6,60

Encontrado: C, 73,40; H, 6,78.

EJEMPLO 2

30 Acido 2-[4-(2-Oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propiónico

(Compuesto n° 6)

1 Una solución de 1,3 g de 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexi-
lidenmetil)fenil]propionato de etilo en 15 ml de dioxano
se calienta a reflujo durante una hora con 100 ml de una
5 solución acuosa al 10 % enpesc/volumen de bromuro de hidró-
geno. Después la mezcla de reacción se enfría, se extrae
con éter dietílico y el extracto se lava con agua y se se-
ca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra el extracto y
el éter se separa por destilación para dar un residuo oleo-
10 so que se destila a vacío para obtener 0,6 g del producto
deseado, p.e. 210-215°C/0,3 mm Hg (temperatura del baño).
Este producto solidifica y cristaliza después de enfriar
para dar cristales con un punto de fusión de 108-110°C.

Análisis para $C_{16}H_{18}O_3$:

Calculado : C, 74,39; H, 7,02

15 Encontrado: C, 74,36; H, 7,06.

EJEMPLO 3

Acido 2-[4-(2-oxo-1-cicloheptilidenmetil)fenil]propiónico

(Compuesto n° 8)

20 A una mezcla de 5,15 g de 2-(p-formilfenil)propio-
nato de etilo y 4,2 g de cicloheptanona se agregan gota a
gota, a la temperatura ambiente, 30 ml de una solución acu-
sa que contiene 2,6 g de hidróxido sódico. La mezcla resul-
tante se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y se
25 extrae dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa obte-
nida después de la extracción se acidula con ácido clorhí-
drico y se extrae con acetato de etilo. Después los extrac-
tos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato
sódico anhidro y se filtran. A continuación se destila el
30 acetato de etilo para dar un residuo oleoso que después se
somete a cromatografía en columna de gel de sílice, efec-

1 tuándose la elución con una mezcla 5:1 en volumen de bence-
no y acetato de etilo. Se obtiene una sustancia oleosa ama-
rilla que se destila a presión reducida para dar 2,7 g del
5 producto deseado en forma de aceite amarillo pálido con un
punto de ebullición de 210-215°C/0,3 mm Hg (temperatura del
baño).

Análisis para $C_{17}H_{20}O_3$:

Calculado : C, 74,97; H, 7,40

Encontrado: C, 75,20; H, 7,54.

10

EJEMPLO 4

Acido 4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenilacético

(Compuesto n° 4)

15 Se calientan a reflujo durante una hora 0,4 g de
4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenilacetato de etilo en
100 ml de una solución acuosa al 10 % en peso/volumen de
ácido bromhídrico y 10 ml de dioxano. La mezcla de reacción
enfriada se extrae con éter dietílico y la capa etérea se
lava con agua y se seca. El éter se separa por destilación
20 y la sustancia oleosa residual se destila a presión reduci-
da para dar 0,1 g del compuesto deseado en forma de aceite
con un punto de ebullición de 205-210°C/0,25 mm Hg.

20

Análisis para $C_{14}H_{14}O_3$:

Calculado : C, 73,02; H, 6,13

Encontrado: C, 73,26; H, 6,44

25

EJEMPLO 5

Sal de L-arginina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexilidenme-
til)fenil]propiónico (Compuesto n° 11)

30 A una solución de 0,2 g de ácido 2-[4-(2-oxo-1-
ciclohexilidenmetil)fenil]propiónico en 1,6 ml de agua y
0,5 ml de acetona se añaden gota a gota y agitando 0,5 ml

30

1 de una solución acuosa de 0,13 g de L-arginina y la mezcla
resultante se agita de nuevo durante una hora. Después se
añaden 10 ml de acetona y se continúa agitando durante otras
3 horas. A continuación se destilan la acetona y el agua
5 para dar 0,2 g del producto deseado, p.f. 205-215°C (desc.)

Análisis para $C_{22}H_{32}O_5N_4$:

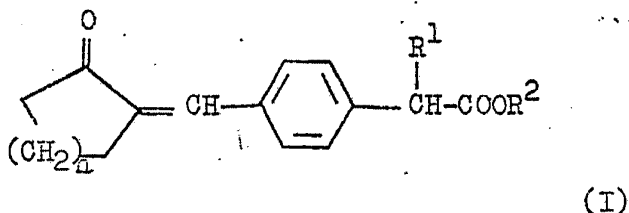
Calculado : C, 61,09; H, 7,46; N, 12,96

Encontrado: C, 60,98; H, 7,45; N, 12,99.

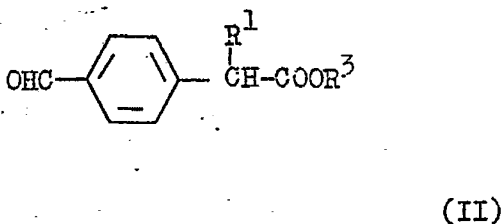
En resumen, la Patente de Invención que se solici-
10 ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un
nuevo derivado de ácido cicloalquilidenmetilfenilacético,
útil como agente anti-inflamatorio, analgésico o antipiré-
15 tico, de fórmula:

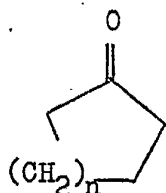


20 (donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos
representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a
6 átomos de carbono y n es 1, 2 o 3), cuyo procedimiento
se caracteriza por a) someter a reacción de condensación
un derivado de un éster del ácido p-formilfenilacético de
25 fórmula:



1 (donde R^1 es el definido anteriormente y R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) con una cicloalcanona de fórmula:

5



(V)

10 (donde n es el definido anteriormente), en presencia de una base;

b) Cuando R^2 es alquilo en el compuesto (I) de la etapa (a), opcionalmente, hidrolizar el compuesto (I) para dar un compuesto (I) donde R^2 es hidrógeno y/o

15 c) Cuando R^2 es hidrógeno en el compuesto (I) de la etapa (a) o cuando se realiza la etapa b), opcionalmente salificar el compuesto (I).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R^1 y R^2 son un grupo alquilo, contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo y n es 1 o 2.

25 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 representa un grupo metilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno y n es 1 o 2.

30 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la base es hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, ter-butóxido potásico, amiduro sódico, amiduro po-

1 tásica, hidruro sódico o hidruro potásico.

5 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la condensación se realiza en un disolvente que es agua, metanol, etanol, ter-butanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano o dioxano.

7. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) preparado es:

10 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil]propionato de etil-
 ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil]propio-
 nico ácido 4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenilacé-
 tico

15 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propionato de etilo
 ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propio-
 nico ácido 4-(2-oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenilacéti-
 co

20 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentilidenmetil)fenil]propionato sódico
 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexilidenmetil)fenil]propionato sódico
 sal de L-arginina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentiliden-
 metil)fenil]propiónico

 sal de L-arginina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexiliden-
 metil)fenil]propiónico

25 sal de L-lisina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclopentilidenme-
 til)fenil]propiónico o

 sal de L-lisina del ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexilidenme-
 til)fenil]propiónico.

30 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R² es un grupo alquilo en el compuesto (I) producido en la etapa (a).

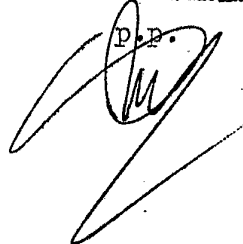
1 9. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque R^2 es un átomo de hidrógeno en el com-
puesto (I) producido en la etapa (a).

5 10. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA REPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE
ACIDO CICLOALQUILIDENMETILFENILACETICO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de diecinueve pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 16 agosto 1.978

BERNARDO UNGRIA

15  P.P.

15

20

25

30