



22

Nº 382.485

=====

382485

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE	C 07 A-61
SUBCLASE	C K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

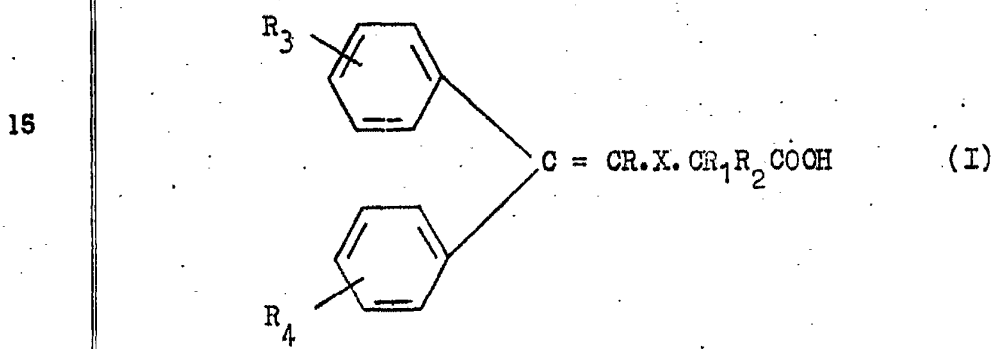
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ACIDOS ALQUENOICOS SUSTITUIDOS".

Prioridad: Patente Británica n.º 39123/69 del 5-8-69

MP.

1 El presente invento se refiere a nuevos ácidos alque-
 noicos sustituidos y a ciertos derivados de los mismos que
 han resultado poseer actividad farmacológica y en especial
 potentes propiedades estrogénicas. Por lo tanto, los com-
 5 puestos son valiosos como agentes antifertilizantes en el
 tratamiento de los desórdenes post-menopáusicos y para
 otras aplicaciones estrogénicas. Adicionalmente, algunos
 de los compuestos del presente invento son ácidos dicar-
 boxílicos y éstos son valiosos productos intermedios para
 10 los correspondientes ácidos monocarboxílicos.

Por consiguiente, el presente invento proporciona
 ácidos alquenoicos sustituidos de fórmula general:



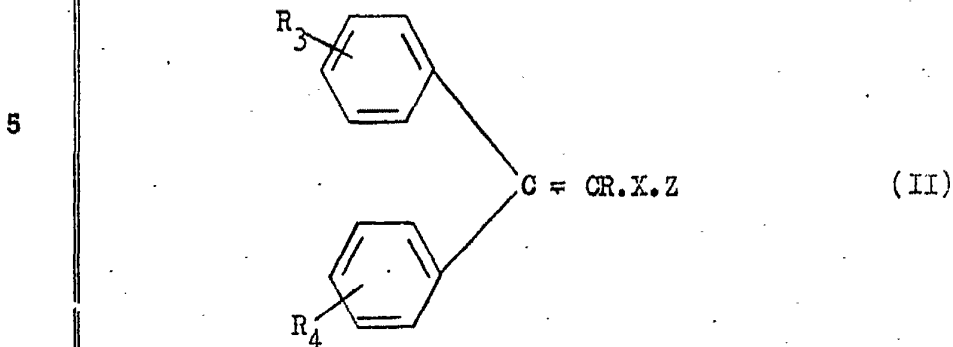
20 donde R es un grupo alquilo C₁₋₆ o un átomo de hidrógeno o
 de halógeno; X es -CH₂- o -CH₂-CH(CH₃)-; R₁ es un átomo
 de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀; R₂ es
 un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo; y cada uno de
 los grupos R₃ y R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo al-
 25 coxi C₁₋₆; con la excepción de que cuando R₁-R₄ son todos
 ellos átomos de hidrógeno, R no es un átomo de hidrógeno,
 y las sales, ésteres y amidas de los mismos no tóxicos.

El invento también proporciona un procedimiento para
 la preparación de ácidos alquenoicos sustituidos de fórmu-
 30 la (I) como los definidos anteriormente, cuyo procedimien-

382485



1 to consiste en hacer reaccionar un compuesto difenilico
de fórmula:



10 donde Z es un átomo de halógeno o un grupo éster de ácido
sulfónico reactivo, con un derivado de ácido malónico de
fórmula:



15 donde M es un metal alcalino y R₅ es un grupo alquilo
C₁₋₆ y, si se desea, hidrolizar el éster resultante para
dar un compuesto de fórmula (I) donde R₂ es un grupo carbo-
xilo y opcionalmente descarboxilar por calefacción para dar
un compuesto de fórmula (I) donde R₂ es un átomo de hidró-
geno y opcionalmente formar sales, esterificar o formar
20 amidas.

Los grupos sustituyentes apropiados son introducidos
en los productos por métodos conocidos. Por ejemplo, los
ácidos de fórmula (I) pueden ser esterificados, preferible-
mente con alcoholes hidrocarbólicos, para dar ésteres hi-
drocarbólicos o pueden ser convertidos en los cloruros de
25 ácido, por ejemplo con cloruro de tionilo y por tratamien-
to de éstos con amoniaco obtener las amidas correspon-
dientes.

Los compuestos de partida de fórmula (II) se prepa-
ran por métodos conocidos. En particular, pueden ser pre-
30

382485

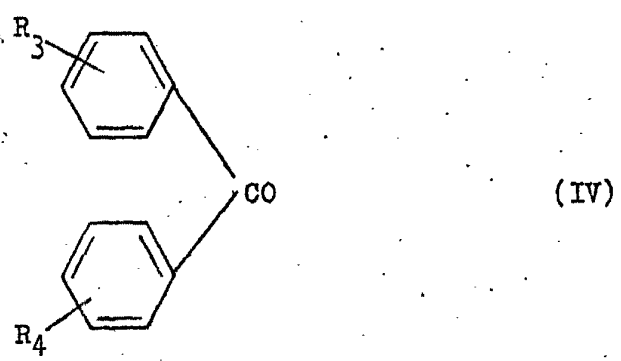
22 SEP



1

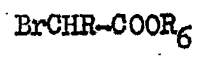
parados haciendo reaccionar una cetona de fórmula:

5



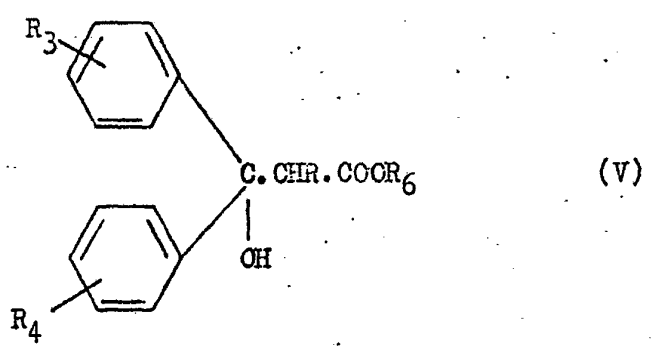
con un éster de fórmula:

10



donde R, R₃, R₄ y R₆ son los definidos anteriormente, en presencia de cinc para dar un éster de fórmula:

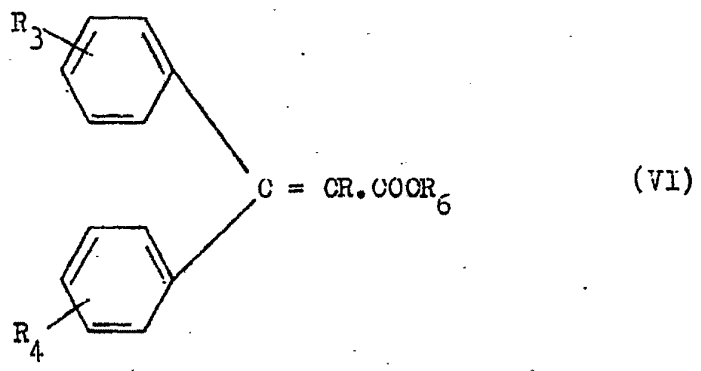
15



20

y tratando este éster con un agente deshidratante, como oxicloriguro de fósforo, para dar un éster de fórmula:

25



30

y reduciendo este éster con un hidruro metálico complejo, convirtiendo después el grupo hidroxí del alcohol resul-

382485

22



1 tante en un grupo Z.

5 El invento también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos adecuados son aglutinantes, lubricantes y otros coadyuvantes para las composiciones en tabletas o granuladas o cápsulas de gelatina blanda o agua estéril para uso parenteral.

10 Los siguientes ejemplos ilustran el invento.

EJEMPLO 1

15 Se añaden gota a gota 27,6 g de 1-bromo-3,3-difenil-2-metilprop-2-eno sobre dietilmalonato sódico (preparado a partir de 16,0 g de malonato de dietilo y 2,3 g de sodio en 50 ml de etanol) para mantener una temperatura de 50°C. Se separa bromuro sódico. Después de calentar a reflujo durante 3 horas, el etanol se separa a vacío, se agrega agua y el producto se extrae con éter. Separando el disolvente después de haber secado (MgSO₄) se obtienen 37,0 g (100 %) de un aceite viscoso que se saponifica calentándolo a reflujo durante 3 horas con 20 g de hidróxido potásico en 30 ml de agua. Después de acidular y tratar mediante extracción en éter en la forma acostumbrada, se obtiene un material resinoso duro que cristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) dando 15 g (48 %) de ácido 2-carboxi-5,5-difenil-4-metilpent-4-enoico, p.f. 151°C (desc.). (Encontrado: C, 73,6; H, 6,2; C₁₉H₁₈O₄ requiere: C, 73,5; H, 5,85 %).

20 Se prepara 1-bromo-3,3-difenil-2-metilprop-2-eno (95 %) mediante la acción de ácido bromhídrico al 48 % (5 veces en exceso) a la temperatura ambiente durante

25

30

382485

22 SEP 1951



1 5 horas sobre 3,3-difenil-2-metilprop-2-en-1-ol. Este producto se utiliza sin nueva purificación.

5 A su vez se prepara 3,3-difenil-2-metilprop-2-en-1-ol (95 %), p.f. 45-47°C de éter de petróleo (p.e. 60-80°C) (Encontrado: C, 85,8; H, 7,5; $C_{16}H_{16}O$ requiere: C, 85,7; H, 7,2 %), calentando a reflujo 35,0 g de α -metil- β -fenilcinamato de etilo (Gazz. Chim. Ital. 1927, 57, 545-550) con 11,8 g de hidruro de litio y aluminio en 1 litro de éter, durante 24 horas.

10

EJEMPLO 2

15 Se calientan a vacío en un baño de aceite a 160°C, durante 30 minutos, 2,0 g de ácido 2-carboxi-5,5-difenil-4-metilpent-4-enoico. El desprendimiento de dióxido de carbono cesa al cabo de 15 minutos. Enfriando y rascando con una varilla de vidrio se obtienen 1,7 g (100 %) de ácido 5,5-difenil-4-metilpent-4-enoico, p.f. 74-75°C. (Encontrado: C, 81,4; H, 7,0; $C_{18}H_{18}O_2$ requiere: C, 81,2; H, 6,8 %).

15

EJEMPLO 3

20 Se añaden gota a gota 27,6 g de 1-bromo-3,3-difenil-2-metilprop-2-eno sobre metildietilmalonato sódico (preparado a partir de 17,3 g de metilmalonato de dietilo y 2,3 g de sodio en 50 ml de etanol) para mantener una temperatura de 60°C. Procediendo como en el Ejemplo 1, se obtienen 20 g (61 %) de ácido 2-carboxi-2,4-dimetil-5,5-difenilpent-4-enoico, p.f. 175-176°C de acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C). (Encontrado: C, 73,7; H, 6,15; $C_{20}H_{20}O_4$ requiere: C, 74,1; H, 6,2 %).

20

25

EJEMPLO 4

30 Se calientan a vacío en un baño de aceite, por enci-

30



1 ma de su punto de fusión como en el Ejemplo 2, 2,0 g de
ácido 2-carboxi-2,4-dimetil-5,5-difenilpent-4-enoico, dan-
do 1,67 g (98 %) de ácido 2,4-dimetil-5,5-difenilpent-4-
5 enoico, p.f. 108-109°C de acetato de etilo/éter de petró-
leo (p.e. 60-80°C). (Encontrado: C, 81,3; H, 7,2;
C₁₉H₂₀O₂ requiere: C, 81,4; H, 7,2 %).

Calentando a reflujo metanol y cloruro de hidrogeno
con el ácido se obtiene su éster metílico (85 %), p.f.
56-57°C de etanol/agua. (Encontrado: C, 81,4; H, 7,95;
10 C₂₀H₂₂O₂ requiere: C, 81,6; H, 7,5 %).

EJEMPLO 5

Se añaden gota a gota 28,6 g de 1-bromo-3,3-difenil-
2-metilprop-2-eno sobre fenildietilmalonato sódico (pre-
parado a partir de 23,6 g de fenilmalonato de dietilo y
15 2,3 g de sodio en 50 ml de etanol), para mantener una tem-
peratura de 60°C. Procediendo como en el Ejemplo 1 se pro-
duce la descarboxilación en la etapa de saponificación y
tratando en la forma acostumbrada se obtienen 13 g (38 %)
de ácido 2,5,5-trifenil-4-metilpent-4-enoico, p.f. 127-
20 128°C de acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C).
(Encontrado: C, 84,1; H, 6,4; C₂₄H₂₂O₂ requiere:
C, 84,2; H, 6,5 %).

EJEMPLO 6

Una solución de 29 g de 1,1-difenil-2-bromometil-
25 but-1-eno en tetrahidrofurano seco se agrega lentamente
a una solución agitada de 19,6 g de metildietilmalonato
sódico en el mismo disolvente, bajo reflujo y se continúa
refluyendo durante 30 minutos después de la adición. A
continuación se evapora la mayor parte del disolvente y
30 el residuo se recoge en hidróxido potásico etanólico con

38248522 SEP 1970



1 adición de una pequeña cantidad de agua para dar una solu-
ción transparente. La mezcla se calienta a reflujo duran-
te 3-4 horas, se evapora hasta pequeño volumen y el resi-
duo en agua se lava con éter. La solución acuosa se acidu-
5 la con ácido sulfúrico diluido, se extrae con cinco por-
ciones de 100 ml de éter y los extractos combinados se la-
van con 100 ml de agua, se secan y se evaporan dando ácido
2-metil-4-etil-5,5-difenil-2-carboxipent-4-enoico, rendi-
miento 27,4 g (80 %).

10 Este ácido se seca y se calienta a 160-200°C duran-
te 15 minutos y el producto se recristaliza en éter de
petróleo dando 23,7 g de ácido 2-metil-4-etil-5,5-difenil-
pent-4-enoico, (100 %), p.f. 70°C. (Encontrado: C, 81,4;
H, 7,5; C₂₀H₂₂O₂ requiere: C, 81,6; H, 7,5 %).

15 El 1,1-difenil-2-bromometilbut-1-eno de partida se
prepara tratando el correspondiente compuesto 2-hidroxi
con ácido bromhídrico al 48 %. El compuesto 2-hidroxi se
prepara por reducción de 2-etil-3-fenilcinamato de etilo
que a su vez se prepara a partir de benzofenona y α -bromo-
20 butirato de etilo.

EJEMPLO 7

Se deja reaccionar 1-bromo-3,3-difenil-2-metilprop-
2-eno, descrito en el Ejemplo 1, con etildietilmalonato só-
dico, en la forma descrita en el Ejemplo 6. El diéster
25 resultante es hidrolizado y descarboxilado dando ácido
4-metil-2-etil-5,5-difenilpent-4-enoico, p.f. 70°C. (En-
contrado: C, 81,4; H, 7,5; C₂₀H₂₂O₂ requiere: C, 81,6;
H, 7,5 %).

30



1
5
10
15
20
25
30

EJEMPLO 8

(a) Se calientan a reflujo 10 g de ácido 2,4-dimetil-5,5-difenilpent-4-enoico con 20 g de cloruro de tionilo durante 15 minutos y el exceso de cloruro de tionilo se separa a vacío. El cloruro de ácido resultante (1 g) se hace reaccionar con un exceso de metanol en 25 m. de diclorometano, a 25°C durante 1 hora, y después por evaporación se obtiene el éster metílico, p.f. 56-57°C después de recristalización en éter de petróleo. (Encontrado: C, 81,4; H, 7,9; $C_{20}H_{22}O_2$ requiere: C, 81,6; H, 7,5 %).

(b) Empleando n-heptanol en lugar de metanol, se prepara de forma similar el éster n-heptílico, con un p.e. de 190°C/0,5 mm. (Encontrado: C, 82,4; H, 9,0; $C_{26}H_{34}O_2$ requiere: C, 82,5; H, 9,0 %).

(c) El ácido de partida se neutraliza con hidróxido sódico en solución acuosa dando por evaporación la sal sódica. (Encontrado: C, 75,3; H, 6,4; Na, 7,3; $C_{19}H_{19}O_2Na$ requiere: C, 75,5; H, 6,3; Na, 7,6 %).

(d) El cloruro de ácido se prepara en la forma descrita en (a) y 1 g de este producto se sacude con un exceso de amoníaco acuoso concentrado, después se filtra el sólido y se recristaliza en éter de petróleo dando la amida, p.f. 127°C. (Encontrado: C, 81,5; H, 7,68; N, 4,95; $C_{19}H_{21}ON$ requiere: C, 81,6; H, 7,53; N, 4,85 %).

Se prepara el cloruro de ácido en la forma descrita en (a) y 1 g se disuelve en éter seco y se vierte sobre un gran exceso de diazometano. Transcurridas 3 horas, se evapora la mezcla dando un sólido cristalino amarillo que se recoge en metanol seco, se agrega 1 g de óxido de plata

382485

22



1 y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se fil-
tra y se evapora. El residuo en agua se lava con éter, se
acidula y se extrae con éter y la solución se evapora dan-
do ácido 3,5-dimetil-6,6-difenilhex-5-enoico, p.f. 110°C.

5 EJEMPLO 9

(a) Se agregan 0,3 moles de benzofenona en 50 ml de
tetrahidrofurano seco a una solución de 0,3 moles de bromu-
ro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano seco, a 0°C. La
mezcla se deja en reposo durante algunas horas, después se
10 agrega un exceso de cloruro amónico acuoso y la capa orgá-
nica se separa, se lava, se seca y se evapora dando un acei-
te transparente. Este aceite se trata con 0,5 moles de áci-
do bromhídrico al 48 % a 25°C durante 5 horas y después el
bromuro resultante se condensa con metildietilmalonato só-
15 dico y el éster se hidroliza y descarboxila en la forma
descrita en el Ejemplo 7, para dar por destilación ácido
2-metil-5,5-difenilpent-4-enoico. (Encontrado: C, 81,7;
H, 6,9; $C_{18}H_{18}O_2$ requiere: C, 81,4; H, 6,8 %).

20 (b) Este ácido (2 g) se trata con un exceso de bro-
mo en diclorometano, durante 30 minutos a la temperatura
ambiente. La solución se lava con tiosulfato sódico acuo-
so y se evapora y el sólido resultante se recristaliza en
terc-butanol y éter de petróleo dando un dibromuro, p.f.
25 135°C (3 g, 94 %). Este material se calienta a reflujo
con terc-butóxido potásico en terc-butanol durante 15 mi-
nutos, se enfría, se diluye con agua y se reparte entre
hidróxido sódico acuoso al 5 % y éter. Se lava la capa
etérea, se seca y se evapora dando un sólido blanco, que
30 se supone que es la lactona y presenta un valor



1 ν_{\max} 1760 cm^{-1} (Nujol). La capa acuosa se acidula y se
 extrae con éter y por tratamiento del extracto se obtiene
 una mezcla del ácido de partida y ácido 2-metil-5,5-dife-
 5 nil-4-bromopent-4-enoico. Los ácidos se esterifican con
 diazometano y los ésteres metílicos se separan por cromatografía de gas-líquido.

EJEMPLO 10

10 Empleado el método del Ejemplo 6, se somete a bromación el 1,1-difenil-2-hidroximetilpent-1-eno (obtenido a partir de benzofenona y α -bromovalerato de etilo) y se condensa con metildietilmalonato sódico, y el éster resultante se hidroliza y se descarboxila dando ácido 2-metil-4-difenilmetileneheptanoico en forma de goma.

EJEMPLO 11

15 El ácido 2-metil-3,3-di-(4-metoxifenil)prop-2-enoico (obtenido a partir de 4,4-dimetoxibenzofenona y α -bromopropionato de etilo) se reduce con hidruro de litio y aluminio, se bromo con ácido bromhídrico al 48 % y se condensa con metildietilmalonato sódico, se hidroliza y se descarboxila en la forma descrita en el Ejemplo 6 dando ácido 2,4-dimetil-5,5-di-(4-metoxifenil)pent-4-enoico, en forma de goma.

20

EJEMPLO 12

25 Se prepara éster etílico de ácido 2-metil-3-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoico a partir de p-metoxibenzofenona y α -bromopropionato de etilo. El éster intermedio se hidroliza con hidróxido potásico etanólico y se trata para dar ácido 2-metil-3-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoico, p.f. 127-140°C. (Encontrado: C, 76,0; H, 6,14;

30

-12-
382485

22 SEP 1950

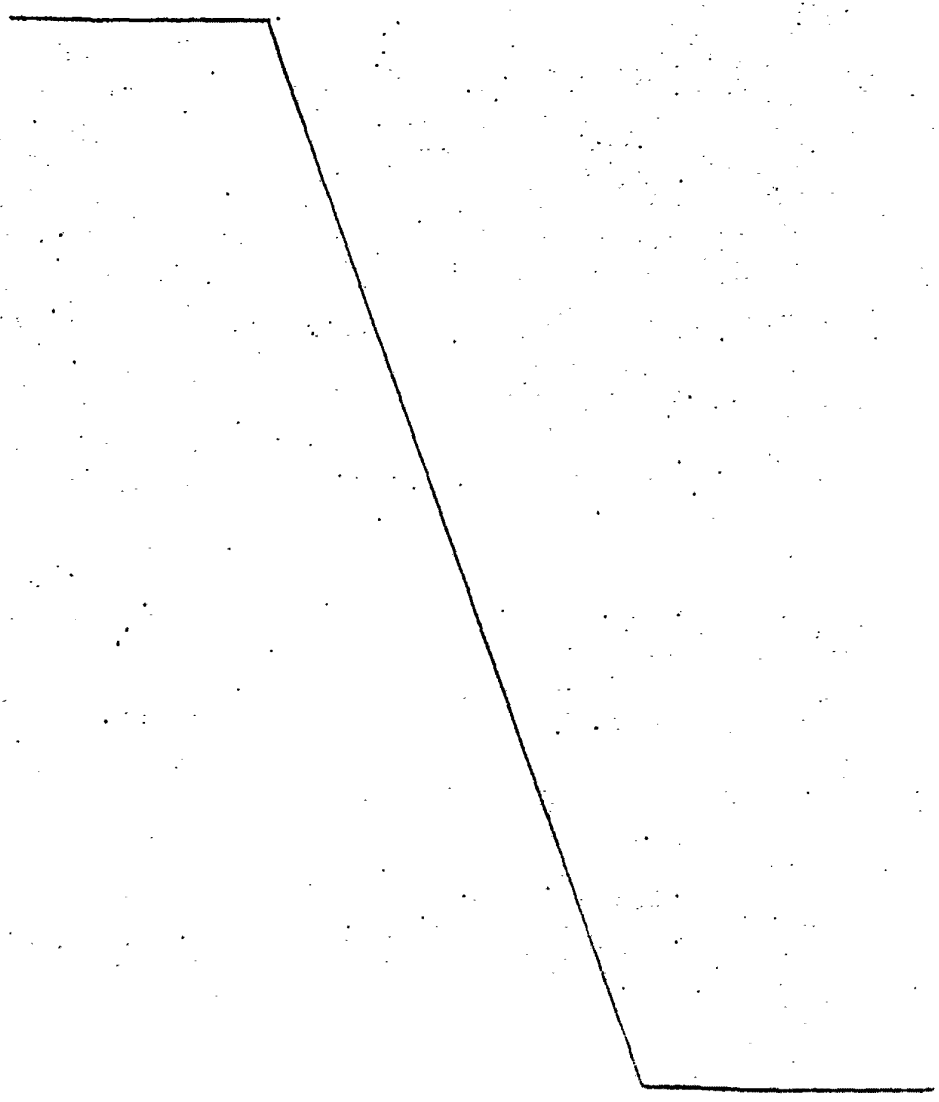


1. $C_{18}H_{18}O_4$ requiere: C, 76,1; H, 6,0).

Este ácido se reduce, se broma y se condensa con metildietilmalonato sódico y después se hidroliza y descarboxila en la forma descrita en el Ejemplo 6 dando ácido 2,4-dimetil-5-(4-metoxifenil)pent-4-enoico, p.f. 113-114°C.

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

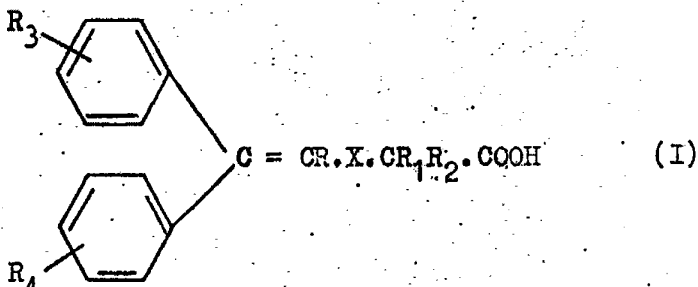
10
15
20
25
30





REIVINDICACIONES

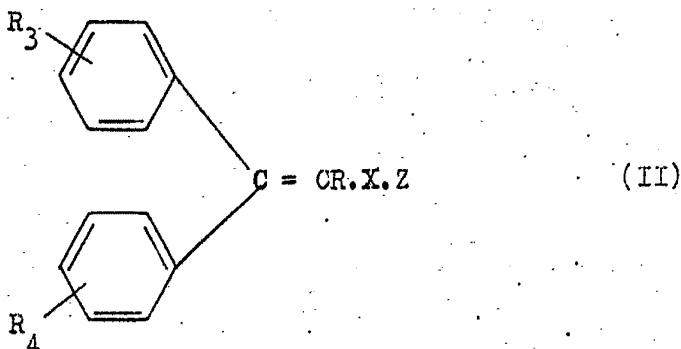
1. Un procedimiento para la preparación de ácidos alquenoicos sustituidos de fórmula general:



10 donde R es un grupo alquilo C₁₋₆ o un átomo de hidrógeno o halógeno; X es -CH₂- o -CH₂-CH(CH₃)-; R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀; R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo; y cada uno de los radicales R₃ y R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo

15 alcoxi C₁₋₆; con la excepción de que cuando R₁-R₄ son todos átomos de hidrógeno, R no es un átomo de hidrógeno; y las sales, ésteres y amidas no tóxicas de los mismos, cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar

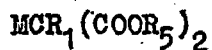
20 un compuesto difenílico de fórmula:



30 donde Z es un átomo de halógeno o un grupo éster de ácido sulfónico reactivo, con un derivado de ácido malónico de fórmula:



1



(III)

5

donde M es un metal alcalino y R₅ es un grupo alquilo C₁₋₆ y, si se desea, el éster resultante se hidroliza para dar un compuesto de fórmula (I) donde R₂ es un grupo carboxilo y éste es opcionalmente descarboxilado por calefacción para dar un compuesto de fórmula (I) donde R₂ es un átomo de hidrógeno, formándose opcionalmente las sales, ésteres y amidas.

10

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS ALQUENOICOS SUSTITUIDOS".

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de catorce páginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de Agosto de 1.970

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30