

402648

12 MAYO 1972

Int. Cl.: <u>C07C</u>

P.- 50.780

Case 5/507

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE \_\_\_\_\_

~~3~~CLASE \_\_\_\_\_

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 AÑOS

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNK-  
TER HAFTUNG

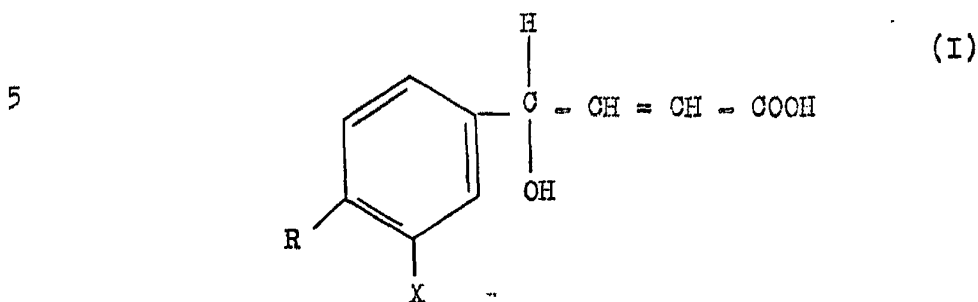
entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS HIDRO-  
XICROTONICOS"

(Clase Internacional C07c)

El invento concierne a nuevos ácidos hidroxil -  
crotónicos de la fórmula general I



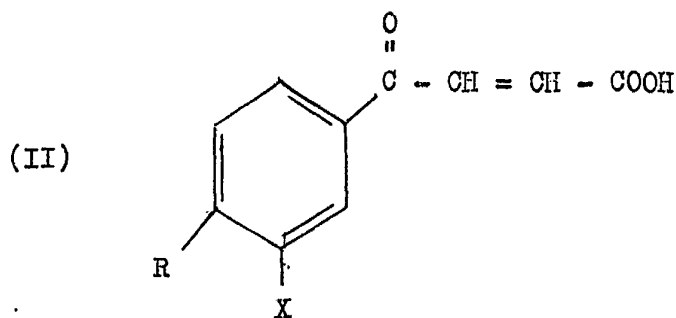
10 a sus dos antípodas ópticamente activos, a sus sales con  
bases inorgánicas, así como a un procedimiento para su  
preparación.

En la fórmula general I anterior el radical R  
significa un radical alcohilo ramificado o no ramificado  
15 con 1 a 8 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo de  
5, 6 ó 7 miembros, que eventualmente puede estar sustitui  
do por un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono o  
un grupo ciano, un radical pirrolidino o piperidino o el  
grupo aliloxi; y el radical X significa un átomo de haló  
20 geno, o el grupo nitro, ciano o metoxi.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados  
por reducción de los ácidos oxocrotónicos de la fórmula  
general II,

25

2.5.72



5

en la que los radicales R y X son como se han definido arriba.

La reducción se efectúa convenientemente con hidruros metálicos complejos, preferiblemente con borohidruro de sodio, en un disolvente apropiado. En calidad de disolvente sirven preferiblemente etanol, agua o una mezcla de ambos. La reducción se lleva a cabo a temperaturas entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a temperaturas entre 0 y  $60^{\circ}\text{C}$ .

15

En calidad de agente reductor se han acreditado sin embargo también borohidruro de litio y borohidruro de potasio, y asimismo hidruros complejos de aluminio tales como por ejemplo hidruro de aluminio y litio, o alcoxi-hidruros de aluminio complejos, tales como por ejemplo bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminio de sodio. Con hidruros de aluminio o alcoxihidruros de aluminio complejos se trabaja en disolventes inertes libres de grupos hidroxilo, preferiblemente en éter o tetrahidrofurano, y de modo preferente a temperaturas entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $+60^{\circ}\text{C}$ .

25

Además se ha mostrado como bien apropiada la

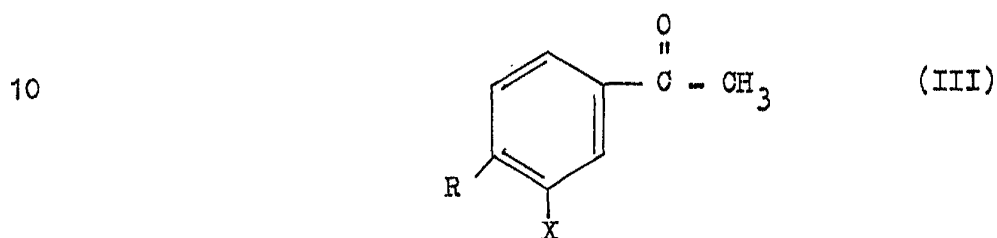
reducción con aluminio activado o amalgama de aluminio en un disolvente que contiene agua, tal como por ejemplo en éter húmedo; la reducción se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura ambiente. Es apropiada además la reducción con alcoholes en presencia de alcoholatos metálicos, preferiblemente de alcoholatos de aluminio, por ejemplo con isopropanol en presencia de isopropilato de aluminio, a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de ebullición del alcohol utilizado, en que convenientemente se separa por destilación continuamente desde la mezcla de reacción la cetona formada, por ejemplo la acetona.

Un compuesto de la fórmula general I así obtenido puede ser desdoblado en caso deseado, a continuación, por medio de métodos habituales, en sus dos antípodas ópticamente activos, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada de su sal con una base auxiliar, por ejemplo por cristalización fraccionada de la sal de (-)-cinconidina en acetona o de la sal de (-)-alfa-feniletilamina en agua.

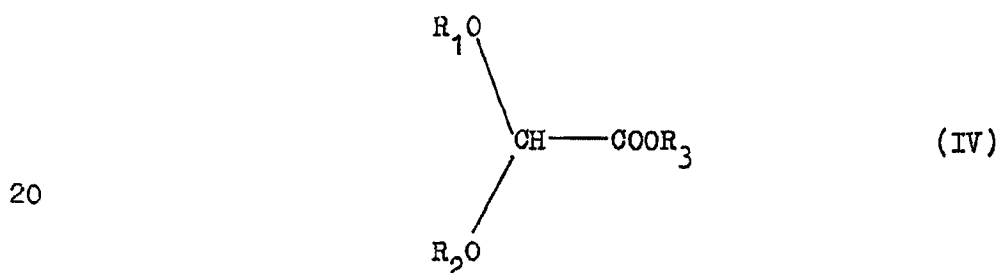
Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado, según métodos usuales, en sus sales con bases orgánicas o inorgánicas. En calidad de bases se han mostrado apropiadas por ejemplo bases de metal alcalino o alcalino-térreo tales como carbonato

de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amoníaco, o aminas tales como, por ejemplo, ciclohexilamina, morfolina, piperazina, 2-dimetilamino-etanol, 1-amino-2-propanol, etanolamina o dietanolamina.

5 Las sustancias de partida de la fórmula general II utilizadas se pueden preparar por ejemplo a partir de acetofenonas de la fórmula general III



15 por reacción con ácido glicólico o con un derivado de éste, de la fórmula general IV



25 en que en la fórmula IV los radicales  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo o conjuntamente un radical al-

cohileno; y el radical  $R_3$  puede ser un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación ácido, tal como por ejemplo ácido acético o ácido fórmico, convenientemente con un pequeño exceso de ácido glioxílico o un derivado de la fórmula general III, preferiblemente en un disolvente tal como por ejemplo dioxano, etilenglicoldimetiléter y a temperaturas entre 50 y 200°C, preferiblemente 80 y 120°C (véanse memorias de patente alemanas correspondientes a las solicitudes de patente alemanas P 20 47 806.2 y P 21 03 749.0).

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales tienen valiosas propiedades farmacológicas; éstos muestran especialmente un efecto antiflogístico y además de éste un efecto antitusivo.

El ensayo en cuanto al efecto antiflogístico se efectuó por ejemplo de acuerdo con el método de Hillebrecht (véase *Arzneimittelforschung* 4, 607 a 614 [1954]) y de acuerdo con el método de Winter y otros (véase *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 111, 544-547 [1962]); la evaluación se efectuó de acuerdo con el método de Doepfner y Cerletti (véase *Int. Arch. Allergy and Appl. Immun.* 12, 89 - 97 [1958]).

El ensayo en cuanto al efecto antitusivo se llevó a cabo de acuerdo con el método de Engelhorn y Püschmann (véase *Arzneimittelforschung* 13, 474 - 480 [1963]).

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

A. Ejemplo de la preparación de las sustancias de partida:

- 5 Acido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-crotónico  
134,0 g (0,566 moles) de 3'-cloro-4'-ciclohexil-acetofenona (p. de eb. 1,5 mm de Hg 135 - 139°C) en 700 ml de ácido fórmico son mezclados con 55,0 g (0,598 moles) de ácido glioxílico hidratado y se ponen en ebullición bajo reflujo. Después de 24 horas se añaden 5,5 g (0,06 moles) más de ácido glioxílico hidratado y se pone en ebullición de nuevo durante 24 horas. Después de este tiempo, el ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-butírico, que aparece como etapa intermedia, ya no puede ser detectado por cromatografía en capa delgada. Se deja enfriar, se incorpora por agitación en 3 litros de agua helada y se recoge el producto separado en acetato de etilo. Se lava la fase orgánica una vez con agua, se la seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra por evaporación en vacío. El residuo cristaliza al triturar con éter de petróleo/ciclohexano (1:1). Los cristales son filtrados con succión y son recristalizados en una mezcla de benceno/ciclohexano (1:5). Se obtienen 40,3 g de cristales de color amarillo pálido de punto de fusión 112-113°C.

Se logran resultados similares cuando se utilizan ácido acético, ácido propiónico, ácido fosfórico al 85% en presencia de dioxano en calidad de disolvente, ácido clorhídrico concentrado/dioxano, ácido sulfúrico al 80%/dioxano o ácido oxálico/dioxano, en calidad de agente de condensación.

De modo análogo se prepararon:

Acido 4-(4-ciclohexil-3-fluor-fenil)-4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 111-112°C (en ciclohexano).

10 Acido 4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 120-121°C (en ciclohexano con utilización de carbón activo).

Acido 4-(4-ciclohexil-3-metoxi-fenil)-4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 160-161°C (en benceno).

15 Acido 4-(3-cloro-4-ciclopentil-fenil)-4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 127-128°C (en ciclohexano).

Acido 4-(3-cloro-4-cicloheptil-fenil)-4-oxo-crotónico,

aceite amarillo, espectro de I R : banda de C = O a  $1.710\text{ cm}^{-1}$  y  $1675\text{ cm}^{-1}$ , banda de C = C a  $1600\text{ cm}^{-1}$ .

20 Acido 4-(4-ciclohexil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 158-160°C (en tetraclorometano).

Acido 4-(4-isopropil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico.

25 Punto de fusión: 155-156°C (en acetato de etilo).

- Acido 4-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-4-oxo-crotónico.  
Punto de fusión: 120°C (en diisopropiléter).
- Acido 4-(3-cloro-4-pirrolidino-fenil)-4-oxo-crotónico.  
Punto de fusión: 210°C.
- 5 Acido 4-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-4-oxo-crotónico.  
Aceite muy viscoso de color amarillo. Espectro de I R : banda de OH 3200-2300  $\text{cm}^{-1}$ ; banda de CO 1710  $\text{cm}^{-1}$ , 1660  $\text{cm}^{-1}$ . Espectro de U V : 270-300 nm.
- Acido 4-(4-ter.butil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico.  
10 Punto de fusión: 157-158°C.
- Acido 4-(4-ter.butil-3-cloro-fenil)-4-oxo-crotónico.  
Punto de fusión: 123-124°C (en benceno).
- Acido 4-(3-bromo-4-ter.butil-fenil)-4-oxo-crotónico.  
Aceite viscoso, de color pardo amarillo.  
15 Espectro de I R : bandas de C = O a 1710  $\text{cm}^{-1}$  y 1675  $\text{cm}^{-1}$ .
- Acido 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico.  
Punto de fusión: 124-126°C.
- Acido 4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4-oxo-crotónico.  
20 Punto de fusión: 146-147°C (en acetato de etilo con utilización de carbón activo).
- Acido 4-(3-bromo-4-metil-fenil)-4-oxo-crotónico.  
Punto de fusión: 152-153°C (en acetato de etilo con utilización de carbón activo).
- 25 Acido 4-(4-sec.butil-3-cloro-fenil)-4-oxo-crotónico,

- Punto de fusión: 109-110°C (en ciclohexano).  
 Acido 4-(3-bromo-4-sec.butil-fenil)-4-oxo-crotónico.
- Punto de fusión: 103-104°C (en ciclohexano).  
 Acido 4-(4-isobutil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico.
- 5 Punto de fusión: 92°C.  
 Acido 4-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-4-oxo-crotónico.
- Punto de fusión: 113-114°C (en ciclohexano con  
 utilización de carbón activo).  
 Acido 4-(3-bromo-4-isobutil-fenil)-4-oxo-crotónico.
- 10 Punto de fusión: 126-127°C (en ciclohexano).  
 Acido 4-[4-(4-heptil)-3-nitro-fenil]-4-oxo-crotónico.  
 Aceite viscoso de color pardo rojo.  
 Acido 4-[3-cloro-4-(4-heptil)-fenil]-4-oxo-crotónico.  
 Aceite muy viscoso de color amarillo.
- 15  $\text{Espectro de I R : bandas de C = O a 1710 y}$   
 $1675 \text{ cm}^{-1}$   
 Acido 4-[3-bromo-4-(4-heptil)-fenil]-4-oxo-crotónico.  
 Aceite viscoso de color pardo amarillo.  
 $\text{Espectro de I R: bandas de C= O a 1710 y 1675}$
- 20  $\text{cm}^{-1}$ .  
 Acido 4-(3-ciano-4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-crotónico.  
 Punto de fusión: 182-183°C (en acetato de eti-  
 lo).
- 25 Acido 4-[3-cloro-4-(1-ciano-ciclohexil)-fenil]-4-oxo-  
 -crotónico.

Punto de fusión: 177-178°C (en ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

Acido 4-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 127-129°C (en benceno).

5 Acido 4-(3-bromo-4-isopropil-fenil)-4-oxo-crotónico.

Producto viscoso de color amarillo, que cristaliza con lentitud.

Espectro de I. R: bandas de C = O a 1700 y 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;

10 bandas de OH a 3100 y 2500  $\text{cm}^{-1}$ .

Acido 4-(3-cloro-4-butil-fenil)-4-oxo-crotónico.

Aceite muy viscoso de color amarillo.

Espectro de I R : bandas de C = O a 1710 y 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Acido 4-(3-bromo-4-cicloheptil-fenil)-4-oxo-crotónico.

Aceite muy viscoso, de color amarillo.

Espectro de I R : bandas de C = O a 1710 y 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

Acido 4-(3-cloro-4-ter.pentil-fenil)-4-oxo-crotónico.

20 Aceite muy viscoso, de color amarillo.

Espectro de I R : bandas de C = O a 1710 y 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

Acido 4-(4-cicloheptil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico.

Aceite muy viscoso de color amarillo.

25 Acido 4-[3-cloro-4-(1-metil-ciclopentil)-fenil]-4-oxo-

-crotónico.

Aceite viscoso de color amarillo, espectro de I R : bandas de C = O a 1710 y 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Acido 4- $\int$ 3-cloro-4-(1-metil-ciclohexil)-fenil $\int$ -4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 168-169°C.

Acido 4- $\int$ 3-metoxi-4-(1-metil-ciclohexil)-fenil $\int$ -4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 86-88°C.

10 Acido 4- $\int$ 4-(1-metil-ciclohexil)-3-nitro-fenil $\int$ -4-oxo-crotónico.

Punto de fusión: 143-145°C (en tetraclorometano).

15 B. Ejemplos de la preparación de los productos finales.

Ejemplo 1

Acido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

20 62,0 g (0,212 moles) de ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-crotónico son disueltos en una lejía de 11,9 g (0,212 moles) de hidróxido de potasio y 700 ml de agua. Manteniendo una temperatura de 0 a 5°C se añaden, a intervalos de una hora, 3,88 g (0,103 moles) de borohidruro de sodio en 2 porciones y se agita durante la noche a la temperatura ambiente. La solución ahora incolora es extraída dos veces cada vez con 300 ml de éter.

25

Los extractos en éter son desechados. La fase acuosa-alcalina es acidificada con ácido fórmico al 50%, el ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico se separado es recogido en éter, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Se trata con carbón activo y se filtra. El residuo remanente después de eliminar el disolvente en vacío cristaliza al triturar con éter de petróleo.

Punto de fusión: 102-103°C (en ciclohexano/benceno 3:1 con utilización de carbón activo).

A partir de la solución del ácido en acetona se precipita, por adición de la cantidad equimolar de morfolina, la correspondiente sal que funde a 135-136°C.

De manera similar se pueden preparar las siguientes sales:

Sal de 1-amino-2-propanol; punto de fusión: 125-127°C (en acetato de etilo/etanol 1:1)

Sales de ciclohexilamina; punto de fusión: 189-190°C con descomposición (en acetato de etilo/metanol 1.1).

Hemi-sal de piperazina; punto de fusión: 167-168°C (en acetato de etilo/metanol 4:1).

La sal sódica, recristalizada en acetona/metanol/éter (9:1:4), sinteriza a 224-226°C con coloración de negro y funde a 233-238°C.

Ejemplo 2

Acido 4-(4-ciclohexil-3-flúor-fenil)-4-hidroxi-crotóni-  
co.

Preparado a partir de ácido 4-(4-ciclohexil-3-  
5 -flúor-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 102-103°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
194-195°C (en acetato de etilo/metanol 1:1 con utiliza-  
ción de carbón activo).

10

Ejemplo 3

Acido 4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotóni-  
co.

Preparado a partir de ácido 4-(3-bromo-4-ci-  
15 clohexil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo  
1.

Punto de fusión del ácido libre: 121-123°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
184-185°C (con descomposición).

20

Ejemplo 4.

Acido 4-(4-ciclohexil-3-metoxi-fenil)-4-hidroxi-crotóni-  
co.

Preparado a partir de ácido 4-(4-ciclohexil-3-  
25 -metoxi-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del ácido libre: 180-181°C (en acetato de etilo/ciclohexano 1:1 con utilización de carbón activo).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
5 190-191°C (con descomposición).

Ejemplo 5

Acido 4-(3-cloro-4-ciclopentil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-ciclo  
10 pentil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del ácido libre: 86-87°C (en ciclohexano).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
183-184°C (en acetato de etilo y un poco de isopropanol).  
15

Ejemplo 6

Acido 4-(3-cloro-4-cicloheptil-fenil)-4-hidroxi-crotónico.

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-ciclo  
20 heptil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
179-180°C (en metanol/acetona: 1:1).

Ejemplo 7.

25 Acido 4-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-piperi-  
dino-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
173°C (después de recristalización en etanol e isopropa-  
5 nol/etanol 1:1 con utilización de carbón activo).

Ejemplo 8.

Acido 4-(3-cloro-4-pirrolidino-fenil)-4-hidroxi-crotóni-  
10 co.

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-pirro-  
lidino-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
172-172°C (en etanol/éter con utilización de carbón ac-  
15 tivo).

Ejemplo 9.

Acido 4-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-4-hidroxi-crotónico.

Preparado a partir de ácido 4-(4-aliloxi-3-olo-  
ro-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
20 166-167°C (después de varias recristalizaciones en ace-  
tato de etilo/etanol, en etanol y etanol/acetato de eti-  
lo).

Punto de fusión del ácido libre: 76-77°C.

25

2.5.72

Ejemplo 10.

Acido 4-(4-ter.butil-3-cloro-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(4-ter.butil-3-cloro-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

5 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
177-178°C (en acetona/metanol 1:1).

Ejemplo 11.

Acido 4-(3-bromo-4-ter.butil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

10 Preparado a partir de ácido 4-(3-bromo-4-ter.butil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
175-176°C (después de dos recristalizaciones en isopropanol).

15

Ejemplo 12.

Acido 4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

20 Punto de fusión del ácido libre: 109-110°C  
(en benceno).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
176-177°C (en etanol).

25

Ejemplo 13.

Acido 4-(3-bromo-4-metil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-bromo-4-metil-fenil)-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

5 Punto de fusión del ácido libre: 113-114°C (en benceno).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 170-171°C.

Ejemplo 14.

10 Acido 4-(4-sec.butil-3-cloro-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(4-sec.butil-3-cloro-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

15 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 170-171°C (después de dos recristalizaciones en isopropanol con utilización de carbón activo).

Ejemplo 15.

Acido 4-(3-bromo-4-sec.butil-fenil)-4-hidroxi-crotónico.

20 Preparado a partir de ácido 4-(3-bromo-4-sec.-butil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 172-173°C (después de dos recristalizaciones en isopropanol con utilización de carbón activo).

25

Ejemplo 16.

Acido 4-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del ácido libre: 83-84°C.

5 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
172-173°C.

Ejemplo 17.

Acido 4-(3-bromo-4-isobutil-fenil)-4-hidroxi-crotónico.

10 Preparado a partir de ácido 4-(3-bromo-4-isobutil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del ácido libre: 90-92°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
170-171°C (en acetato de etilo/metanol 1:1).

15

Ejemplo 18

Acido 4-[4-(4-heptil)-3-nitro-fenil]-4-hidroxi-crotónico

20 Preparado a partir de ácido 4-[4-(4-heptil)-3-nitro-fenil]-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del ácido libre: 123-125°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
158-159°C (en acetato de etilo/metanol 1:1).

25

Ejemplo 19.

Acido 4-[3-cloro-4-(4-heptil)-fenil]-7-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-[3-cloro-4-(4-heptil)-fenil]-7-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

5 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina  
184-185°C (en acetato de etilo/metanol 1:1).

Ejemplo 20:

10 Acido 4-[3-bromo-4-(4-heptil)-fenil]-7-4-hidroxi-crotónico  
co

Preparado a partir de ácido 4-[3-bromo-4-(4-heptil)-fenil]-7-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

15 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
174-175°C (en acetato de etilo/metanol 1:1).

Ejemplo 21

Acido 4-(4-ciclohexil-3-yodo-fenil)-4-hidroxi-crotónico

20 Preparado a partir de ácido 4-(4-ciclohexil-3-yodo-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

$R_F = 0,33$  (en placas terminadas de CD de gel de sílice F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt; agente eluyente: cloruro de etileno/acetato de etilo/ácido acético glacial 95:10:5; sin saturación en cámara).

25

Ejemplo 22.

Acido 4-(3-ciano-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-ciano-4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

5 Punto de fusión del ácido libre: 119-120°C (en acetato de etilo/ciclohexano 1:1).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 193-194°C (en acetato de etilo/metanol 95:5).

10 Ejemplo 23.

Acido 4-(3-cloro-4-(1-ciano-ciclohexil)-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-(1-ciano-ciclohexil)-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

15 Punto de fusión del ácido libre: 165-167 (en acetato de etilo/ciclohexano 1:1).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 165-167°C con descomposición, (en acetato de etilo/metanol 1:1).

Ejemplo 24.

Acido 4-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del ácido libre: 77-78°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
180-181°C (después de dos recristalizaciones en acetona/  
metanol 1:1).

5

Ejemplo 25.

Acido 4-(3-bromo-4-isopropil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-bromo-4-isopro-  
pil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

10

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
180-181°C (en etanol).

Ejemplo 26.

Acido 4-(3-cloro-4-butil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

15

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-butil-  
-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
162-164°C (en etanol).

20

Ejemplo 27.

Acido 4-(3-bromo-4-cicloheptil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-bromo-4-ciclo-  
heptil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
25 184-185°C (en etanol/acetato de etilo 1:1).

Ejemplo 28.

Acido 4-(3-cloro-4-ter.pentil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(3-cloro-4-ter.-  
pentil-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

5 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
174-176°C (después de dos recristalizaciones en acetato  
de etilo/etanol 1:1).

Ejemplo 29.

10 Acido 4-(4-cicloheptil-3-nitro-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(4-cicloheptil-3-  
-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del ácido libre: 110-112°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
15 174-175°C (en etanol/acetato de etilo 1:1).

Ejemplo 30.

Acido 4-[3-cloro-4-(1-metil-ciclopentil)-fenil]-4-hi-  
droxi-crotónico.

20 Preparado a partir de ácido 4-[3-cloro-4-(1-  
-metil-ciclopentil)-fenil]-4-oxo-crotónico análogamente  
al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
172-173°C (en isopropanol).

25

Ejemplo 31.

Acido 4-[3-cloro-4-(1-metil-ciclohexil)-fenil]-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-[3-cloro-4-(1-metil-ciclohexil)-fenil]-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
166-167°C (en acetato de etilo/etanol 7:1).

10

Ejemplo 32.

Acido 4-[3-metoxi-4-(1-metil-ciclohexil)-fenil]-4-hidroxi-crotónico

A partir de ácido 4-[3-metoxi-4-(1-metil-ciclohexil)-fenil]-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 1.

15

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
169-170°C (después de dos recristalizaciones en acetato de etilo/metanol 7:1 con utilización de carbón activo).

20

Ejemplo 33.

Acido 4-(4-ciclohexil-3-nitro-fenil)-4-hidroxi-crotónico

25

32,0 g (0,106 moles) de ácido 4-(4-ciclohexil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico y 25,1 g (0,123 moles) de isopropilato de aluminio en 250 ml de isopropanol anhidro son calentados bajo continua agitación en un matraz con

refrigerador descendente de tal modo que pasa lentamente un destilado a base de acetona y la menor cantidad posible de isopropanol. Se prolonga el calentamiento con eventual adición de más cantidad de isopropanol hasta tanto  
5 que el destilado ya no se pueda detectar con 2,4-dinitro-  
-fenil-hidrazina nada de acetona y en la mezcla de reacción no se pueda detectar por cromatografía en capa delgada nada más de material de partida, para lo cual se necesitan aproximadamente 20 horas. Después de ello se separa  
10 por destilación el isopropanol, se mezcla el residuo con 200 ml de agua y ácido clorhídrico al 5% hasta reacción débilmente ácida y se filtra con succión el producto cristalino de color pardo claro que se ha separado. Se disuelve en éter, se lava con agua a neutralidad, se seca  
15 con sulfato de sodio y se trata con carbón activo. La solución es filtrada y liberada del disolvente. El residuo es recristalizado en ciclohexano/benceno (1:1) y funde a 106-107°C. A partir de la solución del ácido en acetona se precipita, por adición de la cantidad equimolar de ciclohexilamina, la correspondiente sal, que después de la  
20 recristalización en acetato de etilo/metanol (1:1) funde a 175-176°C.

#### Ejemplo 34

25 Acido 4-(4-isopropil-3-nitro-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(4-isopropil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 34.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
167-168°C (en isopropanol).

5

Ejemplo 35

Acido 4-(4-ter.butil-3-nitro-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(4-ter.butil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 34.

10

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
147-148°C (en acetona).

Ejemplo 36.

Acido 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-hidroxi-crotónico.

15

Preparado a partir de ácido 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico, análogamente al Ejemplo 34.

Punto de fusión del ácido libre: 123-124°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
157-158°C (en acetona con utilización de carbón activo).

20

Ejemplo 37.

Acido 4-(4-isobutil-3-nitro-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-(4-isobutil-3-nitro-fenil)-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 34.

25

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:

160,5-161,5°C (después de dos recristalizaciones en acetona con utilización de carbón activo).

Ejemplo 38.

5 Acido 4-[4-(1-metil-ciclohexil)-3-nitro-fenil]-4-hidroxi-crotónico

Preparado a partir de ácido 4-[4-(1-metil-ciclohexil)-3-nitro-fenil]-4-oxo-crotónico análogamente al Ejemplo 34.

10 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
154-155°C (después de dos recristalizaciones en acetona).

Ejemplo 39.

15 Acido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico  
5,9 g (0,02 moles) de ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-crotónico son disueltos en 350 ml de éter, luego se añaden 3 g de amalgama de aluminio. La adición de 3 ml de agua es regulada de tal modo que la reacción transcurre de modo uniforme. Para su completamiento  
20 se agita durante 16 horas más a la temperatura ambiente. Luego se agregan bajo enfriamiento 100 ml de ácido sulfúrico al 10%, se separa la capa en disolvente, se lava con agua y se la concentra. El residuo cristaliza al triturar con éter de petróleo.

25 Punto de fusión: 102-103°C (en ciclohexano/éter)

de petróleo 3:1 con utilización de carbón activo).

Rendimiento: 4,05 g.

Ejemplo 40.

5 Acido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Se añaden gota a gota bajo agitación, a 6,3 g (0,214 moles) de ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-crotónico en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto a 10°C, 15,9 g de bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminato de sodio (al 70% en benceno), y una vez terminada la adición se continúa agitando durante 90 minutos a 15-20°C. A continuación se incorpora la mezcla de reacción en aproximadamente 300 ml de agua helada, se acidifica con ácido clorhídrico al 5% y se extrae por agitación con éter. La solución en éter es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y liberada en vacío del disolvente. De este modo se obtienen 4,9 g de residuo, que es disuelto en un poco de benceno y es vertido sobre una columna (diámetro 3 cm) cargada con 200 g de gel de sílice (0,2 - 0,5 mm). Se eluye en primer lugar con benceno. Al eluir subsiguientemente con benceno/acetato de etilo (4 : 1) se obtiene el compuesto deseado.

Punto de fusión: 102-103°C (en ciclohexano/benceno 3:1).

25 Rendimiento: 2,69 g.

Ejemplo 41.

Acido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico

Se añade gota a gota una suspensión de 1,43 g (0,0377 moles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro a -10°C, bajo agitación, en el espacio de 30 minutos, a una solución de 22,1 g (0,075 moles) de ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-crotónico en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro. Luego se deja volver la carga de reacción a la temperatura ambiente, se continúa agitando durante 30 minutos más y luego se agregan 200 ml de agua helada así como 50 ml de ácido sulfúrico al 50%. Después de la transferencia a un embudo de separación se añaden 200 ml de éter, se agita a fondo y se separa la fase orgánica. Se extrae dos veces más cada vez con 200 ml de éter, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio y se liberan del disolvente. El residuo oleoso remanente se disuelve en 200 ml de acetona, se mezcla con 7,44 g (0,075 moles) de ciclohexilamina y se calienta durante 30 minutos bajo reflujo. Después del enfriamiento, la masa cristalina amarillenta separada es filtrada con succión, suspendida en 200 ml de agua, acidificada con ácido clorhídrico al 5% y extraída por agitación dos veces cada vez con 250 ml de éter. La solución en éter es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en

vacío. De este modo se obtienen 4,1 g de ácido 4-(3-clo-  
ro-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fu-  
sión 102-103°C (en ciclohexano/benceno 3:1 con utilización  
de carbón activo).

5                    Los nuevos compuestos de la fórmula general I  
pueden ser incorporados, para la administración farmacéu-  
tica, en las formas de preparados farmacéuticos usuales.  
La dosis individual para adultos es de 50 a 300 mg, pre-  
feriblemente de 75 a 150 mg y la dosis diaria es de 50 a  
10                    600 mg.

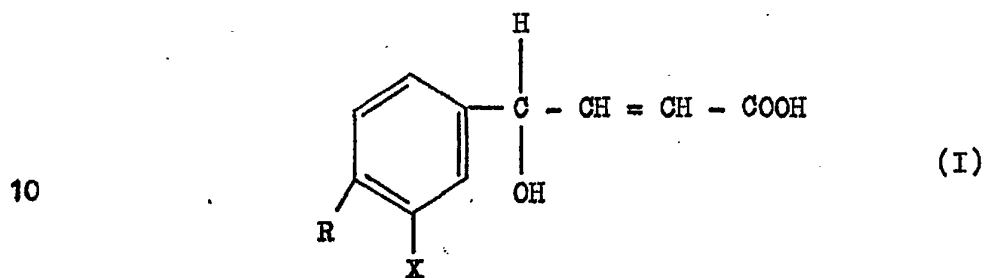
                    Esta solicitud, que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana el 13 de Mayo de 1971,  
bajo el Número P 21 23 858.4, se acoge a los beneficios  
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-  
15                    dustrial.

20                    REIVINDICACIONES

25                    Los puntos de Invención propia y nueva, que se

presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Procedimiento para la preparación de ácidos hidroxicrotónicos de la fórmula general I

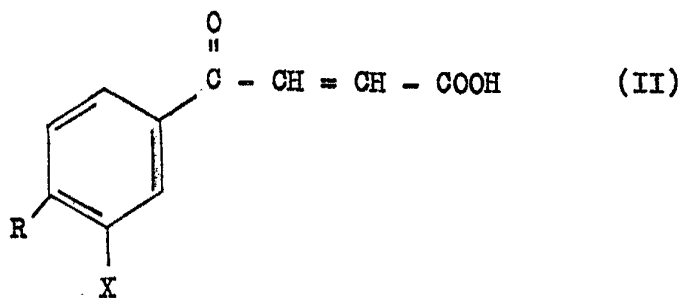


15 en la que R significa un radical alcoholo ramificado o no ramificado con 1 a 8 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo de 5, 6 ó 7 miembros, que eventualmente puede ser sustituido por un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono o un grupo ciano, un radical pirrolidino o piperidino o el grupo aliloxi; y X significa un átomo de halógeno o el grupo nitro, ciano o metoxi, y de sus sales

20 con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque se reduce un ácido oxocrotónico de la fórmula general II

25

2.5.72



5

en la que los radicales R y X son como se han definido arriba, y eventualmente se transforma un compuesto así obtenido de la fórmula general I, a continuación, en sus sales por medio de bases orgánicas o inorgánicas.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidruros metálicos complejos en disolventes.

15

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque en calidad de hidruros metálicos complejos se utilizan borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, hidruro de litio y aluminio, o alcoxi-hidruros de aluminio tales como bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminato de sodio.

20

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa mediante aluminio activado o amalgama de aluminio en un disolvente acuoso.

25

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo a temperaturas elevadas por medio de alcoholes en presencia

de alcoholatos metálicos.

6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACI-  
DOS HIDROXICROTONICOS".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 MAYO 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu  
For Podes