

4 1 0 1 2 2

P.- 52.888

JMT/RR/A378

23 EN



Int. Cl.: C07C // A61K

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183/193 Euston Road, Londres, Inglaterra.

por: "UN METODO DE PREPARAR UN 3-AMINO-PROP-1-ENO SUSTITUIDO"

(Clase Internacional C07c, A61k)

13.1.73

- 1 -

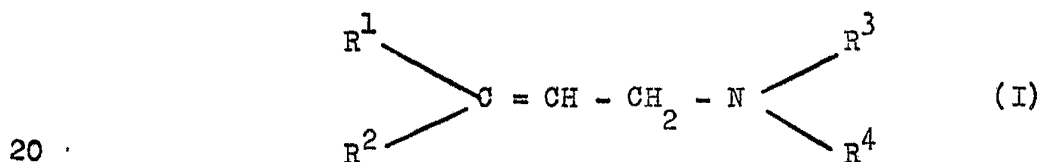


Esta invención se refiere a nuevos 3-amino-prop-1-enos sustituidos, a nuevos compuestos intermedios útiles en su preparación, y a métodos para la preparación de los 3-amino-prop-1-enos.

5 Se ha encontrado que los nuevos 3-amino-prop-1-enos sustituidos de la invención tienen un efecto tripanocida. En particular, se ha encontrado que matan el Trypanosoma cruzi cuando se administran a ratones infectados con este organismo.

10 Las infecciones producidas por el Trypanosoma cruzi son muy comunes en América del Sur, ocasionando la enfermedad de Chagas en los seres humanos, enfermedad que ha demostrado ser muy difícil de tratar con eficacia hasta ahora.

15 De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un 3-amino-prop-1-eno sustituido de fórmula (I):



25 donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos puede representar un grupo bifenililo o fluorenilo sustituido o no sustituido, o bien solamente uno de R^1 y R^2 puede representar un grupo fenilo sustituido o no sustituido,



con la condición de que ambos R^1 y R^2 no pueden representar un grupo bifenililo sustituido y que cuando uno de entre R^1 y R^2 representa un grupo bifenililo sustituido el otro representa un grupo fenilo sustituido o no sustituido;

5

y
donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo; o una sal del mismo, en especial una sal del mismo farmacéu-
ticamente aceptable.

10

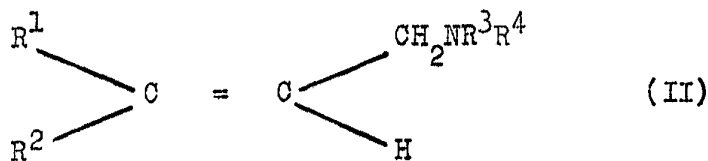
Como se ha mencionado arriba, uno o ambos de los sustituyentes R^3 y R^4 pueden representar grupos bencilo.

Ejemplos de sustituyentes adecuados son los átomos de halógeno y los grupos nitrilo y nitro.

15

Se ha encontrado que los compuestos en los que R^1 representa un grupo 4-bifenililo sustituido y R^2 representa un grupo fenilo sustituido son sumamente activos. Tales compuestos exhiben isomería geométrica y debe observarse que el isómero cis, es decir el isómero de fórmula (II)

20

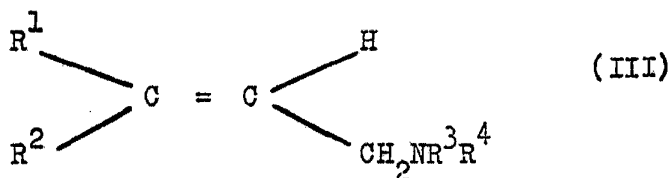


25 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido arriba, gene



ralmente muestra una actividad mayor, en algunos casos una actividad mucho mayor, que el isómero correspondiente trans de fórmula (III)

5



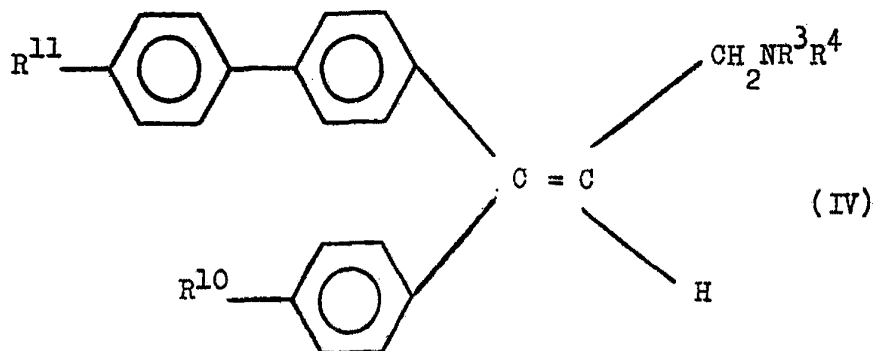
10

el cual, en algunos casos, puede exhibir solamente una escasa actividad contra las infecciones producidas por el Trypanosoma cruzi. Esta propiedad se aplica también a otros compuestos de la invención en los que exista la posibilidad de formación de isómeros cis (en los que el grupo mayor R^1/R^2 se encuentra en el mismo lado del enlace doble que el grupo $CH_2NR^3R^4$) y trans (en los que el grupo mayor R^1/R^2 se encuentra en el lado opuesto).

15

Por ejemplo, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (IV)

20



25

13.1.73

410122



5 en los que R^3 y R^4 son como se han definido arriba y R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno de ellos puede representar un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo ciano o nitro, presentan una actividad notablemente alta.

10 Aquellos compuestos en los que R^1 y R^2 son idénticos, no exhiben isomería geométrica. En esta clase de compuestos, son particularmente señalados aquéllos en los que R^1 y R^2 representan, ambos, grupos bifenililo, preferiblemente grupos 4-bifenililo. Tres de dichos compuestos son 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilamino-prop-1-eno; 1,1-di(4-bifenilil)-3-metilamino-prop-1-eno; y 1,1-di(4-bifenilil)-3-amino-prop-1-eno.

15 En las clases de compuestos arriba indicadas, R^3 y R^4 pueden representar un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que R^3 y R^4 no deberían representar ambos hidrógeno.

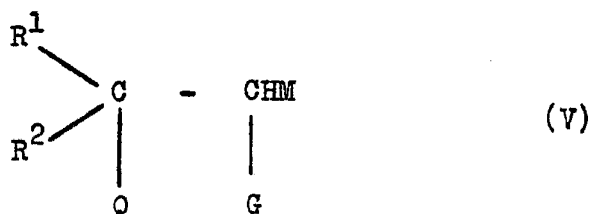
20 Existen algunas pruebas de que, a medida que aumenta el tamaño del grupo alcoholilo en R^3 y/o R^4 , la actividad de los compuestos tiende a disminuir. De acuerdo con ello, en una realización preferida de la invención se proporcionan compuestos en los que R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno y/o grupos metilo. Son particularmente preferidos
25 aquellos compuestos en los que ambos R^3 y R^4 representan



átomos de hidrógeno.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito arriba, que comprende

5 (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



10

en la que R^1 y R^2 son como se ha definido arriba, como se especifica a continuación:

(a) cuando Q y G, considerados juntos, representan un enlace simple,

15

(i) cuando M representa un grupo nitrilo; un grupo de fórmula $CYNR^3R^4$ en la que Y es un átomo de oxígeno o de azufre; un grupo de fórmula CH_2A , en la que A representa el grupo $-NC$, $-NR^3COR^9$ ó $-NR^3COOR$ donde R representa un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; re-

20

25



duciendo selectivamente el compuesto de tal modo que el enlace doble en el resto $R^1R^2C=C$ permanezca sin reducir;

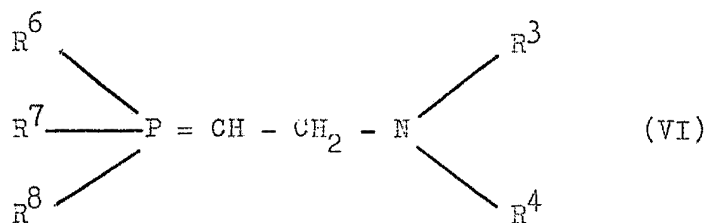
5 (ii) cuando M representa un grupo de fórmula CH_2Z , en la que Z representa un grupo fácilmente desplazable tal como un grupo bromo o tosiloxi, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con una amina de fórmula HNR^3R^4 ;

10 (iii) cuando M representa un grupo de fórmula $CH_2NR^3R^4$, en la que uno o ambos de R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno, sometiendo a mono- ó dialcoholación el grupo NR^3R^4 ; ó

15 (iv) cuando M representa un grupo de fórmula CH_2NR^3B , en la que B es un grupo protector, tal como un grupo acilo, separando el grupo protector;

20 (b) o bien, cuando Q representa un grupo nucleófilo, por ejemplo un grupo hidroxilo, cloro, bromo, yodo, aciloxi, sulfoxi, amino o amino sustituido, G representa un átomo de hidrógeno y M representa un grupo de fórmula $CH_2NR^3R^4$, eliminando una molécula de GQ a partir de una molécula de fórmula (V);

25 (B) hacer reaccionar un fosforano de fórmula (VI)



5

en la que R^6 , R^7 y R^8 son grupos alcoholo
o fenilo,
con una cetona de fórmula (VII)

10



15

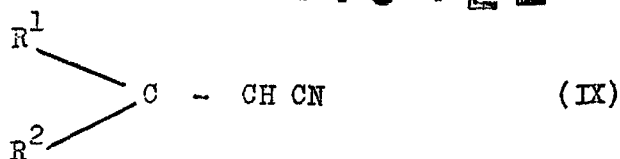
(C) o una combinación del método A (a)
(iii) con cualquier otro método.

20

En el caso en que R representa un grupo
nitrilo, y Q y G representan un enlace simple, el com-
puesto de fórmula (V) tiene la estructura (IX) (compá-
rese con el método (A) (a) (i))

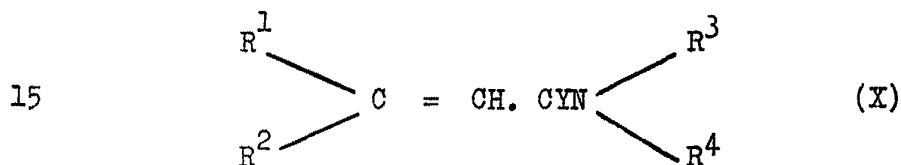
25

410122



5 La reducción de este compuesto conduce únicamente a la amina primaria de fórmula (I) en la que R^3 y R^4 representan, ambos, átomos de hidrógeno. Esta reducción se puede llevar a cabo utilizando el procedimiento descrito por Jones y Maisey en J. Med. Chem. 1971, 14, 161.

10 Cuando M representa el grupo $CYNR^3R^4$, y Q y G representan un enlace simple, el compuesto de fórmula (V) tiene la estructura



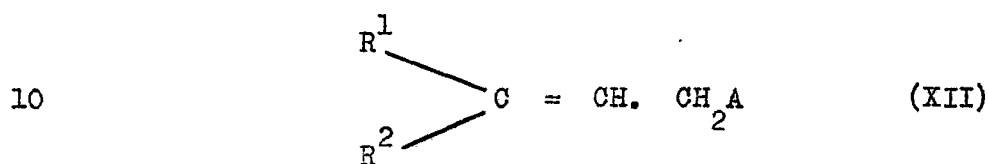
15 Cuando Y es un átomo de oxígeno, siendo entonces (X) una amida, la reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de un hidruro metálico, tal como borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio, o mediante diborano. Cuando Y es un átomo de azufre, la reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de un catalizador de níquel Raney. Las amidas se pueden preparar utilizando un procedimiento similar al utilizado en Chemical

20

25

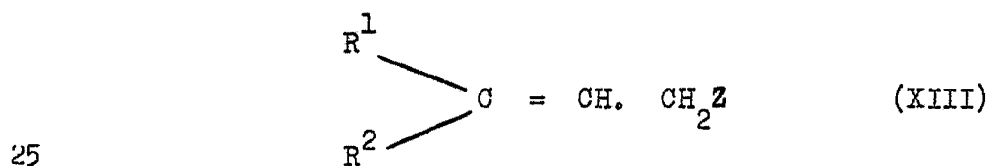
Abstracts 65, 615 g, 1966. Los compuestos de azufre correspondientes pueden prepararse haciendo reaccionar el nitrilo apropiado con sulfuro de hidrógeno en etanol a presión o haciendo reaccionar la amida correspondiente con P_2S_5 .

5 Cuando M representa el grupo CH_2A , y Q y G representan un enlace simple, el compuesto de fórmula (V) tiene la estructura (XII) (compárese método (A) (a) (i))



15 Los compuestos pueden obtenerse a partir de las aminas correspondientes utilizando cualquier método convencional apropiado conocido por los expertos en la técnica. La reducción se puede realizar utilizando, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio.

20 Cuando M representa un grupo de fórmula CH_2Z , y Q y G representan un enlace simple, el compuesto de fórmula (V) tiene la estructura (XIII) (compárese método (A) (a) (i))



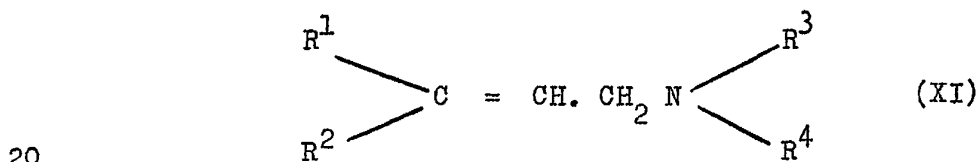
410122

21



Los compuestos en los que Z representa un átomo de bromo, se pueden preparar a partir del prop-1-eno correspondiente utilizando N-bromo-succinimida y azobisisobutironitrilo. Los compuestos en los que Z representa un grupo tosiloxi se pueden preparar a partir del alcohol correspondiente utilizando cloruro de p-toluensulfonilo. Este alcohol, que tiene la estructura $R^1R^2C = CH.CH_2OH$, se puede preparar por la reducción del éster α, β -insaturado de fórmula $R^1R^2C = CHCO_2CH_3$, el cual puede prepararse a su vez por una reacción de Wittig entre una cetona de fórmula R^1R^2CO y fosfonoacetato de dietilo.

Cuando M representa un grupo de fórmula $CH_2NR^3R^4$ en la que uno o ambos de R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno, y Q y G representan un enlace simple, el compuesto de fórmula (V) tiene la estructura (XI) (compárese método (A) (a) (iii))

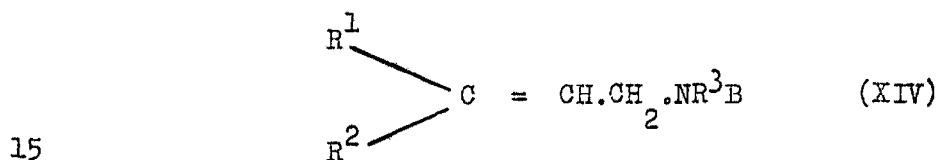


La mono- ó di-alcoholación de este compuesto, según sea apropiada, puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la monoalcoholación se puede realizar utilizando la reacción de Forster-Decker



(véase Name Index of Organic Reactions, por Gowan y Wheeler, Londres, 1960, pág. 92). La alcoholación completa se puede realizar tratando la amina con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico. Evidentemente, este método puede utilizarse únicamente para producir compuestos de fórmula (I) en los que uno o ambos de R^3 y R^4 representan grupos alcohilo.

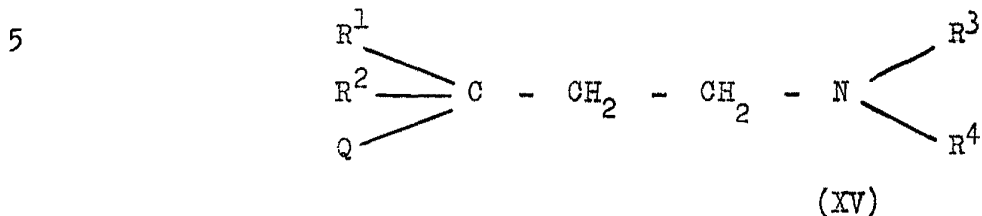
5
10 Cuando M representa un grupo de fórmula CH_2NR^3B , y Q y G representan un enlace simple, el compuesto de fórmula (V) se puede representar por la fórmula (XIV) (compárese método (A) (a) (iv))



20 Como ejemplos de grupos protectores se pueden mencionar los grupos acilo y fenilo (siendo separables los primeros por cualquier método convencional en la técnica, y siendo separables los últimos por nitrosación y tratamiento subsiguiente con hidróxido de sodio). Estos compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar fácilmente a partir de las aminas correspondientes empleando técnicas clásicas.

25 Cuando M representa un grupo de fórmula $CH_2NR^3R^4$,

Q representa un grupo nucleófilo y G representa un átomo de hidrógeno, el compuesto de fórmula (V) se puede representar por la fórmula (XV) (compárese método (A) (b))

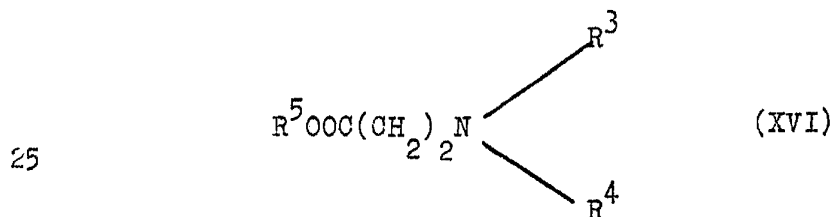


10 En el compuesto arriba indicado, se prefiere que Q sea un grupo hidroxilo, ya que los elementos del agua se pueden separar de tales compuestos simplemente por tratamiento con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico con centrado en ácido acético glacial. Así, se puede preparar el 1,1-di-(4-bifenilil)-3-dimetilamino-prop-1-eno por la

15 deshidratación del 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilamino-propan-1-ol.

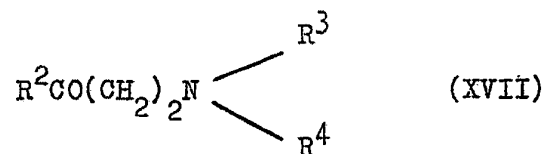
Los compuestos de fórmula (XV), en la que Q es un grupo hidroxilo, se pueden preparar por la reacción de un reactivo organometálico de fórmula R^1Z , donde R^1 es como se ha definido previamente y donde Z es, por ejemplo, un haluro de magnesio o litio, con un éster de fórmula

20 (XVI)





o una cetona de fórmula (XVII)

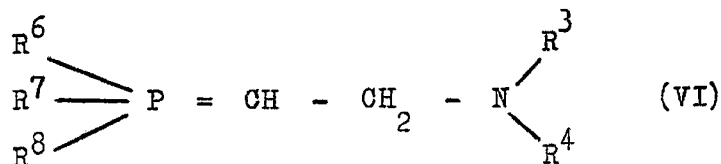


5

siendo R⁵ un grupo alcoholo, preferiblemente uno que contenga de 1 a 4 átomos de carbono.

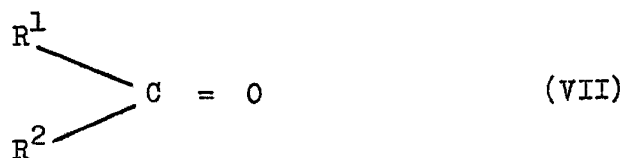
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también por una reacción de Wittig entre un fosforano de fórmula

10



15

y una cetona de fórmula



20

(compárese método (B)).

Para este procedimiento se pueden utilizar condiciones de reacción de Wittig clásicas conocidas en la técnica. El fosforano se puede generar, in situ si se desea,

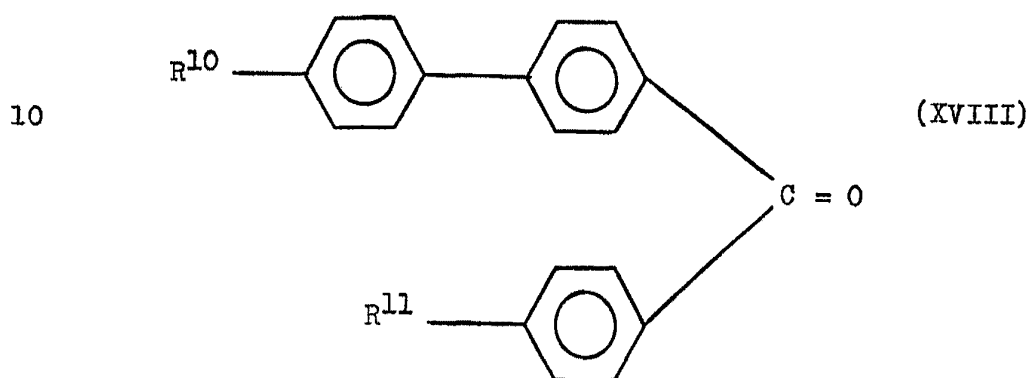
25

13.1.73



por la reacción de un haluro de fosfonio apropiado con una base fuerte, tal como un compuesto organometálico, p.ej., butil-litio.

Las cetonas de fórmula (VII), en la que R^1 y R^2 no representan ambos grupos bifenililo son compuestos nuevos. Por ejemplo, la clase de cetonas intermedias de fórmula (XVIII):



en la que R^{10} y R^{11} son como se ha definido arriba, son compuestos nuevos.

Estas nuevas cetonas se pueden preparar por cualquier método adecuado, por ejemplo por una reacción Friedel-Crafts entre un derivado de bifenilo adecuadamente sustituido y un cloruro de benzoilo, o por una reacción Friedel-Crafts entre un cloruro de ácido de fórmula (XIX)

20

25



5

y un derivado de benceno adecuadamente sustituido.

Alternativamente, se pueden preparar por halogenación, por ejemplo cloración o bromación, o nitración de la 4-bifenilil-fenil-cetona o de un derivado adecuadamente monosustituido de la misma.

10

15

20

25

410122



En el procedimiento arriba indicado, los productos en los que R^1 y R^2 son diferentes exhiben isomería geométrica. Los isómeros cis y trans se pueden separar valiéndose, por ejemplo, de la cristalización fraccionada de las bases, clorhidratos u oxalatos. Alternativamente, en algunos casos se puede utilizar una resina de cambio de base para llevar a cabo la separación deseada.

Cuando se considera la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que tanto R^3 como R^4 representan átomos de hidrógeno, los caminos preferidos de preparación son los clasificados bajo los encabezamientos (A) (a) (i), (A) (a) (ii) ó (A) (a) (iv), tal como se han definido arriba.

15

20

25

11-9-73



Los compuestos intermedios de fórmula (VI), en la que R^3 representa un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R^4 representa un átomo de hidrógeno; de fórmula (VIII) y de fórmula (V); y de fórmula (VII), donde R^1 y R^2 no representan ambos grupos bifenililo no sustituidos, son compuestos nuevos y por consiguiente se proporcionan en un aspecto adicional de la invención.

La presente invención proporciona también una formulación farmacéutica que comprende un 3-amino-prop-1-eno sustituido de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

La sal farmacéuticamente aceptable preferida es el clorhidrato.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de preparación de una formulación farmacéutica como se ha definido arriba que comprende poner en asociación el 3-amino-prop-1-eno sustituido de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Como se ha indicado arriba, los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar en una composición farmacéutica para su administración a un huésped infectado con T. cruzi. Pueden prepararse por mezcla de los componentes utilizando cualquier técnica convencional empleada para la

410122

23



fabricación de tales composiciones.

5 Un compuesto de fórmula (I) puede presentarse, por tanto, en unidades sueltas, tales como tabletas, cápsulas, sellos o ampollas, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Estas composiciones pueden incluir uno o más de los vehículos siguientes: diluyentes sólidos, materiales aromatizantes, aglutinantes, dispersantes, tensoactivos, espesantes, y de recubrimiento, así como agentes conservadores, antioxidantes
10 y bacteriostáticos.

15 Un modo preferido de presentación es una tableta que puede producirse por granulación del ingrediente activo con un diluyente y, preferiblemente, con un lubricante, y comprimiendo los gránulos para dar tabletas. Las composiciones para la administración subcutánea son también otro modo preferido de presentación, y éstas se pueden producir presentando el compuesto en forma de un polvo estéril en un recipiente herméticamente cerrado para su dilución con agua esterilizada.

20 Para su empleo en el tratamiento de las infecciones en seres humanos de T. cruzi, se estima a partir de datos obtenidos en experimentos in vivo con ratones, que las dosis que podrían administrarse diariamente son del orden de 5 mg a 500 mg/kg, preferiblemente de 25 mg a 200 mg/kg,
25 más preferiblemente de 50 mg a 100 mg/kg. Por ejemplo se

13.1.73

410122



estima que una dosis de 50 mg/kg administrada diariamente durante un mes resultará efectiva contra infecciones de T. cruzi.

5 Naturalmente, los niveles de dosificación indicados arriba podrán ser modificados a juicio del médico de acuerdo con el grado de infección y otras circunstancias concomitantes.

La invención se ilustrará ahora con referencia a los Ejemplos que siguen.

10

Ejemplo 1

A bromuro de β -dimetilaminoetiltrifenilfosfonio (45,6 g) agitado bajo nitrógeno en éter seco (200 ml), se
15 añadió, a la temperatura ambiente, una solución de butil-litio (1,42 N; 77,0 ml) en éter de petróleo (p. eb. 60-80°C). Después de agitar durante diez minutos, se añadió una suspensión de di-4-bifenilil-cetona (33,4 g) en benceno seco (400 ml), en el transcurso de diez minutos. Se llevó la
20 mezcla a ebullición, y se separó el disolvente por destilación (320 ml), mientras que se añadía simultáneamente benceno seco (200 ml). Se hirvió la mezcla a reflujo durante 5 horas, se enfrió y se descompuso por adición cuidadosa de agua (100 ml) y HCl 2N (100 ml). Después de permanecer
25 en reposo a 0°C durante la noche, se separó por filtración

13.1.73

410122

23 ENE 1973



5 el bromhidrato de 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilamino-prop-
-1-eno bruto, se lavó con benceno, éter y agua, y se convir-
tió en la base, que solidificó. Después de recristaliza-
ción en gasolina ligera (p.eb. 40-60°C) tenía un punto de
fusión de 94-95°C. El clorhidrato cristalizó a partir de
etanol en prismas incoloros, de p.f. 228°C. El clorhidrato
monohidratado cristalizó en etanol acuoso en forma de agu-
jas de p.f. indefinido.

10 El bromuro de β -dimetilaminoetiltrifenilfosfo-
nio requerido se preparó por el método descrito en la Me-
moria Descriptiva de Patente Británica Núm. 1.161.201, y
la di-4-bifenilil cetona por el método de Matveev y otros,
Chemical Abstracts, 55, 6434^b.

15

EJEMPLO 2

A partir del bromuro de β -dimetilaminoetiltri-
fenilfosfonio (preparado por el método descrito en la Me-
moria Descriptiva de Patente Británica Núm. 1.161.201) se
20 preparó, por el método del Ejemplo 1, el clorhidrato de
1,1-di(4-bifenilil)-3-dietilaminoprop-1-eno, en forma de
prismas en etanol, de p.f. 183°C.

EJEMPLO 3

25

Al reactivo de Grignard preparado a partir de

13.1.73

410122



magnesio (7,3 g) y 4-bromodifenilo (69,9 g) en éter (300 ml) se añadió, a 0°C, β -dimetilaminopropionato de etilo (14,5 g) en éter (50 ml). Después de agitar a reflujo durante 3 horas, se enfrió la mezcla y se descompuso por adición de agua (50 ml), cloruro amónico acuoso al 25% (50 ml) y ácido acético glacial (42 ml).

Después de permanecer en reposo durante una noche a 0°C, se separó por filtración el bromhidrato de 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilamino-propan-1-ol bruto y se lavó con éter y agua. La base, recristalizada en etanol, tenía un p.f. de 160°C.

La base de carbinol (15 g) se hirvió a reflujo durante media hora con ácido acético glacial (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (30 ml). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se alcalinizó para dar 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilaminoprop-1-eno, de p.f. 94-95°C, después de recristalización en gasolina ligera (p.eb. 40-60°C). El clorhidrato (prismas incoloros en etano, p.f. 228°C) era idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

A partir de β -metilaminopropionato de etilo, por el método del Ejemplo 3, se preparó 1,1-di(4-bifenilil)-3-metilaminopropan-1-ol, en forma de agujas en benceno, de

410122

23



p.f. 154-156°C. Por deshidratación, este compuesto dió 1,1-di(4-bifenilil)-3-metilaminoprop-1-eno, de p.f. 94°C. Su clorhidrato monohidratado, en forma de agujas en etanol, tenía un p.f. de 160°C.

5

EJEMPLO 5

Se hizo reaccionar bromuro de β -metilaminoetil trifenilfosfonio con di-4-bifenilil cetona por el método del Ejemplo 1 para dar 1,1-di(4-bifenilil)-3-metilaminoprop-1-eno, idéntico al descrito en el Ejemplo 4.

El bromuro de β -metilaminoetiltrifenilfosfonio requerido se preparó por calentamiento de una mezcla de bromuro de β -fenoxietiltrifenilfosfonio (46,2 g) disuelto en etanol (80 ml) y metilamina etanólica al 33% (130 ml) en un autoclave a 100°C por espacio de tres horas. Después de enfriar, se precipitó el producto por adición de éter seco (2 l.), se filtró, se lavó con éter y se secó, y tenía un punto de fusión de 226°C.

20

EJEMPLO 6

Se añadió cloruro de p-clorobenzoílo (43,8 g), gota a gota, a una mezcla agitada de fluoreno (41,5 g), cloruro de aluminio (33,4 g) y disulfuro de carbono (100 ml).

13.1.73

- 23 -



Después de haberse atenuado la reacción enérgica, se agitó la mezcla y se hirvió a reflujo durante 6 horas. Se enfrió, se vertió sobre hielo, se separó por destilación el disulfuro de carbono en un baño de vapor de agua, y el producto sólido se separó por filtración, se lavó, se secó y se recristalizó en benceno para dar 2-p-clorobenzoilfluoreno, p.f. 183°C. Este se hizo reaccionar por el método del Ejemplo 1 para dar el clorhidrato de trans-1-(2-fluorenil)-1-p-clorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno en etanol, p.f. 236-237°C. La homogeneidad isomérica se confirmó por espectroscopía r.m.n.

EJEMPLO 7

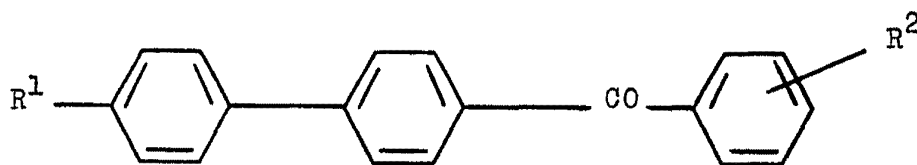
Se hizo reaccionar cloruro de p-yodobenzoilo con 4-clorobifenilo por el método del Ejemplo 6 para dar 4'-cloro-4-bifenilil-p-yodofenil-cetona, p.f. 218°C después de recristalización en benceno.

EJEMPLOS 8 a 18

Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 se prepararon las cetonas siguientes, todas y cada una de las cuales tenían la fórmula

410122

23



5

en la que R^1 y R^2 son como se identifica en la Tabla siguiente:

10

	<u>Ejemplo Núm.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Punto de fusión de la cetona, °C</u>
	8	Cl	p-Cl	187
	9	Cl	p-Br	197
15	10	Br	p-Cl	194
	11	Br	p-Br	212
	12	Cl	p-F	166
	13	Cl	p-NO ₂	128
	14	I	p-Cl	213
20	15	I	p-I	265
	16	Cl	o-Br	145
	17	Br	o-Cl	158
	18	Cl	m-Br	144

25

13.1.73

EJEMPLO 19

5 4'-Cloro-4-bifenilil-p-clorofenil-cetona, prepara-
rada en el procedimiento del Ejemplo 8 (19,6 g), se trató
con el fosforano derivado del bromuro de β -dimetilamino
etiltrifenilfosfonio (27,3 g) por el método descrito en el
Ejemplo 1. Después de descomposición y de permanecer en re-
10 poso durante una noche a 0°C, la masa de agujas incoloras
de los bromhidratos mixtos de los dos isómeros geométricos
de 1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilamino
prop-1-eno se separó por filtración, se lavó con benceno,
agua y éter, y se convirtió en bases isómeras mixtas. Es-
15 ta masa solidificó parcialmente y, después de varias recris-
talizaciones (etanol) dió trans-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-
-p-clorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno (el grupo dimetilami-
no es trans con respecto al grupo bifenililo) en forma de
prismas incoloros, de p.f. 139°C, cuyo clorhidrato en eta-
20 ~~na~~ tenía un p.f. de 245°C. El filtrado etanólico de la
primera recristalización se llevó a sequedad, y la mezcla
de cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilami-
nprop-1-eno y óxido de trifenilfosfina se convirtió en
clorhidrato en éter. La recristalización en etanol dió un
25 complejo de clorhidrato de cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-
-p-clorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno y óxido de trifeni-
l fosfina, que cristalizó en primas, de p.f. 191°C. Se recon

410 122



virtió de nuevo en base y a partir de ésta en el oxalato ácido, de p.f. 215-216°C, el cual se separó en etanol, quedando exento de óxido de trifenilfosfina. La manipulación adecuada dió el clorhidrato de cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-
5 -1-p-clorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno, en forma de agujas enmarañadas en etanol/éter, p.f. 205°C. La espectroscopía r.m.n. demostró que ambos isómeros trans y cis eran isoméricamente homogéneos.

10

EJEMPLO 20

La cetona preparada en el Ejemplo 7 se hizo reaccionar con el fosforano del Ejemplo 19 utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, con ligeras modificaciones para tener en cuenta las solubilidades relativas de las bases, clorhidratos, complejos de clorhidrato-óxido de trifenilfosfina y oxalatos ácidos de los isómeros del producto final.
15

Se obtuvieron así el clorhidrato de trans-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-yodofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno (p.f. 235°C) y el oxalato de cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-yodofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno (p.f. 188°C). El clorhidrato, cristalizado en etanol/éter, tenía un p.f. de 225°C, y la espectroscopía r.m.n. demostró que tenía una pureza isomérica superior al 96%.
20
25

13.1.73



Ejem plo Núm.	R ¹	R ²	trans			cis			
			base/ sal	p.f. °C	pureza del isó mero % *	base/ sal	p.f. °C	pureza del isó mero % *	
5	24	H	H	HCl	225	> 98	HCl	170	88
	25	H	p-Cl	HCl	241	> 98	oxala to HCl	187	78
	26	H	p-Br	HCl	235	> 98	HCl	200	86
	27	H	p-I	HCl	232	> 98	base HCl	114 224	> 98
	28	H	o-Br	oxala to	145	78	oxala to	183	> 98
10	29	H	o-Ph	oxalato (isómeros mezclados p.f.158-170°C)			63:37),		
* Por espectroscopía r.m.n.									

Las cetonas utilizadas en los Ejemplos 24-29 se prepararon como sigue: la fenil-4-bifenilil-cetona por el método de Montagne, Rec. Trav. Chim., 27, 357; la p-cloro fenil-4-bifenilil-cetona, según Schoepfle y Trapp, J.A.C.S., 54, 4064; la o-bromofenil-4-bifenilil-cetona y la p-bromo fenil-4-bifenilil-cetona, según Gomberg y Bailar, J.A.C.S., 51, 2233; la p-yodofenil-4-bifenilil-cetona, de p.f. 211°C, se preparó por el método del Ejemplo 7. La 4-bifenilil-2-bifenililcetona, de p.f. 110°C, que cristalizaba en prismas amarillos en etanol, se preparó por reacción de Grignard entre el bromuro de 4-bifenilil-magnesio y el 2-cianobifenilo, siguiendo el método de Tchitchibabin y Koragin, Chem.

410122



Zent., 1914, 1658.

EJEMPLO 30

5 Se hizo reaccionar el cloruro del ácido 4'-cloro
bifenil-4-carboxílico (Musante y Parrini, Gazz, Chim. ital.,
1949, 49, 453) con clorobenceno por el método del Ejemplo
7, para dar 4-clorofenil-4'-cloro-4-bifenilil-cetona, idéntica
a la descrita en el Ejemplo 8.

10

EJEMPLO 31

 Se añadió di-4-bifenilil-cetona (6,68 g) a una
mezcla de éster dietílico del ácido N,N-di-metilcarbamoilme
15 til-fosfónico (C.A. 65, 615 g 1966) (4,46 g), hidruro de
sodio (60%) (0,8 g) y benceno (400 ml). Se hirvió a refluo
jo la mezcla durante sesenta horas. La capa de benceno, de
cantada y evaporada, dió un aceite, del cual, por cromato
20 grafía en columna sobre gel de sílice MFC en benceno y elu
ción por acetato de etilo, se aisló N,N-dimetil-3,3-di(4-bi
fenilil)acrilamida, de p.f. 121°C después de recristaliza
ción en gasolina ligera (p.eb. 80-100°C). Este compuesto,
reducido con hidruro de aluminio y litio en éter/tetrahidro
25 furano a -30°C, dió 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilaminoprop
-1-eno, idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

13.1.73

EJEMPLO 32

Se hizo reaccionar di-4-bifenilil-cetona con acetoni-
nitrilo en benceno en presencia de sodamida por el mé-
todo de Lettre y Wick (Annalen, 1957, 603, 194) para dar
5 3-hidroxi-3,3-di(4-bifenilil)propionitrilo, de p.f. 168-
170°C, después de recristalización en benceno. El nitrilo
(8,0 g), disuelto en una mezcla de tetrahidrofurano (80 ml)
y éter (80 ml) se añadió en el transcurso de 30 minutos
10 a la temperatura ambiente bajo nitrógeno a una suspensión
agitada de hidruro de aluminio y litio (2,88 g) en éter
(75 ml). Después de agitar durante una hora más, se des-
compuso la mezcla por adición de agua (2,8 ml) e hidróxi-
do sódico N acuoso (12 ml). Después de filtrar, la capa
15 orgánica se separó y evaporó para dar un sólido que re-
cristalizó en benceno/gasolina ligera (p.eb.80-100°C),
dando prismas de 1,1-di(4-bifenilil)-3-aminopropan-1-ol,
de p.f. 176-8°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) = 260 nm. El carbinol
(6,5 g), hervido a reflujo durante una hora con ácido acé-
20 tico glacial (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10
ml) dió agujas de clorhidrato de 1,1-di-(4-bifenilil)-3-
-aminoprop-1-eno en n-propanol, de p.f. 231-232°C. La ba-
se, en etanol, tenía un p.f. de 127-8°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) =
274 nm.

25

13.1.73

410122



EJEMPLO 33

1,1-Di(4-bifenilil)-3-aminoprop-1-eno base
(Ejemplo 32) (3,61 g) y formaldehido acuoso al 35% (1,9 g)
5 se añadieron a ácido fórmico (2,6 g). La mezcla se hirvió
a reflujo durante 12 horas. Se añadió ácido clorhídrico
concentrado (1 ml), se evaporó la mezcla a sequedad y se
recristalizó el residuo sólido en etanol para dar el clor-
hidrato de 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilaminoprop-1-eno,
10 idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 34

1,1-Di(4-bifenilil)-3-aminoprop-1-eno base (Ejem-
15 plo 32) (3,61 g) y benzaldehido (1,06 g) se disolvieron en
etanol (25 ml) y se hirvieron a reflujo durante una hora.
Después de eliminar el disolvente, se añadió yoduro de me-
tilo (1,5 g) y se calentó la mezcla en un matraz tapado du-
rante 5 horas a 100°C. El producto viscoso se hirvió a re-
20 flujo con etanol acuoso al 90% (25 ml) durante una hora,
se expulsaron el etanol y el benzaldehido por destilación
con vapor de agua, se alcalinizó el residuo con amoníaco,
y la base liberada se aisló con éter. Convertida en clorhi-
drato y recristalizada en etanol, dió el clorhidrato de
25 1,1-di(4-bifenilil)-3-metilaminoprop-1-eno, idéntico al



descrito en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 35

5 A 1,1-di(4-bifenilil)prop-1-eno (Pfeiffer y
Schneider, J. prakt. chem., 1931, 129, 129) (0,85 g) en
tetracloruro de carbono (25 ml), calentado bajo nitrógeno
a 50°C, se añadieron N-bromosuccinimida finamente molida
10 (0,45 g) y azobisisobutironitrilo (50 mg), y la mezcla se
agitó a 50°C durante 24 horas. La succinimida formada se
separó por filtración, y se evaporó el filtrado para dar
1,1-di(4-bifenilil)-3-bromoprop-1-eno en forma de un sólido
cremoso. Se disolvió en acetona (10 ml) y dimetilami
na acuosa al 25% (1 ml). La mezcla se calentó en el baño
15 de vapor de agua durante 10 minutos, y se evaporó el di-
solvente. El residuo se disolvió en éter, la solución eté
rea se lavó dos veces con agua, se secó y se acidificó con
HCl etéreo. El clorhidrato precipitado se separó por fil-
tración y se recrystalizó en etanol para dar el clorhidra-
20 to de 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilaminoprop-1-eno, idénti
co al descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLOS 36-39

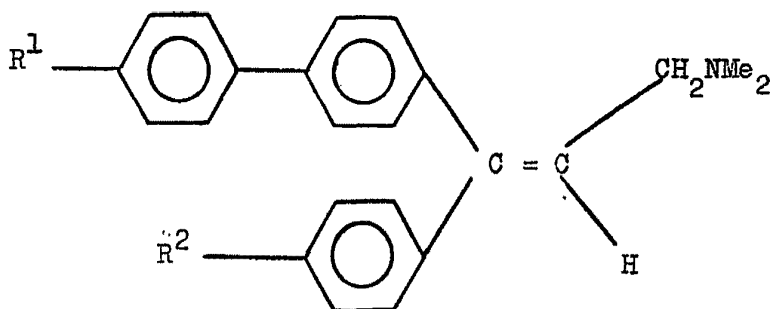
25 Se empleó el procedimiento del Ejemplo 19, con

410122

23 FEB 1973

ligeras modificaciones como se ha indicado en el Ejemplo 20, para preparar, entre otros, los isómeros cis de fórmula

5



10

que tenían las estructuras y propiedades físicas indicadas en la Tabla siguiente:

15

Ejemplo Núm.	R ¹	R ²	base/sal	p.f. °C	pureza del isómero % *
36	Br	Cl	oxalato	214	> 98
37	Cl	F	oxalato	213	> 98
38	Cl	NO ₂	base	110	73
39	I	Cl	oxalato	177	82

* Por espectroscopía r.m.n.

20

Las cetonas empleadas en los Ejemplos 36 a 39 fueron las de los Ejemplos 10, 12, 13 y 14, respectivamente.

25

13.1.73




EJEMPLOS 40 y 41

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19, con ligeras modificaciones como se ha indicado en el Ejemplo 20, utilizando cada una de las cetonas de los Ejemplos 16 y 18. Las estructuras y los puntos de fusión de los prop-
-l-enos obtenidos fueron:

<u>Ejemplo Núm.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	
5 10	40	Cl	<p style="margin-left: 20px;"><u>o</u>-Br Oxalato del isómero <u>trans</u>, p.f. 150°C, 91% de pureza.</p> <p style="margin-left: 20px;">Oxalato del isómero <u>cis</u>, p.f. 214°C, 98% de pureza.</p>
15	41	Cl	<p style="margin-left: 20px;"><u>m</u>-Br Oxalatos de los isómeros mezcla dos (50:50), p.f. 163-186°C</p>

EJEMPLO 42

A hidruro de sodio (60%) (3,75 g), suspendido en dimetoxietano seco (75 ml) y agitado bajo N₂, se añadió go
ta a gota a 0°C dietoxifosfono-acetonitrilo (15,9 g) segui
do por una suspensión de dibifenilil-cetona (25 g) en dime
toxietano (200 ml) en el transcurso de una hora. Se conti
nuó la agitación durante una hora a la temperatura ambien
te y una hora más a 50-60°C. Se enfrió la mezcla, se des
compuso por adición de agua, se extrajo con éter, se eli

410122 2 

minó el disolvente, y el sólido residual se recrystalizó en n-propanol/benceno para dar 3,3-di(4-bifenilil)acrilonitrilo, de p.f. 154°C. Este se redujo con hidruro de aluminio y litio a -20°C por el método de Jones, Maisey y otros, (J. Med. Chem., 1971, 14, 161) para dar un material a partir del cual se pudo aislar 1,1-di(4-bifenilil)-3-aminoprop-1-eno idéntico al descrito en el Ejemplo 32, por cromatografía de capa preparativa.

10

EJEMPLO 43

Se añadió anhídrido acético (1 ml) a una solución de 1,1-di(4-bifenilil)-3-amino-prop-1-eno (1 g) en ácido fórmico al 99% (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora, vertiéndose luego sobre hielo. Se recogió el sólido, se lavó con agua, se secó y se recrystalizó después en benceno/n-propanol para proporcionar 1,1-di(4-bifenilil)-3-formamido-prop-1-eno (p.f. 171-173°C). Este compuesto, reducido con hidruro de aluminio y litio en éter/tetrahidrofurano a -30°C, proporcionó 1,1-di(4-bifenilil)-3-metilamino-prop-1-eno idéntico al descrito en el Ejemplo 4.

15

20

EJEMPLO 44

25

Se añadió 1,1-di(4-bifenilil)-3-amino-prop-1-eno

13.1.73



(1 g) a una mezcla de acetato sódico anhidro (1 g), ácido acético (10 ml) y anhídrido acético (1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora, evaporándose después a vacío. El residuo se lavó con agua y se secó y recristalizó en n-propanol para dar 1,1-di(4-bifenilil)-3-acetamido-prop-1-eno (p.f. 246-249°C). Este compuesto se redujo de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 43 para producir 1,1-di(4-bifenilil)-3-etilamino-prop-1-eno.

10

EJEMPLO 45

Se preparó una tableta que contenía 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilamino-prop-1-eno, a partir de los siguientes componentes:

15	(I) 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilamino-prop-1-eno	250 mg
	(II) Lactosa B.P.	125 mg
	(III) Almidón B.P.	40 mg
	(IV) Metilhidroxietilcelulosa	6 mg
20	(V) Estearato de magnesio B.P.	2 mg

Los componentes (I) y (II) se granularon y mezclaron juntos con una solución al 5% del componente (IV) en alcohol acuoso al 50%. Los gránulos se secaron a 50°C, y se añadieron los componentes (III) y (V). Se llevó a cabo entonces el mezclado, seguido por compresión en table-

410122



tas.

EJEMPLO 46

5 Se formó una cápsula dura que contenía 1,1-di(4-
-bifenilil)-3-dimetilamino-prop-1-eno, a partir de los si-
guientes componentes:

- (I) 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilami
no-prop-1-eno 100 mg
- (II) Talco B.P. 10 mg
- 10 (III) Almidón B.P. 40 mg

El componente (I) se molió y se mezcló luego con los componentes (II) y (III). El polvo mezclado se utilizó para llenar cápsulas de gelatina dura.

15

EJEMPLO 47

Se preparó una tableta que contenía clorhidrato de cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilami
no-prop-1-eno como ingrediente activo, a partir de los si-
20 guientes ingredientes:

- (I) Clorhidrato de cis-1-(4'-cloro-4-bifeni
lil)-1-p-clorofenil-3-dimetilamino-prop-
-1-eno 500 mg
- (II) Celulosa microcristalina 150 mg
- 25 (III) Almidón B.P. 50 mg

13.1.73



(IV) Gelatina B.P. 10 mg

(V) Estearato de magnesio B.P. 2 mg

5 El componente (I) se granuló con la mitad de los componentes (II) y (III) con una solución al 10% del componente (IV) en alcohol acuoso al 50%. La mezcla se secó a 50°C. El resto de los componentes (II) y (III), así como el componente (V), se añadieron después a los gránulos secados y se llevó a cabo el mezclado. La mezcla se comprimió luego para formar tabletas.

10

EJEMPLO 48

Se preparó un jarabe a partir de los siguientes ingredientes.

15 (I) Clorhidrato de cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilamino-prop-1-eno 500 mg

(II) Sacarosa B.P. 30 g

(III) Glicerina B.P. 15 g

(IV) Hidroxibenzoato de metilo B.P. 0,1 g

20 (V) Sacarina sódica B.P. 0,1 g

(VI) Amaranto B.P.C. 1954 1,0 mg

(VII) Agua purificada B.P. para 100 ml

25 Se disolvieron los componentes (II), (IV) y (V) en agua purificada, y se añadieron luego los componentes (III) y (VI). Se añadió a esta mezcla acuosa el componen-

410122

23

ENE



te (I), el cual se disolvió en ella. Se agregó después cantidad suficiente de agua purificada para ajustar el volumen a 100 ml. Después de filtrar, el jarabe estaba dispuesto para ser utilizado.

5

EJEMPLO 49

A 1,1-(4,4'-dibifenilil)prop-1-en-3-ol (1,8 g) en piridina seca (10 ml) a una temperatura comprendida entre -5°C y 0°C se añadió, con agitación, cloruro de 4-toluensulfonilo (1 g) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos hasta que solidificó, y se dejó luego a la misma temperatura durante la noche. Se vertió después sobre HCl 2N (50 ml), se filtró y se lavó con agua. Se secó el sólido y se extrajo con acetato de etilo hirviendo; se filtró y se lavó con acetato de etilo hirviendo. El rendimiento de producto seco fué 1,2 g, p.f. 170-172°C.

15

EJEMPLO 50

20

Se hizo reaccionar 4'-cloro-4-bifenilil-4-clorofenil-cetona (16,4 g) y acetonitrilo (2,25 g) en benceno en presencia de sodamida (2,5 g) por el método del Ejemplo 32 dando 3-hidroxi-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-p-clorofenilpropionitrilo, p. de f. 123°C después de recristalización

25

13.1.73



en benceno; $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) = 260 nm.

El nitrilo se redujo con hidruro de litio y aluminio por el método del Ejemplo 32 dando 1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-(4-clorofenil)-3-aminopropan-1-ol, p. de f.

5 131-132°C después de recristalización en etanol; $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) = 261 nm.

El aminopropanol deshidratado por el método del Ejemplo 32, dió una mezcla de cis- y trans-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-aminoprop-1-enos. La mezcla
10 fué convertida en los clorhidratos que fueron separados mediante cristalización fraccionada en etanol dando el clorhidrato del isómero trans escasamente soluble, p.de f. 224-226°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) = 284 nm., pureza del isómero por RMN mayor del 98%, y el clorhidrato del isómero cis
15 más soluble, p. de f. 204-206°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) = 260 nm., pureza del isómero por RMN, 85%.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, el día 29 de Diciembre de 1.971, con el Nº 60315/71 y 23 de Octubre de 1.972, con el nº 48748/72,
20 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

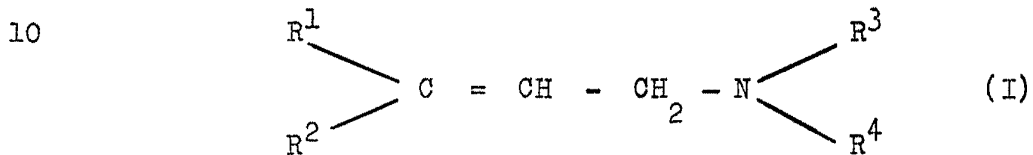
25



Reivindicaciones

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:

1ª.- Un método de preparar un 3-amino-prop-1-eno sustituido de fórmula (I)

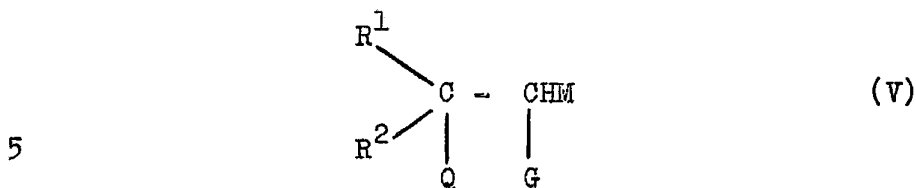


en la cual R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos puede representar un grupo bifenililo o fluorenilo sustituido o no sustituido, o bien solamente uno de R^1 y R^2 puede representar un grupo fenilo sustituido o no sustituido, con la condición de que ambos R^1 y R^2 no pueden representar un grupo bifenililo sustituido y que cuando uno de entre R^1 y R^2 representa un grupo bifenililo sustituido, el otro representa un grupo fenilo sustituido o no sustituido; y en la cual R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo; método que comprende: (A) hacer reaccio-

Re



nar un compuesto de fórmula (V)



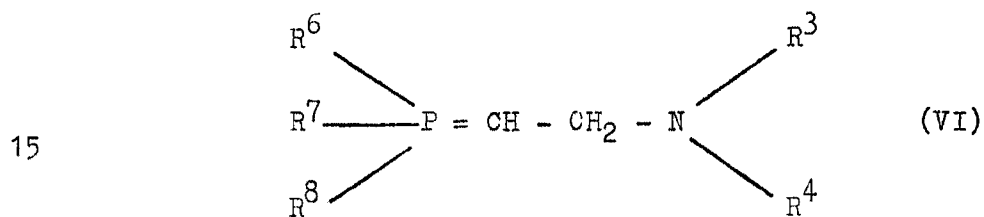
en la que R^1 y R^2 son como se ha definido arriba, como se
 especifica a continuación: (a) cuando Q y G, considerados
 10 juntos, representan un enlace simple, (i) cuando M repre-
 senta un grupo nitrilo; un grupo de fórmula $CYNR^3R^4$ en la
 que Y es un átomo de oxígeno o de azufre; un grupo de fór-
 mula CH_2A en la que A representa el grupo $-NC$, $-NR^3COR^9$ ó
 $-NR^3COOR$, donde R representa un grupo alcoholo que tiene
 15 de 1 a 4 átomos de carbono y donde R^9 representa un áto-
 mo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 áto-
 mos de carbono; reduciendo selectivamente el compuesto de
 tal modo que el enlace doble en el resto $R^1R^2C = C$ perman-
 ezca sin reducir; (ii) cuando M representa un grupo de
 20 fórmula CH_2Z , en la que Z representa un grupo fácilmente
 desplazable tal como un grupo bromo o tosiloxi, haciendo
 reaccionar el compuesto de fórmula (V) con una amina de
 fórmula HNR^3R^4 ; (iii) cuando M representa un grupo de fór-
 mula $CH_2NR^3R^4$, en la que uno o ambos de R^3 y R^4 represen-
 25 tan átomos de hidrógeno, sometiendo a mono- ó dialcohila-

Rg

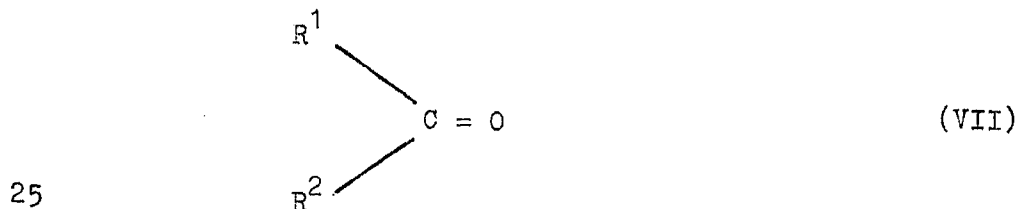
410122



5 ción el grupo NR^3R^4 ; ó (iv) cuando M representa un grupo de fórmula $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{B}$, en la que B es un grupo protector, tal como un grupo acilo, separando el grupo protector; (b) o bien, cuando Q representa un grupo nucleó-
 10 filo, por ejemplo un grupo hidroxilo, cloro, bromo, yodo, aciloxi, sulfoniloxi, amino o amino sustituido, G representa un átomo de hidrógeno y E representa un grupo de fórmula $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, eliminando una molécula de GQ a partir de una molécula de fórmula (V); (B) hacer reaccionar un fosforano de fórmula (VI)



20 en la que R^6 , R^7 y R^8 son grupos alcoholilo o fenilo, con una cetona de fórmula (VII)



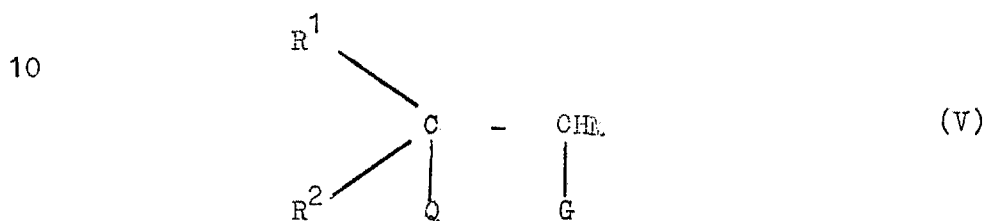
11-9-73

Re



(C) o una combinación del método A (a) (iii) con cualquier otro método.

2^a.- Un método de preparación de un 3-amino-prop-1-eno sustituido de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1^a, método que comprende: (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



15

en la que R^1 y R^2 son como se ha definido arriba, como se especifica a continuación: (a) cuando Q y G, considerados juntos, representan un enlace simple,

(i) cuando M representa un grupo de fórmula $CYNR^3R^4$ en la que Y es un átomo de oxígeno o de azufre; un grupo de fórmula CH_2A en la que A representa el grupo $-NC$, $-NR^3COR^9$ ó $-NR^3COOR$, donde R representa un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; redu-

20

25

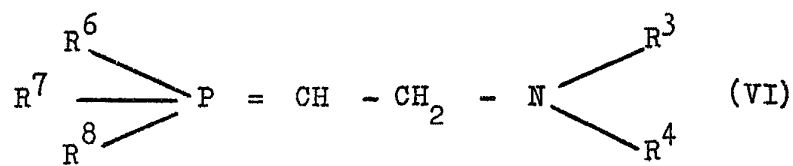
Rg

1



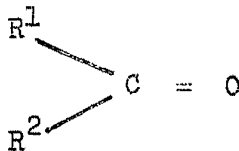
ciendo selectivamente el compuesto de tal modo que el enlace doble en el resto $R^1R^2C = C$ permanezca sin reducir; (ii) cuando M representa un grupo de fórmula CH_2Z , en la que Z representa un grupo fácilmente desplazable tal como un grupo bromo o tosiloxi, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con una amina de fórmula HNR^3R^4 ; (iii) cuando M representa un grupo de fórmula $CH_2NR^3R^4$, en la que uno o ambos de R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno, sometiendo a mono- ó dialcoholación el grupo NR^3R^4 ; ó (iv) cuando M representa un grupo de fórmula CH_2NR^3B , en la que B es un grupo protector, tal como un grupo acilo, separando el grupo protector, (b) o bien, cuando Q representa un grupo nucleófilo, por ejemplo un grupo hidroxilo, cloro, bromo, yodo, aciloxi, sulfoniloxi, amino o amino sustituido, G representa un átomo de hidrógeno y M representa un grupo de fórmula $CH_2NR^3R^4$, eliminando una molécula de GQ a partir de una molécula de fórmula (V); o (B) hacer reaccionar un fosforano de fórmula (VI)

20



25

en la que R^6 , R^7 y R^8 son grupos alcohilo o fenilo, con una cetona de fórmula (VII)



(VII)

5 3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª ó 2ª, en el que R¹ representa un grupo bifenililo sustituido o insustituido y R² representa un grupo fenilo sustituido o insustituido.

10 4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que el grupo bifenililo es un grupo 4-bifenililo.

5ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el que uno o ambos de los grupos fenilo y bifenililo están sustituidos en la posición para.

15 6ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 5ª, en el que el sustituyente para es un átomo de halógeno o un grupo nitro.

20 7ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que R¹ representa un grupo bifenililo o fluorenilo sustituido o no sustituido, R² representa un grupo fenilo sustituido o no sustituido, y en el que R³ y R⁴ pueden representar, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4, con la condición de que ambos de R³ y R⁴ no pueden representar átomos de hidrógeno.
25 no.

Re

410122

23 MAR 1973



8ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 7ª, en el que el grupo bifenililo es un grupo 4-bifenililo.

5 9ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 7ª u 8ª, en el que los grupos fenilo y bifenililo sustituidos están sustituidos en la posición para.

10ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 9ª, en el que el sustituyente para es un átomo de halógeno o un grupo nitro.

10 11ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1ª a 10ª, en el que R^1 y R^2 son diferentes, que incluye la etapa adicional de separar el isómero cis del isómero trans.

15 12ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 11ª, en el que la separación se lleva a cabo por cristalización fraccionada o mediante el empleo de una resina de cambio de base.

20 13ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7ª a 10ª, en el que tanto R^3 como R^4 representan grupos metilo.

14ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, ó 11ª ó 12ª, en el que tanto R^3 como R^4 representan átomos de hidrógeno.

25 15ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11ª a 13ª, en el que el isómero cis que

13.1.73

Re

se obtiene es cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-yodofenil-
 -3-dimetilaminoprop-1-eno; cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-
 -p-bromofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno; cis-1-(4'-bromo-4-
 -bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno; cis-
 5 -1-(4'-bromo-4-bifenilil)-1-p-bromofenil-3-dimetilamino
 prop-1-eno; cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-
 -3-dimetilaminoprop-1-eno; cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-
 -1-p-fluorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno; cis-1-(4'-clo
 ro-4-bifenilil)-p-nitrofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno; o
 10 cis-1-(4'-yodo-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilami
 noprop-1-eno.

16ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de
 las reivindicaciones 11ª a 13ª, en el que el isómero cis
 que se obtiene es cis-1-(4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-
 15 -dimetilaminoprop-1-eno; cis-1-(4-bifenilil)-1-p-yodofe
 nil-3-dimetilamino-prop-1-eno; ó cis-1-(4-bifenilil)-1-
 -p-bromofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno.

17ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de
 las reivindicaciones 11ª a 13ª, en el que el isómero
 20 trans que se obtiene es trans-1-p-yodofenil-1-(4'-cloro-
 -4-bifenilil)-3-dimetilaminoprop-1-eno; ó trans-1-(4'-
 -cloro-4-bifenilil)-1-p-bromofenil-3-dimetilamino-prop-
 -1-eno.

18ª.- Un método de acuerdo con la reivindica-
 25 ción 1ª ó 2ª, en el que R¹ y R² representan, ambos, gru-





pos bifenililo no sustituidos.

19^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 18^a, en el que R¹ y R² representan, ambos, grupos 4-bifenililo no sustituidos.

5 20^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 18^a ó 19^a, en el que R³ y R⁴ pueden representar, cada uno de ellos, un grupo metilo o un átomo de hidrógeno.

10 21^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 20^a, en el que tanto R³ como R⁴ representan átomos de hidrógeno.

22^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 20^a, en el que R³ y R⁴ representan, ambos, grupos metilo.

15 23^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2^a, en el que R¹ y R² representan, ambos, grupos bifenililo no sustituidos, y en el que R³ y R⁴ pueden representar, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que R³ y R⁴ no pueden representar, ambos, átomos de hidrógeno.

20 24^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 23^a, en el que los grupos bifenililo no sustituidos son grupos 4-bifenililo.

25 25^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 23^a ó 24^a, en el que R³ y R⁴ representan, ambos, grupos metilo.

Bz

410122



26^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 24^a, en el que R³ representa un átomo de hidrógeno y R⁴ representa un grupo metilo,

5 27^a.- Un método de preparar un 3-amino-prop-
-1-eno sustituido.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara,

10

Madrid,

P.A.

16.4.73
MCM

- 52 -