

411340

23



P.- 53.135

Case 5/526 + 5/543

Rehecha I

F. E. 13-3-75

Int. Cl.: C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-
VADOS DE ACIDOS 3-BUTENOICOS Y 2-BUTENOICOS"
(Clase Internacional C07c)

15-11-74

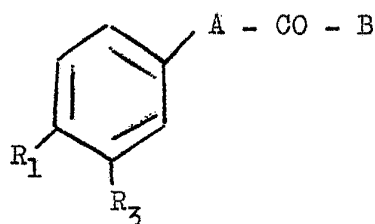
411340

23 NOV 1972



El invento concierne a nuevos derivados de ácido 3-butenico y de ácido 2-butenico de la fórmula general I

5



(I)

10

en la que

15

R₁ significa un radical alcoholo ramificado o no ramificado con 1 a 7 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo o cicloalqueno de 5, 6 ó 7 miembros, el radical piperidino o un radical fenilo, que eventualmente puede estar sustituido por uno o dos átomos de halógeno, un grupo nitro o ciano, o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono;

20

R₃ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o, caso de que R₁ posea los significados arriba indicados con excepción del de un radical fenilo eventualmente sustituido, un grupo nitro, amino o ciano, con la condición de que R₃ no significa ningún átomo de hidrógeno cuando R₁ representa un radical fenilo no sustituido;

25

B significa el grupo hidroxilo, un radical alcoxi con 1 a

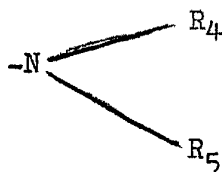
411340

23



4 átomos de carbono o un radical de la fórmula general
II:

5



(II)

10

en la que R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes, y
representan átomos de hidrógeno, o

si R_1 significa un radical fenilo eventualmente susti-
tuído tal como arriba se ha definido, representan tam-
bién radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono,

15

cuando R_5 significa un átomo de hidrógeno,
y A significa los radicales bivalentes $-\overset{\text{R}_2}{\text{C}} = \text{CH}-\text{CH}_2-$ o

$-\overset{\text{R}_2}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-$, en los cuales R_2 representa un átomo de
hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 2 átomos de
carbono,

20

y sus sales fisiológicamente compatibles con bases or-
gánicas o inorgánicas, caso de que B represente el gru-
po hidroxil, o con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso
de que R_1 contenga un radical básico o R_3 represente un
grupo básico,

25

411340



así como procedimientos para su preparación.

Los compuestos de la fórmula general I anterior y sus sales poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico muy bueno.

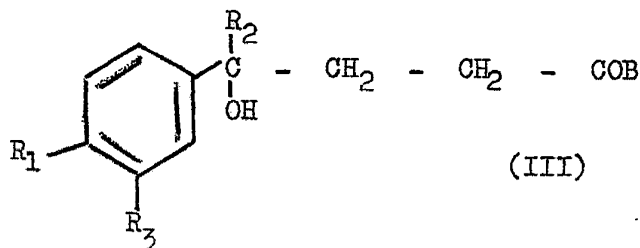
5

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Preparación de los ácidos libres de la fórmula general I: Calentamiento de ácidos 4-hidroxi-butíricos, sus sales, ésteres o amidas de la fórmula general III

10

15



20

en la cual R_1 hasta R_3 y B son como se han definido arriba, en presencia de sales de ácidos halohídricos de bases orgánicas terciarias.

25

La separación de agua se efectúa a temperaturas entre 140 y 200°C. En algunos casos es ventajoso que se trabaje en presencia de un disolvente inerte de alto punto de ebullición, tal como por ejemplo tetra

411340

23

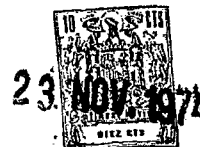


5 lina. En calidad de bases orgánicas terciarias sirven por ejemplo piridina, alcoholpiridinas, N,N-dialcoholilinas, N-alcoholpiperidinas. Se ha acreditado especialmente el clorhidrato de piridina. Como ácidos halohídricos se pueden citar por ejemplo ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

10 La reacción de compuestos de la fórmula general III para formar los ácidos 3-butenoicos o 2-butenoicos de la fórmula general I no podía ser previsible, dado que normalmente en condiciones similares, a partir de compuestos de la fórmula general III sólo se forman sus lactonas.

15 De acuerdo con el procedimiento precedentemente descrito resultan en general como productos principales ácidos trans-3-butenoicos junto con menores cantidades de ácidos cis-3-butenoicos y ácidos trans-2-butenoicos. Las mezclas así obtenidas pueden ser separadas de manera sencilla, por ejemplo por cromatografía en columna o por cristalización fraccionada en disolventes apropiados. Como ácidos transbutenoicos han de entenderse aquellos compuestos en los cuales los radicales que llevan el grupo arilo y los radicales que llevan el grupo carboxilo están en posición trans con relación al doble enlace olefínico.

25 Compuestos de la fórmula general I, en la

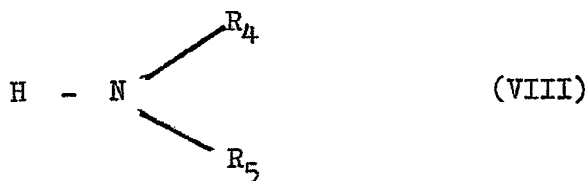


5 que B tiene el significado de un grupo alcoxi, se obtienen mediante los métodos de esterificación habituales por reacción de un compuesto de la fórmula general I en la cual B es el grupo hidroxilo, por ejemplo con un alcohol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o por acción de ésteres de ácido clorocarbónico, formándose espontáneamente los ésteres de la fórmula general I con separación de dióxido de carbono.

10 Por el contrario, si se desean compuestos de la fórmula general I, en la cual B significa el radical $-N \begin{matrix} / R_4 \\ \backslash R_5 \end{matrix}$, estando definidos R_4 y R_5 tal como se

15 ha indicado inicialmente, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general I, en la cual B significa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o de bromo, o un grupo alcoxi, con una amina de la fórmula general VIII

20



25

Si de acuerdo con el procedimiento arriba

411340

23



5 citado se forman mezclas de ácidos cis- y trans-3- y
-2-butenóicos, estas mezclas pueden ser separadas de
manera sencilla en sus componentes. La cristalización
fraccionada en disolventes apropiados se ha acredita-
do como el mejor método.

10 Por hidrólisis alcalina, un compuesto de
la fórmula general I, en la que el radical R_1 repre-
senta un grupo acilaminofenilo puede ser transforma-
do con facilidad en un compuesto de la fórmula general
I, en la que el radical R_1 representa un grupo amino-
fenilo, por ejemplo por calentamiento con lejía de ál-
cali.

15 Los compuestos obtenidos de la fórmula
general I, en la que B representa el grupo hidroxilo,
pueden ser transformados en caso deseado de acuerdo con
métodos de por sí conocidos en sus sales fisiológicamen-
te compatibles, por ejemplo en las sales de metal alcali-
no o de metal alcalino-térreo o en sus sales con bases
orgánicas. Como bases orgánicas pueden utilizarse por
20 ejemplo ciclohexilamina, isobutilamina, morfolina, nolami-
na, dietanolamina o dimetilaminoetanol. Compuestos de la
fórmula general I, en la que R_1 representa el radical pi-
peridino o un radical aminofenilo y/o R_2 representa el
radical amino, pueden ser transformados en caso deseado
25 también en sus sales fisiológicamente compatibles con áci

411340

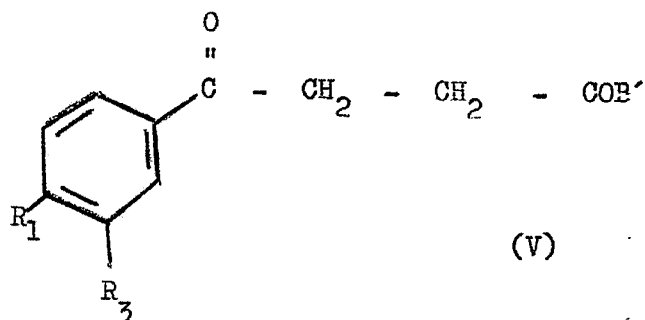
23 NOV 1974



dos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos son apropiados especialmente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fumárico, o ácido cítrico.

5 Los compuestos de partida de la fórmula general III, en la que R_2 significa un átomo de hidrógeno y B significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, pueden ser preparados por reducción de un derivado de ácido 4-aril-4-oxo-butírico de la fórmula general V

10



15

en la que R_1 y R_3 son como se han definido inicialmente y B' representa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, mediante borohidruro de sodio, preferiblemente en un disolvente tal como etanol a temperaturas entre 0° y 45°C .

20

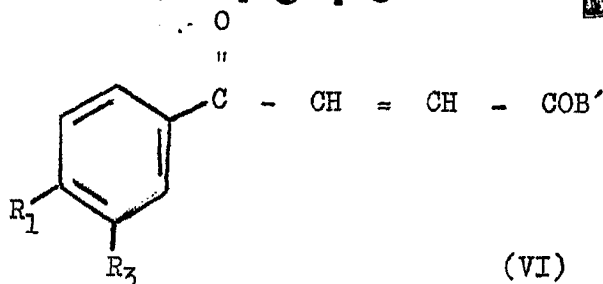
Los compuestos de la fórmula general V se obtienen por ejemplo mediante hidrogenación catalítica de ácidos 4-aril-4-oxo-crotónicos o de sus ésteres de la fórmula general VI,

25

411340



5



10 en la que R_1 , R_2 y B' tienen los significados arriba
 indicados, en presencia de catalizadores tales como
 níquel Raney o paladio sobre sulfato de bario y en pre-
 15 sencia de un disolvente tal como etanol o acetato de
 etilo. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo
 habitualmente a una presión de hidrógeno de 1 hasta 5
 atmósferas y a una temperatura entre 0 y 60°C.

Los compuestos de la fórmula general VI pue-
 den ser preparados por condensación de arilmetilcetonas
 adecuadamente sustituidas con ácido glioxílico hidrata-
 20 do en presencia de un ácido, por ejemplo de ácido fór-
 mico o ácido acético.

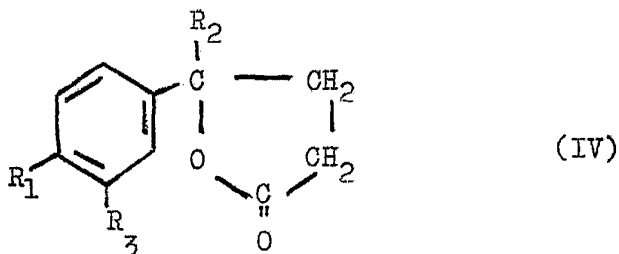
Los compuestos de partida de la fórmula III,
 en la que R_1 hasta R_3 son como se han definido inicial-
 mente pero R_1 no representa ningún radical que contenga
 25 grupos nitro y R_3 no es ningún grupo nitro y B signifi-

411340


 23 NOV 1974

ca el grupo hidroxí, se obtienen a partir de lactonas de la fórmula general IV

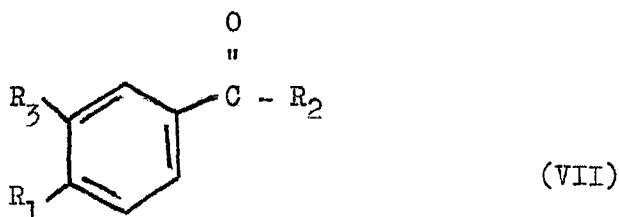
5



10

adecuadamente sustituidas. Estas a su vez son preparadas por condensación de un éster de ácido succínico con un compuesto carbonílico adecuadamente sustituido de la fórmula general VII,

15



20

en la que R_1 hasta R_3 son como se han definido arriba, en presencia de un alcoholato de metal alcalino y subsiguiente saponificación y descarboxilación del semiéster resultante (véase W.S. Johnson, G. H. Daub, Org. Reactions 6, 1 (1951)).

25

Tal como ya se ha indicado inicialmente,

411340



Tal como ya se ha indicado inicialmente, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente, además de un efecto analgésico, un efecto antiflogístico muy bueno, caracterizándose éstos por una intensidad de efecto constante que se conserva durante más largo tiempo en comparación con otros agentes antiflogísticos conocidos.

Las sustancias fueron investigadas en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema del caolín y al edema de la carragenina de la pata posterior de la rata así como en cuanto a su toxicidad aguda en la rata después de administración por vía oral.

La provocación del edema del caolín de la pata posterior de la rata se efectuó de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forschung 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución a, 0,85% de sal común.

La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g. recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema por sonda de garganta. Cin-

411340

23



co horas después de la provocación del edema se compa
raron los valores promediados de hinchazón de los ani
males tratados con sustancia de ensayo con los de los
animales testigo tratados de modo aparente. Mediante
5 extrapolación gráfica a partir de los valores de inhibi
ción porcentuales logrados con las diferentes dosis se
determinó la dosis que condujo a una debilitación de
35% de la hinchazón (DE_{35}).

Para la provocación del edema de la ca
10 rragenina de la pata posterior de la rata sirvió, de mo
do correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc.
Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1.962)), la inyección por
vía subplantar de 0,05 ml. de una solución al 1% de ca-
rragenina en solución al 0,85% de sal común. Las sustan
15 cias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de
la provocación del edema. Para la evaluación del efecto
inhibidor del edema se hizo uso del valor de medición
obtenido tres horas después de la provocación del ede-
ma. Los restantes detalles correspondían a los indica-
20 dos para el edema del caolín.

La toxicidad aguda (DL_{50}) fue determina
da después de administración por vía oral a ratas FW 49
machos y hembras (a partes iguales) con un peso medio
de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma
25 de trituración en tilosa.

15-11-74

411340

23 NOV 1974



El cálculo de la DL_{50} se efectuó de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

5 Los índices terapéuticos como medida de la amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente entre 1 a DL_{50} por vía oral en la rata y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (ensayo del edema del caolín y del edema de la carragenina).

10

Los resultados obtenidos en este ensayo se especifican en la siguiente Tabla.

Los compuestos citados superan a la fenilbutazona en cuanto a su efecto antiflogístico deseado.

15

La toxicidad aguda de estas substancias se encuentra no obstante sólo dentro del mismo orden de magnitud que la de la fenilbutazona. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten esperar para los compuestos citados una amplitud terapéutica claramente mayor que la que es conocida para la fenilbutazona.

20

Se investigaron los siguientes compuestos:

Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-vinil-acético. = A

25 Acido trans-4-(2'-amino-4-bifenilil)-3-butenico = B

411340



Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(2-fluor-4-
-bifenilil)-3-butenoico = C

Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(4-ci-
clohexil-fenil)-3-butenoico = D

5

y
Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(3-cloro-
-4-ciclohexilfenil)-3-pentenoico = E

Como sustancia comparativa sirvió fe-
nilbutazona.

10

(3,5-dioxo-4-butil-1,2-difenil-pirazo-
lidina).

15-11-74

- 14 -

411340

23



Sustancia	Edema del cao lín DE pe-roral 35 mg/kg	Edema de la carra genina DE pe-roral 35 mg/kg	Valor medio de las DE 35 de los dos ensayos mg/kg	Toxicidad aguda en la rata DL pero-ral 50 mg/kg	Límites de fianza con 95% de probabilidad	Índice terapéutico DL /DE 50 35
A	31	19,5	25,25	798	508-1253	31,6
B	23	15,5	19,25	717	539-954	37,2
C	27	33	30	1370	1096-1713	45,7
D	35	48	41,5	1800	(murieron 0 de 10 animales)	43,3
E	44	24	34	710	586-859	20,9
Fenil-						
butazona	58	69	63,5	864	793-942	13,6

411340

27 NOV 1974



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1.

Acido trans-4-(4-ciclohexil-3-nitro-fenil)-3-butenoico.

5 Una mezcla de 40,0 g. (0,13 moles) de ácido 4-(4-ciclohexil-3-nitro-fenil)-4-hidroxi-butírico con 45,0 g. (0,39 moles) de clorhidrato de piridina se calienta a 170°C. durante 3 horas con agitación. Después del enfriamiento se recoge en una mezcla de 10 300 ml. de agua y 30 ml. de ácido clorhídrico concentrado y a continuación se extrae con éter hasta agotamiento. La solución en éter es extraída varias veces con solución saturada de bicarbonato de sodio, este extracto acuoso es extraído una vez más por agitación 15 con éter. Las fases orgánicas son desechadas, la fase acuosa alcalinizada con bicarbonato es acidificada con ácido clorhídrico diluido y el precipitado resultante es recogido en éter. La solución en éter es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es concentra- 20 da por evaporación, finalmente es purificada adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice con utilización de cloruro de metileno/acetato de etilo (98:2) en calidad de eluyente. De esta manera se obtienen 8,1 g. (21% de la teoría) del ácido 4-(4-ciclohexil-3-ni- 25 tro-fenil)-3-butenoico arriba citado de punto de fu-

411340



sión 86-87°C (en diisopropiléter/éter de petróleo 9:4 con utilización de carbón activo).

Ejemplo 2.

5 Acido trans-4-(3-amino-4-ciclohexil-fenil)-3-butenico.

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(3-amino-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-butírico, en presencia de clorhidrato de N,N-dimetilanilina.

10 Rendimiento: 17% de la teoría.

Punto de fusión del ácido libre: 151-152°C. (en acetato de etilo)

Punto de fusión del clorhidrato: 219-220°C.

15

Ejemplo 3.

Acido trans-4-(4-ciclohexil-3-fluor-fenil)-3-butenico.

Preparación análogamente al Ejemplo 1, en presencia de bromhidrato de N-metilpiperidina, a partir de ácido 4-(4-ciclohexil-3-fluorofenil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 121-123°C. Punto de fusión del ácido libre: 129-131°C (en éter de petróleo/benceno con utilización de carbón activo).

20

Rendimiento: 22% de la teoría.

25

Ejemplo 4.Acido trans-4-(4-ciclohexil-3-yodo-fenil)-3-butenico.

5 Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(4-ciclohexil-3-yodo-fenil)-4-hi
droxi-butírico de punto de fusión 120-122°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexil
amonio: 127-129°C. (en acetato de etilo/metanol con
utilización de carbón activo).

Rendimiento: 13% de la teoría.

10

Ejemplo 5.Acido trans-4-(3-ciano-4-ciclohexil-fenil)-3-butenico.

15 Preparación análogamente al Ejemplo 1, pero en presencia de tetralina en calidad de disolvente, a partir de ácido 4-(3-ciano-4-ciclohexil-fenil)-
-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 76-77°C.

Punto de fusión del ácido libre: 65-68°C.

20 Punto de fusión de la sal de ciclohexil-
amonio: 144-146°C (en acetato de etilo con adición de
un poco de etanol).

Rendimiento: 15% de la teoría.

Ejemplo 6Acido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico.

25 ácido cis-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico,

411340



y ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico,

5 Se calientan 13,7 g. de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (p. de f. 120-122°C.) con 41 g. de clorhidrato de piridina, con agitación, durante 3,5 horas en un baño de aceite a 180°C. Después del enfriamiento la mezcla de reacción es mezclada con 400 ml. de agua y 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado, el precipitado separado es recogido en 300 ml. de éter, la solución en éter es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio, y se añade ciclónexil amina hasta tanto que ya no resulta ningún precipitado. El precipitado filtrado con succión (12,8 g.) consiste en una mezcla de las sales de ciclohexilamina del ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico, del ácido cis-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico y del ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico.

10 Para la separación del ácido, se pone en libertad éste a partir de la mezcla de sales mediante adición de ácido clorhídrico y el producto bruto se recristaliza en 75 ml. de acetato de etilo. De este modo se obtiene, con un rendimiento de 49%, ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico de p. de f. 142-144°C. Al concentrar el producto filtrado hasta 1/3 de su volumen se obtiene nuevamente con un rendimiento de 10% al ácido trans. A continuación el producto filtrado se con

411340

23 NOV 1974



5 centrado y se recoge el precipitado resultante en 300 ml de éter. Después de que la solución hubo sido extraída varias veces por agitación con agua y secada sobre sulfato de sodio, se agrega ciclohexilamina hasta tanto que ya no se separa nada de precipitado. La sal de ciclohexilamina separada (p. de f. 168°C) es filtrada con succión y es suspendida en agua. Por adición de ácido clorhídrico diluido se pone en libertad el ácido trans-4-(2', 3'-dicloro-4-bifenilil)-3-butenico, que después de la recristalización en acetato de etilo/ciclohexano funde a 165°C.

Rendimiento : 75% de la teoría.

Ejemplo 8.

15 Acido trans-4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-3-butenico.

Preparación análogamente al Ejemplo 7 a partir de la sal de isobutilamina (p. de f. 125-126°C) del ácido 4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico. El ácido libre después de la recristalización en acetato de etilo funde a 152-154°C. El rendimiento es de 52% de la teoría.

20 La sal de ciclohexilamina funde a 168-169°C.

25 Ejemplo 9.

411340



Acido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico.

5 La preparación se efectúa por calentamiento de 5 g de sal de ciclohexilamina del ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico con 15 g de clorhidrato de N,N-dimetilanilina. El tratamiento ulterior es tal como se describe en el Ejemplo 7. El rendimiento del compuesto arriba citado con p. de f. 141-142°C es de 47% de la teoría.

10

Ejemplo 10.

Acido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico.

15 La preparación se efectúa a partir de 13,8 g de sal de ciclohexilamina del ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico tal como se describe en el Ejemplo 7, pero con utilización de 35 g de clorhidrato de 3-picolina como agente que separa agua. Se obtiene el compuesto arriba citado de p. de f. 142°C con un rendimiento de 48% de la teoría.

20

Ejemplo 11.

Acido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico.

25

La preparación se efectúa a partir de

411340' 23



5 6,9 g de sal de ciclohexilamina del ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico tal como se describe en el Ejemplo 7, pero con utilización de 21 g de clorhidrato de N-metil-piperidina como agente que separa agua. Se obtiene el compuesto arriba citado de p. de f. 142°C con un rendimiento de 37% de la teoría.

Ejemplo 12.

Acido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico.

10

Una mezcla de 3 g de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico con 12 g de clorhidrato de piridina se calienta durante 2 horas a 165°C y se la trata del mismo modo a como se describe en el Ejemplo 7. Se obtienen 2,8 g (79% de la teoría) de sal de ciclohexilamina (p. de f. 176°C) del ácido arriba citado.

15

Ejemplo 13.

20

Amida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico.

25

Una solución de 20,6 g. de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico (p. de f. 106-108°C) en 100 ml. de benceno se incorpora gota a gota, con agitación e introducción adicional de amoníaco gaseoso, en 300 ml. de benceno, que está saturado con

411340

23 NOV 1974



5 amoniaco gaseoso. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 15 minutos más, luego la mezcla de reacción se incorpora en 500 ml. de agua, se agregan 200 ml. de acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se lava ésta dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación. El residuo sólido es recristalizado en acetato de etilo. Se obtienen 12 g. (62,7% de la teoría) de amida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico de p. de f. 131°C.

10

Ejemplo 14.

Amida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico.

15 Con agitación y enfriamiento se añade gota a gota a 50 ml. de amoniaco acuoso al 30% una solución de 2,7 g. de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico en 25 ml. de acetona. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 10 minutos más, se diluye con 100 ml. de agua y se filtra con succión el precipitado formado, que se recristaliza en ciclohexano/acetato de etilo. Se obtienen 1,5 g. (60% de la teoría) de amida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico de p. de f. 130-131°C.

20

25

411340

23 NOV 1974

Ejemplo 15.

Metilamida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-
-butenoico.

5 Se disuelven 7 g. de metilamina en 300 ml.
de benceno y se añaden gota a gota con agitación 20,6 g,
de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-
butenoico en 100 ml. de benceno. El tratamiento se efec-
túa tal como se describe en el Ejemplo 1.

10 Rendimiento: 10,5 g, de (51,8% de la teo-
ría) de metilamida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bife-
nilil-3-butenoico de p. de f. 135°C (en acetato de eti-
lo).

15 Ejemplo 16.

Metilamida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-
-butenoico.

20 A 50 ml. de una solución acuosa al 35%
de metilamina se añade gota a gota con agitación una
solución de 2,7 g de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-
-4-bifenilil)-3-butenoico en 25 ml. de acetona. Una
vez terminada la adición se prosigue la agitación du-
rante 10 minutos más y se filtra con succión el preci-
pitado formado. Después de la recristalización en ci-
clohexano/acetato de etilo se obtienen 1,5 g. (55,8%

25

411340



de la teoría) de metilamida de ácido trans-4-(2'-fluor-
-4-bifenilil)-3-butenoico de p. de f. 135-136°C.

Ejemplo 17.

5 Etilamida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-
-butenoico.

Preparación análogamente al Ejemplo 16
a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bife
10 nilil)-3-butenoico y solución acuosa de etilamina.

Rendimiento: 70,5% de la teoría de eti-
lamida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-bute
noico de p. de f. 104-105°C. (en ciclohexano).

15 Ejemplo 18.

Isonpropilamida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-3-butenoico.

Preparación análogamente al Ejemplo 16
a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bife
20 nilil)-3-butenoico y solución acuosa de isopropilamina.

Rendimiento: 51% de la teoría de isopro-
pilamida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-by
tenoico de p. de f. 124-125°C. (en ciclohexano).

25 Ejemplo 19.

411340



23 NOV 1974

Propilamida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-
-butenoico

5 Preparación análogamente al Ejemplo 16
a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bife
nilil)-3-butenoico y solución acuosa de propilamina.

10 Rendimiento: 68% de la teoría de propil-
amida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buteno
ico de p. de f. 107-109°C. (en ciclohexano/acetato de eti
lo).

Ejemplo 20.

Amida de ácido trans-4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico

15 Preparación análogamente al Ejemplo 14 a
partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-cloro-4-bifenilil)
-3-butenoico y amoníaco acuoso al 30%

P. de f. 136-137°C. (en metanol al 60%).

Rendimiento: 77% de la teoría.

20

Ejemplo 21.

Metilamida de ácido trans-4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-
-butenoico.

25

Preparación análogamente al Ejemplo 16

411340



a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-cloro-4-
-bifenilil)-3-butenico y metilamina acuosa.

P. de f. 146-147°C. (en metanol al 70%).

Rendimiento: 82% de la teoría.

5

Ejemplo 22.

(4-hidroxifenil)-amida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-
-bifenilil)-3-butenico.

10

A una solución de 4,4 g. de 4-aminofenol en 40 ml. de acetona se añade gota a gota con agitación una solución de 5,4 g. de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico en 25 ml. de acetona y se prosigue la agitación, una vez terminada la adición, durante 2,5 horas más a la temperatura ambiente, luego se añade agua y se filtra con succión el precipitado resultante, que se disuelve y precipita de nuevo en etanol/agua. Se obtiene la amida arriba citada de p. de f. 172-173°C. con un rendimiento de 6 g. (87% de la teoría).

15

20

Ejemplo 23.

Amida de ácido trans-4-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico

25

En una solución de 11 g. de cloruro de áci-

411340

23



do trans-4-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico en
150 ml. de benceno se incorpora amoniaco gaseoso con
agitación y enfriamiento a lo largo de 30 minutos, lue
go se continúa agitando durante 15 minutos más y se
5 agregan 600 ml. de acetato de etilo. Esta solución es
lavada con agua, filtrada sobre carbón y liberada del
disolvente. El residuo remanente es recristalizado en
acetato de etilo. Se obtiene la amida arriba citada
de p. de f. 223-224°C con un rendimiento de 4,6 g. (45%
10 de la teoría).

Ejemplo 24.

Amida de ácido trans-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-butenico

15 A 250 ml. de una solución en éter satura-
da con amoniaco gaseoso se incorpora gota a gota con
agitación una solución de 9 g. de cloruro de ácido trans-
-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-butenico. (p. de f. 96-97°C.)
en 50 ml. de éter, a continuación se incorpora amoniaco
20 gaseoso con agitación durante 30 minutos más y se deja
reposar la carga de reacción durante 12 horas a la tem-
peratura ambiente. Entonces se filtra con succión el pre-
cipitado formado, se le tritura con agua y se le recr-
taliza en etanol, obteniéndose la amida arriba citada de
25 p. de f. 224.°C con un rendimiento de 3 g. (33,4% de la

411340 23 NOV. 1974



teoría).

Ejemplo 25.

Ácido trans-4-(2'-ciano-4-bifenilil)-3-butenico.

5 Preparación análogamente al Ejemplo 7 a partir de sal de ciclohexilamina de ácido 4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 167-168°C.

Rendimiento: 86% de la teoría.

10 Punto de fusión del ácido libre: 176-177°C (en acetato de etilo/tetraclorometano 1:1).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina : 168-169°C (en acetato de etilo con adición de 10% de metanol).

15

Ejemplo 26.

Amida de ácido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butenico

20 Se disuelven 30,9 g (0,09 moles) de éster etílico de ácido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butenico en 800 ml de metanol, que está saturado con amoníaco, y se calienta en un autoclave con una presión de amoníaco de 20 atmósferas durante 6 horas a 100°C. Después del enfriamiento se separa el disolvente por destilación, se mezcla con agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido, después de lo cual se extrae has

25

411340

23 NOV 1974



5 ta agotamiento con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo son lavados sucesivamente con solución saturada de NaCl y con agua, son secados sobre sulfato de sodio y nuevamente concentrados por evaporación. El residuo remanente cristaliza al triturar con acetato de etilo. Después de la recristalización de la amida de ácido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico en etanol y en metanol, en cada caso utilizando carbón activo, ésta funde a 186-188°C.

10 Rendimiento: 2,0 g. (8% de la teoría).

Ejemplo 27.

Acido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-pentenoico.

15 Se calienta 3,0 g (0,0086 moles) de sal de isopropilamonio del ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-pentanoico (p. de f. 151-152°C) con 10,0 g. de clorhidrato de piridina durante dos horas a 200°C. (temperatura del baño). Después del enfriamiento se recoge en agua y en éter; la solución en

20 éter es lavada con ácido clorhídrico diluido y con agua. El residuo seco obtenido a partir de la fase orgánica es recristalizado en ciclohexano y proporciona 1,1 g. de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-pentenoico. P. de f. 146-147°C.

25

411340

23



Ejemplo 28.

Acido trans-4-(2'-nitro-4-bifenilil)-3-butenico.

Una mezcla de 4,5 g. (0,0148 moles) de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (p. de f. 113-115°C) y 13,0 g. (0,113 moles) de clorhidrato de piridina es calentada durante dos horas a 180°C. (temperatura del baño). Después del enfriamiento se recoge en agua y en éter, se acidifica con ácido clorhídrico y la fase acuosa se extrae con éter hasta agotamiento. El residuo seco de las soluciones en éter reunidas es recogido en acetato de etilo y es mezclado con ciclohexilamina. El precipitado obtenido es recristalizado en isopropanol/acetato de etilo = 3/2 y proporciona 2,9 g. (51% de la teoría) de sal de ciclohexilamina del ácido trans-4-(2'-nitro-4-bifenilil)-3-butenico de punto de fusión 151-153°C.

Ejemplo 29.

Acido trans-4-(2,2'-difluor-4-bifenilil)-3-butenico.

Preparado análogamente al Ejemplo 28 a partir de ácido 4-(2,2'-difluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

Rendimiento: 13% de la teoría.

Punto de fusión del ácido libre: 72-74°C.

(en acetato de etilo/éter de petróleo 1:4).

411340

23



Punto de fusión de la sal de ciclohexil
amina: 166-167,5°C. (en acetato de etilo con adición
de etanol).

5 Ejemplo 30.

Ester etílico de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-3-butenoico.

Se mezcla una solución de 3,00 g. (0,0117
moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenoico
10 (p. de f. 142°C) en 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro
entre -40°C y -35°C con 1,19 g. (0,0117 moles) de trie
tilamina, y a esto se añaden gota a gota a la misma tem
peratura 1,28 g. (0,0118 moles) de éster etílico de áci
do clorofórmico en 10 ml. de tetrahidrofurano anhidro.
15 La mezcla es agitada, durante una hora más en baño de
enfriamiento, después de la descongelación se agita du
rante 3 horas a la temperatura ambiente y durante 2 ho
ras a 40-45°C. Se deja reposar durante la noche, se po
ne en ebullición a reflujo durante una hora y se seca
20 la solución en vacío. El residuo es recogido en éter,
la solución es lavada con agua y después del secado es
nuevamente concentrada. El producto se recrystaliza en
etanol y se obtienen 2,35 g de éster etílico de ácido
4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenoico en laminillas de
25 color amarillo pálido con el punto de fusión 69,5-70,5°C

411340

23



(rendimiento : 71% de la teoría).

Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados para la administración terapéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg., preferiblemente de 80 a 300 mg., y la dosis diaria es de 100 a 1000 mg.

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, con fechas 8 de Febrero de 1.972, bajo el número P 22 05 732.5, y el 15 de Mayo de 1.972, bajo el número P 22 23 562.7, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

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 que se recogen en las Reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Procedimiento para la preparación

ME

15-11-74

- 34 -

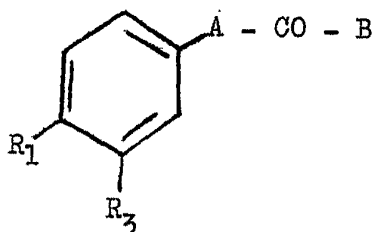
411340

23



de nuevos derivados de ácidos 3-butenicos y 2-butenoi-
cos de la fórmula general I

5



(I)

10

en la que el radical R₁ significa un radical alcoholo
ramificado o no ramificado con 1 a 7 átomos de carbo-
no, un radical cicloalcoholo o cicloalquenilo de 5, 6
o 7 miembros, el radical piperidino o un radical fenilo,
que eventualmente puede estar sustituido por uno ó
dos átomos de halógeno, un grupo nitro o ciano, o un
grupo amino eventualmente sustituido por un radical aci-
lo alifático con 1 a 4 átomos de carbono, el radical R₃
significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o,
caso de que R₁ posea los significados arriba indicados
con excepción del de un radical fenilo eventualmente sus-
tituido, representa un grupo nitro, amino o ciano, con
la condición de que R₃ no significa ningún átomo de hi-
drógeno cuando R₁ representa un radical fenilo no sus-
tituido, y el radical B significa el grupo hidroxilo, un
radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un radical
de la fórmula general II,

15
20
25

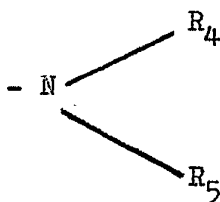
mce

15-11-74

- 35 -

411340

23 NOV. 1974



(II)

- 5 en la que R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o, caso de que R_1 signifique un radical fenilo eventualmente sustituido tal como arriba se ha definido, también representan radicales alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo R_4
- 10 en este caso ser también un radical hidroxifenilo cuando R_5 significa un átomo de hidrógeno y el radical A significa los radicales bivalentes $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$ - ó
- 15 $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}=\text{CH} \end{array}$ en los cuales R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 2 átomos de carbono, así como, caso de que B sea el grupo hidroxilo, sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas y, caso de que R_1 contenga un radical básico o R_3 signifique un grupo básico, de sus sales fisiológicamente
- 20 compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque para la preparación de los ácidos libres de la fórmula general I, se calientan a 140 hasta 200°C ácidos 4-hidroxibutíricos, sus sales, ésteres o amidas de la fórmula general III

25

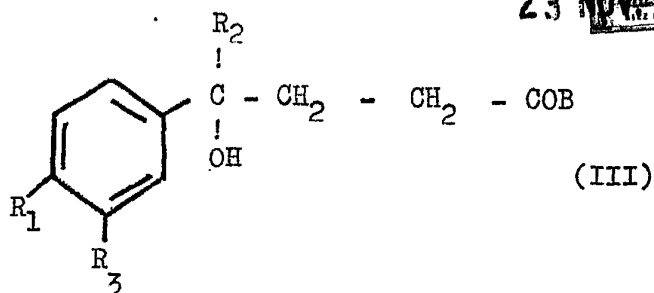
mle

15-11-74

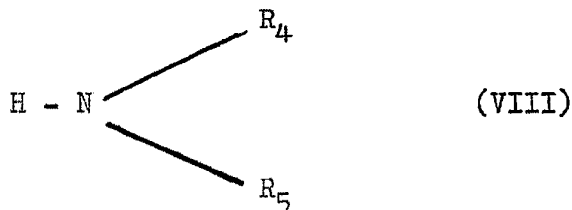
- 36 -

411340

23

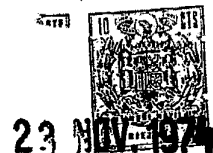


en la que R_1 hasta R_3 y B son como arriba se han defi-
 nido, en presencia de sales de ácidos halohídricos de
 bases orgánicas terciarias, se separan de modo conoci-
 do los productos finales; y una mezcla de ácidos 2-bu-
 10 tenoicos y 3-butenoicos obtenida se separa a continua-
 ción en caso deseado mediante métodos físicos en los
 ácidos 2-butenoicos y 3-butenoicos de la fórmula gene-
 ral I y eventualmente al mismo tiempo se separa en los
 isómeros cis y trans de estos ácidos, y/o compuestos
 15 obtenidos de la fórmula general I, en la que B es el
 grupo hidroxilo, se transforman en caso deseado en com-
 puestos de la fórmula general I, en la que B represen-
 ta un grupo alcoxi, y/o compuestos de la fórmula gene-
 ral I, en la que B significa un átomo de halógeno o
 20 un grupo alcoxi, se transforman con una amina de la
 fórmula general VIII



25

411340



5 en las amidas de la fórmula general I, y/o en caso de
seado ácidos de la fórmula general I se transforman
con bases orgánicas o inorgánicas en sus sales, y los
compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 con-
tiene un radical básico o R_2 significa radicales bás-
cos, son transformados en caso deseado en sus sales
por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgáni-
cos.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindica-
ción 1ª, caracterizado porque la separación en los áci-
dos 2-butenoicos y 3-butenoicos de la fórmula general
I y en sus isómeros cis y trans se efectúa mediante cris-
talización fraccionada.

15 3ª.- Procedimiento para la preparación
de compuestos de la fórmula general I según la reivin-
dicación 1ª, en la que el radical R_1 significa el gru-
po aminofenilo, caracterizado porque un compuesto de
la fórmula general I, en la que el radical R_1 represen-
ta un grupo acilaminofenilo, es sometido a una hidról-
20 sis alcalina.

4ª.- Procedimiento para la preparación
de nuevos derivados de ácidos 3-butenoicos y 2-buteno-
cos.

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

ME

15-11-74

411340



Esta Memoria consta de treinta y nueve ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 NOV. 1974

P.A.

Alfredo de Eizaguru
Por Poder, 

15-11-74

PBG.

- 39 -

ME