



(19) ES	(11) NUMERO 419.165	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 28-9-73	

P.- 54.107

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
60315/71	29-12-71	Gran Bretaña
48748/72	23-10-72	" "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO DE PREPARAR UNA FORMULACION FARMACUTICA QUE INCLUYE UN 3-AMINO-PROP-1-ENO SUSTITUIDO"

(71) SOLICITANTE (S)
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED *

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
183/193 Euston Road, Londres, Inglaterra.

(72) INVENTOR (ES)
PAUL ANTHONY BARRETT

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

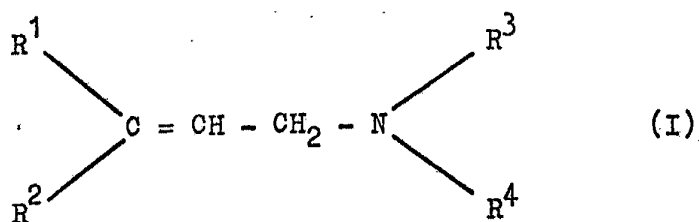
LFG

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

19-9-73

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; y

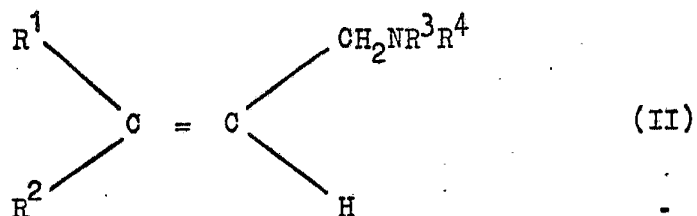
donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo; o una sal del mismo, en especial una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

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.

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)

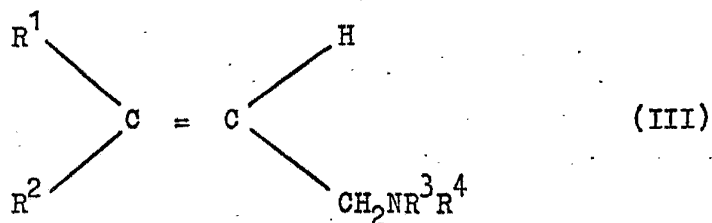
5



10

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido arriba, generalmente muestra una actividad mayor, en algunos casos una actividad mucho mayor, que el isómero correspondiente trans de fórmula (III)

15



20

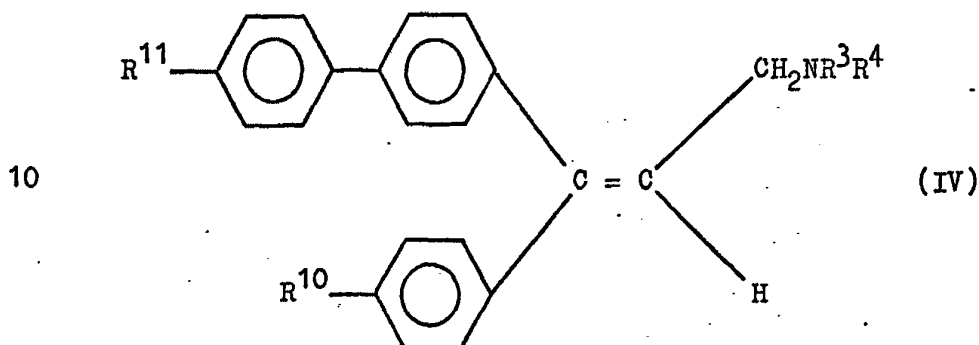
el cual, en algunos casos, puede exhibir solamente una escasa actividad contra las infecciones producidas por el Trypanosoma cruzi. Esta propiedad se aplica también a otros compuestos de la invención en los que exista la posibilidad de formación de isómeros cis (en los que el grupo mayor R^1/R^2 se encuentra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

25

lace doble que el grupo $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$) y trans (en los que el grupo mayor R^1/R^2 se encuentra en el lado opuesto).

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

5



15

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.

20

Aquellos compuestos en los que R^1 y R^2 son idénticos, no exhiben isomería geométrica. En esta clase de compuestos, son particularmente señalados aquellos en los que R^1 y R^2 representan, ambos, grupos bifenililo, preferiblemente grupos 4-bifenililo. Tres de di-

25

chos 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.

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

10 Existen algunas pruebas de que, a medida que aumenta el tamaño del grupo alcohol 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
15 particularmente preferidos aquellos compuestos en los que ambos R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno.

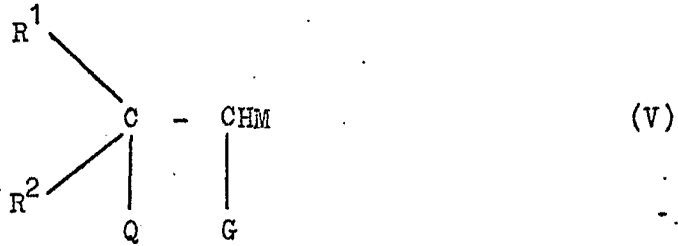
En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito arriba, que comprende
20

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

25

19-9-73

5



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, re-
presentan un enlace simple,

15

- (i) cuando M representa un grupo
nitrilo; un grupo de fórmula
 $CYNR^3R^4$ en la que Y es un áto-
mo 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 re-
presenta un grupo alcoholo que
tiene de 1 a 4 átomos de carbo-
no y donde R^9 representa un áto-
mo de hidrógeno o un grupo al-
coholo que tiene de 1 a 3 áto-
mos de carbono; reduciendo selec

20

25

19-9-73

tivamente 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, yo-

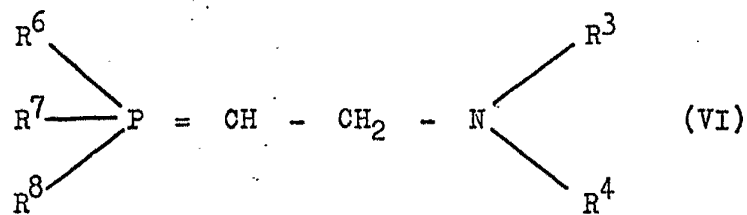
25

5

do, aciloxi, sulfoniloxi, amino o amino sustituido, G representa un átomo de hidrógeno y M 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)

10



15

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

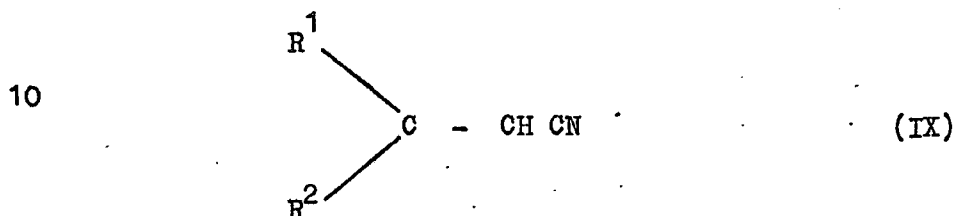
20



25

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

En el caso en que M representa un grupo ni
trilo, y Q y G representan un enlace simple, el compues-
to de fórmula (V) tiene la estructura (IX) (compárese
5 con el método (A) (a) (i))

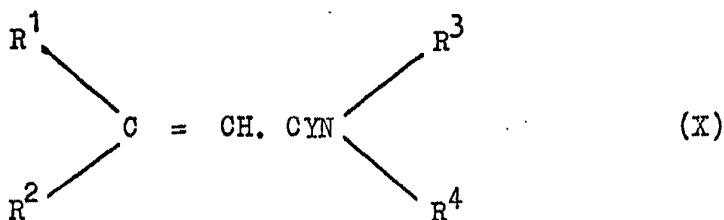


15 La reducción de este compuesto conduce
únicamente a la amina primaria de fórmula (I) en la que
 R^3 y R^4 representan, ambos, átomos de hidrógeno. Esta
reducción se puede llevar a cabo utilizando el procedi-
miento descrito por Jones y Maisey en J. Med. Chem.
20 1971, 14, 161.

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

25

5



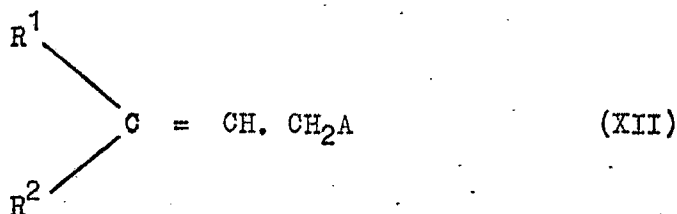
Cuando Y es un átomo de oxígeno, siendo entonces (X) una amida, la reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de un hidruro metálico, tal como borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio, o mediante diborano. Cuando Y es un átomo de azufre, la reducción puede llevarse a cabo, por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

20

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))

25

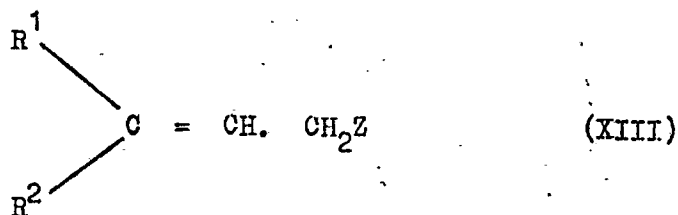
5



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.

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)).

20

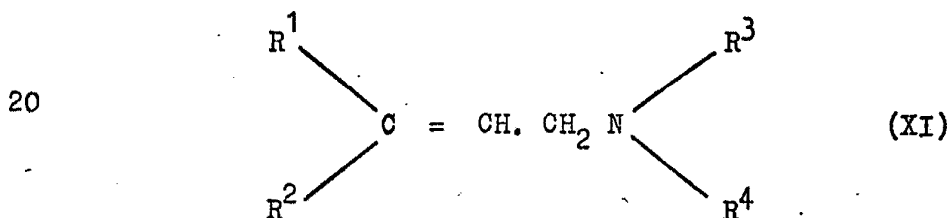


25

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 re-
 presenta un grupo tosiloxi se pueden preparar a partir
 5 del alcohol correspondiente utilizando cloruro de p-to-
 luensulfonilo. 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
 10 Wittig entre una cetona de fórmula R^1R^2CO y fosfonoace-
 tato de dietilo.

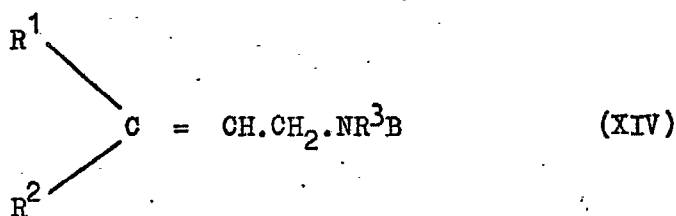
Cuando M representa un grupo de fórmula
 $CH_2NR^3R^4$ en la que uno o ambos de R^3 y R^4 representan
 átomos de hidrógeno, y Q y G representan un enlace sim-
 15 ple, el compuesto de fórmula (T) tiene la estructura
 (XI) (compárese método (A) (a) (iii))



25 La mono- ó di-alcoholación de este compues

to, 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 R³ y R⁴ representan grupos alcoholo.

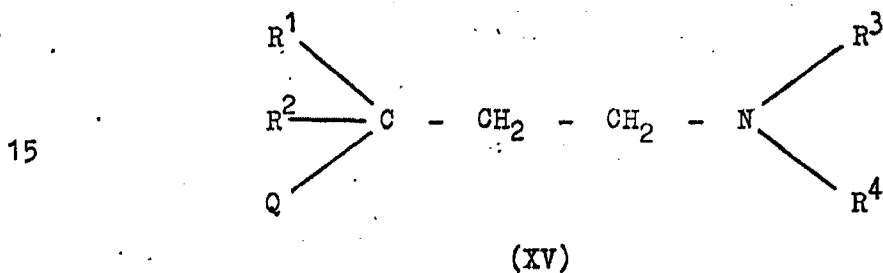
Cuando M representa un grupo de fórmula CH₂NR³B, y Q y G representan un enlace simple, el compuesto de fórmula (V) se puede representar por la fórmula (XIV) (compárese método (A) (a) (iv))



Como ejemplos de grupos protectores se pueden mencionar los grupos acilo y fenilo (siendo separables los primeros por cualquier método convencio-

nal 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 correspondien
5 tes empleando técnicas clásicas.

Cuando M representa un grupo de fórmula $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, 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

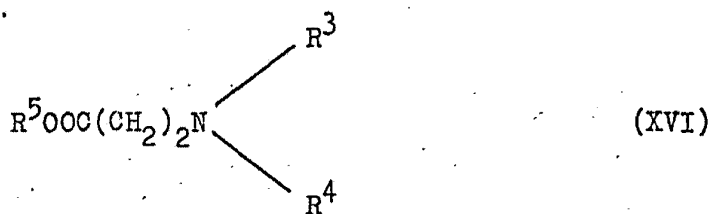


20 En el compuesto arriba indicado, se prefiere que Q sea un grupo hidroxilo, ya que los elementos del agua se pueden separar de tales compuestos simplemente por tratamiento con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico concentrado en ácido acético glacial.
25 Así, se puede preparar el 1,1-di-(4-bifenilil)-3-dime-

tilamino-prop-1-eno por la 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 (XVI)

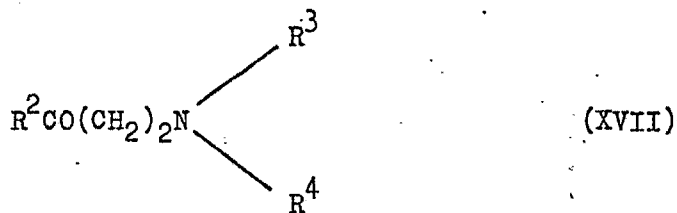
10



15

o una cetona de fórmula (XVII)

20



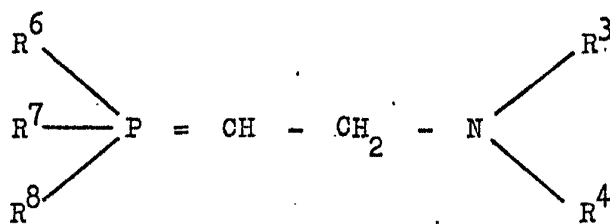
25

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

5

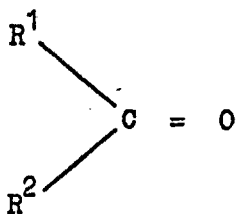
10



(VI)

15 y una cetona de fórmula

20



(VII)

(compárese método (B)).

25

Para este procedimiento se pueden utilizar

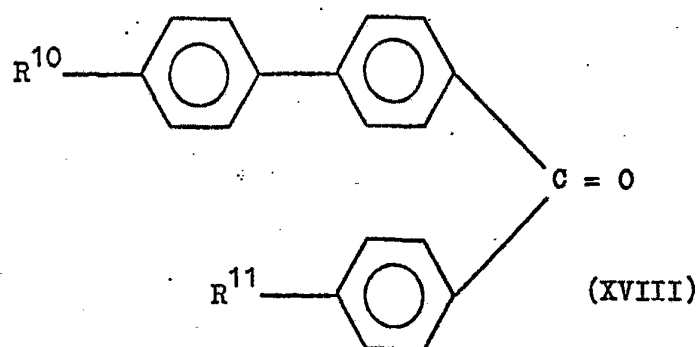
19-9-73

condiciones de reacción de Wittig clásicas conocidas en la técnica. El fosforano se puede generar, in situ si se desea, 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):

10

15



20

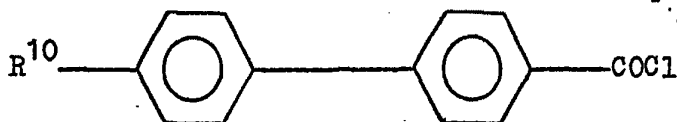
en la que R^{10} y R^{11} son como se ha definido arriba, son compuestos nuevos.

25

Estas nuevas cetonas se pueden preparar por cualquier método adecuado, por ejemplo por una reacción Friedel-Crafts entre un derivado de bifenilo ade-

cuadadamente sustituido y un cloruro de benzoílo, o por una reacción Friedel-Crafts entre un cloruro de ácido de fórmula (XIX)

5



(XIX)

10

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.

En el procedimiento arriba indicado, los productos en los que R¹ y R² 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.

25

Cuando se considera la preparación de com-

puestos 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
5 se han definido arriba.

Los compuestos intermedios de fórmula (VI), en la que R^3 representa un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R^4 representa un átomo de hidrógeno; de fórmula (VIII) y de fórmula (V);
10 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
15 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.
20

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 acep-
25

table 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 fabricación de tales composiciones.

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 y bacteriostáticos.

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.

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, más preferiblemente de 50 mg a 100 mg/kg. Por ejemplo se estima que una dosis de 50 mg/kg administrada diariamente durante un mes resultará efectiva contra infecciones de T. cruzi.

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.

Ejemplo 1

A bromuro de β -dimetilaminoetiltrifenilfosfonio (45,6 g) agitado bajo nitrógeno en éter seco (200 ml), se 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 trans-
curso de diez minutos. Se llevó la mezcla a ebullición,
y se separó el disolvente por destilación (320 ml),
5 mientras que se añadía simultáneamente benceno seco
(200 ml). Se hirvió la mezcla a reflujo durante 5 ho-
ras, se enfrió y se descompuso por adición cuidadosa
de agua (100 ml) y HCl 2N (100 ml). Después de perma-
necer en reposo a 0°C durante la noche, se separó por
10 filtración el bromhidrato de 1,1-di(4-bifenilil)-3-
-dimetilamino-prop-1-eno bruto, se lavó con benceno,
éter y agua, y se convirtió en la base, que solidificó.
Después de recristalización en gasolina ligera (p.eb.
40-60°C) tenía un punto de fusión de 94-95°C. El clor-
15 hidrato cristalizó a partir de etanol en prismas in-
coloros, de p.f. 228°C. El clorhidrato monohidratado
cristalizó en etanol acuoso en forma de agujas de p.f.
indefinido.

El bromuro de β -dimetilaminoetiltrife-
20 nilfosfonio requerido se preparó por el método descri-
to en la Memoria 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.

25

19-9-73

EJEMPLO 2

A partir del bromuro de β -dimetilaminoetiltrifenilfosfonio (preparado por el método descrito en la Memoria Descriptiva de Patente Británica Núm. 1.161.201) se 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.

10

EJEMPLO 3

Al reactivo de Grignard preparado a partir de 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).

15

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.

20

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-
5 -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.

10

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

20

EJEMPLO 5

Se hizo reaccionar bromuro de β -metilaminoetiltrifenilfosfonio con di-4-bifenililcetona por
25 el método del Ejemplo 1 para dar 1,1-di(4-bifenilil)-3-

19-9-73

-metilaminoprop-1-eno, idéntico al descrito en el Ejemplo 4.

El bromuro de β -metilaminoetiltrifenilfosfonio requerido se preparó por calentamiento de una
5 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 (2.1.), se filtró, se lavó con éter
10 y se secó, y tenía un punto de fusión de 226°C.

EJEMPLO 6

Se añadió cloruro de p-clorobenzoílo (43,8
15 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). Después de haberse atenuado la reacción energética, se agitó la mezcla y se hirvió a reflujo durante 6 horas. Se enfrió, se vertió sobre hielo, se separó
20 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-clorobenzoífluoreno, p.f. 183°C. Este se hizo reaccionar por el método del Ejemplo 1 para dar
25 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.

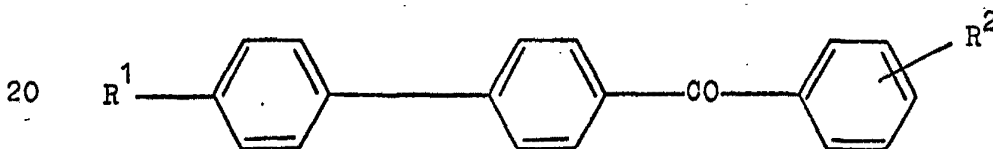
5

EJEMPLO 7

Se hizo reaccionar cloruro de p-yodoben-
zoílo con 4-clorobifenilo por el método del Ejemplo 6
para dar 4'-cloro-4-bifenilil-p-yodofenil-cetona, p.f.
10 218°C después de recristalización en benceno.

EJEMPLOS 8 a 18

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



en la que R¹ y R² son como se identifica en la Tabla si-
25 guiente:

19-9-73

Ejemplo	Núm.	R ¹	R ²	Punto de fusión de la cetona, °C
	8	Cl	p-Cl	187
5	9	Cl	p-Br	197
	10	Br	p-Cl	194
	11	Br	p-Br	212
	12	Cl	p-F	166
	13	Cl	p-NO ₂	128
10	14	I	p-Cl	213
	15	I	p-I	265
	16	Cl	o-Br	145
	17	Br	o-Cl	158
	18	Cl	m-Br	144
15				

EJEMPLO 19

20 4'-Cloro-4-bifenilil-p-clorofenil-cetona,
preparada en el procedimiento del Ejemplo 8 (19,6 g),
se trató con el fosforano derivado del bromuro de β-di-
metilaminoetiltrifenilfosfonio (27,3 g) por el método
descrito en el Ejemplo 1. Después de descomposición y
de permanecer en reposo durante una noche a 0°C, la ma-
25 sa de agujas incoloras de los bromhidratos mixtos de los

dos isómeros geométricos de 1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno se separó por filtración, se lavó con benceno, agua y éter, y se convirtió en bases isómeras mixtas. Esta masa solidificó parcialmente y, después de varias recristalizaciones (etanol) dió trans-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno (el grupo dimetilamino es trans con respecto al grupo bifenililo) en forma de prismas incoloros, de p.f. 139°C, cuyo clorhidrato en etanol 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-dimetilaminoprop-1-eno y óxido de trifenilfosfina se convirtió en clorhidrato en éter. La recristalización en etanol dió un complejo de clorhidrato de cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilaminoprop-1-eno y óxido de trifenilfosfina, que cristalizó en primas, de p.f. 191°C. Se reconvirtió 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)-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.

EJEMPLO 20

5 La cetona preparada en el Ejemplo 7 se
hizo reaccionar con el fosforano del Ejemplo 19 utili-
zando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, con
ligeras modificaciones para tener en cuenta las solubi-
10 lidades relativas de las bases, clorhidratos, comple-
jos de clorhidrato-óxido de trifenilfosfina y oxala-
tos ácidos de los isómeros del producto final.

 Se obtuvieron así el clorhidrato de trans-
-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-yodofenil-3-dimetilamino-
prop-1-eno (p.f. 235°C) y el oxalato de cis-1-(4'-clo-
15 ro-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

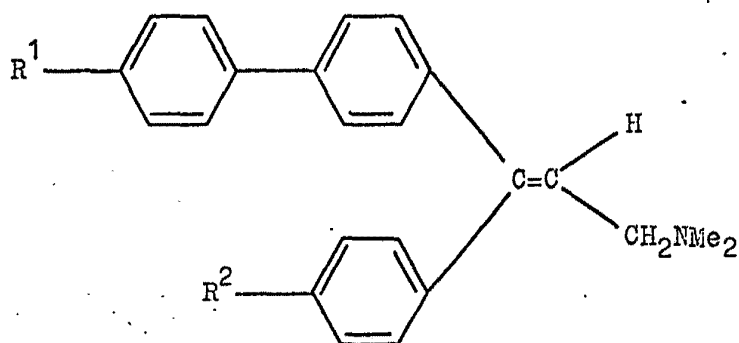
EJEMPLOS 21 a 23

 Se repitió el procedimiento del Ejemplo
19, con ligeras modificaciones como se ha indicado en
25 el Ejemplo 20, utilizando varias de las cetonas de los

Ejemplos 9 a 15. Las estructuras y los puntos de fusión de los prop-1-enos obtenidos fueron los que se indican en la Tabla siguiente.

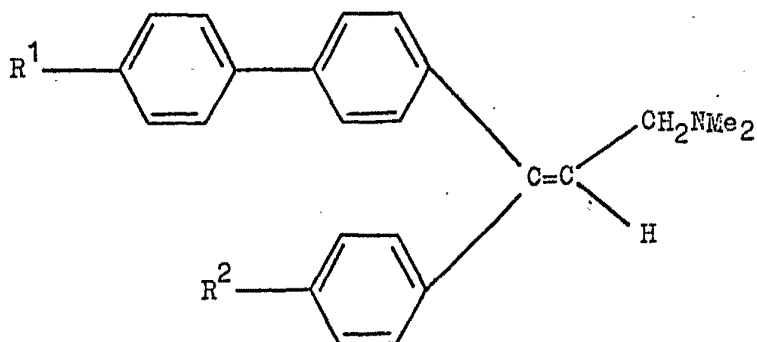
5

trans



15

cis



25

19-9-73

5

10

Ejemplo Núm.	R ¹	R ²	trans			cis		
			Base/ sal	p.f. %C	pureza del isóme- ro % *	base/ sal	p.f. %C	pureza del isóme- ro % *
21	Cl	Br	base	90	83	oxa- lato	205	88
22	Br	Br	base	137	> 98	oxa- lato	197	63
23	I	I	base	200	> 98	base	114	85

* Por espectroscopía r.m.n.

15

20

25

La configuración de los isómeros descritos en los Ejemplos 19 a 23 se asigna a partir de sus espectros ultravioleta. Los isómeros trans, en los cuales el grupo bifenililo está en libertad para situarse en el plano del enlace doble, exhiben un espectro ultravioleta que se asemeja estrechamente al del 4-vinilbifenilo. Los isómeros cis, en los cuales el grupo bifenililo sufre impedimento estérico, exhiben una absorción máxima en ultravioleta a longitud de onda más baja, en la que

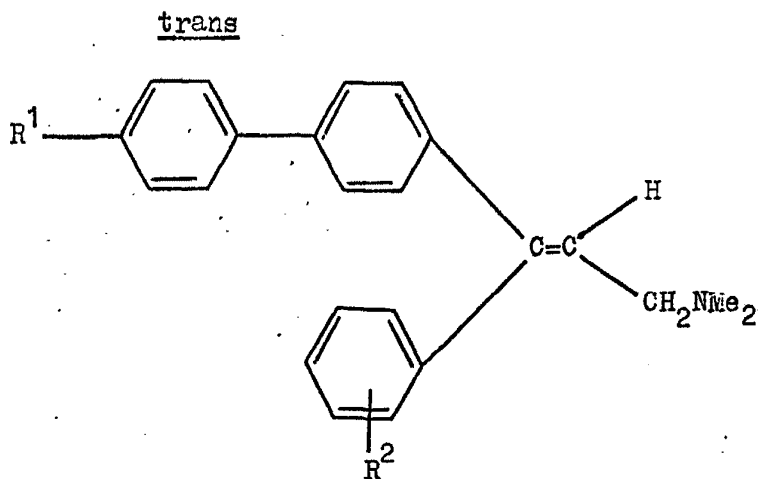
se pueden distinguir las contribuciones de los cromóforos de p-halogenoestireno y de bifenilo.

EJEMPLOS 24-29

5

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 con la acetona apropiada, con ligera modificación donde convino, para dar los 3-dimetilaminoprop-1-enos isómeros enumerados en la Tabla siguiente:

10



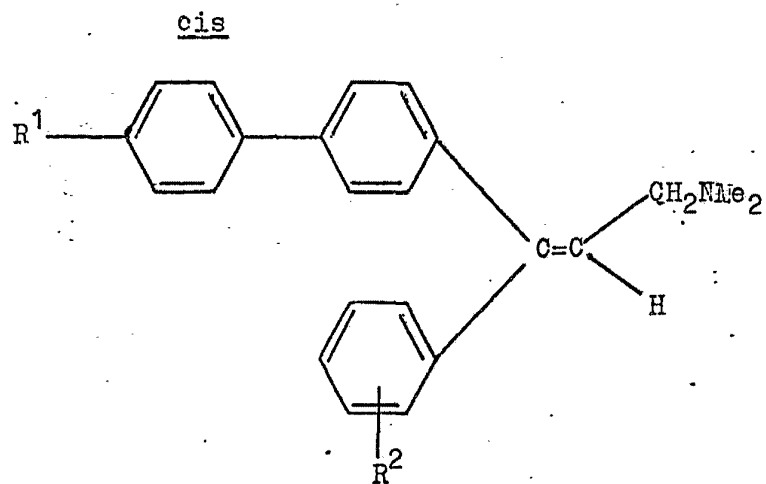
15

20

25

19-9-73

5



10

15

20

Ejem plo Núm.	R ¹	R ²	trans			cis		
			base/ sal	p.f. °C	pureza del isóme ro % *	base/ sal	p.f. °C	pureza del isóme ro % *
24	H	H	HCl	225	> 98	HCl	170	88
25	H	p-Cl	HCl	241	> 98	Oxa- lato	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	oxa- lato	145	78	oxa- lato	183	> 98
29	H	o-Ph	oxalato	(isómeros mezclados 63:37), p.f. 158-170°C				

* Por espectroscopía r.m.n.

25

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-clorofenil-4-bifenilil-cetona, según Schoepfle y Trapp, J.A.C.S., 54, 4064; la o-bromofenil-4-bifenilil-cetona y la p-bromofenil-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. Zent., 1914, 1658.

15

EJEMPLO 30

Se hizo reaccionar el cloruro del ácido 4'-clorobifenil-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.

25

19-9-73

EJEMPLO 31

Se añadió di-4-bifenilil-cetona (6,68 g) a una mezcla de éster dietílico del ácido N,N-di-metil-carbamoilmetil-fosfónico (C.A. 65, 615 g 1966) (4,46 g),
5 hidruro de sodio (60%) (0,8 g) y benceno (400 ml). Se hirvió a reflujo la mezcla durante sesenta horas. La capa de benceno, decantada y evaporada, dió un aceite, del cual, por cromatografía en columna sobre gel de sílice MFC en benceno y elución por acetato de etilo, se
10 aisló N,N-dimetil-3,3-di(4-bifenilil)acrilamida, de p.f. 121°C después de recristalización en gasolina ligera (p.eb. 80-100°C). Este compuesto, reducido con hidruro de aluminio y litio en éter/tetrahidrofurano a
15 -30°C, dió 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilaminoprop-1-eno, idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 32

20 Se hizo reaccionar di-4-bifenilil-cetona con acetonitrilo en benceno en presencia de sodamida por el método de Lettre y Wick (Annalen, 1957, 603, 194) para dar 3-hidroxi-3,3-di(4-bifenilil)propionitrilo, de p.f. 168-170°C, después de recristalización
25 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 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
5 agitar durante una hora más, se descompuso la mezcla por adición de agua (2,8 ml) e hidróxido sódico N acuoso (12 ml). Después de filtrar, la capa orgánica se separó y evaporó para dar un sólido que recristalizó en benceno/gasolina ligera (p.eb. 80-100°C), dando prismas de
10 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 acético glacial (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) dió agujas de clorhidrato de 1,1-di-(4-bifenilil)-3-aminoprop-1-
15 -eno en n-propanol, de p.f. 231-232°C. La base, en etanol, tenía un p.f. de 127-8°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) = 274 nm.

EJEMPLO 33

20 1,1-Di(4-bifenilil)-3-aminoprop-1-eno base (Ejemplo 32) (3,61 g) y formaldehído acuoso al 35% (1,9 g) 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
25 mezcla a sequedad y se recristalizó el residuo sólido

en etanol para dar el clorhidrato de 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilaminoprop-1-eno, idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

5

EJEMPLO 34

1,1-Di(4-bifenilil)-3-aminoprop-1-eno base (Ejemplo 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 metilo (1,5 g) y se calentó la mezcla en un matraz tapado durante 5 horas a 100°C. El producto viscoso se hirvió a reflujo 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 clorhidrato y recristalizada en etanol, dió el clorhidrato de 1,1-di(4-bifenilil)-3-metilaminoprop-1-eno, idéntico al descrito en el Ejemplo 3.

10

15

20

EJEMPLO 35

A 1,1-di(4-bifenilil)prop-1-eno (Pfeiffer y Schneider, J. prakt. chem., 1931, 129, 129) (0,85 g)

25

19-9-73

en tetracloruro de carbono (25 ml), calentado bajo ni-
trógeno a 50°C, se añadieron N-bromosuccinimida finamen-
te molida (0,45 g) y azobisisobutironitrilo (50 mg), y
la mezcla se agitó a 50°C durante 24 horas. La succini-
5 mida 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 dimetilamina acuosa al 25% (1 ml). La mezcla
se calentó en el baño de vapor de agua durante 10 minu-
10 tos, y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió
en éter, la solución etérea se lavó dos veces con agua,
se secó y se acidificó con HCl etéreo. El clorhidrato
precipitado se separó por filtración y se recristalizó
en etanol para dar el clorhidrato de 1,1-di(4-bifenilil)-
15 -3-dimetilaminoprop-1-eno, idéntico al descrito en el
Ejemplo 1.

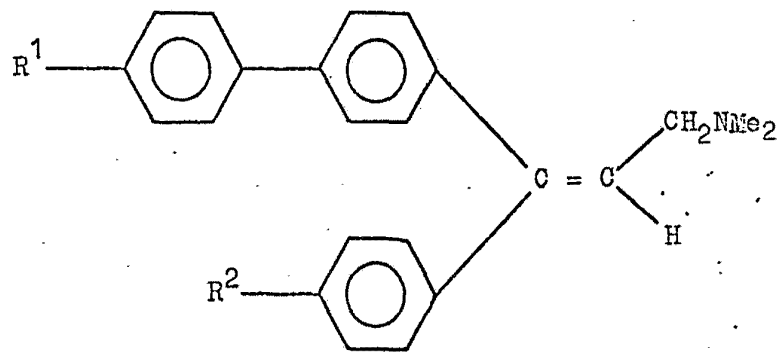
EJEMPLOS 36-39

20 Se empleó el procedimiento del Ejemplo
19, con ligeras modificaciones como se ha indicado en el
Ejemplo 20, para preparar, entre otros, los isómeros
cis de fórmula

25

19-9-73

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.

25

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

5

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-1-enos obtenidos fueron:

<u>Ejemplo Núm.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	
15	Cl	<u>o</u> -Br	Oxalato del isómero <u>trans</u> , p.f. 150°C, 91% de pureza. Oxalato del isómero <u>cis</u> , p.f. 214°C, 98% de pureza.
20	Cl	<u>m</u> -Br	Oxalatos de los isómeros mezclados (50:50), p.f. 163- -186°C

EJEMPLO 42

A hidruro de sodio (60%) (3,75 g), suspen-
25 dido en dimetoxietano seco (75 ml) y agitado bajo N₂,

19-9-73

se añadió gota a gota a 0°C dietoxifosfeno-acetonitrilo (15,9 g) seguido por una suspensión de dibifenilil-cetona (25 g) en dimetoxietano (200 ml) en el transcurso de una hora. Se continuó la agitación durante una hora a
5 la temperatura ambiente y una hora más a 50-60°C. Se enfrió la mezcla, se descompuso por adición de agua, se extrajo con éter, se eliminó el disolvente, y el sólido residual se recristalizó en n-propanol/benceno para dar 3,3-di(4-bifenilil)acrilonitrilo, de p.f. 154°C. Este
10 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.
15

EJEMPLO 43

Se añadió anhídrido acético (1 ml) a una
20 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 recristalizó después en benceno/n-propanol para pro-
25 porcionar 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.

5

EJEMPLO 44

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

15

EJEMPLO 45

20

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

(I) 1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilamino-

25

-prop-1-eno

250 mg

19-9-73

(II)	Lactosa B.P.	125 mg
(III)	Almidón B.P.	40 mg
(IV)	Metilhidroxietilcelulosa	6 mg
(V)	Estearato de magnesio B.P.	2 mg

5 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 com-
10 presión en tabletas.

EJEMPLO 46

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

(I)	1,1-di(4-bifenilil)-3-dimetilami- no-prop-1-eno	100 mg
(II)	Talco B.P.	10 mg
20 (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.

25

EJEMPLO 47

Se preparó una tableta que contenía clorhidrato de cis-1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-
5 -3-dimetilamino-prop-1-eno como ingrediente activo, a partir de los siguientes ingredientes:

	(I) Clorhidrato de <u>cis-1-(4'-cloro-4-bi-</u> <u>fenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilami</u> <u>no-prop-1-eno</u>	500 mg
10	(II) Celulosa microcristalina	150 mg
	(III) Almidón B.P.	50 mg
	(IV) Gelatina B.P.	10 mg
	(V) Estearato de magnesio B.P.	2 mg

El componente (I) se granuló con la mitad
15 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
20 gránulos secados y se llevó a cabo el mezclado. La mezcla se comprimió luego para formar tabletas.

EJEMPLO 48

Se preparó un jarabe a partir de los si-
25 guientes ingredientes.

- | | | | |
|---|-------|---|-------------|
| | (I) | Clorhidrato de <u>cis</u> -1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-p-clorofenil-3-dimetilamino-
-prop-1-eno | 500 mg |
| | (II) | Sacarosa B.P. | 30 g |
| 5 | (III) | Glicerina B.P. | 15 g |
| | (IV) | Hidroxibenzoato de metilo B.P. | 0,1 g |
| | (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 |
- 10 Se disolvieron los componentes (II), (IV)
y (V) en agua purificada, y se añadieron luego los com-
ponentes (III) y (VI). Se añadió a esta mezcla acuosa
el componente (I), el cual se disolvió en ella. Se agre-
gó después cantidad suficiente de agua purificada para
15 ajustar el volumen a 100 ml. Después de filtrar, el ja-
rabe estaba dispuesto para ser utilizado.

EJEMPLO 49

- 20 A 1,1-(4,4'-dibifenilil)prop-1-en-3-ol
(1,8 g) en piridina seca (10 ml) a una temperatura com-
prendida entre -5°C y 0°C se añadió, con agitación, clo-
ruro de 4-toluensulfonilo (1 g) durante 15 minutos. La
mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos hasta que so-
25 lidificó, y se dejó luego a la misma temperatura duran-

te 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.

EJEMPLO 50

Se hizo reaccionar 4'-cloro-4-bifenilil-
10 -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 en benceno; $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) =
15 260 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. 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 fué convertida en los clorhidratos que fueron
25 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 más soluble, p. de f. 204-206°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) = 260 nm., pureza del isómero por RMN, 85%.

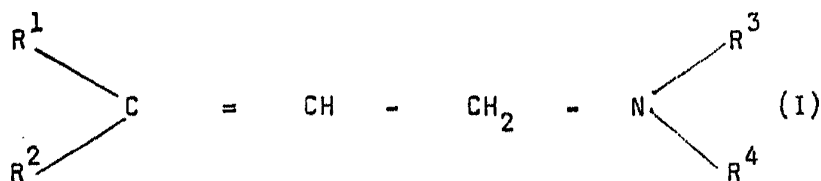
La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, el día 29 de Diciembre de 1.971, bajo el Número 60315/71 y el día 23 de Octubre de 1.972, bajo el Número 48748/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

12.- Un método de preparar una formulación farmacéutica que incluye un 3-amino-prop-1-eno sustituido de fórmula (I)

5

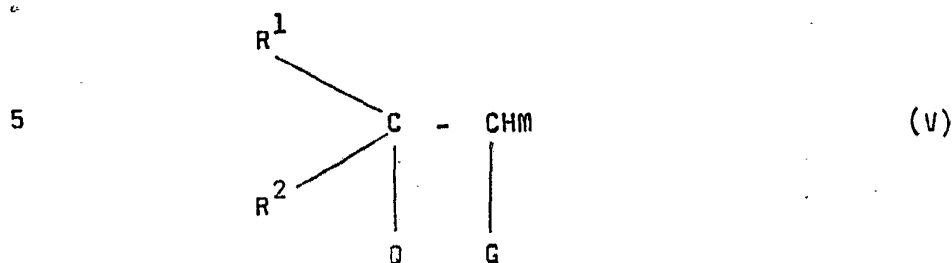


10

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 alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo; método que comprende: (A) hacer reaccionar un compuesto de

25

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, (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 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; reduciendo 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 compues-

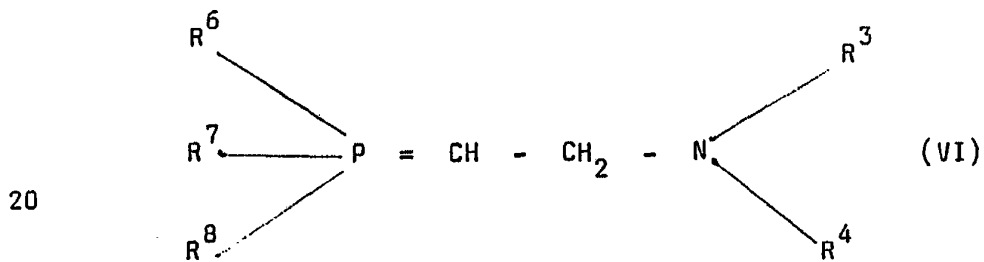
15

20

25

to de fórmula (V) con una amina de fórmula HNR^3R^4 ; (iii) cuando M representa un grupo de fórmula $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, 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 $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{B}$, 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 nucleófilo, por ejemplo un grupo hidroxí, cloro, bromo, yodo, aciloxi, sulfoniloxi, amino o amino sustituido, G representa un átomo de hidrógeno y M 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)

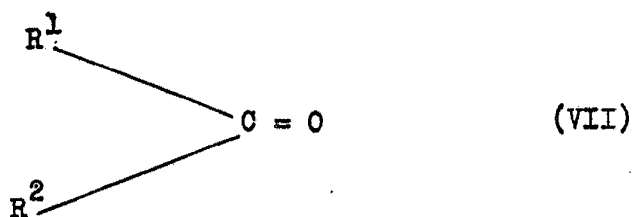
15



25 en la que R^6 , R^7 y R^8 son grupos alcohol o fenilo, con

una cetona de fórmula (VII)

5



10 (C) o una combinación del método A (a) (iii) con cualquier otro método; y mezclar el compuesto activo de fórmula (I) así obtenido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.

15

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que en la fórmula (I) R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno.

20

3ª.- Un método de preparar una formulación farmacéutica que incluye un 3-amino-prop-1-eno sustituido.

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

25


7-7-76

Esta Memoria consta de cincuenta y tres hojas
escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 13. JUL. 1976

P.A.

Alberto de Euzkadi
Por Poder 

10

15

20

25

7-7-76
EAS/JAR.