



23

CO7C//AGIK
Int. Cl. 7

- 58.727

Case 5/543
5/526
(Verfahren b)-
Div. I

MEMORIA DESCRIPTIVA

432218

ANULADO
LA COMISIÓN
DE PATENTES
DE SUISZA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAS GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG:

entidad alemana

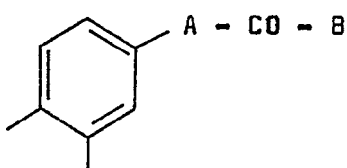
establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ACIDOS 3-BUTENOICOS y 2-BUTENOICOS".

(Clase Internacional CO7c)

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

5



(I)

10

en la que

15

R_1 significa un radical alcohilo ramificado o no ramificado con 1 a 7 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo o cicloalquenilo 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, o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono;

20

R_3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o, caso de que R_1 posea los significados arriba indicados con excepción del de un radical fenilo eventualmente sustituido, un grupo amino, con la condición de que R_3 no significa ningún átomo de hidrógeno cuando R_1 representa un radical fenilo no sustituido;

25

23 NOV 1974

B significa el grupo hidroxilo, un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un radical de la fórmula general II:

5



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 sustituido tal como arriba se ha definido, representan también radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo R_4

15

en este caso ser también un radical hidroxifenilo, cuando R_5 significa un átomo de hidrógeno, y A significa los radicales bivalentes $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

y sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B represente el grupo hidroxilo,

20

o con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que R_1 contenga un radical básico o R_3 represente un grupo básico.

así como procedimientos para su preparación.

25

Los compuestos de la fórmula general I anterior y sus sales poseen valiosas propiedades farmacológicas, es

23 NOV 1974



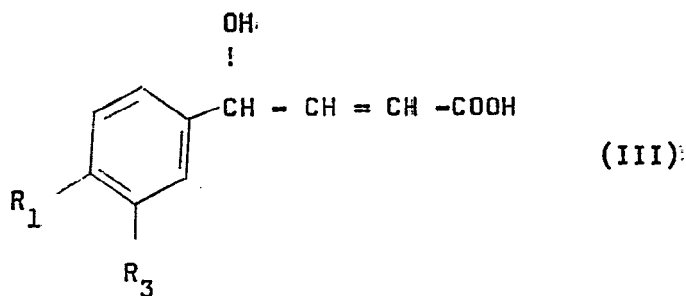
pecialmente un efecto antiflogístico muy bueno.

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

5 Preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxil:

Tratamiento de compuestos de la fórmula general III

10



15

en la que R_1 y R_3 son como se ha definido arriba con ácidos y zinc o con zinc amalgamado.

20

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente inerte tal como tolueno o xileno a temperaturas entre 50°C y 150°C; en este caso se reduce conjuntamente un grupo nitro eventualmente presente para formar el grupo amino.

25

23 NOV 1974

Es extraordinariamente sorprendente el hecho de que en este caso se formen los ácidos de la fórmula I con rendimiento muy buenos y no se formen los correspondientes ácidos butíricos, tal como se hubiera podido esperar. En efecto, se encontró por un lado (véase DAS alemana federal número P 21 12 716.2) que bajo la acción de ácidos minerales los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónicos se isomerizan para formar ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos, y por otro lado (véase DAS alemana federal número P. 21 12 840.5), que el ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico puede ser reducido por ejemplo de acuerdo con el método de Clemmensen, es decir con zinc amalgamado en presencia de ácido clorhídrico, para formar los correspondientes ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos. De acuerdo con el procedimiento precedentemente descrito resultan en general como productos principales ácidos trans-3-butencicos junto con menores cantidades de ácidos cis-3-butencicos y ácidos trans-2-butencicos. 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 transbutencicos 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 ole-



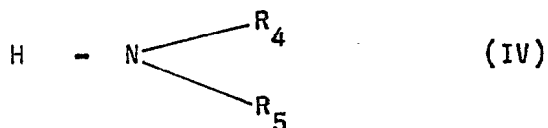
23 NOV. 1974

fínico.

5 Compuestos de la fórmula general I, en la que B tiene el significado de un grupo alcoxi, se obtienen mediante los métodos de esterificación habituales por
10 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 clorcarbonílico, formándose espontáneamente los
15 ésteres de la fórmula general I con separación de dióxido de carbono.

Por el contrario, si se desean compuestos de la fórmula general I, en la cual B significa el radical
15 $-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$, estando definidos R_4 y R_5 tal como se 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 IV

20



25

Si de acuerdo con el procedimiento arriba ci-



23 NOV 1974

5 tado se formen mezclas de ácidos cis- y trans-3- y 2-butencicos, estas mezclas pueden ser separadas de manera sencilla en sus componentes. La cristalización fraccionada en disolventes apropiados se ha acreditado como el mejor método.

10 Por hidrólisis alcalina, un compuesto de la fórmula general I, en la que el radical R_1 representa un grupo acilaminofenilo puede ser transformado con facilidad en un compuesto de la fórmula general I, en la que el radical R_1 representa un grupo aminofenilo, por ejemplo por calentamiento con lejía de álcali.

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 fisiológicamente compatibles, por ejemplo en las sales de metal alcalino o de metal alcalino-térreo o en sales con bases orgánicas. Como bases orgánicas pueden utilizarse por ejemplo ciclohexilamina, isobutilamina, morfolina, etanolamina, dietanolamina o dimetilaminoetanol. Compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 representa el radical piperidino o un o radical aminofenilo y/o R_3 representa el radical amino, pueden ser transformados en caso deseado también en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos son apropiados espe-

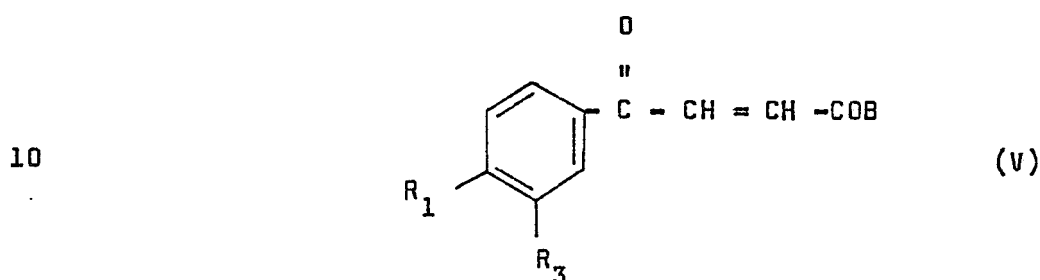
20

25

23 NOV 1974

cialmente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fumárico o ácido cítrico.

5 Los compuestos de partida de la fórmula general III se obtienen por ejemplo a partir de los ácidos 4-aril-4-oxo-crotónicos de la fórmula general V



15 por reducción con borohidruro de sodio en medio acuoso-alcalino; estos últimos pueden prepararse por condensación de arilmetilcetonas con hidrato de ácido glioxílico en presencia de un ácido.

20 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.

25 Las sustancias fueron investigadas en cuanto



23 NOV. 1974

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.

5 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 cao-
10 lín en solución al 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)).

15 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. Cinco horas después de la provocación del edema se compararon los valores promediados de hinchazón de los anima-
20 les tratados con sustancia de ensayo con los de los animales testigo tratados de modo aparente. Mediante extrapolación gráfica a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis se determinó la dosis que condujo a una debilitación
25 de 35% de la hinchazón (DE₃₅).

Para la provocación del edema de la carrage-

23 NOV 1974

nina de la pata posterior de la rata sirvió, de modo correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de sal común. Las sustancias 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 edema. Los restantes detalles correspondían a los indicados para el edema del caolín.

La toxicidad aguda (DL_{50}) fue determinada 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 de trituración en tilosa.

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.

Los índices terapéuticos como medida de la amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente entre la 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

23 NOV 1974

edema de la carragenina).

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

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

10 La toxicidad aguda de estas sustancias se encuentran 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.

15 Se investigaron los siguientes compuestos:
Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(2-flúor-4-bifenilil)-vinilacético.
Acido trans-4-(2'-amino-4-bifenilil)-3-butenoico
Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(2-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico
20 Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(4-ciclohexilfenil)-3-butenoico
y
Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-3-pentenoico

25 Como sustancia comparativa sirvió fenilbutazona.

(3,5-dioxo-4-butil-1,2-difenil-pirazolidina)

Sustancia	Edema del caso- lfn DE 35 pero- ral mg/kg	Edema de la carrogenina DE 35 pero- ral mg/kg.	Valor medio de las DE35 de los dos ensayos mg/kg	Toxicidad aguda de la rata DL50 peroral mg/kg Límites de con- fianza con 95% de probabilidad	Indice tera- peútico DI-50 DE 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
Fenibu- tazona	58	69	63,5	864	793-942	13,6

5

10

15

20

25

5

10

15

20

25

Sustancia	Edema del cao- lín DE 35 pero- ral mg/kg	Edema de la carregenina DE 35 pero- ral mg/kg	Valor medio de las DE35 de dos ensayos
A	31	19,5	25,25
B	23	15,5	19,25
C	27	33	30
D	35	48	41,5
E	44	24	34
Fenilbu- tazona	58	69	63,5



23 Nov. 1974

a la nina ero- kg.	Valor medio de las DE35 de los dos ensayos mg/kg	Toxicidad aguda de la rata DL50 peroral mg/kg Límites de con- fianza con 95% de probabilidad	Indice tera- peúatico DL ₅₀ DE ₃₅
5	25,25	798 508-1253	31,6
5	19,25	717 539-954	37,2
	30	1370 1096-1713	45,7
	41,5	1800 Murieron 0 de 10 animales	43,3
	34	710 586-859	20,9
	63,5	864 793-942	13,6

23



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1.

5

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

10

15

20

25

401 g de polvo de zinc son suspendidos en 955 ml de agua y después de añadirse 101 g de cloruro de mercurio divalente son agitados durante 10 minutos, son mezclados con 23,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y nuevamente agitados vigorosamente por centrifugación durante 10 minutos. La capa acuosa es decantada, el zinc amalgamado es mezclado sucesivamente con 955 ml de tolueno, 310 ml de agua y 833 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla es calentada con agitación a 75°C. A esta temperatura se incorporan en pequeñas porciones en total 177 g (0,673 moles) de ácido 4-(4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxicrotónico (punto de fusión: 115-117°C), en que después de añadirse aproximadamente 3/4 del material de partida se inicia en ciertos casos un vigoroso desprendimiento de hidrógeno y el contenido del matraz entra en vigorosa ebullición. Finalmente se pone en ebullición a reflujo durante 150 minutos, se deja enfriar y se incorpora la mezcla en 5 litros de agua helada. Se extrae por agitación tres veces cada vez con 750 ml de éter, se lavan con agua los extractos en éter, se secan con sulfa-

23 NOV 1974

to de sodio y se concentran por evaporación en vacío. El residuo en cristalización remanente es recrystalizado en éter de petróleo, en éster etílico de ácido acético con utilización de carbón activo, y en etanol caliente.

5

Punto de fusión: 132-134°C.

Rendimiento: 150,2 g (91% de la teoría)

A partir del ácido disuelto en acetona se precipita, por adición de la cantidad equivalente de ciclohexilamina, la correspondiente sal.

10

Punto de fusión: 170-171°C.

Por tratamiento de una solución metanólica del ácido con la cantidad calculada de metilato de sodio se obtiene la sal sódica. El monohidrato de la sal sódica funde por encima de 300°C.

15

Ejemplo 2.

Acido trans-4-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-3-butenico.

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(3-cloro-4-isopropil-fenil-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 77-78°C.

20

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio:
116-117°C.

Rendimiento: 53% de la teoría.

25

28 NOV 1974

Ejemplo 3.

Acido trans-4-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-3-butenoico

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de sal de ciclohexilamonio de ácido 4-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 172-173°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio: 137-138°C (en acetona).

Rendimiento: 83% de la teoría.

10

Ejemplo 4.

Acido trans-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-butenoico.

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(3-cloro-4-metil-fenil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 109-110°C.

Punto de fusión del ácido libre: 112-113°C (en éter de petróleo). Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio : 168-169°C.

Rendimiento: 57% de la teoría.

15

20

Ejemplo 5.

Acido trans-4-(3-bromo-4-isopropil-fenil)-3-butenoico.

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de sal de ciclohexilamonio de ácido 4-(3-bromo-4-isopropil-fenil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 170-171°C.

25

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio:

23 NOV 1974

108-110°C. (en éster etílico de ácido acético).

Rendimiento: 25% de la teoría.

Ejemplo 6.

5 Acido trans-4-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-3-butenoico.

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 102-103°C,

10 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio: 119-120°C.

Punto de fusión del ácido libre: 93-94°C (en ciclohexano).

Rendimiento: 83% de la teoría.

15 Ejemplo 7.

Acido trans-4-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-3-butenoico.

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de sal de ciclohexilamonio de ácido 4-(3-cloro-4-piperidino-fenil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 173°C.

20 Punto de fusión del ácido libre: 120-123°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio: 123-124°C.

Rendimiento: 94% de la teoría.

25



Ejemplo 8.

Acido trans-4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-3-butenico

5, Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de sal de ciclohexilamonio de ácido 4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 184-185°C (con descomposición).

Punto de fusión del ácido libre: 113-114°C (en éter de petróleo)

10 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio: 118-119°C (en acetato de etilo).

Rendimiento 65% de la teoría.

Ejemplo 9.

Acido trans-4-/4-(1-ciclohexen-1-il)-fenil/-3-butenico.

15 Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de sal de ciclohexilamonio de ácido 4-/4-(1-ciclohexen-1-il)-fenil/4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 188-189°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio: 176-177°C.

20 Rendimiento: 12% de la teoría.

Ejemplo 10.

Acido trans-4-(3-bromo-4-isobutil-fenil)-3-butenico.

25 Preparación análogamente al Ejemplo 1, pero en presencia de xileno en calidad de disolvente a partir de

10 3 119
23 NOV 1974

ácido 4-(3-bromo-4-isobutil-fenil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 90-92°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio: 126,5-127,5°C.

5 Rendimiento: 9% de la teoría.

Ejemplo 11.

Acido trans-4-(3-cloro-4-cicloheptil-fenil)-3-butenoico.

10 Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de sal de ciclohexilamonio de ácido 4-(3-cloro-4-cicloheptil-fenil)-4-hidroxicrotónico de punto de fusión 179-180°C

Punto de fusión del ácido libre: 65-67°C.

Rendimiento: 32% de la teoría.

15 Ejemplo 12.

Ester etílico de ácido trans-4-(4-ciclohexil-fenil)-3-butenoico.

20 A la solución de 46,3 g (0,189 moles) de ácido trans-4-(4-ciclohexil-fenil)-3-butenoico en 300 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota, manteniendo una temperatura de -30 hasta -20°C, en primer término 19,7g (0,189 moles) de trietilamina anhidra, y luego 20,4 g (0,189 moles) de éster etílico de ácido clorocarbónico. A continuación se agita durante 2 horas más a -20°C, la
25 carga después de la descongelación es incorporada con agi-

23 NOV 1974

5 tación en 1 kg de agua helada y es extraída con éter hasta agotamiento. Los extractos etéreos son lavados con agua, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados por evaporación. El residuo es recristalizado, en cada caso dos veces, en bencina y en isopropanol utilizando carbón activo.

Punto de fusión: 68-70°C.

Rendimiento: 17,4 g (34% de la teoría).

10

De modo correspondiente se obtienen:

éster etílico de ácido trans-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-butenico,

éster butílico de ácido trans-4-(3-bromo-4-ciclohexil-fenil)-3-butenico;

15

y

éster isopropílico de ácido trans-4-(3-ciano-4-ciclohexil-fenil)-3-butenico.

Ejemplo 13.

20

Amida de ácido trans-4-(4-ciclohexil-fenil)-3-butenico.

25

Se disuelven 36,0 (0,132 moles) de éster etílico de ácido trans-4-(4-ciclohexil-fenil)-3-butenico en 600 ml de metanol, que está saturado con amoníaco y se calienta en un autoclave a una presión de amoníaco de 20 atmósferas durante 6 horas a 100°C. Después del

23 NOV 1974

enfriamiento se separa por destilación el disolvente, se mezcla con agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido, después de lo cual se extrae hasta agotamiento con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo son lavados sucesivamente con solución saturada de cloruro de sodio y con agua, son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados por evaporación. El residuo raramente cristaliza al tratarse con éter. Después de purificación por cromatografía de la amida de ácido trans-4-(4-ciclohexil-fenil)-3-butenoico sobre gel de sílice con utilización de acetato de etilo en calidad de eluyente y recristalización en acetona y acetato de etilo, ésta funde a 132-133°C.

Rendimiento: 30% de la teoría.

De modo correspondiente se obtiene:

amida de ácido trans-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-butenoico;

amida de ácido trans-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-pentenoico, y

amida de ácido trans-4-(3-bromo-4-isobutil-fenil)-3-butenoico.

Ejemplo 14.

Acido trans-4-(2'-Flúor-4-bifenilil)-3-butenoico.

A 20 g de zinc amalgamado (Org. Syntheses, Coll.



Vol III, 786) se añaden 15 ml de agua, 35 ml de ácido clorhídrico concentrado, 50 ml de tolueno y 10 g de sal sódica del ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico (ácido : p. de f.: 109-111°C) y se calienta a reflujo con
5 agitación durante 6 horas, añadiéndose después de 3 horas nuevamente 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de esto se filtra con succión del zinc que no ha reaccionado y se extrae el producto filtrado tres veces cada vez con
10 10 ml de éter. El residuo que queda después de la evaporación del disolvente proporciona, después de la recristalización en ciclohexano/acetato de etilo, 8 g (92% de la teoría) de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico incoloro de p. de f. 142-144°C.

Espectro de RMN en deuterocloroformo:

15 1 H olefínico a 6,6 ppm. /J/ = 15Hz.
1 H olefínico a 6,35 ppm, /J/ = 15 y 6 Hz.
1 CH₂ a 3,3 ppm /J/ = 6 Hz.

A partir del ácido disuelto en acetato de etilo se precipita por adición de ciclohexilamina su sal de ciclohexilamina, la cual después de la recristalización en
20 etanol absoluto funde a 181-182°C.

La sal sódica preparada con la cantidad calculada de bicarbonato de sodio funde a 310-312°C.

25



23 NOV 1974

Ejemplo 15.

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

5 Preparación análogamente al Ejemplo 14 a partir de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico (p. de f. 105-107°C).

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

Rendimiento: 74% de la teoría.

10 Sal sódica: p. de f. a partir de 285°C con descomposición.

Ejemplo 16.

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

15 Preparación análogamente al Ejemplo 14 a partir de la sal de morfolina (p. de f. 147-148°C) del ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico. La sal de ciclohexilamina del ácido trans-4-(2'-bromo-4-bifenilil)-3-butenico precipitada en acetona funde a 167-169°C.

Rendimiento: 75% de la teoría.

20

Ejemplo 17.

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

25 Preparación análogamente al Ejemplo 14 a partir de la sal de ciclohexilamina p. de f. 130°C (con descomposición) / del ácido 4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-4-



-hidroxi-crotónico. El ácido trans-4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-3-butenoico funde a 152-154°C.

Rendimiento: 40% de la teoría.

b) Acido trans-4-(2'-amino-4-bifenilil)-3-butenoico.

5 44 g de ácido trans-4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-3-butenoico son calentados en baño María hirviendo durante 9 horas en 300 ml de lejía de potasa al 20%. Luego se diluye la carga de reacción con 700 ml de agua y se acidifica débilmente con ácido fórmico. El precipitado separado es filtrado con succión y es recristalizado en metanol al 60%. Se obtienen 26 g (69% de la teoría) de ácido trans-4-(2'-amino-4-bifenilil)-3-butenoico de p. de f. 147-149°C.

10 Su sal de ciclohexilamina, después de la recristalización en acetato de etilo/isopropanol, funde a 172-174°C.

Ejemplo 18.

Acido trans-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico.

20 Preparación análogamente al Ejemplo 14 a partir de la sal de ciclohexilamina p. de f. 197-198°C (con descomposición) / del ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico. El ácido trans-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico obtenido con un rendimiento de 63% funde a 187-188°C (en ciclohexano/acetato de etilo), y su sal de ciclohexilamina funde a 198-200°C (en etanol).

23 NOV 1974

Ejemplo 19.

Acido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico.

Una mezcla de 3 g de éster etílico de ácido
4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico con 12 g de clorhi-
5 drato de piridina se calienta durante 2 horas a 165°C y
se la trata del mismo modo a como se describe en el Ejemplo
14. Se obtienen 2,8 g (79% de la teoría) de sal de ciclo-
hexilamina (p. de f. 178°C) del ácido arriba citado.

10

Ejemplo 20.

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

Una solución de 20,6 g de cloruro de ácido trans-
-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico (p. de f. 106-108°C)
en 100 ml de benceno se incorpora gota a gota, con agita-
15 ción e introducción adicional de amoníaco gaseoso, en 300
ml de benceno, que está saturado con amoníaco 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
20 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'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico
25 de p. de f. 131°C.

23.11.1974

Ejemplo 21.

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

5 Con agitación y enfriamiento se añade gota a
gota a 50 ml de amoníaco acuoso al 30% una solución de
2,7 g de cloruro de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-
3-butenoico en 25 ml de acetona. Una vez terminada la adi-
ción se prosigue la agitación durante 10 minutos más, se
diluye con 100 ml de agua y se filtra con succión el pre-
cipitado formado, que se recristaliza en ciclohexano/ace-
tato de etilo. Se obtienen 1,5 g (60% de la teoría) de ami-
da de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico de
p. de f. 130-131°C.

Ejemplo 22.

15. Metilamida de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-bute-
noico.

20 Se disuelven 7 g de metilamina en 300 ml de ben-
ceno y se añaden gota a gota con agitación 20,6 g de clo-
ruro de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico
en 100 ml de benceno. El tratamiento se efectúa tal como
se describe en el Ejemplo 14.

Rendimiento: 10,5 g de (51,8% de la teoría) de
metilamida de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-bu-
tenoico de p. de f. 135°C (en acetato de etilo).

25

23 NOV 1974

Ejemplo 23.

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

5 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'-flúor-4-bifenilil)-
-3-butenoico en 25 ml de acetona. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 10 minutos más y se
10 filtra con succión el precipitado formado. Después de la
recristalización en ciclohexano/acetato de etilo se obtienen 1,5 g (55,8% de la teoría) de metilamida de ácido trans-
-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico de p. de f. 135-136°C.

Ejemplo 24.

15 Etilamida de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico

Preparación análogamente al Ejemplo 23 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico y solución acuosa de etilamina.

20 Rendimiento: 70,5% de la teoría de etilamida de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico de p. de f. 104-105°C (en ciclohexano).

Ejemplo 25.

25 Isopropilamida de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico

23 NOV 1974

Preparación análogamente al Ejemplo 23 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico y solución acuosa de isopropilamina.

5 Rendimiento: 51% de la teoría de isopropilamida de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico de p. de f. 124-125°C (en ciclohexano).

Ejemplo 26.

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

Preparación análogamente al Ejemplo 23 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico y solución acuosa de propilamina.

15 Rendimiento: 68% de la teoría de propilamida de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico de p. de f. 107-109°C (en ciclohexano/acetato de etilo).

Ejemplo 27.

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

Preparación análogamente al Ejemplo 21 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%).

25 Rendimiento: 77% de la teoría.

10
23 NOV 1974

Ejemplo 28.

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

5 Preparación análogamente al Ejemplo 23 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico y metilamina acuosa.

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

Rendimiento: 82% de la teoría.

10

Ejemplo 29.

(4-hidroxifenil)-amida de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico

15 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 de cloruro de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico 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
20 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)

Ejemplo 30.

25 Amida de ácido trans-4-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico

23 NOV 1976

En una solución de 11g de cloruro de ácido trans-
-4-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-butenico en 150 ml de benceno
se incorpora amoníaco gaseoso con agitación y enfriamiento
a lo largo de 30 minutos, luego se continúa agitando du-
5 rante 15 minutos más y se 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
10 4,6 g (45% de la teoría).

Ejemplo 31.

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

A 250 ml de una solución en éter saturada con
amoníaco gaseoso se incorpora gota a gota con agitación
15 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 amoníaco gaseoso con
agitación durante 30 minutos más y se deja reposar la car-
20 ga de reacción durante 12 horas a la temperatura ambiente.
Entonces se filtra con succión el precipitado formado, se
le tritura con agua y se le recristaliza en etanol, obte-
niendose la amida arriba citada de p. de f. 224°C con un
rendimiento de 3 g (33,4% de la teoría).

25

10
23 NOV 1974

Ejemplo 32.

Acido trans-4-(2-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico

5. Preparado análogamente al Ejemplo 14 a partir de ácido 4-(2-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 119-121°C.

Rendimiento: 44% de la teoría.

Punto de fusión del ácido libre: 131-132°C.

(en benceno).

10. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 154-155°C (en acetato de etilo con adición de 5% de metanol).

Ejemplo 33.

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

15. Preparación análogamente al Ejemplo 14 a partir de sal de ciclohexilamina de ácido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 181-183°C.

Rendimiento: 82% de la teoría.

20. Punto de fusión del ácido libre: 171-172°C (en acetato de etilo. Espectro de RMN en deuteroacetona: señales a 6,6 ppm (J = 15 Hz), 6,4 ppm (J = 15 y 6 Hz), 3,3 ppm (J = 6 Hz) en la proporción 1: 1:12. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 166-167°C.

25

Ejemplo 34.

Acido trans-4-(2'-cloro-4'-flúor-4-bifenilil)-3-butenico

5. Preparado análogamente al Ejemplo 14 a partir de sal de ciclohexilamina de ácido 4-(2'-cloro-4'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 181-182°C.

Rendimiento: 78% de la teoría.

Punto de fusión del ácido libre: 138-139°C.

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

Ejemplo 35.

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

15. Preparación análogamente al Ejemplo 14 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.

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

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

Ejemplo 36.

25. Acido trans-4-(3'-flúor-4-bifenilil)-3-butenico.

23 NOV 1974

Preparado análogamente al Ejemplo 14 a partir de ácido 4-(3'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 138-140°C. Rendimiento: 21% de la teoría. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 176-177°C.

5

Ejemplo 37.

Acido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico

Preparación análogamente al Ejemplo 14 a partir de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 122-123°C.

10

Rendimiento: 38% de la teoría.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 165-166°C (en acetato de etilo con adición de etanol).

Punto de fusión del ácido libre: 149-151°C.

15

Ejemplo 38.

Acido trans-4-(2',2'-diflúor-4-bifenilil)-3-butenoico

Preparado análogamente al Ejemplo 14 a partir de sal de ciclohexilamina de ácido 4-(2',2'-diflúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 159-161°C.

20

Rendimiento: 13% de la teoría.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 166-167, 5°C (en acetona con utilización de carbón activo).

25

Punto de fusión del ácido libre: 72-74°C (en acetato de etilo/éter de petróleo).

23 JUN 1974

Ejemplo 39.

Acido trans-4-(2-flúor-4-bifenilil)-3-butanoico.

Preparado análogamente al Ejemplo 14 a partir de ácido 4-(2-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 140-142°C. Rendimiento: 44% de la teoría.

Punto de fusión del ácido libre: 127-129°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 175-176°C (en metanol/acetato de etilo 2:8)

Ejemplo 40.

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

Se disuelven 30,9 g (0,09 moles) de éster etílico de ácido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butanoico 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 hasta 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 re-cristalización de la amida de ácido trans-4-(3'-cloro-4-



23 NOV 1974

-bifenilil)-3-butenoico en etanol y en metanol, en cada caso utilizando carbón activo, ésta funde a 186-188°C. Rendimiento: 2,0 g (8% de la teoría).

5

Ejemplo 41.

Acido trans-4-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico.

Preparado análogamente al Ejemplo 14 a partir de ácido 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico (p. de f. 180-181°C).

10

Punto de fusión del ácido: 198-199°C (en benceno o etanol).

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

15

Espectro de RMN en deuterocloroformo: señales a 6,4 ppm (multiplete) 3,15 ppm (Incapaz de ser medido).

A partir de las aguas madres se obtuvo ácido cis-4-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico. Rendimiento: 4,1% de la teoría.

20

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 162-164°C (en isopropanol). Espectro de RMN de la sal de ciclohexilamina en deuterocloroformo: señales a 6,5 ppm (J = 12 y 2 Hz), a 5,95 ppm (J = 12 y 7 Hz) y 3,3 ppm (J = 2 y 7 Hz) en la proporción 1: 1: 2.

25

Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados para la administración terapéutica, even-

23 NOV 1972

tualmente combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticas 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.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 8 de Febrero de 1972, bajo el número P 22 05 732.5 y el 15 de Mayo de 1972, bajo el número P 22 23 562.7, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre
10 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

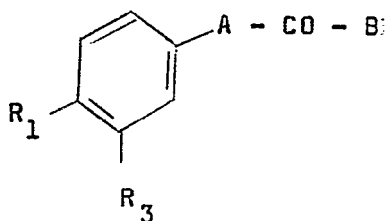
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácidos 3-butenoicos y 2-butenoicos de la

18.11.74

23 NOV 1974

fórmula general I

5



(I)

10

en la que el radical R_1 significa un radical alcoholilo ramificado o no ramificado con 1 a 7 átomos de carbono, un radical cicloalcoholilo 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, o un grupo amino eventualmente sustituido por un

15

radical acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono, el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o, caso de que R_1 posea los significados arriba indicados con excepción del de un radical fenilo eventualmente

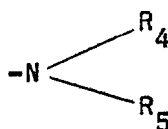
20

sustituido, representa un grupo amino, con la condición de que R_3 no significa ningún átomo de hidrógeno cuando R_1 representa un radical fenilo no sustituido, 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,

25

18.11.74

23 NOV 1974



(II)

5

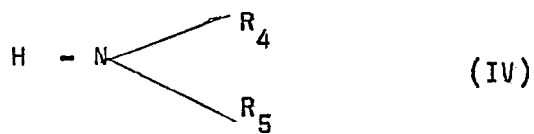
en la que R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o, caso de que R_1 signifique un radical fenilo eventualmente sustituido tal como arriba se ha definido, también representan radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo R_4 en este caso ser también un radical hidroxifenilo cuando R_5 significa un átomo de hidrógeno y el radical A significa los radicales bivalentes $-\overset{\text{H}}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ó $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$, así como, caso de que B sea el grupo hidroxí, 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 compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque una mezcla de ácidos 2-butenoicos y 3-butenoicos obtenida se separa a continuación en caso deseado mediante métodos físicos en los ácidos 2-butenoicos y 3-butenoicos de la fórmula general I y eventualmente al mismo tiempo se separa en los isómeros cis y trans de estos ácidos, y/o compuestos obtenidos de la fórmula general I, en la que B es el grupo hidroxí, se transforman en caso deseado en compuestos de la fórmula general I, en

25

23 NOV 1974

la que B representa un grupo alcoxi, y/o compuestos de la fórmula general I, en la que B significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi, se transforman con una amina de la fórmula general IV.

5



10

en las amidas de la fórmula general I, y/o en caso deseado 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 R₁ contiene un radical básico o R₃ radicales básicos, son transformados en caso deseado en sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos.

15

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido clorhídrico.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se efectúan en un disolvente inerte.

25

18.11.74

23 NOV 1974

5

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la separación en los ácidos 2-butenoicos y 3-butenoicos de la fórmula general I y en sus isómeros cis y trans se efectúa mediante cristalización fraccionada.

10

5ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1ª, en la que el radical R_1 significa el grupo aminofenilo, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general I, en la que el radical R_1 representa un grupo acilaminofenilo, es sometido a una hidrólisis alcalina.

15

6ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácidos 3-butenoicos y 2-butenoicos.

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

23 NOV. 1974

20

Alberto de Elizaburu
Por Voz.

25

18.11.74/CMA.