



2

32219
REVISADO
FICHAS PARA LA CONSULTA
A LA COMISION DE COPIAS
Y A LAS CERTIFICACIONES.

P.- 58.728

Case 5/543+

5/526

(Verfahren c)-

Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

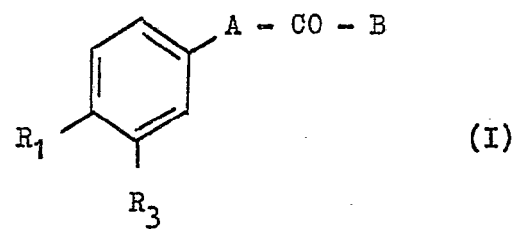
establecida en Biberach an der Riss, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE ACIDOS 3-BUTENOICOS y 2-BUTENOICOS"
(Clase Internacional C07c)

23 JUL 1962

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

5



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 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, un grupo nitro o ciano, o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono;

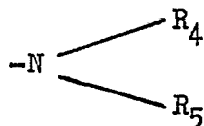
20

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

23 NOV



(II)

5

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

o,

10

si R_1 significa un radical fenilo eventualmente sustituido tal como arriba se ha definido, representan también radicales alcoholo 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 A significa los radicales divalentes $-\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{C}}} = \text{CH}-\text{CH}_2-$ o $-\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}=\text{CH}-$, en los cuales R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 2 átomos de carbono,

15

y sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B represente el grupo hidroxilo, o con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que R_1 contenga un radical básico o R_3 represente un grupo básico,

20

así como procedimientos para su preparación.

25

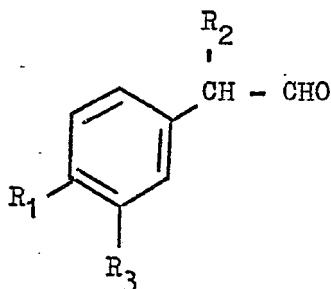
Los compuestos de la fórmula general I anterior y sus sales poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico muy bueno.

23 NOV. 1957



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

Condensación de aldehidos de la fórmula general III



(III)

en la que R₁ hasta R₃ son como se han definido inicialmente, con ácido malónico o sus ésteres en presencia de catalizadores ácidos o débilmente básicos y eventualmente subsiguiente saponificación ácida y/o descarboxilación de los productos intermedios obtenidos, resultando los ácidos libres de la fórmula general I en la que A representa el grupo -CH-CH=CH- .

No obstante, si se hace reaccionar ácido malónico con un aldehído de la fórmula general VI en presencia de piridina y piperidina primero a la temperatura ambiente, y posteriormente a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición de la piridina, los ácidos que resultan de modo primario de la fórmula general I, en la que A representa el grupo -CH-CH=CH- , se trans-



forman total o parcialmente en los ácidos de la fórmula general I en la que A significa el grupo $-C \begin{smallmatrix} R_2 \\ | \end{smallmatrix} =CH-CH_2$. De modo más aceptable se logra esta transformación o isomerización por calentamiento de los ácidos que resultan de modo primario con bases fuertes, por ejemplo hidróxidos de tetraalcohilamonio. Se prefieren la acción de ter-butolato de potasio en butanol terciario anhidro y el calentamiento con lejía de sosa o de potasa acuosa de elevada concentración porcentual en piridina, obteniéndose productos finales especialmente puros cuando se trabaja bajo gas protector.

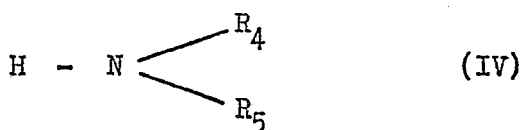
Compuestos de la fórmula general I, en la que B tiene el significado de un grupo alcoxi, se obtienen mediante los métodos de esterificación habituales por reacción de un compuesto de la fórmula general I en la cual B es el grupo hidroxilo, por ejemplo con un alcohol en presencia de un catalizador ácido 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.

Por el contrario, si se desean compuestos de la fórmula general I, en la cual B significa el radical $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ / \\ R_5 \end{smallmatrix}$, 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

5



10

Si de acuerdo con el procedimiento arriba citado se forman mezclas de ácidos cis- y trans-3- y -2-butenoicos, estas mezclas pueden ser separadas de manera sencilla en sus componentes. La cristalización fraccionada en disolventes apropiados se ha acreditado como el mejor método.

15

20

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.

25

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

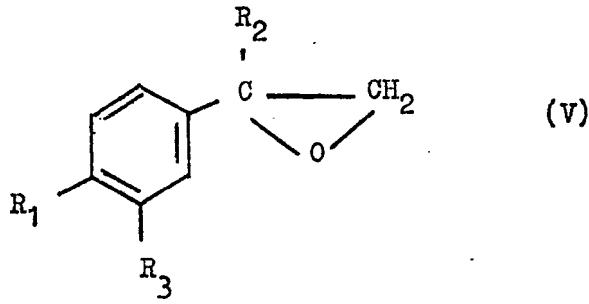


27

compatibles, por ejemplo en las sales de metal alcali-
 no o de metal alcalino-térreo o en sales con bases or-
 gánicas. Como bases orgánicas pueden utilizarse por
 ejemplo ciclohexilamina, isobutilamina, morfolina, eta
 5 nolamina, dietanolamina o dimetilaminoetanol. Compues-
 tos de la fórmula general I, en la que R₁ representa el
 radical piperidino o un radical aminofenilo y/o R₃ re-
 presenta el radical amino, pueden ser transformados en
 caso deseado también en sus sales fisiológicamente com
 10 patibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad
 de ácidos son apropiados especialmente ácido clorhídri-
 co, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético,
 ácido fumárico o ácido cítrico.

Los aldehidos de la fórmula general III se obtie
 15 nen por ejemplo por condensación con éster glicídilico
 de acuerdo con Darzens-Erlenmeyer-Claisen (véase H.
 Krauch y W. Kunz, Namenreaktionen der organischen Chemie,
 1ª edición, página 112, Dr. Alfred Hüthig - Verlag GmbH,
 Heidelberg 1961) o, caso de que R₂ sea un radical alco
 20 hilo, también por isomerización de oxiranos de la fórmu
 la general V,

25

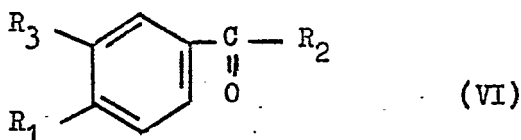


15.11.74

23 NOV 1974



5 en la que R_1 y R_3 son como se han definido inicialmente, en presencia de eterato de trifluoruro de boro. Los orixanos de la fórmula general V resultan por ejemplo en el caso de la acción de metilida de dimetil sulfonio sobre cetonas de la fórmula general VI



15 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.

20 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.

25 La provocación del edema del caolín de la pa-



1974

ta posterior de la pata 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 al 0,85% de sal común.

5

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)).

10

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 animales 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 de 35% de la hinchazón (DE_{35}).

15

20

Para la provocación del edema de la carragenina 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

25

23



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 edema de la carragenina).

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.



23 NOV 1974

La toxicidad aguda de estas sustancias se en
cuentran no obstante sólo dentro del mismo orden de mag
nitud que la de la fenilbutazona. Los índices terapéuti
cos esencialmente más favorables que resultan de ello
5 permiten esperar para los compuestos citados una ampli
tud terapéutica claramente mayor que la que es conocida
para la fenilbutazona.

Se investigaron los siguientes compuestos:

- Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-
10 --(2'-flúor-4-bifenilil)-vinil-acético. = A
- Acido trans-4-(2'-amino-4-bifenilil)-3-
-butenoico = B
- Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-
15 -4-(2-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico = C
- Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-
-4-(4-ciclohexil-fenil)-3-butenoico = D
- y
- 20 Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-
-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-pente
noico = E

Como sustancia comparativa sir
vió fenilbutazona.
25 (3,5-dioxo-4-butil-1,2-difenil-pirazolidina).

15.11.74

Sustancia	Edema del caolín DE ₃₅ pero ral mg/kg	Edema de la carragenina DE ₃₅ pero ral mg/kg	Valor medio de los dos ensayos mg/kg	Toxicidad aguda en la rata DL ₅₀ peroral mg/kg	Indice terapéutico DL ₅₀ /DE ₃₅
A	31	19,5	25,25	798	31,6
B	23	15,5	19,25	717	37,2
C	27	33	30	1370	45,7
D	35	48	41,5	>1800	>43,3
E	44	24	34	710	20,9
<p>(murieron 0 de 10 animales)</p>					
Fenil-butazona	58	69	63,5	864	13,6

2



1 12 1

23 NOV 1974

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1.

5 Acido trans-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-2-pentenoico.

Se disuelven 24,0 gramos (0,231 moles) de ácido malónico en 40 ml de piridina anhidra y después de caer la reacción débilmente exotérmica se agregan 55,0 g (0,22 moles) de 2-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-propionaldehído bruto (oleoso) y 2,18 ml de piperidina. Luego se pone en ebullición a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono. Después del enfriamiento se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico concentrado, con el fin de eliminar por lavado piridina y piperidina, y se extrae con éter el producto de reacción. Los extractos en éter reunidos son lavados en agua, secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación. El residuo remanente es cromatografiado sobre 600 g de gel de sílice con utilización de éter para la elución. Los eluatos son concentrados por evaporación, disueltos en acetona y mezclados con ciclohexilamina en exceso. La sal de ciclohexilamonio obtenida funde a 114-116°C.

15 Rendimiento: 27,0 g (31% de la teoría).

20 El ácido libre funde a 84-86°C.

25

23 NOV 1974

Ejemplo 2.

Acido trans-4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-pentenoico

48,0 g (0,462 moles) de ácido malónico y 110,0 g (0,44 moles) de 2-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-propionaldehído son hechos reaccionar en 80 ml de piridina anhidra en presencia de 4,36 ml de piperidina igual que en el Ejemplo 8. El ácido 4-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-2-pentenoico bruto obtenido (105,0 g, 0,359 moles) es disuelto en 500 ml de ter-butanol anhidro sin previa purificación, y después de añadirse 53,0 g (0,47 moles) de ter-butilato de potasio es puesto en ebullición a reflujo durante 3 horas. El disolvente es separado por destilación, el residuo es descompuesto con agua, la fase acuosa es extraída a continuación varias veces con éter. Los extractos en éter son desechados. La fase acuosa es acidificada cuidadosamente con ácido clorhídrico, y el producto de reacción separado es recogido en éter. La solución etérea es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación, y el residuo es recristalizado en ciclohexano. Punto de fusión: 88-90°C.

Rendimiento: 20,0 g (16% de la teoría).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio: 128-130°C (en acetato de etilo/metanol 9:1).

Ejemplo 3.

25 Acido trans-4-(4-ciclohexil-fenil)-2-pentenoico.

23 NOV 1974



Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido malónico y 2-(4-ciclohexilfenil)-propionaldehído en presencia de piridina y piperidina.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio:
5 158-160°C.

Rendimiento: 18% de la teoría.

Ejemplo 4.

Acido trans-4-(4-isobutil-fenil)-3-pentenoico.

10 El producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1 a partir de ácido malónico y 2-(4-isobutil-fenil)-propionaldehído es isomerizado sin purificación adicional de modo correspondiente al Ejemplo 14 por acción de lejía de potasa al 50% en piridina hirviendo.

15 Punto de fusión del ácido libre 60-61°C. (en n-pentano).

Rendimiento: 28% de la teoría.

Ejemplo 5.

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

20 Una solución de 20,6 g de cloruro de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butenicoico (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 amoníaco gaseoso. Una vez terminada la adición se prosigue la agi
25 tación durante 15 minutos más, luego la mezcla de reac-

ción 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'-flúor-4-bifenilil)-3-butenico de p. de f. 131°C.

Ejemplo 6.

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

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-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'-flúor-4-bifenilil)-3-butenico de p. de f. 130-131°C.

Ejemplo 7.

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

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'-flúor-4-bifenilil)-3-butenoico en 100 ml de benceno. El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 5.

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

Ejemplo 8.

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

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 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.

20

Ejemplo 9.

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

25 Preparación análogamente al Ejemplo 40 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-flúor-4-bifenilil)-



-3-butenoico y solución acuosa de etilamina.

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

5

Ejemplo 10.

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

Preparación análogamente al Ejemplo 8 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenoico y solución acuosa de isopropilamina.

10

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

Ejemplo 11.

15

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

Preparación análogamente al Ejemplo 8 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenoico y solución acuosa de propilamina.

20

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

Ejemplo 12.

25

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



2°

Preparación análogamente al Ejemplo 6 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%).

5

Rendimiento: 77% de la teoría.

Ejemplo 13.

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

10

Preparación análogamente al Ejemplo 8 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.

Ejemplo 14.

15

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

20

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-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 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).

25



Ejemplo 15.

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

En una solución de 11 g de cloruro de ácido
trans-4-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico en 150 ml de
5 benceno se incorpora amoniaco gaseoso con agitación y en
friamiento a lo largo de 30 minutos, luego se continúa
agitando durante 15 minutos más y se agregan 600 ml de
acetato de etilo. Esta solución es lavada con agua, fil-
trada sobre carbón y liberada del disolvente. El residuo
10 remanente es recristalizado en acetato de etilo. Se ob-
tiene la amida arriba citada de p. de f. 223-224°C con un
rendimiento de 4,6 g (45% de la teoría).

Ejemplo 16.

Amida de ácido trans-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-bute-
15 noico.

A 250 ml de una solución en éter saturada 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
20 de éter, a continuación se incorpora amoniaco gaseoso con
agitación durante 30 minutos más y se deja reposar la
carga de reacción durante 12 horas a la temperatura am-
biente. Entonces se filtra con succión el precipitado for-
mado, se le tritura con agua y se le recristaliza en eta
25 nol, obteniéndose la amida arriba citada de p. de f.



20/11/1974

bifenilil)-2-metil-oxirano (123 g $\hat{=}$ 0,53 moles) es disuel-
to en 850 ml de tetrahidrofurano absoluto, es enfriado
a 5-10°C y, manteniendo esta temperatura y bajo atmósfe-
ra de nitrógeno, es mezclado gota a gota con la solución
5 de 0,5 ml de eterato de trifluoruro de boro en 50 ml de
tetrahidrofurano anhidro. Se agita ulteriormente duran-
te 30 minutos, después se mezcla con 0,9 ml de piridina
anhidra y se concentra por evaporación en el vacío a
trompa de agua. El 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-propionalde-
10 hido bruto así obtenido (120 g $\hat{=}$ 99% de la teoría) es
utilizado sin purificación adicional directamente para
la condensación con ácido malónico.

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

15 Se disuelven 63,6 g (0,61 moles) de ácido ma-
lónico en 97 ml de piridina anhidra y después de decaer
la reacción débilmente exotérmica se agregan 123,0 g
(0,54 moles) de 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-propionaldehi-
do y 5,4 ml (0,54 moles) de piperidina. Después se pone
20 en ebullición a reflujo hasta que cesa el desprendimien-
to de dióxido de carbono. Después del enfriamiento se
vierte sobre hielo/ácido clorhídrico concentrado, con el
fin de eliminar por lavado piridina y piperidina, y el
producto de reacción se extrae con éter. Los extractos
25 en éter reunidos son lavados con agua, son secados sobre
sulfato de sodio y son concentrados por evaporación. El



23 NOV. 1974

residuo remanente es recristalizado dos veces en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) y una vez en acetato de etilo, después de lo cual el ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-pentenoico obtenido funde a 147-148°C.

5 Rendimiento: 64,0 g (44% de la teoría).

Por adición de ciclohexilamina a una solución de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-pentenoico en acetona se precipita la correspondiente sal de punto de fusión 181-182°C.

10 Ejemplo 18.

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

15 Se disuelven 30,9 g (0,09 moles) de éster etílico de ácido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoi-
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 di-
20 luido, 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 con-
25 centrados por evaporación. El residuo remanente crista-
liza al triturar con acetato de etilo. Después de la re-



23 NOV 1974

cristalización de la amida de ácido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butenico 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 19.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 17 a partir de (4'-fluor-bifenilil)acetaldehido y ácido malónico en presencia de piridina y piperidina.

10

Rendimiento: 6% de la teoría.

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

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 175-177°C (en isopropanol).

15

Ejemplo 20.

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

20

Se mezcla una solución de 3,00 g (0,0117 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico (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 trietilamina, y a esto se añaden gota a gota a la misma temperatura 1,28 g (0,0118 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla es agitada durante una hora más en baño de enfriamiento,

25



23 NOV 1974

después de la descongelación se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente y durante 2 horas a 40-45°C. Se deja reposar durante la noche, se pone en ebullición a reflujo durante una hora y se seca 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 recristaliza en etanol y se obtienen 2,35 g de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenoico en laminillas de color amarillo pálido con el punto de fusión 69,5-70,5°C (rendimiento: 71% de la teoría).

Ejemplo 21.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 17 a partir de (2-fluor-4-bifenilil)-acetaldehído y ácido malónico en presencia de piridina y piperidina.

Rendimiento: 15% de la teoría.

Punto de fusión del ácido: 127-128°C

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

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.



23 NOV 1974

5 La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 8 de
Febrero de 1972, bajo el Nº P 22 05 732.5 y el 15 de
Mayo de 1972, bajo el Nº P 22 23 562.7, se acoge a los
beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

20

Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

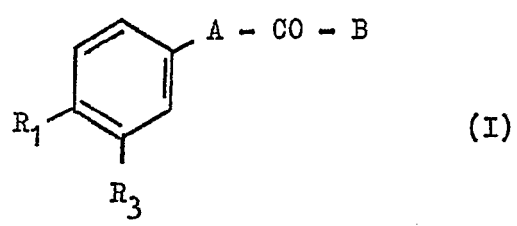
1ª.- Procedimiento para la preparación de mue

15.11.74

23 NOV 1974

vos derivados de ácidos 3-butenoicos y 2-butenoicos de la fórmula general I

5



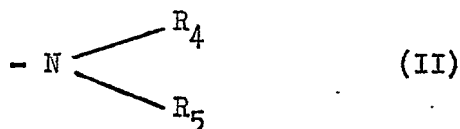
10

15

20

25

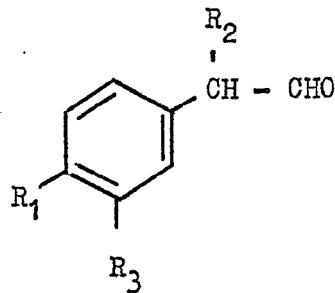
en la que el radical R_1 significa un radical alcohilo ramificado o no ramificado con 1 a 7 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo o cicloalqueno de 5, 6 o 7 miembros, el radical piperidino o un radical fenilo, que eventualmente puede estar sustituidos por uno ó dos átomos de halógeno, un grupo nitro o ciano, o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical 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 sustituido, representa un grupo nitro, amino o ciano, 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,



5 en la que R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferen-
 tes, representan átomos de hidrógeno, o, caso de que
 R_1 signifique un radical fenilo eventualmente susti-
 tuido tal como arriba se ha definido, también repre-
 sentan radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono,
 10 pudiendo R_4 en este caso ser también un radical hi-
 droxifenilo cuando R_5 significa un átomo de hidrógeno
 y el radical A significa los radicales bivalentes
 $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{---C=CH-CH}_2\text{---} \end{array}$ ó $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{---CH-CH=CH} \end{array}$ en las cuales R_2 representa
 15 un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo 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
 20 básico, de sus sales fisiológicamente compatibles con
 ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque
 para la preparación de los ácidos libres de la fórmula
 general I, se condensan aldehidos de la fórmula gene-
 ral III

25

10
23 NOV 1974



(III)

5

en la que R₁ hasta R₃ son como se han definido inicialmente, con ácido malónico o sus ésteres en presencia de catalizadores ácidos o básicos y a continuación se saponifican los compuestos que eventualmente resultan como productos intermedios y se descarboxilan a temperaturas elevadas y/o se isomerizan ácidos 2-butenicos o 2-pentenoicos de la fórmula general I obtenidos para formar los correspondientes ácidos 3-butenicos o 3-pentenoicos; y una mezcla de ácidos 2-butenicos y 3-butenicos obtenida se separa a continuación en caso deseado mediante métodos físicos en los ácidos 2-butenicos y 3-butenicos 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 hidroxilo, se transforman en caso deseado en compuestos de la fórmula general I, en 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

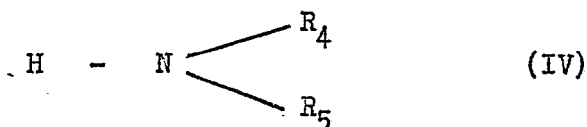
15.11.74



23 NOV 1974

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 R_1 contiene un radical básico o R_3 significa radicales básicos, son transformados en caso deseado en sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se efectúan en un disolvente inerte.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación de un aldehído de la fórmula general III con ácido malónico se lleva a cabo a temperaturas elevadas en presencia de piridina y piperidina.

25

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones



1ª y 3ª, caracterizado porque la isomerización se
lleva a cabo mediante bases fuertes tales como ter-but
tilato de potasio, lejía de sosa, lejía de potasa o
hidróxido de bencil-trimetil-amonio y es un disolven-
5 te inerte polar, por ejemplo en agua, en un alcohol,
piridina, triamida de ácido hexametilfosfórico o mez
clas de los mismos, a temperaturas entre 80°C y 150°C.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª,
caracterizado porque la reacción se efectúa bajo gas
protector.

15 6ª.- 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 cris-
talización fraccionada.

20 7ª.- Procedimiento para la preparación de
compuestos de la fórmula general I según la reivindi-
cación 1ª, en la que el radical R₁ significa el grupo
aminofenilo, caracterizado porque un compuesto de la
fórmula general I, en la que el radical R₁ representa
un grupo acilaminofenilo, es sometido a una hidrólisis
alcalina.

25 8ª.- Procedimiento para la preparación de



23 NOV 1974

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 dos hojas es critas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

23 NOV. 1974

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes

10

15

20

25

15.11.74
EBL.