

2220
P.- 58.729

Case 5/543+

5/526

(Verfahren a₂)-

Div. III

23 NOV. 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07C/A61K
para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT

BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

ANULADO

PROHIBIDA: LA CONSULTA
Y LA EMISION DE COPIAS
Y CERTIFICACIONES.

con domicilio en Biberach an der Riss, República

Federal Alemana

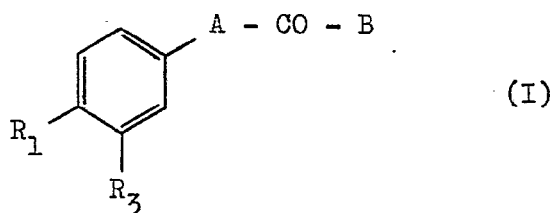
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE ACIDOS 3-BUTENOICOS Y 2-BUTENOI
COS". (Clase Internacional C07c)

19.11.74

- 1 -

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

20

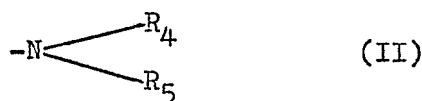
R₂ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o, caso de que R₁ posea los significados arriba indicados con excepción del de un radical fenilo eventualmente sustituido, un grupo nitro, amino o ciano, con la condición de que R₃ no significa ningún átomo de hidrógeno cuando R₁ representa un radical

19.11.74

fenilo no sustituido;

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 en este caso ser también un radical hidroxifenilo, cuando R_5 significa un átomo de hidrógeno, y A significa el radical bivalente

15

$\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{-C} \end{array} \text{-CH-CH}_2\text{-}$, en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 2 átomos de carbono,

20

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

25

19.11.74

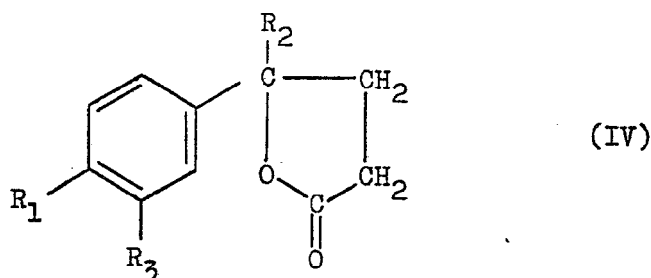
así como procedimientos para su preparación.

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

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

Preparación de los ácidos libres de la fórmula general I:

Calentamiento de lactonas de la fórmula general IV



20

en la cual R₁ hasta R₃ y B son como se han definido arriba, en presencia de sales de ácidos halohídricos de bases orgánicas terciarias, a temperaturas entre 140 y 200°C.

25

En calidad de bases orgánicas terciarias.

19.11.74

5 sirven por ejemplo piridina, alcoholpiridinas,
N,N-dialcoholanilinas, N-alcoholpiperidinas. Se ha
acreditado especialmente el clorhidrato de piridi-
na. Como ácidos halohídricos se pueden citar por e-
jemplo ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

10 De acuerdo con el procedimiento preceden-
tamente descrito resultan en general como productos
principales ácidos trans-3-butenoicos junto con me-
nores cantidades de ácidos cis-3-butenoicos. Las mez-
clas así obtenidas pueden ser separadas de manera
sencilla, por ejemplo por cromatografía en columna
o por cristalización fraccionada en disolventes a-
propiados. Como ácidos transbutenoicos han de enten-
15 derse aquellos compuestos en los cuales los radica-
les que llevan el grupo arilo y los radicales que
llevan el grupo carboxilo están en posición trans
con relación al doble enlace olefínico.

20 Compuestos de la fórmula general I, en la
que B tiene el significado de un grupo alcoxi, se
obtienen mediante los métodos de esterificación ha-
bituales por reacción de un compuesto de la fórmula
general I en la cual B es el grupo hidroxilo, por ejem-
plo con un alcohol en presencia de un catalizador
ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico
25 o por acción de ésteres de ácido clorocarbonílico,

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

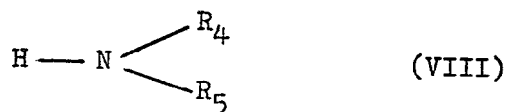
5

radical $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$, estando definidos R_4 y R_5 tal co

mo 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 VIII

10

15



20

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

25

Por hidrólisis alcalina, un compuesto de la fórmula general I, en la que el radical R_1 representa un grupo acilaminofenilo puede ser transforma

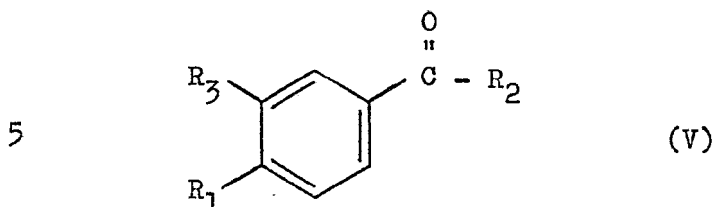
19.11.74

do 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.

5 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
10 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
15 I, en la que R_1 representa el radical piperidino o un radical aminofenilo y/o R_2 representa el radical amino, pueden ser transformados en caso deseado también en sus sales fisiológicamente compatibles con
20 ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos son apropiados especialmente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fumárico o ácido cítrico.

25 Las lactonas de la fórmula general IV son preparadas por condensación de un éster de ácido succínico con un compuesto carbonílico adecuadamente

sustituído de la fórmula general V,



10 en la que R₁ hasta R₃ son como se han definido arriba, en presencia de un alcoholato de metal alcalino y subsiguiente saponificación y descarboxilación del semiéster resultante (véase W. S. Johnson, G. H. Daub, Org. Reactions 6, 1 (1951)).

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
20 más largo tiempo en comparación con otros agentes antiflogísticos conocidos.

25 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.

5 La provocación del edema del caolín de la pata posterior de la rata se efectuó de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittelforschung 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.

10 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 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. (DE₃₅).

25 Para la provocación del edema de la carra genina 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 inhibitor 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 e-

dema del caolín y del 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.

La toxicidad aguda de estas sustancias se encuentra no obstante sólo dentro del mismo orden de magnitud que la de la fenilbutazona.

10 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'-fluor-4-bifenilil)-vinil-acético. = A

20 Acido trans-4-(2'-amino-4-bifenilil)-3-butenoico = B

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

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

25 y

Sal de ciclohexilamonio de ácido trans-4-(3-
cloro-4-ciclohexil-fenil)-3-pentenoico = E

Como sustancia comparativa sirvió fenilbu
tazona.

5 (3,5-dioxo-4-butil-1,2-difenil-pirazolidi
na).

10

15

20

25

19.11.74

19.11.74

Substancia	Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio de las DE ₃₅ 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	508-1253	31,6
B	23	15,5	19,25	717	539- 954	37,2
C	27	33	30	1370	1096-1713	45,7
D	35	48	41,5	1800	(murieron 0 de 10 animales)	43,3
E	44	24	34	710	586- 859	20,9
Fenil-butazona	58	69	63,5	864	793-942	13,6

- 13 -

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

Acido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butanoico

5 Una mezcla de 4 g de γ -(2'-fluor-4-bifenilil)- γ -butirolactona (p. de f. 74-75°C) y 15 g de clorhidrato de piridina se calienta con agitación durante 2,5 horas a 160°C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción es mezclada con agua y ácido clorhídrico, el precipitado separado es recogido en 10 éter, la solución en éter es lavada con agua y es secada sobre sulfato de sodio. A partir de esta solución en éter se precipita por adición de ciclohexilamina la sal de ciclohexilamina, que funde a 176-15 178°C.

Rendimiento: 4,8 g (69,6% de la teoría).

El ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenoico liberado a partir de esto funde a 141-142°C.

20 Ejemplo 2.

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

Una mezcla de 3 g de γ -(2-fluor-4-bifenilil)- γ -butirolactona con 12 g de clorhidrato de piridina se calienta durante 2 horas a 165°C y se la 25 trata del mismo modo a como se describe en el Ejem-

plo 1. Se obtienen 2,8 g (79% de la teoría) de sal de ciclohexilamina (p. de f. 178°C) del ácido arriba citado.

Ejemplo 3.

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

Una solución de 20,6 g de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenoico (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 agitación durante 15 minutos más, luego la mezcla de reacción se incorpora en 15 500 ml de agua, se agregan 200 ml de acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se lava ésta dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación. El residuo sólido es recristalizado en acetato de etilo. Se obtienen 12 g (62,7% de la teoría) de amida de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenoico de p. de f. 131°C.

Ejemplo 4.

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

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'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico en 25 ml de acetona.

5 Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 10 minutos más, se diluye con 100ml 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

10 ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico de p. de f. 130-131°C.

Ejemplo 5

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

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

20

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

25 Ejemplo 6.

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

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'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico 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'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico de p. de f. 135-136°C.

Ejemplo 7.

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

Preparación análoga al Ejemplo 6 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico y solución acuosa de etilamina.

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

Ejemplo 8.

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

Preparación análogamente al Ejemplo 6 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico y solución acuosa de isopropilamina.

5

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

Ejemplo 9.

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

Preparación análogamente al Ejemplo 6 a partir de cloruro de ácido trans-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico y solución acuosa de propilamina.

15

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

Ejemplo 10.

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

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

25

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

19.11.74

Rendimiento: 77% de la teoría.

Ejemplo 11.

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

5 Preparación análogamente al Ejemplo 6 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 12.

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

20 Ejemplo 13.

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

noico.

En una solución de 11 g de cloruro de ácido trans-4-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico en 150 ml de benceno se incorpora amoníaco gaseoso con
5 agitación y enfriamiento 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, filtrada sobre carbón y liberada del disolvente. El residuo remanente es re-
10 cristalizado en acetato de etilo. Se obtiene la amida arriba citada de p. de f. 223-224°C con un rendimiento de 4,6 g (45% de la teoría).

Ejemplo 14.

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

A 250 ml de una solución de éter saturada con amoníaco 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
20 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 carga de reacción durante 12 horas a la temperatura ambiente. Entonces se filtra con succión el precipitado formado, se le
25 tritura con agua y se le recristaliza en etanol,

obteniéndose la amida arriba citada de p. de f. 224°C con un rendimiento de 3 g (33,4% de la teoría).

Ejemplo 15

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

Se disuelven 30,9 g (0,09 moles) de éster etílico de ácido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico 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 recristalización de la amida de ácido trans-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butenoico en etanol y en metanol, en cada caso utilizando carbón activo, ésta funde a 186-188°C. Rendimiento: 2,0 g (8% de la teoría).

10
15
20
25

Ejemplo 16.

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

5 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, 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 15 etanol y se obtienen 2,35 g de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico en lamini-llas de color amarillo pálido con el punto de fusión 20 69,5-70,5°C (rendimiento: 71% de la teoría),

Ejemplo 17.

25 Acido trans-4-(3-amino-4-ciclohexil-fenil)-3-butenoi-

co.

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de γ -(3-amino-4-ciclohexil-fenil)- γ -butirolactona en presencia de clorhidrato de N-metil-piperidina

5

Rendimiento: 17% de la teoría.

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

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

10

Ejemplo 18.

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

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a partir de γ -(4-ciclohexil-3-fluorofenil)- γ -butirolactona en presencia de clorhidrato de N,N-dimetilanilina.

15

Punto de fusión del ácido libre: 129-131°C (en éter de petróleo/benceno con utilización de carbón activo).

20

Rendimiento: 22% de la teoría.

Ejemplo 19

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

25

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a

19.11.74

partir de γ -(4-ciclohexil-3-yodo-fenil)- γ -butirolac-
tona en presencia de bromhidrato de N-metilpiperidi-
na.

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

Rendimiento: 13% de la teoría.

Ejemplo 20.

10 Acido trans-4-(3-ciano-4-ciclohexil-fenil)-3-butenoi-
co.

Preparación análogamente al Ejemplo 1 a
partir de γ -(3-ciano-4-ciclohexil-fenil)- γ -butirolac-
tona en presencia de clorhidrato de 3-picolina.

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

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

Rendimiento: 15% de la teoría.

20 Los nuevos compuestos de la fórmula I pue-
den ser incorporados para la administración terapéu-
tica, eventualmente en combinación con otras sustan-
cias activas, en las formas de preparados farmacéu-
ticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg,
preferiblemente de 80 a 300 mg, y la dosis diaria es
25 de 100 a 1000 mg.

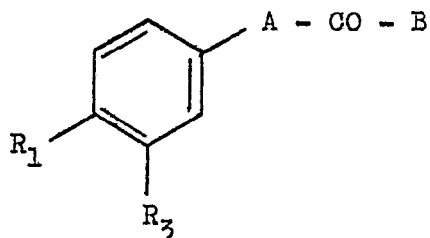
Esta solicitud que corresponde a la pre-
sentada en República Federal Alemana el 8 de Febre
ro de 1972 bajo el nº P 22 05 732.5 y 15 de Mayo
de 1972, bajo el nº P 22 23 562.7, se acoge a los
5 beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so
bre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva
15 que se presentan para que sean objeto de esta so
licitud de Patente de Invención en España, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de
nuevos derivados de ácidos 3-butenoicos y 2-butenoi
20 cos de la fórmula general I



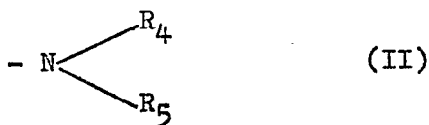
(I)

25

19.11.74

5 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 cicloalquenilo de 5, 6 o 7 miembros, el radical piperidino o un radical fenilo, que eventualmente puede estar sustituido por uno ó dos átomos de halógeno, un grupo nitro o ciano, o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical 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 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 ó un radical de la fórmula general II,

20



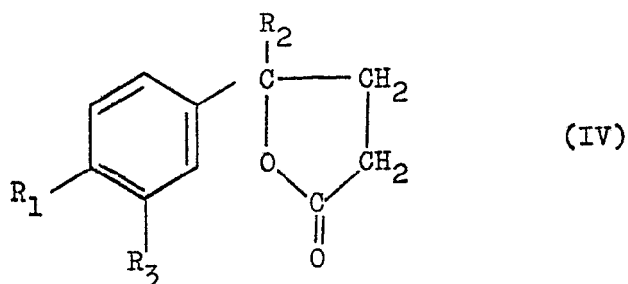
25

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 susti-

5 tuido tal como arriba se ha definido, también repre-
sentan radicales alcoholo con 1 a 3 átomos de carbo-
no, pudiendo R_4 en este caso ser también un radical
hidroxifenilo cuando R_5 significa un átomo de hidró-
geno y el radical A significa el radical bivalente

10 $\overset{R_2}{\underset{|}{C}}=CH-CH_2-$ en el cual R_2 representa un átomo de hi-
drógeno o un radical alcoholo con 1 a 2 átomos de
carbono, así como, caso de que B sea el grupo hidro-
xi, 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 áci-
dos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque
15 para la preparación de los ácidos libres de la fór-
mula general I, se calientan a 140 hasta 200°C lac-
tonas de la fórmula general IV

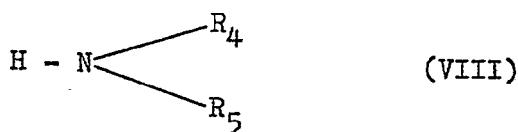
20



25

19.11.74

5 en la que R_1 hasta R_3 y B son como arriba se han de
finido, en presencia de sales de ácidos halohídricos
de bases orgánicas terciarias; se separan de modo co
necido los productos finales y una mezcla obtenida
se separa en los isómeros cis y trans de estos áci-
dos, y/o compuestos obtenidos de la fórmula general
I, en la que B es el grupo hidroxilo, se transforma en
caso deseado en compuestos de la fórmula general I,
10 en la que B representa un grupo alcoxi, y/o compues-
tos de la fórmula general I, en la que B significa
un átomo de halógeno o un grupo alcoxi, se transfor-
ma con una amina de la fórmula general VIII



20 en las amidas de la fórmula general I, y/o en caso
deseado ácidos de la fórmula general I se transfor-
man 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 radica-
les básicos, son transformados en caso deseado en
sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos
o inorgánicos.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación

19.11.74

1, caracterizado porque la separación en los isómeros cis y trans se efectúa mediante cristalización fraccionada.

5

3ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, 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.

10

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

15

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

Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid,
P.A.

23 NOV. 1974

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

25

19.11.74

- 29 -

B.G.P.