

435365

20 MAR 1975



P.- 59.916

HOE 74/F 072K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	CO7C/A61K
-----------	-----------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

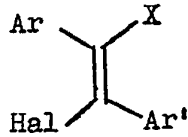
establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL
1,2-DIARIL-ETILENO"

(Clase Internacional CO7C)

El invento concierne a derivados del 1,2-diaril-
-etileno de la fórmula I

5



(I)

en la que

X significa un grupo -CN o -CH=NOH;

10

Ar significa un fenilo sustituido con uno o dos grupos alco-
hilo inferior y/o alcoxi inferior y/o átomos de halógeno,
o, caso de que Ar' sea fenilo sustituido, también significa
fenilo no sustituido;

15

Ar' significa un fenilo sustituido con uno o dos grupos al-
coholo inferior y/o alcoxi inferior y/o átomos de halógeno
o, caso de que Ar sea fenilo sustituido, también significa
fenilo no sustituido;

Hal significa cloro o bromo.

20

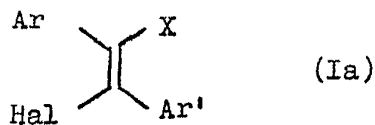
Como alcoholo inferior o alcoxi inferior se entien-
de uno que tiene 1 a 6 átomos de carbono en cadena recta o
ramificada.

Los compuestos poseen valiosas propiedades farma-
cológicas y por lo tanto pueden ser utilizados como medica-
mentos.

25

Compuestos de la fórmula Ia

20 

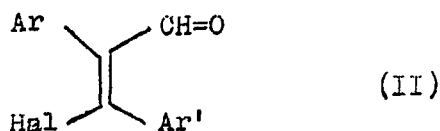


5 en que X y Hal tienen los significados anteriores, Ar y Ar' significan fenilo no sustituido, ya fueron descritos, por ejemplo, por Issei Iwai y otros en Chem. Pharm. Bull. 12, 1446 (1964) y Z. Arnold y otros en Cal. Czechoslov. Chem. Comm. 26, 3.059 (1961). No obstante, no se menciona ninguna
 10 actividad farmacológica de estos compuestos.

El invento concierne, por lo tanto, además de a compuestos de la fórmula I y a procedimientos para su preparación, a preparados farmacéuticos que constan de, o contienen, un compuesto de la fórmula I o un compuesto de la fórmula Ia, así como a la utilización de compuestos de la fórmula I y de la fórmula Ia como medicamentos o en medicamentos.
 15

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I está caracterizado porque
 20

a) 2,3-diaril-3-halógeno-acrilaldehydos de la fórmula general II

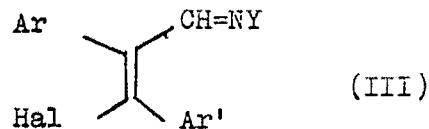


25



20 MAR 1975

se transforman en derivados de aldimina de la fórmula III



en donde

Ar, Ar' y Halógeno tienen los significados indicados para los compuestos de la fórmula I e Y significa un grupo hidroxilo, un derivado funcional de un grupo hidroxilo apropiado como grupo sobrante, separable, un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno o un grupo dialconilamino, y éste se transforma eventualmente en compuestos de la fórmula I, en donde X significa un grupo -CN;

15 b. se hacen reaccionar correspondientes 1,2-diaril acetilenos con halocianógenos para formar compuestos de la fórmula I en donde X significa un grupo -CN.

20 La reacción de aldehidos de la fórmula II para formar compuestos de la fórmula I, en donde X significa un grupo -CHNOH, se efectúa con hidroxilamina de acuerdo con métodos en sí conocidos para la preparación de oximas. Se lleva a cabo preferiblemente en presencia de disolventes. Para ello son bien apropiados disolventes orgánicos miscibles con agua, tales como alcoholes, dioxano, etc. o también bases orgánicas terciarias, tales como, por ejemplo, piri-

25



20 MAR 1975

dina.

Las siguientes etapas intermedias de aldimina de la fórmula general III entran en consideración, por ejemplo, para la transformación en compuestos de la fórmula I, en donde X significa un grupo -CN.

Oximas y sus derivados. Las oximas pueden ser transformadas en los correspondientes nitrilos por deshidratación directa, por ejemplo con ácidos minerales, con formiato de sodio en ácido fórmico o con acetato de sodio en ácido acético glacial. En el caso de oximas sensibles es ventajoso transformar el grupo hidroxilo de la oxima, antes de la eliminación, en un grupo activo sobrante mejor; se pueden utilizar, por ejemplo, los siguientes métodos:

Reacción con cloruros de ácidos alcohilsulfónicos o de ácidos arilsulfónicos o con cloruro de tionilo, con cloruros o anhídridos de ácidos carboxílicos, con N,N'-dialcohol-carbodiimidas, etc. En muchos casos se hace innecesario el aislamiento de los derivados de oxima III así obtenidos; la eliminación se efectúa con frecuencia de un modo espontáneo. Los O-alcohol-sulfonatos de oxima o O-aril-sulfonatos de oxima obtenidos de este modo pueden ser transformados en los correspondientes nitrilos en condiciones muy suaves, por ejemplo con óxido de aluminio en disolventes orgánicos tales como cloroformo o cloruro de metileno.

N-cloraldiminas que se obtienen a partir de los aldehídos

20 MAR 1975

III con solución acuosa de cloramina y, después de separación de HCl, proporcionan los nitrilos I.

Aldiminas, que pueden obtenerse por reacción de los aldehídos con amoníaco y pueden ser transformados en los nitrilos I por oxidación, por ejemplo con $O_2/CuCl_2$, $Pb(OAc)_4$, etc.

N,N-dialconilhidrazonas, que se obtienen a partir de los aldehídos con N,N-dialcoholhidrazinas, y pueden ser transformadas por oxidación (por ejemplo con peróxido de hidrógeno) o mediante desdoblamiento alcohólico de los correspondientes metil-yoduros, en los nitrilos de la fórmula general I.

La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento b) se lleva a cabo preferentemente con clorocianógeno o con bromocianógeno, en tetracloroetano, en presencia de los correspondientes halogenuros de aluminio, preferiblemente a temperaturas elevadas (véase también Issei Jwai y otros.

Chem. Pharm. Bull. 12, 1466 y siguientes (1964)).

Los 2,3-diaril-3-halógenoacrilaldehídos II necesarios como materiales de partida pueden prepararse de manera sencilla y conocida por reacción de las correspondientes desoxibenzoínas (véase M. Weissenfels, H. Schurig, G. Hühsam. Z. Chem. 6 471 (1966), véase también DOS 2.160.236).

Los 1,2-diarilacetilenos se pueden preparar, por ejemplo, a partir de fenilacetilidas de cobre y yoduros de arilo de acuerdo con el procedimiento descrito por R.D.

Stephens y otros en J. Org. Chem. 28, 3313 (1963).

20 MAR 1975

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I, cuyos grupos arilo constituyen radicales fenilo sustituidos con alcoxi, bromo o cloro.

5 Los compuestos de las fórmulas I y Ia tienen varias propiedades farmacológicas. Especialmente, poseen intensos efectos hipouricémicos y uricosúricos así como hipolipidémicos.

10 El efecto hipouricémico y uricosúrico era, en las situaciones de modelo utilizadas con ratas Wistar machos, independiente de otros efectos farmacológicos, tales como efecto estrógeno, efecto sobre la retención o segregación de sodio y potasio y efecto sobre el metabolismo de lípidos. Por esta razón es posible utilizar las sustancias mencionadas, después del ensayo toxicológico y clínico usual, como
15 agentes terapéuticos para diferentes perturbaciones del metabolismo de purina, especialmente de la artritis primaria y secundaria. El cuadro general acerca de las posibles indicaciones, en las que se pueden utilizar las sustancias, se reproduce en la Tabla 1. (Tabla 1).

20 Junto a la acción, representada en la Tabla 1, sobre la disminución del ácido úrico en el suero y sobre la estabilización de la segregación perturbada de ácido úrico en la orina, sustancias con las propiedades mencionadas pueden utilizarse también para la normalización de las perturbaciones del metabolismo, especialmente de las perturbacio-
25



nes del metabolismo de carbohidratos y del metabolismo de lípidos. Toda vez que en las sustancias antes mencionadas se comprobó un efecto hipouricémico y uricosúrico, éstas por analogía a otros fármacos conocidos pueden ser útiles como agentes terapéuticos posibles para influir sobre las perturbaciones del metabolismo de ácidos nucleicos y para potenciar el efecto antimetabólico (6-mercaptopurina).

Las enfermedades mencionadas aparecen con una frecuencia de 2% en el caso de la población masculina y de 0,2 a 0,7% en el caso de la población femenina de los países civilizados. La tendencia a la frecuencia de la enfermedad manifiesta un sentido creciente. La terapia de las hiperuricemias debe ser considerada no sólo como una influencia necesaria sobre la perturbación patofisiológica genuína, sino también como una influencia sobre el factor de riesgo de la arterioesclerosis.

El efecto uricosúrico e hipouricémico fue observado experimentalmente en el modelo de la rata con oxonato (en cada caso con 8 animales de ensayo). En esta disposición de ensayo experimental se inhibe la actividad de uricasa del hígado de ratas mediante la administración de oxonato de potasio y de este modo se induce una perturbación del metabolismo de purina similar a la de la artritis. El efecto fue ensayado en dos disposiciones de ensayo:

1. La influencia sobre la perturbación del meta-

20 MAR 1975

bolismo de purina similar a la artritis, inducida experimentalmente, se investigó en un ciclo de 3 días. Las ratas recibieron 18 horas antes del 1º día de ensayo la solución al 0,5% de oxonato de potasio para beber ad libitum.

5 En el 1º y en el 2º día de ensayo se administraron las sustancias a investigar a los animales por sonda de garganta en el estómago. Las muestras de orina fueron investigadas en los días de ensayo 1º, 2º y 3º, y la muestra de sangre fue investigada en el 3º día de ensayo en cuanto al contenido de ácido úrico. De modo adicional se determinaron en

10 las muestras de orina y de suero la concentración de creatinina, así como la concentración de sodio, de potasio y de cloruro. Los resultados se reproducen en la Tabla 2.

2. La influencia sobre la perturbación del metabolismo de purina similar a gota, inducida experimentalmente, se investigó en un ensayo durante 24 horas. En esta disposición de ensayo los animales reciben las sustancias por sonda de garganta tras haberseles retirado el agua y el alimento durante 18 horas. Después de 8 horas, éstos reciben

15 de modo adicional 5 ml/100 g/KG de agua en el estómago por sonda de garganta. Después de 24 horas se tomaron las muestras de orina, los animales fueron muertos por narcosis con éter y se analizaron la sangre y la orina en cuanto al mismo

20 parámetro que en el apartado 1. Los resultados de esta investigación se reproducen en la Tabla 3.

25

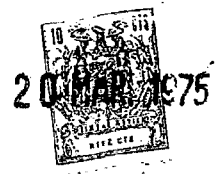


Tabla 1

Hiperuricemia : causas

- 1. Síntesis "de novo" de ácido úrico acrecentada:
 - a. Artritis de hiperproducción
 - 5 b. Síndrome de Lesh-Nyhan
 - c. Enfermedades linfoproliferativas
 - d. Terapia citostática
 - e. Enfermedad de almacenador de glucógeno (Tipo I)
 - f. Anemia drepanocítica
- 10 2. Enfermedades del riñón:
 - a. Disminución del grado de filtración, disminución de la secreción tubular o combinación de ambas.
 - i. Fallo del riñón
 - ii. Artritis renal
 - 15 iii. Nefropatía plúmbica o saturnica
 - b. Disminución secundaria competitiva de la segregación de ácido úrico.
 - i. Acidos orgánicos, tiazida, ácido paraaminohipúrico, dosificaciones bajas de los agentes uricosúricos.
 - 20 ii. Aumento de lactato (lactacidosis o después de introducción de alcohol).
 - iii. Cetoacidosis (diabéticos)
 - iv. Enfermedad de almacenador de glucógeno (Tipo II).
- 3. Consecuencias de otras perturbaciones del metabolismo.
 - 25 a. Diabetes

20 MAR 1975

- b. Enfermedad de Kronar
- c. Hipertonía.

Tabla 2.

Experimentación en cuanto a efecto uricosúrico

5 Compuesto del Ejemplo 13.

	1º.		2º.		3º día	
	Segregación de ácido úrico en la orina, mg/24 horas.					
	x ± D.T.	%	x ± D.T.	%	x ± D.T.	%
10 Grupo testi- go con oxona to	5,99±2,5	100	4,73±4,1	100	2,55±1,0	100
0,3 mg/Kg	7,12±3,0	118	12,04±7,1	254	9,50±5,6	372
3,0 mg/Kg	8,88±4,8	148	9,53±4,9	201	7,69±7,4	301
15 D.T. = des- viación típi- ca	6,31±2,6	105	10,8±6,6	229	8,9±3,6	349

Tabla 3

Ensayo en cuanto a efecto uricosúrico e hipouricémico.

	Compuesto del Ejemplo 10.		Ensayo durante 24 horas	
	Segregación de ácido úrico mg/24 horas		Acido úrico en el suero mg/%	
	x ± D.T.	%	x ± D.T.	%
20 Grupo testigo con oxonato	5,86±1,5	100	2,06±0,28	100
0,3 mg/Kg	9,13±2,1	155	2,01±1,0	97
3,0 mg/kg	10,48±3,1	178	1,68±0,43	81
25 Compuesto del Ejemplo 6				



1975

	Grupo testigo con oxonato	6,37±2,2	100	4,37±0,9	100
	0,3 mg/Kg	5,56±2,0	87	3,05±0,2	69
	3,0 mg/Kg	6,05±3,6	94	2,9±0,6	66
	Allopurinol + +)				
5	50 mg/Kg	6,74±3,0	105	3,77±0,3	86

o = Estado significativo $p < 0,05$ (ensayo de Duncan)

+) = ácido para-(N,N-di-n-propil-sulfamoil)-benzoico

++) = 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ol.

10 Los compuestos de la fórmula I y Ia actúan, además de ello, intensamente como hipolipidémicos, y por lo tanto pueden ser utilizados para el tratamiento de hiperlipidemias primarias y de ciertas hiperlipidemias secundarias, por ejemplo en el caso de la diabetes.

15
20
25
Dado que para la aparición de enfermedades cardíacas coronarias un elevado contenido de lipoproteínas en la sangre constituye un esencial factor de riesgo y, de modo enteramente general, índices acrecentados de lípidos en el suero constituyen importantes factores de riesgo para la aparición de fenómenos arterioescleróticos incluso de otras localizaciones, no sólo en la zona de los vasos de la coronaria, corresponde por lo tanto a la disminución de elevadas concentraciones de lípidos en el suero una importancia extraordinaria para la profilaxia y la terapia de aterosclerosis, especialmente en la zona de los vasos de la coronaria. Toda vez que las sustancias descritas arriba

20 FEB. 1975

con mayor detalle pueden disminuir los lípidos en el suero en los animales, éstas son útiles en el tratamiento y en la profilaxia de enfermedades arterioescleróticas, especialmente en la zona de los vasos de la coronaria, pero también de otras regiones de vasos.

La actividad hipolipidémica de los compuestos especificados pudo ser mostrada, entre otras maneras, en las siguientes disposiciones de ensayo:

1. Ratas macho con contenido normal de lípidos en el suero. Los valores indicados en la Tabla 4 reproducen las variaciones de las concentraciones en el suero de determinadas clases de lípidos después de un tratamiento durante 8 días en las diferentes dosificaciones diarias que allí se especifican. La administración se efectuó por vía oral con la sonda de garganta. En general, antes y después del tratamiento se tomó sangre y se determinaron en el suero la concentración de colesteroína de acuerdo con el método de Lauber y Richterich y la concentración de triglicéridos de acuerdo con el método de Eggstein y Kreutz. En los ejemplos mencionados en la siguiente Tabla 4 las variaciones de lípidos en el suero que han aparecido como consecuencia del tratamiento con las sustancias, se definen de la siguiente manera:

a) las variaciones porcentuales del valor posterior del grupo tratado, referido al valor anterior del grupo tratado, estableciéndose como 100% el valor anterior; y

20 MAY 1975

b) la variación del valor posterior del grupo tratado con respecto al valor posterior de un grupo testigo no tratado sometido a ensayo al mismo tiempo (grupo placebo), estableciéndose como 100% el grupo placebo. El valor situado delante de una raya transversal constituye por lo tanto la variación porcentual con respecto al valor de partida, y el valor situado detrás de la raya transversal constituye la variación porcentual del grupo de preparados, referido al grupo placebo.

2. La hipertrigliceridemia de las ratas machos inducida con carbohidratos, provocada por administraciones de fructosa. Esta es fuertemente disminuída mediante un tratamiento previo por vía oral durante tres días con las sustancias mencionadas en comparación con un grupo placebo (Tabla 5).

Tabla 4

Compuesto del Ejemplo	Colesterina en el suero	10 mg/kg Triglicéridos en el suero	Colesterina en el suero	0,1 mg/kg Triglicéridos en el suero
13	-61/-45	-82/-74	-36/-17	-10/
14	-14/- 5	- 3/- 4		
15	-15/- 6	-15/-22		
Clofibrato	-25/-17	-21/-15	(Dosificación 100 mg/kg)	

% de variación después de 8 administraciones por vía oral en la rata ♂ con mg/kg/día.

20 MAR 1975

Tabla 5

		3 mg/kg	
	Compuesto del Ejem- plo 13	Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero
5		- 37	- 47
	Clofibrato (con do- sificación 10 veces mayor)		- 20

10 % de variación de la hipertrigliceridemia inducida con car-
bohidratos de las ratas [♂] después de tratamiento previo por
vía peroral durante tres días con las dosificaciones indi-
cadas.

Por causa de las actividades farmacológicas, los
compuestos de las fórmulas I y Ia pueden ser utilizados
especialmente para el tratamiento de hiperlipidemias y per-
turbaciones del metabolismo de purina.

15

Los nuevos compuestos pueden ser administrados o
bien por sí solos o bien con excipientes farmacológicamen-
te aceptables. En este caso se prefiere una forma de admi-
nistración por vía oral:

20

Para este fin, los compuestos activos, por sí só-
los o mezclados con sustancias en sí conocidas, son lleva-
dos mediante métodos en sí conocidos a formas de administra-
ción apropiadas, tales como tabletas, cápsulas enchufables,
suspensiones acuosas u oleosas, o soluciones acuosas u oleo-
sas. Como excipientes inertes pueden utilizarse, por ejem-

25



20 MAR 1975

5 plo, carbonato de magnesio, lactosa o fécula de maíz con adición de otras sustancias tales como, por ejemplo, estearato de magnesio. En este caso el preparado puede producirse tanto en forma de granulado seco como de granulado húmedo.

Como sustancias excipientes oleosas o disolventes oleosos entran en consideración especialmente aceites vegetales y animales, tales como, por ejemplo, aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

10 Como dosis individuales entran en consideración las de aproximadamente 10^{-2} hasta 10 mg/kg, preferiblemente las de 0,2 a 1 mg/kg. Una unidad de dosificación contiene, por ejemplo, 0,5 a 200 mg, preferiblemente 1 a 100 mg de sustancia activa de las fórmulas I ó Ia. Una utilización especial de los nuevos compuestos se encuentra en la combinación con otras sustancias activas. Junto con otras sustancias apropiadas pertenecen a esto sobre todo:

15
20
25 Agentes antidiabéticos, tales como, por ejemplo, Glycodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid, Phenformin, Buformin, Metformin o agentes para la circulación en el sentido más amplio, pero especialmente agentes dilatadores de la coronaria, tales como Chromonar o Prenylamin, y sustancias que disminuyen la presión sanguínea, tales como reserpina, α -metil-Dopa o Clonidina, otros agentes de disminución de los lípidos o agentes geriátricos, psicofármacos tales como por



20 MAR. 1975

ejemplo Clorodiazepóxido, Diazepam o Meprobamato así como vitaminas.

Ejemplos

1. 2,3-bis(4-metoxifenil)-3-cloro-acrilaldoxima

5 30,2 g de 2,3-bis(4-metoxifenil)-3-cloro-acrilalde-
hido (0,1 moles) son disueltos en 250 ml de piridina y jun-
tamente con 30 g de clorhidrato de hidroxilamina son calen-
tados sobre un baño de vapor durante media hora. A conti-
nuación la solución se concentra por evaporación; el cuer-
po sólido remanente se extrae por ebullición con etanol,
10 se filtra con succión y se seca. La 2,3-bis(4-metoxifenil)-
-3-cloro-acrilaldoxima obtenida de este modo tiene un punto
de fusión de 207 a 208°C (con descomposición).

Según el mismo modo de procedimiento se prepara-
ron:

15

2. 2-fenil-3-(4-bromofenil)-3-cloro-acrilaldoxima. Punto de
fusión: 217 a 218°C (con descomposición).

3. 2-fenil-3-para-tolil-3-cloro-acrilaldoxima. Punto de fu-
sión: 212 a 213°C (con descomposición).

20

4. 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3-cloro-acrilaldoxima. Punto de
fusión 211 a 212°C (con descomposición).

5. 2-(para-metoxifenil)-3-para-tolil-3-cloro-acrilaldoxima.
Punto de fusión: 222 a 223°C (con descomposición).

25

6. 2-(para-metoxifenil)-3-fenil-3-cloro-acrilaldoxima. Punto
de fusión: 216 a 217°C (con descomposición).



20 MAR 1975

7. 2-fenil-3-(para-etoxifenil)-3-cloro-acrilaldoxima. Punto de fusión: 219 a 220°C (con descomposición).
8. 2-fenil-3-(para-n-butoxifenil)-3-cloro-acrilaldoxima. Punto de fusión: 158 a 159°C (con descomposición).
- 5 9. 2,3-difenil-3-cloro-acrilaldoxima. Punto de fusión: 210 a 211°C (con descomposición).
10. 2,3-difenil-3-bromo-acrilaldoxima. Punto de fusión: 205 a 206°C (con descomposición).
- 10 11. 2,3-bis(4-metoxifenil)-3-bromo-acrilaldoxima. Punto de fusión: 176 a 178°C (con descomposición).
12. 2-fenil-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-cloro-acrilaldoxima. Punto de fusión: 174 a 175°C (con descomposición).
13. 2,3-bis(4-metoxifenil)-3-cloro-acrilonitrilo

15 1,0 g de 2,3-bis(4-metoxifenil)-3-cloro-acrilaldoxima (3,14 milimoles) son puestos en ebullición a reflujo durante dos horas en 25 ml de anhídrido de ácido acético. Después del enfriamiento se vierte sobre agua, se filtra con succión el cuerpo sólido cristalino precipitado y se recrystaliza en metanol, punto de fusión: 140 a 142°C.

20 14. 2-fenil-3-(4-bromofenil)-3-cloro-acrilonitrilo

Se suspenden 2 g de 2-fenil-3-(4-bromofenil)-3-cloroacrilaldoxima (5,9 milimoles) en 50 ml de tetrahidrofurano, se enfría a 0°C y se añaden sucesivamente 5 ml de lejía de sosa 2 N y 1,14 g de cloruro de para-toluensulfonilo. Se agita durante una hora más a 10°C y luego se concentra por

25



20 MAR 1975

evaporación a la temperatura ambiente. El residuo sólido es recogido con un poco de cloruro de metileno y es transferido a una columna con óxido de aluminio básico en n-hexano. Se eluye primero con éter de petróleo y luego con
5 cloruro de metileno. De esta manera se obtiene 2-fenil-3-(4-bromofenil)-3-cloroacrilonitrilo puro, de punto de fusión 128 a 130°C.

Se obtiene el mismo compuesto:

por reacción de la oxima con acetato de sodio/ácido acético glacial a 110°C, tiempo de reacción 3 horas. Después del enfriamiento se vierte sobre agua y se recristaliza,
10

por reacción de la oxima con H₂SO₄ concentrado a 100°C durante 5 minutos. Tratamiento: vertido en hielo/agua, recristalización del cuerpo sólido precipitado.
15

Tal como se describe en 14a) se obtienen:

15. 2-fenil-3-para-tolil-3-cloro-acrilonitrilo, punto de fusión 108 a 109°C.
16. 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3-cloro-acrilonitrilo; punto de fusión: 99 a 100°C.
17. 2,3-bis-fenil-3-cloro-acrilonitrilo; punto de fusión: 78 a 81°C.
18. 2-para-metoxifenil-3-para-tolil-3-cloro-acrilonitrilo; punto de fusión: 127 a 129°C.
- 25 19. 2-para-metoxifenil-3-fenil-3-cloro-acrilonitrilo; punto

20 MAR 1975

de fusión: 111 a 112°C.

20. 2-fenil-3-para-etoxifenil-3-cloro-acrilonitrilo; punto de fusión: 106 a 107°C.

21. 2,3-bis(para-metoxifenil)-3-bromo-acrilonitrilo; punto de fusión: 100 a 101°C.

22. 2,3-bisefenil-3-bromo-acrilonitrilo; punto de fusión: 95 a 96°C.

23. 50 mg de 2,3-difenil-3-bromo-acrilaldoxima son mezclados juntamente con 25 a 30% en peso de lactosa como material excipiente, 10 a 15% en peso de almidón como agente disgregante, y 1 a 5% en peso de polivinilpirrolidona como agente de granulación y se comprimen para formar una tableta.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 9 de Marzo de 1974, bajo el Número P 24 11 325.5 y 22 de Febrero de 1975, bajo el Número P 25 07 605.1, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

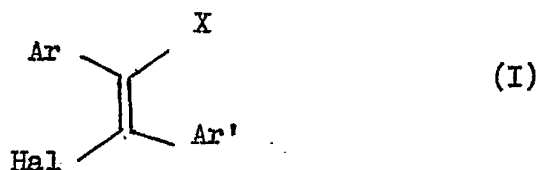
- REIVINDICACIONES -

25

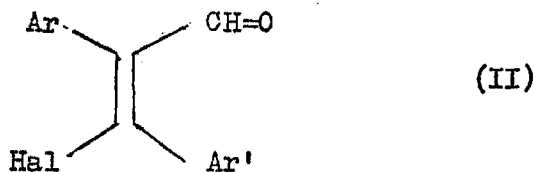
Los puntos de invención propia y nueva, que se

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:

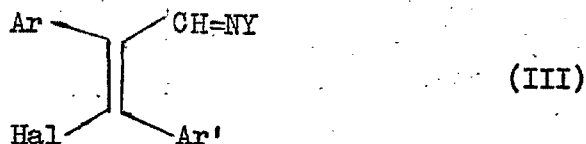
5 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados del 1,2-diaril-etileno de la fórmula I



10 en la que X significa un grupo -CN ó -CH=NOH; Ar significa un fenilo sustituido con uno o dos grupos alcohol inferior y/o alcoxi inferior y/o átomos de halógeno o, caso de que Ar' sea fenilo sustituido, también significa fenilo no sustituido; Ar' significa un fenilo sustituido con uno o dos grupos alcohol inferior y/o alcoxi inferior y/o átomos de halógeno o, caso de que Ar sea fenilo sustituido, también significa fenilo no sustituido; Hal significa cloro o bromo, caracterizado porque a) 2,3-diaril-3-halógeno-acrilaldehydos de la fórmula general II



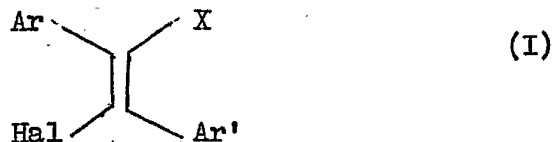
se transforman en derivados de aldimina de la fórmula III



10 en donde Ar, Ar' y Halógeno tienen los significados indicados para los compuestos de la fórmula I, e Y significa un grupo hidroxilo, un derivado funcional de un grupo hidroxilo apropiado como grupo sobrante separable, un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno o un grupo dialcoholamino, y éstos se transforman eventualmente en compuestos de la fórmula I en donde X significa un grupo -CN; b) se hacen reaccionar correspondientes 1,2-diarilacetilenos con halocianógenos para formar compuestos de la fórmula I, en donde X significa un grupo -CN.

15

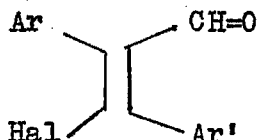
20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, para la preparación de derivados de 1,2-diaril-etileno de la fórmula I



25 en la que X significa un grupo -CH=NOH y Ar, Ar' y Hal tienen

los significados indicados en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hacen reaccionar con hidroxilamina 2,3-diaril-3-halógeno-acrilaldehydos de la fórmula II

5



(II)

10 en donde Hal, Ar, Ar' y X tienen los significados antes indicados.

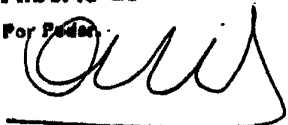
3ª.- Procedimiento para la preparación de derivados del 1,2-diaril-etileno.

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

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

Madrid, 01 JUN 1976

P.A.

Alberio de...
Por...


21-5-76

- 23 -

MCC.

per