



438350

Int. Cl. C07C/A61K

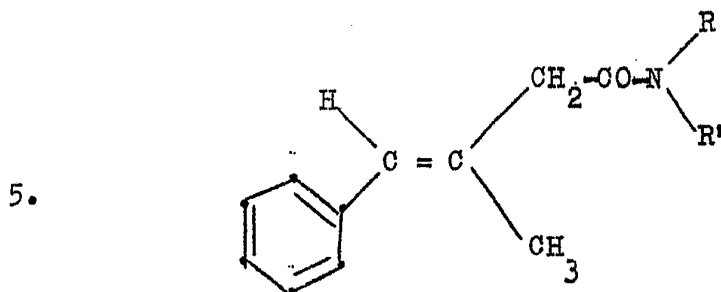
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS SUBSTITUIDAS DE ACIDO 3-METIL-4-FENIL-3-BUTENOICO", a favor de la firma italiana ISTITUTO BIOCCHIMICO ITALIANO DI LOREDANA LORENZINI S.a.s., residente en Via G. Lorenzini 2 - 4 MILAN (Italia)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Las amidas del ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico de la fórmula



en la que

10. R representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o cicloalquilo y



R' representa alquilo, hidroxialquilo o cicloalquilo, o

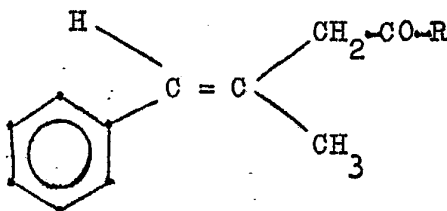
R y R' juntos representan $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, que se obtienen haciendo reaccionar el cloruro del ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico y las aminas de la fórmula

5.

$\text{HN} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix}$ en donde R y R' tienen el significado antes indicado, poseen una elevada actividad hipolipemizante.

10. Los trabajos preliminares han puesto en evidencia que el ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico (I) y su amida (II) poseen interesantes características hipolipémicas (U.S. 3.231.469, 25 de Enero de 1966; L. Canonica y col. "El farmaco" edición escolar 14, 112, 1959; L. Canonica y col. J. Biol. Chem. 243, 1645, 1968)

15.



20.

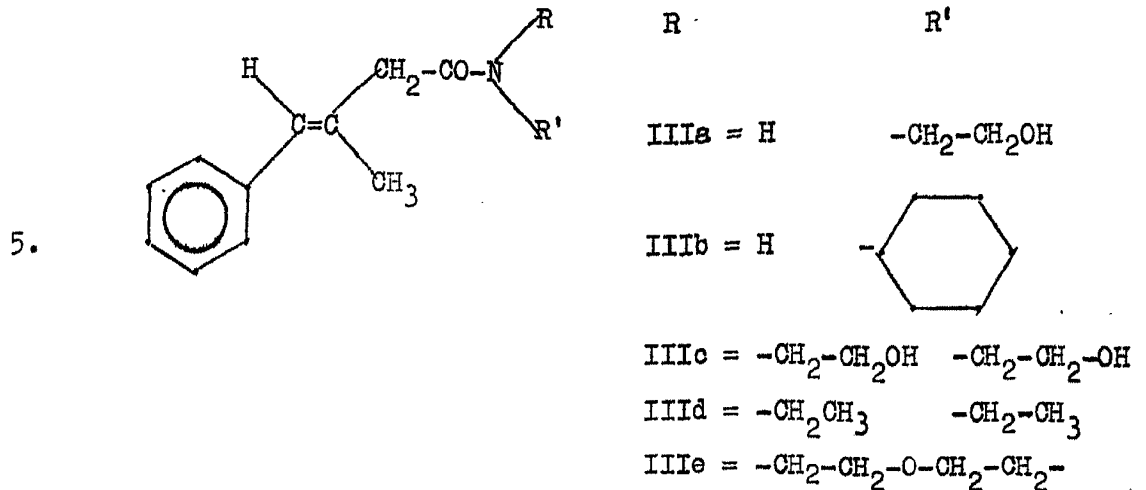
I

R = OH

II

R = NH₂

Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que ciertas amidas substituidas de la fórmula IIIa-e y particularmente la dietilamida del ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico (IIIa),



10. aclaran en numerosas pruebas farmacológicas una actividad hipolipemizante notablemente superior que la de los compuestos I y II y en ciertas pruebas farmacológicas una actividad hiplipemizante superior que la del éster etílico del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropanóico (clofibrato).
- 15.

Además, los productos IIIa-e, y particularmente la dietilamida IIId, poseen una baja toxicidad en la prueba animal.

20. Los productos IIIa-e se han preparado mediante condensación del cloruro del ácido 3-metil-4-fenil-3-butenoico y etanolamina, ciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, morfolina.

TABLA I : DL 50 per os en la rata

Compuesto	mg/kg
25. IIIa	1375
IIIb	>3000
IIIc	1500



IIIId

2300

IIIe

1000

TABLA II ; hipertrigliceridemia a partir de Fructosa²

Tratamiento	Trigliceridemia mg/100 cc ± ES	Significatividad frente a los tes- tigos	Significatividad frente al grupo ani- mal tratado con Fructosa
Testigos	41,7±1.7	-	-
Fructosa	62,9±5.5	p < 0,01	-
" + I	42,8±3.7	No significa- tivo	p < 0,02
" +clo fibrato	42,2±5.4	"	p < 0,05
" +IIIa	62,9±6.4	p = 0,01	No significativo
Testigos	45,6±4.7	-	-
Fructosa	94,0±12.1	p < 0,01	-
" + I	40,8±4.5	No significati- vo	p < 0,01
" +clo fibrato	48,9±2.4	"	p < 0,01
" +IIIb	59,1±7.5	"	p < 0,05
" +IIIc	69,6±3.9	p < 0,01	No significativo
Testigos	77,1±12.1	-	-
Fructosa	155,2±19.2	p < 0,01	-
" + I	100,8±13.8	No significa- tivo	p < 0,05
" +clo- fibrato	62,9±7.2	"	p < 0,01
" +IIIId	87,1±13.4	"	p < 0,02



TABLA II (Continuación)

Tratamiento	Trigliceridemia mg/100 cc \pm ES	Significatividad frente a los tes- tigos	Significatividad frente al grupo animal tratado con Fructosa
5. Testigos	45,3 \pm 4,5	-	-
Fructosa	87,4 \pm 14,4	p < 0,02	-
" + I	57,6 \pm 2,6	p < 0,05	p < 0,05
" + clo- fibrato	59,1 \pm 3,6	p < 0,05	No significativo
" + IIIe	61,1 \pm 5,1	p < 0,05	"
10.			

15.

2 Animal: rata macho Sprague-Dawley, 150 g.; grupos de 6 ratas. Tratamiento según E.A. Nikkila y col., Life sci. 5, 89, 1966; sustancias administradas a la dosis de 200 mg/kg/día mediante sonda gástrica en dos administraciones cada día durante 5 días.

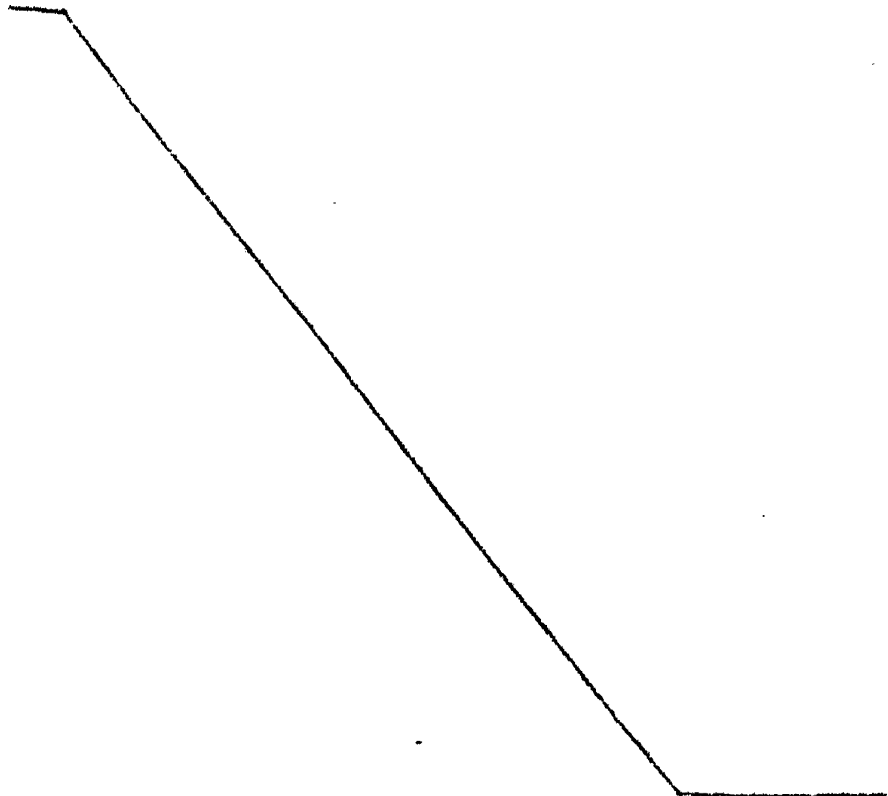




TABLA III : hiperlipemia por dieta *

Tratamiento	Colesterolemia mg/100 cc ± SE	Trigliceridemia ^o mg/100 cc ± SE	Colesterol hepático mg/g de tejido fresco ± ES	Triglicéridos hepáticos mg/g de tejido fresco ± ES
5. Testigos (9)	40,6 ± 1,1 (p < 0,001)	65,1 ± 2,3 (p < 0,01)	2,4 ± 0,04 (p < 0,001)	3,8 ± 0,3 (p < 0,001)
dieta hiperlipídica (9)	129,9 ± 9,3 -	117,3 ± 17,7 -	16,4 ± 0,8 -	56,4 ± 3,8 -
10. idem + 1 (6)	142,4 ± 7,7 (no significativo)	91,5 ± 13,6 (no significativo)	20,2 ± 0,9 (no significativo)	37,7 ± 5,6 (p < 0,02)
idem + clofibrato (9)	138,8 ± 10,7 (no significativo)	60,0 ± 4,3 (p < 0,01)	18,5 ± 1 (no significativo)	30,3 ± 2,5 (p < 0,001)
15. idem + IIIb (7)	135,7 ± 11,6 (no significativo)	81,5 ± 7,9 (no significativo)	22,1 ± 1,1 (no significativo)	37,5 ± 3,0 (p < 0,005)
idem + IIIId (8)	124,9 ± 4,6 (no significativo)	77,4 ± 7,5 (no significativo)	19,4 ± 0,7 (no significativo)	25,9 ± 3,8 (p < 0,001)

20. ^o Entre paréntesis, significatividad frente al grupo tratado solo con dieta.

* Animal: Rata macho Sprague-Dawley de peso inicial 120 g (entre paréntesis el número de animales).

25.



Tratamiento: Hiperlipemia derivada de dieta hiperlipídica según Nath N. y col., Nutrition J. 67, 289, 1959; la dieta se administró durante 4 semanas.

5. Cada farmaco se administró a la dosis de 200/mg/kg/día per os durante 4 semanas.

TABLA IV hipertrigliceridemia a partir de etanol¹²

Tratamiento	Trigliceridemia mg/100 cc ± ES	Significatividad frente a los testigos	Significatividad frente grupos tratados con etanol
Testigos (10)	74.20±3.70	-	-
Etenol (10)	135.80±13.30	p < 0.001	-
idem + I (9)	275.11±31.63	-	p < 0.001
idem + clofibrato (10)	121.50±12.26	-	no significativo
idem + IIIId (9)	90.0±14.83	-	p < 0.05

¹² Animal: rata macho Sprague-Dawley de peso medio 150 g.
Tratamiento: 0,31 cc etanol en 4 cc de agua dos veces al día (entre paréntesis, el nº de animales) durante 4 días.

Las sustancias se administraron mediante intubación gástrica con dosis diaria de 300 mg/kg.

20.



TABLA V: hiperlipemia a partir de etanol[≠]

Tratamiento	g. de alcohol por rata	trigliceridemia m/100 cc ± ES	significatividad frente a los testigos	significatividad frente al grupo tratado con etanol	colesterolemia mg/100 cc
Testigos (10)	-	87±14	-	-	85±6
Etanol (8)	16,1	238±44	p < 0,01	-	90±4
+ " +clofibrato 200 mg/kg (7)	20	183±29	-	no significativo	70±3
" + IIIId 200 mg/kg (8)	14,8	169±20	-	"	77±3
" + IIIId 300 mg/kg (11)	13,2	117±20	-	p < 0.02	81±3

[≠] Animal: rata macho Sprague-Dawley de peso medio 150 g.

Tratamiento: alcohol etílico al 10% en agua durante 1 semana (entre paréntesis, el nº de animales). Las sustancias se administraron mediante intubación gástrica

15. con dosis de 200 y 300 mg/kg/día. En los experimentos de toxicidad subcrónica se administró la dietilamida del ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico (IIIId) per os con dosis de 150 mg/kg/día y de 300 mg/kg/día durante 3 o 6 meses: el producto resultó claramente bien tolerado.

20. EJEMPLO 1.

Cloruro de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico

Se disolvieron 3 kg de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico puro cristalizado en 3 litros de benceno, se adicionaron 2,5 g de cloruro de tionilo y se mantuvo la



mezcla durante 2 horas a 20°C y luego se recogió lentamente a 40°C y se sometió a reflujo durante 2 horas.

Cuando cesó la evolución de ácido clorhídrico se evaporó bajo vacío el exceso de cloruro de tionilo y benceno.

5.

Se recogió el residuo dos veces con 2 litros de benceno y se evaporó hasta sequedad.

Se destiló el cloruro de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenoico a 13-14 mm de presión residual a 118-125°C; se obtuvieron 307 g de cloruro.

10.

Monoetanolamida de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenoico (IIIa).

Se tratan a -10°C 194 g de cloruro de ácido 3-metil-4-fenil-3-butanoico (1 mol) disueltos en 500 cc de benceno con 183 g de monoetanolamina (3 moles). Se agita la mezcla a 20°C durante 3 horas.

15.

Se lava con agua, NaHCO₃ acuoso al 5% (para separar el cloruro del ácido y el ácido sin reaccionar) y con agua hasta neutralidad.

20.

Se evapora el benceno bajo vacío y se cristaliza el residuo tres veces en benceno.

Se obtienen 257 g de monoetanolamida IIIa con p.f. 101-103°C, carbono 71,20% (calculado 71,04%), hidrógeno 7,81% (calculado 7,74%), nitrógeno 6,38% (calculado 6,18%); $\begin{matrix} \text{MeOH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 245-246 mp ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 714), bandas nujol de I.R. en 3300, 1650, 1550, 1340, 1310, 1280, 1210, 1180, 1080, 1060, 1040, 920, 870, 860, 850, 740, 730, 700 cm⁻¹.

25.

Monociclohexilamida de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenoico (IIIb).



5. Se tratan 95,2 g de ciclohexilamina (0,96 moles) disueltos en 350 cc de cloroformo anhidro a $-15^{\circ}/-20^{\circ}$ con 93,5 g de cloruro de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico (0,48 moles) disueltos en 125 cc de cloroformo durante 1 hora a $-15^{\circ}/-20^{\circ}$.

Se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se vierte en un litro de agua helada.

10. Se separa el cloroformo y se lava con 150 cc de HCl acuoso al 10%, con 150cc de NaHCO_3 acuoso al 10% y con 150 cc de agua hasta reacción neutra. Después de evaporación del disolvente y cristalización en CHCl_3 -éter etílico, se obtiene 89 g de monociclohexilamida (IIIb) con p.f. $122-123^{\circ}\text{C}$, $\int_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 206 $\mu\mu$ ($\int_{1\text{ cm}}^{\text{MeOH}}$ 848) y 245 $\mu\mu$ ($\int_{1\text{ cm}}^{\text{MeOH}}$ 633), carbono 79,33% (calculado 79,40%), hidrógeno 9,01% (calculado 9,33%), nitrógeno 5,44% (calculado 5,27%), bandas nujol de I.R. en 3250, 3090, 1660, 1630, 1570, 1350, 1280, 1260, 1250, 1220, 1170, 1100, 1080, 1020, 990, 920, 890, 770, 750, 730, 700 cm^{-1} .

20. Dietanolamida de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico (IIIc).

Se tratan a $-15^{\circ}/-20^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora, 100 g de dietanolamida disuelta en 350 cc de CHCl_3 con 93 g de cloruro de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico disueltos en 115 cc de CHCl_3 .

25. Se agita la mezcla durante 2 horas a $+20^{\circ}\text{C}$, se adicionan 200 cc de CHCl_3 (para proporcionar una solución completa) y se vierte la mezcla resultante en 1 litro de agua helada.

Se separa el cloroformo, se lava con 150 cc de



HCl acuoso al 10%, con 150 cc de NaHCO_3 acuoso al 10% y con agua hasta neutralidad.

5. Después de secado sobre sulfato sódico y de evaporación bajo vacío se obtienen 150 g de dietanolamida (IIIc) con $n_{\text{MeOH}}^{\text{max}}$ 245 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 620), bandas nujol de I.R. en 3400, 3280, 1620, 1320, 1300, 1260, 1210, 1170, 1090, 1070, 1020, 950, 910, 880, 870, 860, 840, 810, 770, 750, 700 cm^{-1} .

Dietilamida de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenoico (IIIId).

10. Se tratan a -10°C , durante 1 hora, 1,93 litros de dietilamina disueltos en 5,1 litros de CHCl_3 con 1,65 kg de cloruro de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenoico en 2,25 litros de CHCl_3 .

15. Luego se agita la mezcla mientras que se deja que la temperatura ascienda a 20°C , se vierte en 25 litros de agua y se separa.

Se lava la fase clorofórmica con 8 litros de HCl acuoso al 10%, con 2 x 8 litros de agua, con 8 litros de NaOH acuoso al 10% y con agua hasta neutralidad.

20. Después de secado sobre sulfato sódico y evaporación, se destila la dietilamida (IIIId) a 0,5 mm, $134-136^{\circ}\text{C}$, y se obtiene 1,4 kg de producto con $n_{\text{MeOH}}^{\text{max}}$ 245 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 631), bandas de capa delgada de I.R. en 2980, 2970, 1640, 1470, 1430, 1380, 1360, 1320, 1260, 1220, 1140, 1100, 1070, 1030, 790, 740, 700 cm^{-1} .

Morfolida de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenoico (IIIe).

Se tratan 191,5 g de morfolina (2,2 moles) disueltos en 700 cc de CHCl_3 , a -20°C y durante 1 hora, con la solución obtenida de 194,5 g de cloruro de ácido



3-metil-4-fenil-3-butenoico en 250 cc de CHCl_3 .

Se deja que se eleve la temperatura hasta 20°C durante 1 hora, se vierte la mezcla en 3 litros de agua y se separa.

5. Se lava la fase clorofórmica con 1 litro de HCl acuoso al 10%, con NaHCO_3 acuoso al 10% y con agua hasta neutralidad.

Después de secado sobre sulfato sódico y evaporación se recoge el residuo con éter. etílico.

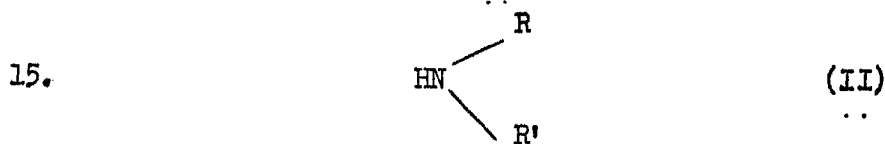
10. Después de permanecer en reposo durante 4 días se separan gruesos cristales del producto que se filtran, y se lavan con éter, obteniéndose 78 g de morfólida (IIIe) con p.f. $49-51^\circ\text{C}$, n_{D}^{20} 1.450, n_{D}^{25} 1.445, n_{D}^{30} 1.440, n_{D}^{35} 1.435, n_{D}^{40} 1.430, n_{D}^{45} 1.425, n_{D}^{50} 1.420, n_{D}^{55} 1.415, n_{D}^{60} 1.410, n_{D}^{65} 1.405, n_{D}^{70} 1.400, n_{D}^{75} 1.395, n_{D}^{80} 1.390, n_{D}^{85} 1.385, n_{D}^{90} 1.380, n_{D}^{95} 1.375, n_{D}^{100} 1.370, n_{D}^{105} 1.365, n_{D}^{110} 1.360, n_{D}^{115} 1.355, n_{D}^{120} 1.350, n_{D}^{125} 1.345, n_{D}^{130} 1.340, n_{D}^{135} 1.335, n_{D}^{140} 1.330, n_{D}^{145} 1.325, n_{D}^{150} 1.320, n_{D}^{155} 1.315, n_{D}^{160} 1.310, n_{D}^{165} 1.305, n_{D}^{170} 1.300, n_{D}^{175} 1.295, n_{D}^{180} 1.290, n_{D}^{185} 1.285, n_{D}^{190} 1.280, n_{D}^{195} 1.275, n_{D}^{200} 1.270, n_{D}^{205} 1.265, n_{D}^{210} 1.260, n_{D}^{215} 1.255, n_{D}^{220} 1.250, n_{D}^{225} 1.245, n_{D}^{230} 1.240, n_{D}^{235} 1.235, n_{D}^{240} 1.230, n_{D}^{245} 1.225, n_{D}^{250} 1.220, n_{D}^{255} 1.215, n_{D}^{260} 1.210, n_{D}^{265} 1.205, n_{D}^{270} 1.200, n_{D}^{275} 1.195, n_{D}^{280} 1.190, n_{D}^{285} 1.185, n_{D}^{290} 1.180, n_{D}^{295} 1.175, n_{D}^{300} 1.170, n_{D}^{305} 1.165, n_{D}^{310} 1.160, n_{D}^{315} 1.155, n_{D}^{320} 1.150, n_{D}^{325} 1.145, n_{D}^{330} 1.140, n_{D}^{335} 1.135, n_{D}^{340} 1.130, n_{D}^{345} 1.125, n_{D}^{350} 1.120, n_{D}^{355} 1.115, n_{D}^{360} 1.110, n_{D}^{365} 1.105, n_{D}^{370} 1.100, n_{D}^{375} 1.095, n_{D}^{380} 1.090, n_{D}^{385} 1.085, n_{D}^{390} 1.080, n_{D}^{395} 1.075, n_{D}^{400} 1.070, n_{D}^{405} 1.065, n_{D}^{410} 1.060, n_{D}^{415} 1.055, n_{D}^{420} 1.050, n_{D}^{425} 1.045, n_{D}^{430} 1.040, n_{D}^{435} 1.035, n_{D}^{440} 1.030, n_{D}^{445} 1.025, n_{D}^{450} 1.020, n_{D}^{455} 1.015, n_{D}^{460} 1.010, n_{D}^{465} 1.005, n_{D}^{470} 1.000, n_{D}^{475} 0.995, n_{D}^{480} 0.990, n_{D}^{485} 0.985, n_{D}^{490} 0.980, n_{D}^{495} 0.975, n_{D}^{500} 0.970, n_{D}^{505} 0.965, n_{D}^{510} 0.960, n_{D}^{515} 0.955, n_{D}^{520} 0.950, n_{D}^{525} 0.945, n_{D}^{530} 0.940, n_{D}^{535} 0.935, n_{D}^{540} 0.930, n_{D}^{545} 0.925, n_{D}^{550} 0.920, n_{D}^{555} 0.915, n_{D}^{560} 0.910, n_{D}^{565} 0.905, n_{D}^{570} 0.900, n_{D}^{575} 0.895, n_{D}^{580} 0.890, n_{D}^{585} 0.885, n_{D}^{590} 0.880, n_{D}^{595} 0.875, n_{D}^{600} 0.870, n_{D}^{605} 0.865, n_{D}^{610} 0.860, n_{D}^{615} 0.855, n_{D}^{620} 0.850, n_{D}^{625} 0.845, n_{D}^{630} 0.840, n_{D}^{635} 0.835, n_{D}^{640} 0.830, n_{D}^{645} 0.825, n_{D}^{650} 0.820, n_{D}^{655} 0.815, n_{D}^{660} 0.810, n_{D}^{665} 0.805, n_{D}^{670} 0.800, n_{D}^{675} 0.795, n_{D}^{680} 0.790, n_{D}^{685} 0.785, n_{D}^{690} 0.780, n_{D}^{695} 0.775, n_{D}^{700} 0.770, n_{D}^{705} 0.765, n_{D}^{710} 0.760, n_{D}^{715} 0.755, n_{D}^{720} 0.750, n_{D}^{725} 0.745, n_{D}^{730} 0.740, n_{D}^{735} 0.735, n_{D}^{740} 0.730, n_{D}^{745} 0.725, n_{D}^{750} 0.720, n_{D}^{755} 0.715, n_{D}^{760} 0.710, n_{D}^{765} 0.705, n_{D}^{770} 0.700, n_{D}^{775} 0.695, n_{D}^{780} 0.690, n_{D}^{785} 0.685, n_{D}^{790} 0.680, n_{D}^{795} 0.675, n_{D}^{800} 0.670, n_{D}^{805} 0.665, n_{D}^{810} 0.660, n_{D}^{815} 0.655, n_{D}^{820} 0.650, n_{D}^{825} 0.645, n_{D}^{830} 0.640, n_{D}^{835} 0.635, n_{D}^{840} 0.630, n_{D}^{845} 0.625, n_{D}^{850} 0.620, n_{D}^{855} 0.615, n_{D}^{860} 0.610, n_{D}^{865} 0.605, n_{D}^{870} 0.600, n_{D}^{875} 0.595, n_{D}^{880} 0.590, n_{D}^{885} 0.585, n_{D}^{890} 0.580, n_{D}^{895} 0.575, n_{D}^{900} 0.570, n_{D}^{905} 0.565, n_{D}^{910} 0.560, n_{D}^{915} 0.555, n_{D}^{920} 0.550, n_{D}^{925} 0.545, n_{D}^{930} 0.540, n_{D}^{935} 0.535, n_{D}^{940} 0.530, n_{D}^{945} 0.525, n_{D}^{950} 0.520, n_{D}^{955} 0.515, n_{D}^{960} 0.510, n_{D}^{965} 0.505, n_{D}^{970} 0.500, n_{D}^{975} 0.495, n_{D}^{980} 0.490, n_{D}^{985} 0.485, n_{D}^{990} 0.480, n_{D}^{995} 0.475, n_{D}^{1000} 0.470, n_{D}^{1005} 0.465, n_{D}^{1010} 0.460, n_{D}^{1015} 0.455, n_{D}^{1020} 0.450, n_{D}^{1025} 0.445, n_{D}^{1030} 0.440, n_{D}^{1035} 0.435, n_{D}^{1040} 0.430, n_{D}^{1045} 0.425, n_{D}^{1050} 0.420, n_{D}^{1055} 0.415, n_{D}^{1060} 0.410, n_{D}^{1065} 0.405, n_{D}^{1070} 0.400, n_{D}^{1075} 0.395, n_{D}^{1080} 0.390, n_{D}^{1085} 0.385, n_{D}^{1090} 0.380, n_{D}^{1095} 0.375, n_{D}^{1100} 0.370, n_{D}^{1105} 0.365, n_{D}^{1110} 0.360, n_{D}^{1115} 0.355, n_{D}^{1120} 0.350, n_{D}^{1125} 0.345, n_{D}^{1130} 0.340, n_{D}^{1135} 0.335, n_{D}^{1140} 0.330, n_{D}^{1145} 0.325, n_{D}^{1150} 0.320, n_{D}^{1155} 0.315, n_{D}^{1160} 0.310, n_{D}^{1165} 0.305, n_{D}^{1170} 0.300, n_{D}^{1175} 0.295, n_{D}^{1180} 0.290, n_{D}^{1185} 0.285, n_{D}^{1190} 0.280, n_{D}^{1195} 0.275, n_{D}^{1200} 0.270, n_{D}^{1205} 0.265, n_{D}^{1210} 0.260, n_{D}^{1215} 0.255, n_{D}^{1220} 0.250, n_{D}^{1225} 0.245, n_{D}^{1230} 0.240, n_{D}^{1235} 0.235, n_{D}^{1240} 0.230, n_{D}^{1245} 0.225, n_{D}^{1250} 0.220, n_{D}^{1255} 0.215, n_{D}^{1260} 0.210, n_{D}^{1265} 0.205, n_{D}^{1270} 0.200, n_{D}^{1275} 0.195, n_{D}^{1280} 0.190, n_{D}^{1285} 0.185, n_{D}^{1290} 0.180, n_{D}^{1295} 0.175, n_{D}^{1300} 0.170, n_{D}^{1305} 0.165, n_{D}^{1310} 0.160, n_{D}^{1315} 0.155, n_{D}^{1320} 0.150, n_{D}^{1325} 0.145, n_{D}^{1330} 0.140, n_{D}^{1335} 0.135, n_{D}^{1340} 0.130, n_{D}^{1345} 0.125, n_{D}^{1350} 0.120, n_{D}^{1355} 0.115, n_{D}^{1360} 0.110, n_{D}^{1365} 0.105, n_{D}^{1370} 0.100, n_{D}^{1375} 0.095, n_{D}^{1380} 0.090, n_{D}^{1385} 0.085, n_{D}^{1390} 0.080, n_{D}^{1395} 0.075, n_{D}^{1400} 0.070, n_{D}^{1405} 0.065, n_{D}^{1410} 0.060, n_{D}^{1415} 0.055, n_{D}^{1420} 0.050, n_{D}^{1425} 0.045, n_{D}^{1430} 0.040, n_{D}^{1435} 0.035, n_{D}^{1440} 0.030, n_{D}^{1445} 0.025, n_{D}^{1450} 0.020, n_{D}^{1455} 0.015, n_{D}^{1460} 0.010, n_{D}^{1465} 0.005, n_{D}^{1470} 0.000, n_{D}^{1475} -0.005, n_{D}^{1480} -0.010, n_{D}^{1485} -0.015, n_{D}^{1490} -0.020, n_{D}^{1495} -0.025, n_{D}^{1500} -0.030, n_{D}^{1505} -0.035, n_{D}^{1510} -0.040, n_{D}^{1515} -0.045, n_{D}^{1520} -0.050, n_{D}^{1525} -0.055, n_{D}^{1530} -0.060, n_{D}^{1535} -0.065, n_{D}^{1540} -0.070, n_{D}^{1545} -0.075, n_{D}^{1550} -0.080, n_{D}^{1555} -0.085, n_{D}^{1560} -0.090, n_{D}^{1565} -0.095, n_{D}^{1570} -0.100, n_{D}^{1575} -0.105, n_{D}^{1580} -0.110, n_{D}^{1585} -0.115, n_{D}^{1590} -0.120, n_{D}^{1595} -0.125, n_{D}^{1600} -0.130, n_{D}^{1605} -0.135, n_{D}^{1610} -0.140, n_{D}^{1615} -0.145, n_{D}^{1620} -0.150, n_{D}^{1625} -0.155, n_{D}^{1630} -0.160, n_{D}^{1635} -0.165, n_{D}^{1640} -0.170, n_{D}^{1645} -0.175, n_{D}^{1650} -0.180, n_{D}^{1655} -0.185, n_{D}^{1660} -0.190, n_{D}^{1665} -0.195, n_{D}^{1670} -0.200, n_{D}^{1675} -0.205, n_{D}^{1680} -0.210, n_{D}^{1685} -0.215, n_{D}^{1690} -0.220, n_{D}^{1695} -0.225, n_{D}^{1700} -0.230, n_{D}^{1705} -0.235, n_{D}^{1710} -0.240, n_{D}^{1715} -0.245, n_{D}^{1720} -0.250, n_{D}^{1725} -0.255, n_{D}^{1730} -0.260, n_{D}^{1735} -0.265, n_{D}^{1740} -0.270, n_{D}^{1745} -0.275, n_{D}^{1750} -0.280, n_{D}^{1755} -0.285, n_{D}^{1760} -0.290, n_{D}^{1765} -0.295, n_{D}^{1770} -0.300, n_{D}^{1775} -0.305, n_{D}^{1780} -0.310, n_{D}^{1785} -0.315, n_{D}^{1790} -0.320, n_{D}^{1795} -0.325, n_{D}^{1800} -0.330, n_{D}^{1805} -0.335, n_{D}^{1810} -0.340, n_{D}^{1815} -0.345, n_{D}^{1820} -0.350, n_{D}^{1825} -0.355, n_{D}^{1830} -0.360, n_{D}^{1835} -0.365, n_{D}^{1840} -0.370, n_{D}^{1845} -0.375, n_{D}^{1850} -0.380, n_{D}^{1855} -0.385, n_{D}^{1860} -0.390, n_{D}^{1865} -0.395, n_{D}^{1870} -0.400, n_{D}^{1875} -0.405, n_{D}^{1880} -0.410, n_{D}^{1885} -0.415, n_{D}^{1890} -0.420, n_{D}^{1895} -0.425, n_{D}^{1900} -0.430, n_{D}^{1905} -0.435, n_{D}^{1910} -0.440, n_{D}^{1915} -0.445, n_{D}^{1920} -0.450, n_{D}^{1925} -0.455, n_{D}^{1930} -0.460, n_{D}^{1935} -0.465, n_{D}^{1940} -0.470, n_{D}^{1945} -0.475, n_{D}^{1950} -0.480, n_{D}^{1955} -0.485, n_{D}^{1960} -0.490, n_{D}^{1965} -0.495, n_{D}^{1970} -0.500, n_{D}^{1975} -0.505, n_{D}^{1980} -0.510, n_{D}^{1985} -0.515, n_{D}^{1990} -0.520, n_{D}^{1995} -0.525, n_{D}^{2000} -0.530, n_{D}^{2005} -0.535, n_{D}^{2010} -0.540, n_{D}^{2015} -0.545, n_{D}^{2020} -0.550, n_{D}^{2025} -0.555, n_{D}^{2030} -0.560, n_{D}^{2035} -0.565, n_{D}^{2040} -0.570, n_{D}^{2045} -0.575, n_{D}^{2050} -0.580, n_{D}^{2055} -0.585, n_{D}^{2060} -0.590, n_{D}^{2065} -0.595, n_{D}^{2070} -0.600, n_{D}^{2075} -0.605, n_{D}^{2080} -0.610, n_{D}^{2085} -0.615, n_{D}^{2090} -0.620, n_{D}^{2095} -0.625, n_{D}^{2100} -0.630, n_{D}^{2105} -0.635, n_{D}^{2110} -0.640, n_{D}^{2115} -0.645, n_{D}^{2120} -0.650, n_{D}^{2125} -0.655, n_{D}^{2130} -0.660, n_{D}^{2135} -0.665, n_{D}^{2140} -0.670, n_{D}^{2145} -0.675, n_{D}^{2150} -0.680, n_{D}^{2155} -0.685, n_{D}^{2160} -0.690, n_{D}^{2165} -0.695, n_{D}^{2170} -0.700, n_{D}^{2175} -0.705, n_{D}^{2180} -0.710, n_{D}^{2185} -0.715, n_{D}^{2190} -0.720, n_{D}^{2195} -0.725, n_{D}^{2200} -0.730, n_{D}^{2205} -0.735, n_{D}^{2210} -0.740, n_{D}^{2215} -0.745, n_{D}^{2220} -0.750, n_{D}^{2225} -0.755, n_{D}^{2230} -0.760, n_{D}^{2235} -0.765, n_{D}^{2240} -0.770, n_{D}^{2245} -0.775, n_{D}^{2250} -0.780, n_{D}^{2255} -0.785, n_{D}^{2260} -0.790, n_{D}^{2265} -0.795, n_{D}^{2270} -0.800, n_{D}^{2275} -0.805, n_{D}^{2280} -0.810, n_{D}^{2285} -0.815, n_{D}^{2290} -0.820, n_{D}^{2295} -0.825, n_{D}^{2300} -0.830, n_{D}^{2305} -0.835, n_{D}^{2310} -0.840, n_{D}^{2315} -0.845, n_{D}^{2320} -0.850, n_{D}^{2325} -0.855, n_{D}^{2330} -0.860, n_{D}^{2335} -0.865, n_{D}^{2340} -0.870, n_{D}^{2345} -0.875, n_{D}^{2350} -0.880, n_{D}^{2355} -0.885, n_{D}^{2360} -0.890, n_{D}^{2365} -0.895, n_{D}^{2370} -0.900, n_{D}^{2375} -0.905, n_{D}^{2380} -0.910, n_{D}^{2385} -0.915, n_{D}^{2390} -0.920, n_{D}^{2395} -0.925, n_{D}^{2400} -0.930, n_{D}^{2405} -0.935, n_{D}^{2410} -0.940, n_{D}^{2415} -0.945, n_{D}^{2420} -0.950, n_{D}^{2425} -0.955, n_{D}^{2430} -0.960, n_{D}^{2435} -0.965, n_{D}^{2440} -0.970, n_{D}^{2445} -0.975, n_{D}^{2450} -0.980, n_{D}^{2455} -0.985, n_{D}^{2460} -0.990, n_{D}^{2465} -0.995, n_{D}^{2470} -1.000, n_{D}^{2475} -1.005, n_{D}^{2480} -1.010, n_{D}^{2485} -1.015, n_{D}^{2490} -1.020, n_{D}^{2495} -1.025, n_{D}^{2500} -1.030, n_{D}^{2505} -1.035, n_{D}^{2510} -1.040, n_{D}^{2515} -1.045, n_{D}^{2520} -1.050, n_{D}^{2525} -1.055, n_{\text



en la que

- R puede ser H, un alquilo o un hidroxialquilo o un cicloalquilo con 1, a 6 átomos de carbono, y
5. R' puede ser un alquilo o un hidroxialquilo o un cicloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o

- R y R' juntos representan $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, que constituyen la sustancia activa en composiciones farmacéuticas de acción hipolipemizante, caracterizado porque se hace reaccionar el cloruro u, opcionalmente el anhídrido mixto de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico con aminas de la fórmula (II)
- 10.



en la que

R y R' tienen el significado antes indicado.

20. 2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque, en una forma preferente de su realización se hace reaccionar el cloruro u, opcionalmente el anhídrido mixto de dicho ácido con dietilamina, para constituir la dietilamida del ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico.

25. 3. Procedimiento para la preparación de amidas substituidas de ácido 3-metil-4-fenil-3-butenico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y

escritas a máquina por una sola de sus caras.



Madrid, a 9 Junio 1975

p. a.

JAIMESERN
p. p.
[Handwritten signature]

Firmado: JOSE L. MORA

[Handwritten mark]