

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro (12) ES: (13) con los datos que figuran en la p. (14) a su descripción y según el (15) fondo de la memoria adjunta.

(11) NUMERO	472.742
(16) FECHA DE PRESENTACION	22.8.78

(10) A1

20 ENE. 1979

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
3509 3/77	22.8.1977	INGLATERRA
3364/78	27.1.1978	INGLATERRA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, D; A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ALQUENO.

(71) SOLICITANTE (ES)

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Imperial Chemical House, Millbank, Londres S.W.1., Inglaterra

(72) INVENTOR (ES)

DORA NELLIE RICHARDSON.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

GOMEZ--ACEBO

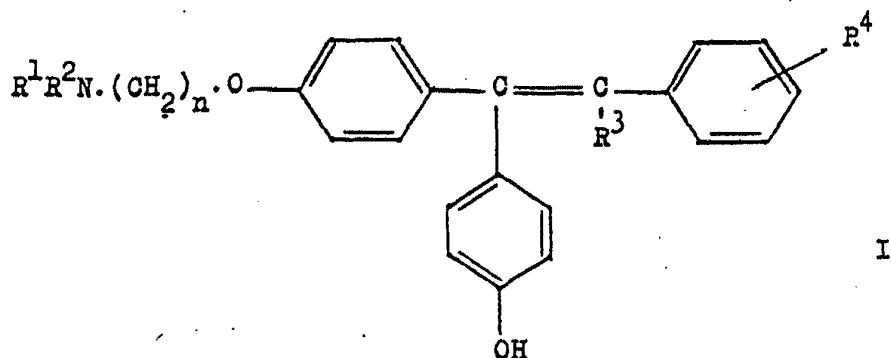
La presente invención se refiere a derivados de trifenilalqueno que poseen actividad antiestrógena.

Es sabido por J.Reprod.Fert. (1967), 13, 101, que el 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1,2-difenilbut-1-eno (tamoxifeno) muestra actividad antiestrógena en ratas y, en esta especie, es débil y atípicamente estrógena. También es sabido por Xenobiotica (1973), 3, 693, que el 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-p-hidroxifenil-2-fenilbut-1-eno es uno de los metabolitos principales de tamoxifeno en perros, pero no se han descrito las propiedades farmacológicas de este compuesto.

Ahora hemos descubierto que una serie de derivados de 1,1,2-trifenilalqueno en los que uno de los radicales en la posición 1 porta un grupo hidroxil, muestran actividad antiestrógena del mismo orden que la demostrada por el tamoxifeno, pero, a diferencia de la actividad estrógena que es de esperar en un compuesto hidroxil de este tipo, los presentes compuestos solo exhiben la actividad estrógena débil y atípica que también exhibe el tamoxifeno. Además, los isómeros cis y trans de los compuestos presentes también muestran dichas propiedades, mientras que el isómero cis del tamoxifeno se comporta como un estrógeno convencional.

De acuerdo con la presente invención se provee un derivado de alqueno de la siguiente fórmula:

POOR
QUALITY



5 donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y R^2 es un radical alquilo inferior, o bien R^1 y R^2 están unidos al átomo de nitrógeno contiguo para formar un radical heterocíclico; R^3 es un átomo de halógeno o un radical alquilo inferior; R^4 es un átomo de hidrógeno o halógeno, o un radical hidroxil o alquilo inferior, o es el radical buta-1,3-dienilo de tal manera que junto con el anillo benceno forma un radical naftilo, y n es 2, 3, 4, 10 5 ó 6, o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, pero excluyendo 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1-p-hidroxifenil-2-fenilbut-1-eno y las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Como se indica más arriba, puede existir un compuesto de la invención en forma de un isómero cis o trans en que la designación cis o trans se refiere a las posiciones relativas del radical hidroxifenilo y el radical fenilo

que porta al grupo R^4 alrededor de la doble unión. Los isómeros cis y trans pueden distinguirse por las señales de resonancia magnética de los protones del grupo $-OCH_2-$ de la cadena lateral $-O(CH_2)_nNR^1R^2$, ocurriendo las señales de estos protones en los isómeros cis en un campo inferior a los de los isómeros trans correspondientes. La presente invención incluye tanto isómeros cis como trans y mezclas de los mismos que poseen las propiedades antes citadas, siendo de conocimiento general la forma de separar isómeros cis y trans y de determinar su actividad antiestrógena y estrógena.

Un valor especialmente apropiado de R^1 , R^2 , R^3 o R^4 cuando es un radical alquilo inferior es, por ejemplo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo.

Un valor especialmente apropiado de R^1 y R^2 cuando se unen al átomo de nitrógeno contiguo para formar un radical heterocíclico es, por ejemplo, un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga nitrógeno, que incluya opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre como segundo heteroátomo, tal como un radical pirrolidino, piperidino o morfolino.

Un valor especialmente apropiado de R^3 o R^4 cuando es un átomo de halógeno es, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro o bromo.

Una sal particularmente apropiada es, por ejemplo, un hidrocloruro, sulfato, fosfato, acetato, tartrato o citrato.

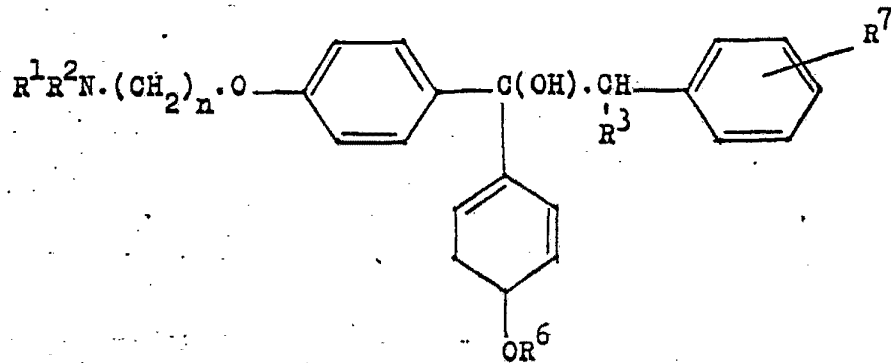
5 Un compuesto preferido de la invención tiene la fórmula I indicada precedentemente donde R^1 y R^2 son ambos el mismo radical alquilo inferior, preferentemente el radical metilo; donde R^3 es un radical alquilo inferior, preferentemente el radical etilo; donde R^4 es un átomo de halógeno o un radical alquilo inferior, preferentemente el átomo de flúor, cloro o bromo o el radical metilo o etilo, y especialmente ese radical en la posición 4, y donde n es 10 2 ó 3, preferentemente 2, o es una sal ácida de adición del mismo.

15 Un segundo compuesto preferido de la invención tiene la fórmula I que antecede, donde R^1 y R^2 son ambos el mismo radical alquilo inferior, de preferencia el radical metilo o etilo y especialmente el radical metilo; donde R^3 es un radical alquilo inferior, de preferencia el radical metilo, etilo o n-propilo; donde R^4 es hidrógeno, y 20 donde n es 3, 4 ó 5, o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En los ejemplos se describen compuestos particulares de la invención, y los siguientes son compuestos preferidos: 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-p-hidroxifenil-2-p-tolilbut-1-eno, 1-(p-beta-dimetilamino-

etoxifenil)-cis-1-p-hidroxifenil-2-p-tolilbut-1-eno,
1-(p-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-p-hidroxifenil-2-p-
clorofenilbut-1-eno, 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-
cis-1-p-hidroxifenil-2-p-clorofenilbut-1-eno, 1-(p-beta-
5 dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-p-hidroxifenil-2-p-fluoro-
fenilbut-1-eno y 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-cis-1-
p-hidroxifenil-2-p-fluorofenilbut-1-eno.

Mediante los procesos aplicables a la fabrica-
ción de compuestos análogos puede obtenerse un compuesto
de la fórmula I; por ejemplo, un alcohol de la siguiente
10 fórmula:

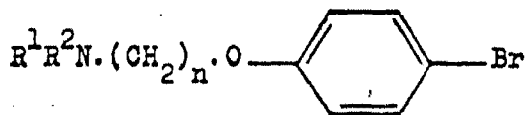


25 donde R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados mencionados
precedentemente, donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un

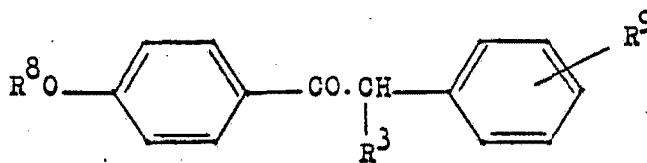
5 radical desplazable con ácido, tal como un radical 2-tetrahidropiraniilo o metoximetilo, y R^7 es un átomo de hidrógeno o halógeno, o un radical alquilo inferior, o el radical buta-1,3-dienilo, o un radical de la fórmula R^6O- , es deshidratado con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, convenientemente en un solvente tal como etanol, a una temperatura entre 20°C y 80°C.

10' El derivado de alqueno así obtenido puede ser en forma de una mezcla de los isómeros cis y trans. Si se desea, pueden obtenerse los isómeros individuales mediante cristalización fraccionaria de la mezcla, o por cromatografía.

15 El material original de la fórmula II puede obtenerse haciendo reaccionar un derivado de bromobenceno de la siguiente fórmula:



25 'donde R^1 , R^2 y n tienen los significados mencionados más arriba, con un derivado de desoxibenzoína de la siguiente fórmula:

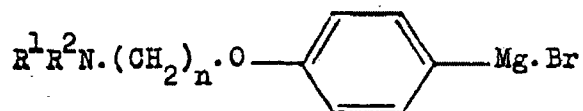


5

donde R^3 tiene el significado antes mencionado, donde R^8 es un grupo protector, por ejemplo un radical 2-tetrahidropiraniilo o un radical bencilo, y R^9 es un átomo de hidrógeno o halógeno, o un radical alquilo inferior, o el radical buta-1,3-dienilo, o un radical de la fórmula R^8O- en presencia de un compuesto de litio alquilo, tal como n-butillitio, seguido por la remoción del grupo protector, si se desea; o haciendo reaccionar un exceso de un reactivo Grignard de la siguiente fórmula:

10

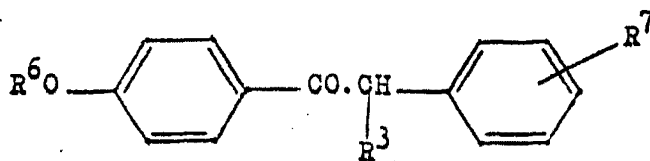
15



20

con un derivado de desoxibenzoina de la siguiente fórmula:

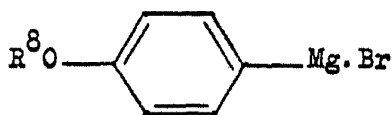
25



5

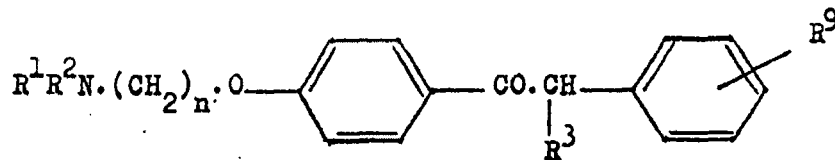
Alternativamente, se puede hacer reaccionar un reactivo Grignard de la siguiente fórmula:

10



con un derivado de desoxibenzocina de la siguiente fórmula:

15



20

seguido de la remoción del grupo protector, si se desea.

La actividad antiestrógena de un compuesto de la

fórmula I ha sido demostrada por su efecto de prevenir la implantación de un óvulo fertilizado al ser administrado oralmente a ratas el cuarto día de preñez. En este ensayo, cada uno de los compuestos exhibió una actividad sustancial a una dosis de 0,2 mg/kg, y un compuesto preferido mostró actividad a una dosis de 0,025 mg/kg. La actividad antiestrógena también puede demostrarse por inhibición de queratinización vaginal inducida por estradiol en ratas ovariectomizadas.

La débil actividad estrógena de un compuesto de la fórmula I ha sido demostrada por su efecto en la producción de frotis vaginales queratinizados en ratas castradas cuando se administra por vía oral una vez al día durante 3 días. En este ensayo cada uno de los compuestos mostró actividad estrógena únicamente a una dosis sustancialmente superior a la necesaria para producir efectos antiestrógenos.

Un compuesto de las propiedades farmacológicas mencionadas es valioso en el tratamiento de las mismas condiciones en que es beneficioso el tamoxifeno y, en especial, en el tratamiento de infertilidad anovulatoria y de tumores en el pecho.

Cuando se usa para producir un efecto antiestrógeno en animales de sangre caliente, una dosis diaria típica es entre 0,05 y 1,0 mg/kg administrada por vía oral

o por inyección. En el hombre, esto equivale a una dosis oral de 5 a 80 mg/día. En uso, el tamoxifeno ha sido administrado por vía oral a dosis que oscilan entre 20 y 80 mg/día para el tratamiento de infertilidad anovulatoria, y entre 10 y 40 mg/día para el tratamiento de tumores en el pecho. Un régimen similar es apropiado para la administración de un compuesto de la fórmula I, más convenientemente en forma de una composición farmacéutica.

De acuerdo con otra característica de la invención, se provee una composición farmacéutica que consta de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede presentarse en una forma apropiada para su administración por vía oral o parenteral. Para su administración por vía oral es especialmente conveniente en forma de comprimido o cápsula, y dicha composición puede fabricarse por métodos convencionales y contener excipientes convencionales. Por ejemplo, un comprimido podría contener diluyentes, tales como un almidón de maíz o manitol, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, agentes aglutinantes tales como metilcelulosa, y agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio.

Una composición para administrar por vía oral puede contener convenientemente entre 5 y 50 mg de un com-

puesto de la fórmula I, y preferiblemente entre 5 y 20 mg.

La invención se ilustra, pero no se limita, con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

5 Se aciduló una solución de 1-(p-beta-dimetil-
aminoetoxifenil)-1- \int p-(2-tetrahidropirani-
loxi)fenil \int -2-
10 fenilpropan-1-ol (3 g) en etanol (50 ml) con ácido clor-
hídrico concentrado y se calentó bajo reflujo durante 2
horas. Se evaporó el solvente y el residuo se agitó con
agua y se alcalinizó mediante el agregado de solución de
amoníaco. Se extrajo la base precipitada con éter, se
secó el extracto etéreo y se evaporó obteniendo una mezcla
de los isómeros de 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1-p-
hidroxifenil-2-fenilprop-1-eno.

15 Se agitó esta mezcla con cloroformo (30 ml) y se
cristalizó el material insoluble a partir de acetona para
obtener 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-cis-1-p-hidroxi-
fenil-2-fenilprop-1-eno (500 mg), p.f. 178° a 180°C.

20 Se evaporó la solución de cloroformo y el residuo
se trituró con cloroformo. Se filtró la mezcla y se eva-
poró el filtrado. El residuo se cristalizó a partir de
acetona para obtener 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-
trans-1-p-hidroxifenil-2-fenilprop-1-eno (83 mg), p.f.
25 140°C.

El derivado de propan-1-ol usado como material original se preparó como sigue:

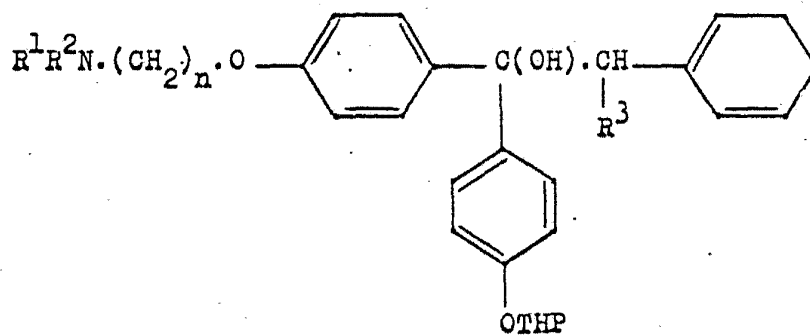
Se agregaron 2,3-dihidropirano (4,6 g) y algunos cristales de ácido tolueno-p-sulfónico a una solución de 4-hidroxi-alfa-metildesoxibenzoína (11,3 g) en cloroformo (100 ml). Se calentó la solución resultante bajo reflujo durante 5 minutos, se enfrió y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 5% p/v. Luego se deshidrató la solución de cloroformo y se evaporó, y el residuo se cristalizó a partir de acetona para obtener 4-(2-tetrahidropirani-oxi)-alfa-metildesoxibenzoína (5,93 g), p.f. 94° a 96°C.

Se agregó una solución 1,2 M de n-butil-litio en pentano (21 ml) bajo nitrógeno a una solución de bromuro de p-beta-dimetilaminoetoxifenilo (4,88 g) en éter (60 ml). Se enfrió la mezcla a -20°C y se agregó, gota a gota, una solución de 4-(2-tetrahidropirani-oxi)-alfa-metildesoxibenzoína (6,2 g) en éter seco (200 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, y luego se agregó agua (200 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con éter. Se combinó el extracto con la capa orgánica, se secó y se evaporó. El residuo se trituró con éter obteniendo 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1-[p-(2-tetrahidropirani-oxi)fenil]-2-fenilpropan-1-ol (3,4 g), p.f. 108° a 110°C.

Ejemplo 2

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando un derivado de alcohol de la siguiente fórmula:

5

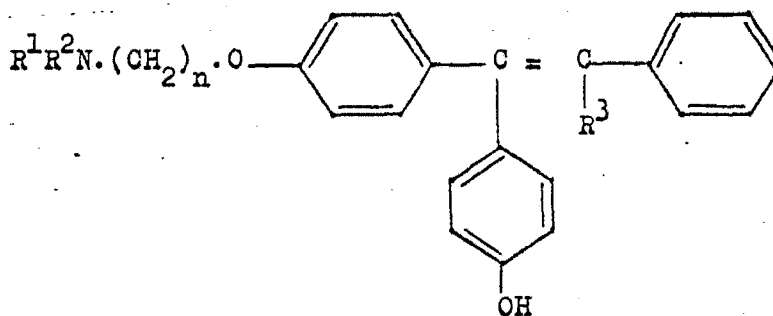


10

THP = 2-tetrahidropiraniolo

para obtener un derivado de alqueno de la siguiente fórmula:

15



20

R ¹	R ²	n	R ³	isómero	p.f. °C
Et	Et	2	Me	<u>cis</u>	144-146
Et	Et	2	Et	<u>cis</u> ¹	168-170
Me	Me	3	Et	<u>cis</u> ²	179-181
Me	Me	2	isoPr	<u>trans</u> ³	152-153

5

10

15

1. Separado de una mezcla de los isómeros cis y trans por cromatografía sobre placas de sílice de 20 x 20 x 0,2 cm³ (15 mg por placa) revelado dos veces en piperidina/tolueno al 10% v/v, R_F 0,61.
2. Separado de una mezcla de los isómeros cis y trans por cromatografía sobre sílice (10 g por 1000 g sílice) eluido con piperidina/tolueno al 10% v/v, seguido de extracción del material eluido con petróleo en ebullición (p.e. 80° a 100°C) y cristalización del sólido precipitado a partir de tolueno.
3. Separado por trituración de la mezcla cruda de isómeros con acetona y cristalización del sólido así obtenido a partir de acetona.

20

Los alcoholes usados como material original se prepararon como se describe en el ejemplo 1 usando 4-(2-

5 tetrahidropiraniiloxi)-alfa-metildesoxibenzoína, 4-(2-tetra-
hidropiraniiloxi)-alfa-etildesoxibenzoína (p.f. 82° a 84°C),
o 4-(2-tetrahidropiraniiloxi)-alfa-isopropildesoxibenzoína
(p.f. 109° a 112°C), butil-litio y bromuro de p-beta-di-
etilaminoetoxifenilo, bromuro de p-gamma-dimetilaminopro-
poxifenilo o bromuro de p-beta-dimetilaminoetoxifenilo,
para obtener aceites usados sin más purificación.

Ejemplo 3

10 Se aciduló una solución de l-(p-beta-dimetil-
aminoetoxifenil)-1,2-di-p-hidroxifenilbutan-1-ol (900 mg)
en etanol (90 ml) con ácido clorhídrico concentrado y se
calentó bajo reflujo durante 3 horas. Se evaporó el sol-
vente y el residuo se alcalinizó mediante el agregado de
15 solución de amoníaco. El sólido precipitado se cristalizó
a partir de acetona para obtener l-(p-beta-dimetilamino-
etoxifenil)-trans-1,2-di-p-hidroxifenilbut-1-eno (37 mg),
p.f. 250° a 252°C.

20 El derivado de butan-1-ol usado como material
original se preparó como sigue:

25 Se agitó una mezcla de 4,4'-dihidroxi-alfa-etil-
desoxibenzoína (4,26 g), carbonato de sodio (4,8 g), yoduro
de potasio (0,15 g) y cloruro de bencilo (4,57 g) en etanol
(35 ml) y agua (5 ml) y se calentó bajo reflujo durante 8
horas. Se enfrió la mezcla, se filtró, y el residuo se

lavó con agua y se recristalizó a partir de petróleo (p.e. 100° a 120°C), obteniendo 4,4'-dibenciloxi-alfa-etildesoxibenzoína, p.f. 84°C.

5 Se agregó una solución 1,55 M de n-butil-litio en hexano (16 ml) bajo nitrógeno a una solución de bromuro de p-beta-dimetilaminoetoxifenilo (4,88 g) en tetrahidrofurano (50 ml). Se enfrió la mezcla a -20°C y se agregó una solución de 4,4'-dibenciloxi-alfa-etildesoxibenzoína (8,72 g) en tetrahidrofurano (75 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y luego se le agregó 10 agua (100 ml). Se separó la capa orgánica y se extractó la capa acuosa con éter. Se combinó el extracto con la capa orgánica, se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de petróleo (p.e. 80° a 100°C) para obtener 15 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-p-benciloxifenilbutan-1-ol, p.f. 119°C.

 Se agitó una solución de este derivado de butan-1-ol (1,8 g) en etanol (180 ml) con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono al 10%. Cuando 20 ya no absorbía más hidrógeno, se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se trituroó el residuo con acetato de etilo para obtener 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-p-hidroxifenilbutan-1-ol (1,2 g) en forma de sólido.

Ejemplo 4

5 Se hicieron comprimidos granulando una mezcla de 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-p-hidroxifenil-2-fenilprop-1-eno o su citrato con manitol y almidón de maíz en presencia de ácido algínico y luego se mezclaron los gránulos secos con metilcelulosa y estearato de magnesio, comprimiéndolos luego para formar tabletas. Un comprimido típico tenía la siguiente composición:

10	Derivado de alqueno	10	mg
	Manitol	111	mg
	Almidón de maíz	15	mg
	Acido algínico	6	mg
	Metilcelulosa	0,75	mg
	Estearato de magnesio	1,5	mg

15 En forma similar se hicieron comprimidos usando cualquier otro derivado de 1,1,2-trifenilalqueno descripto en cualquiera de los ejemplos 1 a 3.

Ejemplo 5

20 Se repitió el procedimiento descripto en el ejemplo 1 usando 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1- \int p-(2-tetrahidropirani)loxi)fenil \int -2-fenilpentan-1-ol como material original para obtener 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-cis-1-p-hidroxifenil-2-fenilpent-1-eno, p.f. 126° a 130°C.

El derivado de pentan-1-ol original se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de 4-(2-tetrahidropirani-oxi)-alfa-n-propildesoxibenzoína (p.f. 79° a 82°C), butil-litio y bromuro de p-beta-dimetilaminoetoxifenilo.

5

Ejemplo 6

Se aciduló una solución de 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenilo)-1-[p-(2-tetrahidropirani-oxi)fenil]-2-p-tolilbutan-1-ol (8,65 g) en etanol (100 ml) con ácido clorhídrico y se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Se evaporó el solvente, y el residuo se alcalinizó con solución de amoníaco. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó y se evaporó para obtener una mezcla de los isómeros de 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1-(p-hidroxifenil)-2-p-tolilbut-1-eno (6,2 g).

10

15

Se agitó y filtró una mezcla de estos isómeros mezclados (10 g) y cloroformo (100 ml), y el residuo sólido se cristalizó dos veces a partir de acetona. Se obtuvo así 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-cis-1-p-hidroxifenil-2-p-tolilbut-1-eno (0,07 g), p.f. 146° a 148°C.

20

Se evaporó el filtrado de cloroformo hasta deshidratarlo y el residuo se agitó con cloroformo (50 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó hasta deshi-

dratarlo. Se agitó el residuo con acetona (20 ml) y se filtró la mezcla. El residuo sólido se cristalizó dos veces a partir de acetona para obtener 1-(p-beta-dimetil-aminoetoxifenil)-trans-1-p-hidroxfenil-2-p-tolilbut-1-eno (0,25 g), p.f. 184° a 187°C.

5

Se evaporó el filtrado de cloroformo hasta deshidratarlo y el residuo se agitó con cloroformo (50 ml). Se filtró la mezcla, y el filtrado se evaporó hasta deshidratarlo. Se agitó el residuo con acetona (20 ml) y se filtró la mezcla. Se cristalizó el residuo sólido a partir de acetona para obtener 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-p-hidroxfenil-2-p-tolilbut-1-eno (0,25 g), p.f. 184° a 187°C.

10

El derivado de butan-1-ol usado como material original se preparó como sigue:

15

Se agregó, gota a gota, una solución de 4-beta-dimetilaminoetoxi-4'-metil-alfa-etildesoxibenzoína (6,5 g) en éter (40 ml) a una solución enfriada de 4-(2-tetrahidropirani-loxi)-fenilo bromuro de magnesio obtenido a partir de 4-(2-tetrahidropirani-loxi)bromobenceno (5,94 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y magnesio (1,1 g) en éter seco (40 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó bajo reflujo durante 2 horas, y luego se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 g). Se separó la capa orgánica y se extractó la capa acuosa con éter. La capa orgánica

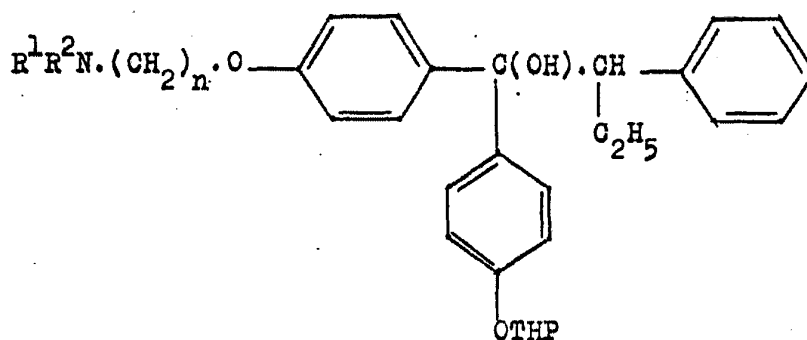
20

25

5 nica y los extractos etéreos se combinaron y extractaron con ácido acético acuoso al 5% p/v (3 x 100 ml). Se filtró el extracto y se alcalinizó con solución de amoníaco. Se extractó la base precipitada con éter, se secó el extracto y se evaporó para obtener 1-(p-beta-dimetilamino-etoxifenil)-1-[p-(2-tetrahidropirani-loxi)fenil]-2-p-tolilbutan-1-ol en forma de aceite.

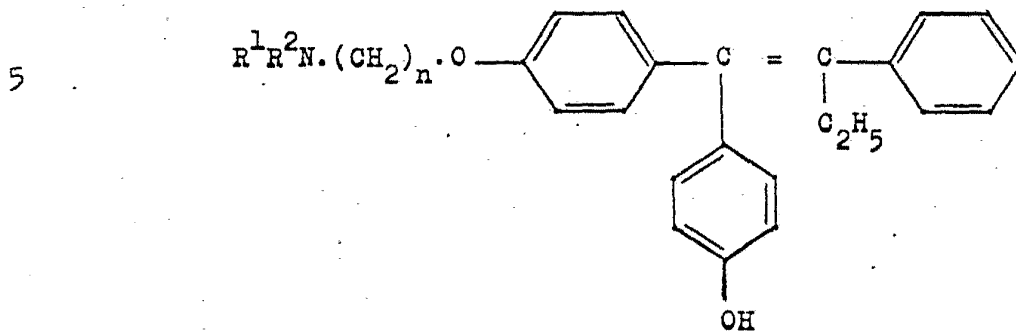
Ejemplo 7.

10 Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 6 usando un derivado de alcohol de la siguiente fórmula:



THP = 2-tetrahidropirani-lo

para obtener un derivado de alqueno de la siguiente fórmula:



10

R^1	R^2	n	isómero	p.f. (°C)
-------	-------	---	---------	-----------

15



		2	<u>trans</u>	160-162
			<u>cis</u>	138-140
Me	Me	4		174
Me	Me	5	<u>cis</u>	168-172
Et	Et	3		170-174

Los alcoholes usados como material original se prepararon como se describe en el ejemplo 6, usando 4-beta-pirrolidinoetoxi-alfa-etil-desoxibenzoína, p.e. 176° a 182°C a 0,025 mm, 4-delta-dimetilaminobutoxi-alfa-etil-desoxibenzoína, 4-épsilon-dimetilaminopentiloxi-alfa-etil-desoxibenzoína, o 4-gamma-dietilaminopropoxi-alfa-etil-desoxibenzoína, obtenido haciendo reaccionar la sal sódica de 4-hidroxi-alfa-etildesoxibenzoína con el haluro de aminoalquilo correspondiente.

Ejemplo 8

Se prepararon comprimidos granulando una mezcla de 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-(p-hidroxifenil)-2-p-tolilbut-1-eno o su citrato con manitol y almidón de maíz en presencia de ácido algínico y luego se mezclaron los gránulos secos con metilcelulosa y estearato de magnesio, comprimiéndolos luego para formar tabletas. Un comprimido típico tenía la siguiente composición:

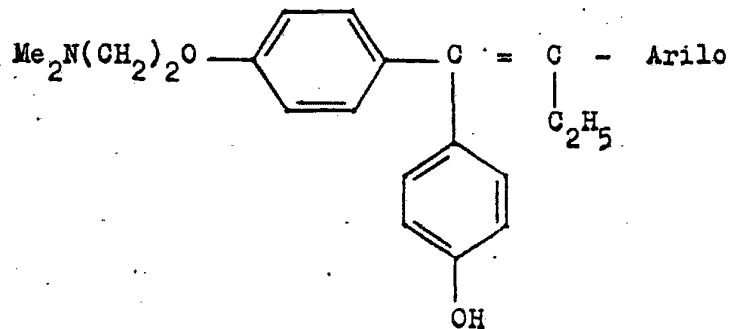
Derivado de alqueno	10	mg
Manitol	111	mg
Almidón de maíz	15	mg
Acido algínico	6	mg
Metilcelulosa	0,75	mg
Estearato de magnesio	1,5	mg

En forma similar se prepararon comprimidos usando cualquier otro derivado de 1,1,2-trifenilalqueno descrito en cualquiera de los ejemplos 5 a 7.

Ejemplo 9

5 Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 6 usando el 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1-[p-(2-tetrahidropiraniiloxi)fenil]-2-arylbutan-1-ol como material original. Así se obtuvieron derivados de alqueno de la siguiente fórmula:

10



	Arilo	Isómero	p.f. (°C)	Procedimiento para separación de isómeros
	p-clorofenilo	<u>cis</u>	149-151	A
		<u>trans</u>	157-159	
5	<u>m</u> -clorofenilo	<u>cis</u>	95-97	D
	p-bromofenilo	<u>cis</u>	119-121	D
	<u>m</u> -tolilo	<u>trans</u>	172-174	D
	alfa-naftilo	<u>cis</u>	196-198	A
		<u>trans</u>	173-175	
10	beta-naftilo	<u>cis</u>	193-195	A
		<u>trans</u>	185-187	
	p-etilfenilo	<u>cis</u>	125	B
		<u>trans</u>	175	
15	<u>o</u> -tolilo	<u>cis</u>	170-171	C
		<u>trans</u>	180-181	

Procedimiento para la separación de isómeros

20 A. Se trituró la mezcla sólida de isómeros con éter de petróleo, se desechó el líquido y se trituró el sólido con cloroformo. Se recristalizó el residuo sólidos dos

veces a partir de acetona para obtener el isómero cis; las aguas madres de cloroformo se evaporaron hasta deshidratarlas, se trituro el residuo con acetona y se cristalizó el residuo sólido dos veces a partir de acetona para obtener el isómero trans.

5

B. Se trituro la mezcla de isómeros con acetona y se cristalizó el residuo sólido a partir de acetona para obtener el isómero cis. Las aguas madres de acetona se evaporaron hasta deshidratarlas y el residuo se cristalizó a partir de acetona para obtener el isómero trans.

10

C. Se cristalizó la mezcla de isómeros a partir de acetona para obtener el isómero trans sólido. Se cristalizaron las aguas madres de la cristalización, se absorbieron en gel de sílice desactivado con agua al 12% p/p y se cromatografiaron sobre una columna similar usando una mezcla de 1:3 v/v de trietilamina y tolueno para obtener los isómeros cis.

15

D. De la cristalización de la mezcla de reacción apareció un solo isómero.

Ejemplo 10

20

Se agregó una solución de 4-dimetilaminoetoxi-alfa-etil-4'-fluorodesoxibenzoína (3,2 g) en éter (30 ml) a un reactivo Grignard en agitación preparado con una

solución de p-metoximetoxibromobenceno (3,25 g) en tetra-
hidrofurano (30 ml) y una suspensión de magnesio (0,36 g)
en éter (30 ml), y se calentó la mezcla bajo reflujo du-
rante 2 horas; se enfrió y se descompuso mediante la adi-
ción de una solución de cloruro de amonio (30 g) en agua
(100 ml). Se separó la capa orgánica, se extrajo la capa
acuosa con éter y las soluciones orgánicas combinadas se
secaron y se evaporaron hasta deshidratarlas.

Se agitó el residuo durante 16 horas con isopro-
panol (20 ml) que contenía suficiente ácido clorhídrico
10N acuoso para obtener pH 1, y luego se evaporó la mezcla
hasta deshidratarla. Se agitó el residuo con agua y se al-
calinizó la mezcla con solución concentrada de hidróxido de
amonio acuosa, luego se extrajo con éter. La solución
etérea se extrajo dos veces con ácido acético acuoso al
5% (100 ml cada vez) y los extractos ácidos combinados se
trataron con carbón vegetal y se filtraron; el filtrado se
alcalinizó con solución concentrada de hidróxido de amonio
acuoso y se extrajo con éter. Se secó y evaporó el ex-
tracto hasta deshidratarlo y el residuo se trituró con ace-
tona. Se cristalizó el producto sólido a partir de acetona
para obtener 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-cis-1-p-hi-
droxifenil-2-p-fluorofenilbut-1-eno, p.f. 172° a 174°C.

Se evaporó el agua madre de acetona hasta deshi-
dratarla y el residuo se cristalizó a partir de acetona

para dar 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-p-hidro-
xifenil-2-p-fluorofenilbut-1-eno, p.f. 152° a 154°C.

Preparación de materiales originales

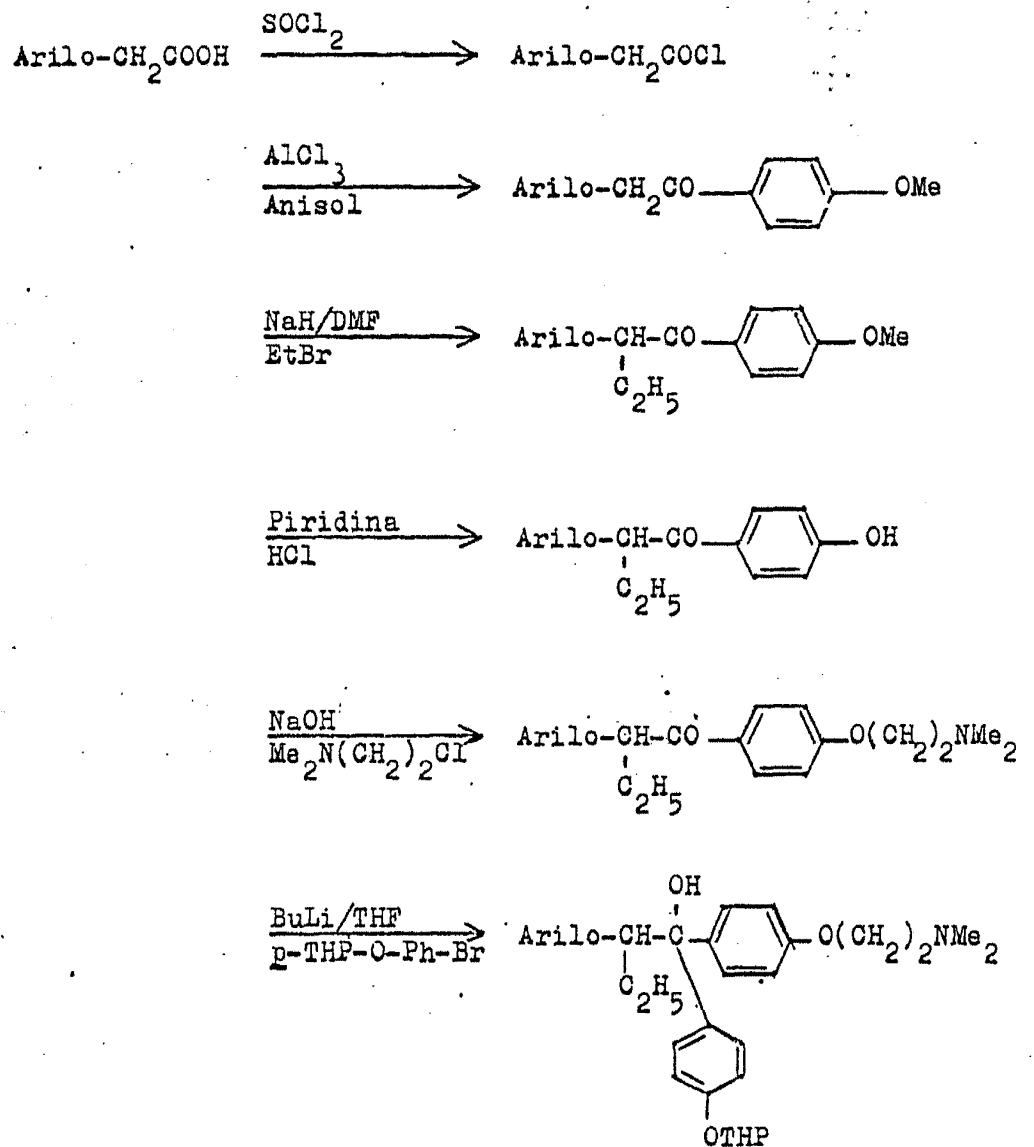
5 A. Se obtuvieron los materiales originales de buta-
nol mediante la serie de reacciones que se indican en el
adjunto diagrama del proceso A. Las condiciones detalladas
se ejemplifican con los que se dan a continuación para la
preparación del compuesto, donde "arilo" es beta-naftilo.

10 Se agregó una solución de ácido beta-naftilacé-
tico (25 g) en cloroformo (25 ml) a una solución de cloruro
de tionilo (50 ml) en cloroformo (80 ml) y se calentó la
mezcla bajo reflujo durante una hora, se enfrió y se evapo-
ró hasta deshidratarla. El residuo sólido se cristalizó a
partir de éter de petróleo (p.e. 80° a 100°C) para obtener
15 cloruro de beta-naftilacetilo, p.f. 67° a 70°C.

Se agregó una solución del compuesto que antecede
(19,4 g) en 1,2-dicloroetano seco durante 10 minutos a una
mezcla en agitación de cloruro de aluminio anhidro (14,66 g),
anisol (10,66 g) y 1,2-dicloroetano seco (60 ml) que se ha-
20 bía enfriado a menos de 10°C, manteniendo la mezcla de reac-
ción a una temperatura inferior a 30°C. Luego se agitó la
mezcla durante una hora a 50°C, se enfrió y se volcó en una
mezcla de hielo (110 g) y ácido clorhídrico acuoso concen-
trado (40 ml). Se extractó la mezcla con cloroformo y se

evaporó el extracto hasta deshidratarlo. Se cristalizó el residuo a partir de tolueno para obtener p-metoxifenilo-beta-naftilmetilcetona, p.f. 132° a 134°C.

DIAGRAMA DEL PROCESO A



Se agregó una solución de la cetona precedente (22,5 g) en dimetilformamida (120 ml), gota a gota, a una suspensión en agitación de hidruro de sodio (3,83 g de una dispersión al 63,9% en aceite) en dimetilformamida (80 ml) y se agitó la mezcla durante una hora a 60°C, enfriando luego a la temperatura del laboratorio. Se agregó una solución de etilbromuro (11,6 g) en dimetilformamida (25 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas, volcándola luego en agua (400 ml). Se extrajo la mezcla dos veces con éter y se secaron y evaporaron los extractos hasta deshidratarlos. Se purificó el residuo (para eliminar el subproducto indeseado 1-etoxi-1-p-metoxifenil-2-beta-naftiletileno) por cromatografía sobre gel de sílice seco (1,6 kg, previamente desactivado con agua y equilibrado con el eluyente) usando una mezcla de 9:1 v/v de tolueno y acetato de etilo como eluyente. Así se obtuvo p-metoxifenil 1-beta-naftilpropil cetona en forma de aceite.

Se preparó hidrocloreto de piridina agregando ácido clorhídrico acuoso concentrado (29 ml) a piridina (26 ml) y eliminando el material volátil por destilación hasta que el vapor alcanzó una temperatura de 210°C. Luego se enfrió a 140°C y se volcó sobre la cetona antedicha (13,1 g), se calentó la mezcla bajo reflujo durante 30 minutos, se enfrió y se volcó sobre hielo (300 g). Se extrajo la mezcla tres veces con éter (100 ml cada vez) y se

5 extractaron los extractos combinados tres veces con solución de hidróxido de sodio 2N acuosa (100 ml cada vez). Se enfrió el extracto alcalino, se aciduló con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se extractó con éter, habiéndose deshidratado y evaporado el extracto. El aceite residual se trituró con éter de petróleo (p.e. 40° a 60°C) y el residuo sólido se cristalizó a partir de éter de petróleo (p.e. 80° a 100°C) para obtener p-hidroxifenil l-beta-naftilpropil cetona, p.f. 79° a 81°C.

10 Se agregó una solución de hidróxido de sodio (1,27 g) en agua (5 ml) a una suspensión en agitación de la antedicha cetona (9,2 g) en tolueno (150 ml) y se agitó y calentó la mezcla bajo reflujo hasta eliminar toda el agua mediante un separador Dean y Stark. Se enfrió la mezcla y se agregó una solución de cloruro de beta-dimetilaminoetilo en tolueno (preparada a partir de 5,48 g de cloruro de beta-dimetilaminoetilo hidrocioruro disuelto en agua, se basificó con solución de hidróxido de sodio acuoso, se extractó tres veces con 75 ml de tolueno cada vez, y la solución de tolueno se secó durante 5 minutos sobre perlas de hidróxido de potasio). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 8 horas, se enfrió y se filtró, y el filtrado se evaporó hasta deshidratarlo. El residuo se disolvió en éter y se extractó la solución tres veces con ácido acético acuoso al 5% (90 ml cada vez). Se basificaron los extractos

15

20

25

combinados con solución de hidróxido de sodio acuoso y se
extractó la mezcla tres veces con éter (100 ml cada vez).
Se secaron y evaporaron los extractos hasta deshidratarlos,
se trituró el residuo con éter de petróleo (p.e. 40° a 60°C)
5 y se cristalizó el residuo sólido a partir de éter de pe-
tróleo (p.e. 60° a 80°C) para obtener p-beta-dimetilamino-
etoxifenil 1-beta-naftilpropilcetona, p.f. 76° a 78°C).

Se agregó, gota a gota, una solución de esta ce-
tona (3,5 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a una mezcla en
10 agitación de p-(2-tetrahidropirani-loxi)bromobenceno (2,49 g,
p.f. 58° a 60°C, preparada a partir de p-bromofenol y di-
hidropirano por un procedimiento similar al descrito en el
cuarto párrafo del ejemplo 1) y n-butil-litio (7,5 ml de
una solución 1,6 molar en pentano) en tetrahidrofurano (20
15 ml) que había sido preparada bajo una atmósfera de argón a
-40°C y se agitó durante 30 minutos a -20°C. Se dejó que
la mezcla llegara a la temperatura del laboratorio durante
16 horas y luego se enfrió en un baño de hielo, agregando
agua (80 ml), gota a gota. Se separó la capa orgánica, se
20 extractó la capa acuosa con éter y las soluciones orgánicas
combinadas se extractaron tres veces con ácido acético
acuoso al 5% (80 ml cada vez). Se basificaron los extrac-
tos combinados con solución de hidróxido de amonio acuoso
y se extractó la mezcla tres veces con éter (50 ml cada
25 vez). Se secó el extracto y se evaporó hasta deshidratarlo,

y el aceite residual, que consistía de 1-p-(2-tetrahidro-
piraniloxi)fenil-1-p-(beta-dimetilaminoetoxi)fenil-2-beta-
naftilbutan-1-ol, se usó sin más purificación.

Los intermedios que se caracterizaron por el pun-
to de fusión son los siguientes:

5

Arilmetil p-metoxifenilcetonas

<u>Arilo</u>	<u>p.f. (°C)</u>
alfa-naftilo	137-139
p-clorofenilo	132-135
m-clorofenilo	64-66
p-bromofenilo	141-143
m-tolilo	62-64
p-fluorofenilo	108-110
p-tolilo	85-86

1-arilpropil p-hidroxifenilcetonas

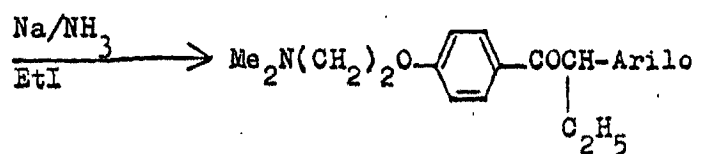
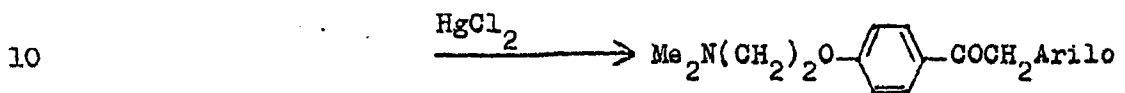
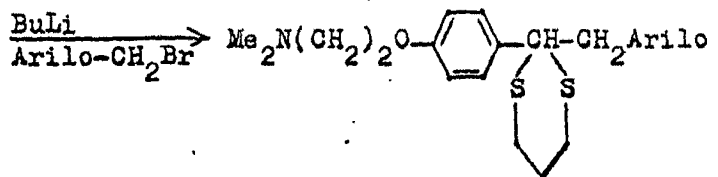
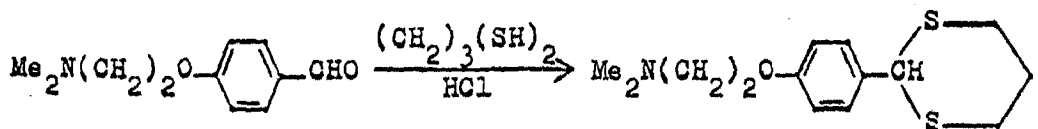
	<u>Arilo</u>	<u>p.f. (°C)</u>
	<u>alfa-naftilo</u>	108-110
	<u>p-clorofenilo</u>	95-98
5	<u>m-clorofenilo</u>	88-90
	<u>m-tolilo</u>	108-110
	<u>p-fluorofenilo</u>	102-104

10 B. Los materiales originales de butanol se obtuvieron por la serie de reacciones que se ilustran en el diagrama del proceso B adjunto, siendo la última etapa idéntica a la descrita en A. Las condiciones detalladas se ejemplifican con las que se indican más abajo para la preparación del compuesto, donde "arilo" es p-etilfenilo.

15 Se agregó ácido clorhídrico acuoso concentrado (10 ml) a una solución de p-beta-dimetilaminoetoxibenzaldehído (19,2 g) y propanol-1,3-ditiool (10,8 g) en tolueno (160 ml), que se enfrió en un baño de hielo; luego se calentó la mezcla bajo reflujo durante 30 minutos, se enfrió y se volcó en una solución saturada de cloruro de amonio
20 acuoso (400 ml). Se ajustó el pH a 9 y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez); se

5 lavaron los extractos combinados con solución de hidróxido de sodio acuoso diluída, se secaron y se evaporaron hasta deshidratarlos. Se cristalizó el residuo a partir de etanol acuoso para obtener 2-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-1,3-ditiano, p.f. 68°C.

DIAGRAMA DEL PROCESO B



y luego como en el Diagrama del Proceso A.

Se agregó n-butil-litio (23,7 ml de una solución molar de 1,4 en hexano) a una solución en agitación de dicho ditiano (10 mg) en tetrahidrofurano seco (130 ml), que se enfrió a -70°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se agregó p-etilbencilbromuro (7,1 ml; preparado a partir de benzoato de metilo p-etilo por reducción con hidruro de litio-aluminio y luego por reacción con tribromuro de fósforo); se dejó llegar la mezcla a la temperatura del laboratorio y luego se volcó en agua (100 ml). Se extrajo la mezcla tres veces con cloruro de metileno (50 ml cada vez) y los extractos combinados se secaron y evaporaron hasta deshidratarlos. Se cromatógrafió el residuo sobre una columna seca de gel de sílice (550 g, previamente desactivada con agua y equilibrada con eluyente) usando una mezcla de 1:3 v/v de trietilamina y tolueno como eluyente. Se obtuvo así 2-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-2-p-etilbencil-1,3-ditiano en forma de aceite.

Se agregó una solución de dicho ditiano (4,6 g) en acetonitrilo (98 ml) a una mezcla en agitación de cloruro mercúrico (6,5 g), carbonato de calcio (1,3 g), acetonitrilo (103,5 ml) y agua (11,5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se agregó cloruro de metileno (100 ml), se filtró la mezcla y el filtrado se secó y evaporó hasta deshidratarlo bajo presión reducida. El residuo se cromató-

tografió sobre una columna seca de gel de sílice en forma similar a la descripta en el párrafo precedente y el producto obtenido se cristalizó a partir de hexano a -20°C . para obtener 4-beta-dimetilaminoetoxi-4'-etildesoxibenzoína, p.f. 56°C .

Se agregó una solución de dicha desoxibenzina (1,3 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a una solución en agitación de sodio (0,105 g) en amoníaco líquido (40 ml) a -70°C , y se dejó subir la temperatura de la mezcla hasta -30°C durante 15 minutos. Se agregó yoduro de etilo (0,42 ml), se sometió a reflujo la mezcla a -20°C durante 2 horas, se agregó cloruro de amonio (2,5 g) y se dejó evaporar el amoníaco. Se agregó agua (100 ml), se extractó la mezcla tres veces con hexano (50 ml cada vez) y los extractos combinados se secaron y evaporaron hasta deshidratarlos. El aceite residual se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (205 g) por un procedimiento similar al descrito anteriormente, para obtener alfa,4'-dietil-4-beta-dimetilaminoetoxidesoxibenzoína en forma de aceite.

Se hizo reaccionar el aceite con p-(2-tetrahidropiraniiloxi)bromobenceno por un procedimiento similar al descrito en A.

De igual modo, partiendo de bromuro de o-metilbencilo, una secuencia similar de reacciones dio 4-beta-dimetilaminoetoxi-alfa-etil-2'-metildesoxibenzoína, el único

intermedio caracterizado siendo 4-beta-dimetilaminoetoxi-2'-metildesoxibenzoína, p.f. 80° a 81°C.

Ejemplo 11

5 Se repitió el proceso descrito en el ejemplo 1 usando 1-(p-beta-etilaminoetoxifenil)-1-[p-(2-tetrahidro-
piraniloxi)fenil]-2-fenilpropan-1-ol como material origi-
nal. La mezcla de isómeros así obtenida se trituró con éter
de petróleo (p.e. 40° a 60°C) y el residuo sólido así obte-
nido se cristalizó a partir de isopropanol para obtener
10 1-(p-beta-etilaminoetoxifenil)-cis-1-p-hidroxifenil-fenil-
prop-1-eno, p.f. 213° a 215°C. Las aguas madres de isopro-
panol se evaporaron hasta deshidratarlas y el residuo se
cristalizó a partir de acetona para obtener 1-(p-beta-etil-
aminoetoxifenil)-trans-1-p-hidroxifenil-2-fenilprop-1-eno,
p.f. 134° a 136°C.

15 Se obtuvo el material original haciendo reaccionar
4-beta-bromoetoxi-alfa-metildesoxibenzoína con N-bencil-
etilamina en tetrahidrofurano, haciendo reaccionar la
4-beta-(N-bencil-N-etilaminoetoxi)-alfa-metildesoxibenzoína
así obtenida con p-(2-tetrahidropiraniloxi)bromobenceno y
20 n-butil-litio, seguido de la eliminación del grupo N-bencilo
por hidrogenólisis en solución de etanol sobre un cataliza-
dor de paladio sobre carbón vegetal al 10%.

Ejemplo 12

5 Se repitió el proceso descrito en el ejemplo 1 usando 1-(p-6-dimetilaminohexiloxifenil)-1- \int p-(2-tetrahidropirani-
loxi)fenil \int -2-fenilbutan-1-ol como material original. La mezcla de isómeros así obtenida se trituró con éter de petróleo (p.e. 40° a 60°C) y el residuo sólido se cristalizó a partir de acetona para obtener 1-(p-6-dimetilaminohexiloxifenil)-cis-1-p-hidroxifenil-2-fenilbut-1-eno, p.f. 165° a 167°C.

10 El material original se obtuvo haciendo reaccionar 4-hidroxi-alfa-etildesoxibenzoína con 1,6-diclorohexano en solución de etanol en presencia de hidróxido de potasio, haciendo reaccionar la 4-(6-clorohexiloxi)-alfa-etildesoxibenzoína así obtenida con dimetilamina en solución de etanol y luego haciendo reaccionar la 4-(6-dimetilaminohexiloxi)-alfa-etildesoxibenzoína así obtenida con p-(2-tetrahidropirani-
15 loxi)bromobenceno y n-butil-litio.

Ejemplo 13

20 Se hicieron comprimidos granulando una mezcla de 1-(p-beta-dimetilaminoetoxifenil)-trans-1-(p-hidroxifenil)-2-p-clorofenil-but-1-eno o su citrato con manitol y almidón de maíz en presencia de ácido algínico y luego mezclando los gránulos secos con metilcelulosa y estearato de magne-

sio, y luego comprimiéndolas para formar tabletas. Una tableta típica tenía la siguiente composición:

	Derivado de alqueno	10	mg
	Manitol	111	mg
5	Almidón de maíz	15	mg
	Acido algínico	6	mg
	Metil celulosa	0,75	mg
	Estearato de magnesio	1,5	mg

10

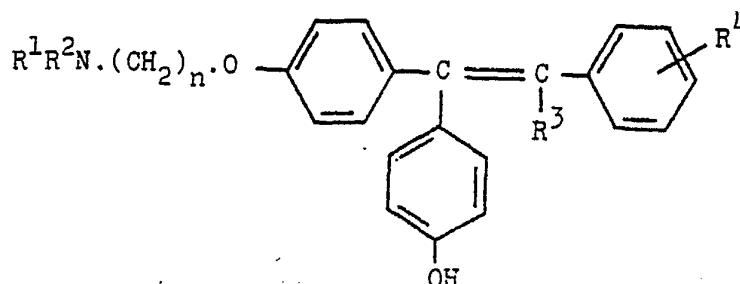
En forma similar, se hicieron comprimidos usando cualquier otro derivado de 1,1,2-trifenilalqueno descrito en cualquiera de los ejemplos 9 a 12.

15

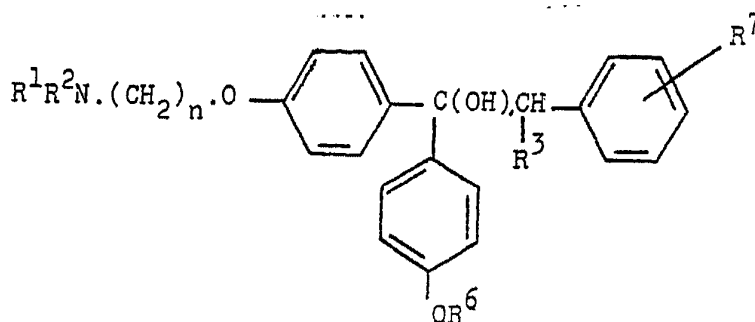
Descrita sustancialmente la presente Memoria, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente in dicadas son susceptibles de todo tipo de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de alqueno, de fórmula:



5 en la que bien R^1 es un átomo de hidrogeno o bien un radical alquilo inferior y R^2 es un radical alquilo inferior, o bien R^1 y R^2 estan unidos con el átomo de nitrógeno para formar un radical heterociclico; R^3 es un átomo de halógeno o un radical alquilo inferior; R^4 es un átomo de halogeno o de hidrógeno, o un radical hidroxí o alquilo inferior, o es el radical buta-1
 10 3-dienilo tal que junto con el anillo bencenico forme un radical naftilo; y n es 2,3,4,5 ó 6 o una sal de adición de acido farmaceuticamente aceptable, pero excluyendo el 1-(p-beta-dimetil-amino-etoxifenil)-1-p-hidroxi-fenil-2-fenilbut-1-eno y las sales de adición de ácido farmaceuticamente aceptables del mismo,
 15 caracterizado porque comprende la deshidratación de un alcohol de fórmula:



en la que R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados anteriormente indicados donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un radical desplazable con ácido, y R^7 es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alquilo inferior o el radical buta-1,3-dienilo, o un radical de fórmula R^6O- , con un ácido; y a continuación el derivado de alqueno puede separarse en sus isómeros cis y trans; y a continuación un derivado de alqueno en forma de base libre puede convertirse en sal de adición de ácido del mismo por reacción con un ácido.

5

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son ambos el mismo radical alquilo inferior, donde R^3 es un radical alquilo inferior, R^4 es un átomo de halógeno o un radical alquilo inferior y n es 2 ó 3.

15

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R^1 y R^2 son ambos radicales metilo, R^3 es un radical etilo, R^4 es un átomo de fluor, cloro o bromo o un radical metilo o etilo, y n es 2.

20

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el sustituyente R^4 está en la posición 4 del anillo bencénico.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son ambos el mismo radical alquilo inferior, R^3 es un radical alquilo inferior, R^4 es hidrógeno y n es 3, 4 ó 5.

25

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque R^1 y R^2 son ambos metilo o ambos etilo y R^3 es el radical metilo, etilo o n-propilo.

7.- Procedimiento para la obtención de derivados de alqueno, tal y como queda sustancialmente descrito, en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 42 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

31 AGO. 1978

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

J. M. GÓMEZ ACEBO Y PONSÓ
p. p. Firmados Alejandro Calle López