

222064



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE LOS ESTERES CAFEICOS DEL ACIDO QUINICO Y DE LA QUINIDA", a favor de FARMACEUTICI ITALIA S. A., de nacionalidad italiana, domiciliada en MILAN; (Italia), via F. Turati, 18.

= . =

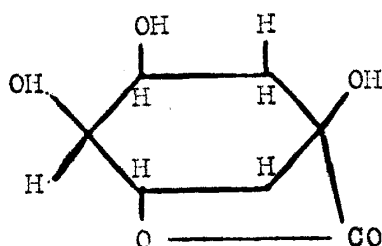
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de los ésteres cafeicos del ácido quínico y de la quinida.

5. El ácido quínico es un compuesto bastante difundido en el reino vegetal y, particularmente la corteza del árbol de la quina lo contiene en gran cantidad. Corresponde a la fórmula de estructura I, y como gamma-oxiácido da una lactona, denominada quinida, que tiene la fórmula

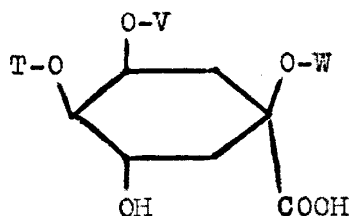
222064

27 M

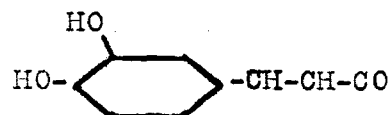


La peticionaria ha encontrado, y ello forma el objeto de la presente invención, que una nueva clase de compuestos, a saber los ésteres cafeicos del ácido quínico y de la quinida (y particularmente los diésteres) correspondientes a

5. la fórmula general



en la cual el carbonilo puede estar esterificado con el hidroxilo en gamma, formando el anillo lactónico de la quinida y en la cual $T = O \neq V = O \neq W = H$ o

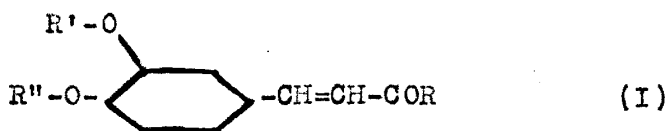


presentan una acción fisiológica marcada y, particularmente,

10. son estimulantes energicos de la secreción biliar y del metabolismo colessterínico.

El método para la preparación de los compuestos antes mencionados, aquí reivindicado, se funda esencialmente en la condensación de un derivado (I) del ácido cafeico, del

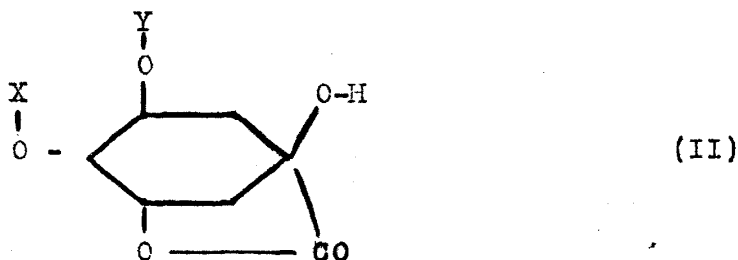
15. tipo



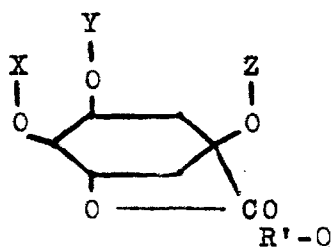
en la cual $R = Cl$,



R' = R'' = carbometoxi, carboestoxi, carbobenzoxi y alternativamente R' + R'' = -CO-, ya sea con la quinida, ya sea con un derivado 5,4-alcoilidénico de ésta, ya sea particularmente con el isopropilidénico

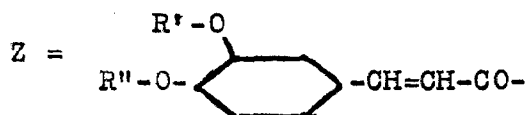


5. (en la cual X = Y = H o X + Y = alcoilideno (isopropílico)), para obtener los productos intermediarios definidos por la fórmula general



o III) X = Y = Z puede ser $R''-O-$ $-CH=CH-CO-$

o IV) X + Y = alcoilideno (isopropilideno)



10.

o V) X = Z = $R''-O-$ $-CH=CH-CO-$

Y = H

De estos productos, según el tipo de saponificación selectiva empleada, se puede obtener: de III y de V el ácido 1,4-dicafeilquínico, y de IV la 1-cafeilquinida o la 1-dicarboalcoiloxicafeilquinida que, ulteriormente acilada por derivados del ácido cafeico del tipo I y seguidamente sometida



da a una saponificación selectiva como para los derivados III y IV, da, por su parte, ácido 1,4-dicafeoilquínico.

- La condensación puede tener lugar mezclando de 1 a 3 moles del acilderivado I con 3-1 moles de II, y calentando la mezcla a una temperatura entre 110-180° durante 15-90 minutos, adicionando entonces a la mezcla de I con II, disuelta o no en un disolvente inerte, como dioxano, etilenglicol-dimetil- o dietil-éter, una base terciaria como la piridina, trietilamina, etilpiperidina, dimetilanilina, etc., o un carbonato o bicarbonato, o un óxido o hidróxido alcalinotérrico, en una cantidad estequiométrica o en exceso, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°. Los derivados acilicos (cloruros) necesarios para las condensaciones antes mencionadas, son obtenidos por cloración con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo en presencia o no de un disolvente inerte como benceno, tolueno, ligroína, etc., a temperaturas variables de 40° a 140°, de ácidos acilcafeicos, en los cuales el radical acilo debe ser elegido de modo que puede ser desprendido más fácilmente del radical cafeico en la fase final de saponificación selectiva. Los carbometoxi-, carboetoxi-, carbobenzoxiderivados y el éster carbónico son bien apropiados para este efecto.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los cloruros antes mencionados pueden servir para la preparación de los anhídridos correspondientes, calentando hasta la fusión una mezcla equimolecular del cloruro con el ácido correspondiente. Los acilderivados del ácido cafeico libre, necesarios para la preparación de los cloruros y de los anhídridos I, son obtenidos de su parte, haciendo reaccionar con el ácido cafeico (en condiciones anhidras en pre-
- 25.
- 30.

222064

27 MA



sencia o no de una base terciaria, o en medio acuoso en presencia de un álcali) los cloruros o los anhídridos de los ácidos escogidos para acilar los hidroxilos fenólicos.

Para obtener los ésteres cafeicos que forman el ob-

5. jeto de la presente invención, las saponificaciones selectivas de los productos intermediarios según las fórmulas III, IV y V, son efectuadas con arreglo a las siguientes maneras:
- 1) Por el hidrato de bario al 3% entre 0 y 130°, de 1 a 40 horas, fuera del contacto de aire, se obtiene de III y V el
10. ácido 1,4-dicafeilquinico, a consecuencia de la eliminación de los radicales acilo R' y R'' y del radical cafeico en posición 5.
- 2) Por ácidos minerales diluïdos, en frío (entre 0 y 20°) o por el ácido acético acuoso, en caliente (80-100°) se obtiene de IV la 1-dicarboalcoiloxicafeilquinida.
15. 3) Por agua, en caliente, directamente, o por ácidos minerales diluïdos en frío, primero, y por barita al 3% como en 1) seguidamente, se obtiene de IV la 1-cafeilquinida.

20. Se ha encontrado que por condensación de 1-3 moles de acilderivado I con 3-1 moles de quinida II (X = Y =H), o con su dicarboalcoxicafeilderivado, después de saponificación selectiva con barita, se obtiene en todos los casos el ácido dicafeilquinico.

25. Con una finalidad ilustrativa y no limitativa daremos a continuación unos ejemplos de la presente invención.

E J E M P L O 1.

30. 18 g de ácido cafeico, suspendidos en 500 cc de agua son disueltos por adición de bicarbonato sódico y mediante agitación prolongada. La solución obtenida es enfriada a +2 a +3° y, seguidamente, se adiciona, en 4 o 5 porciones y agi-

222064

27 MA



- tando continuamente 20 g de fósgeno disuelto en 200 cc de cloroformo. Se acidifica añadiendo con precaución una mezcla de HCl-hielo a 1:1, se filtra y se lava con agua. Después de cristalización de ácido acético glacial, el ácido carbonilcafeico así obtenido, funde a 238-240° con descomposición.
5. 5 g de ácido carbonilcafeico son suspendidos en 70 cc de ligroína, punto de ebullición 120-140°, agregando seguidamente 6 g de pentacloruro de fósforo. Evitando la entrada de humedad y agitando con frecuencia, se calienta paulatinamente haciendo hervir suavemente y a reflujo, hasta el momento en que todo está disuelto, salvo una pequeña cantidad de productos resinosos rojizos que quedan adheridos en el fondo. Se decanta rápidamente la solución casi hirviendo en otro matraz que contiene 1 g de pentacloruro de fósforo, y se hace hervir suavemente a reflujo durante aproximadamente 15-30 minutos, después de lo cual el desprendimiento de HCl ha cesado completamente.
10. Se deja enfriar al aire durante 1-2 horas la solución clara y prácticamente incolora y, seguidamente, operando con rapidez, se filtra mediante bomba la substancia que se ha separado bajo la forma de pequeñas escamas brillantes, micáceas, se lava con ligroína de bajo punto de ebullición y se seca al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 1/2-1 hora. El cloruro del ácido carbonilcafeico así producido, funde a 118-120°.
15. 5.5 g de cloruro del ácido carbonilcafeico son mezclados íntimamente con 12.8 g de quinida seca y pulverizada en un matraz sumergido en un baño de aceite. Se hace el vacío y se calienta primero a 120° y seguidamente despacio a 160° aproximadamente, manteniendo esta temperatura durante
- 20.
- 25.
- 30.

222064

27 MAR 1965



más o menos 20-30 minutos. Se deja enfriar al vacío, se tritura en un mortero, con agua, la masa fundida, se filtra y se lava varias veces con agua.

5. Se disuelve el turtó en dioxano, eventualmente tibio; se adiciona a la solución, enfriando con agua helada, y agitando enérgicamente (conviene aplicar una corriente de nitrógeno) 400 cc de solución fría de barita al 3%. Se deja reposar durante 12 horas fuera de contacto del aire, se acidifica rápidamente, y se concentra al vacío en baño maría hasta
10. aproximadamente 80-100 cc. Después de enfriamiento y reposo fuera de contacto con el aire, se filtra el producto pardo que se ha separado y se purifica por cristalización de ácido acético al 50%, decolorando con el mínimo de carbón. Se obtiene el ácido 1,4-dicafeilquinico de punto de fusión 226-
15. -228 con descomposición, $(\alpha)_D = -68^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2.0; etanol).

E J E M P L O 2.

- A una mezcla de 3.15 g de cloruro del ácido dicarboximetoxicafeico y 0.90 g de quinida, se adiciona 15 cc de piridina anhidra, calentando en baño maría hirviente durante
20. una hora. Se evapora a presión reducida la casi totalidad de la piridina y después de enfriamiento se añade un exceso de ácido clorhídrico diluido, en frío y agitando bien. Se decanta después de reposo, se lava repetidas veces por decantación con ácido clorhídrico y, seguidamente, con agua. La
25. masa residual, de consistencia blanda, disuelta en dioxano, es vertida en 200 cc de barita al 3% en frío, bajo agitación e insuflando nitrógeno. Operando seguidamente como en el ejemplo nº 1, se obtiene el ácido 1,4-dicafeilquinico de punto de fusión 225-226°.

30.

222064

27 M



E J E M P L O 3.

0.75 g de quinida son disueltos en 10 cc de piridina anhidra; a la solución se adiciona 2 g de cloruro del ácido carbonil-cafeico, manteniendo durante 1 hora a la temperatura del baño maría. La piridina es evaporada al vacío, obteniéndose una masa que después de un cuidadoso lavado con ácido clorhídrico y con agua, es disuelta en dioxano y adicionada a 180 cc de barita al 3% con las precauciones ordinarias.

Operando como en el ejemplo 1, se obtiene el ácido 1,4-dicafeilquínico del punto de fusión 226-227°.

E J E M P L O 4.

Se mezcla íntimamente 3,5 g de cloruro del ácido carbonilcafeico con 3.5 g de acetoinquinida, y se calienta lentamente la masa, al vacío, en un baño de aceite durante aproximadamente 30 minutos a 125°. La masa vítrea, pardo amarillenta, obtenida es suspendida en agua y se hace hervir al reflujó durante media hora a 3/4 de hora; después de esta operación, todo el producto ha quedado prácticamente disuelto. Se concentra, se filtra en caliente y se acaba la concentración al vacío hasta un reducido volumen. Después del enfriamiento se filtra y se lava con agua la l-cafeilquinida. Se purifica por cristalización de agua hirviente, y se obtiene agujas blancas, apenas amarillentas de punto de fusión 207-210° sin descomposición $(\alpha)_D = -22^\circ \pm 0.5^\circ$ (c = 2.0; etanol).

E J E M P L O 5.

Una mezcla íntima de 2.9 g de ácido dicarbometoxicafeico y de 2.9 g de su cloruro, bien secos, es calentada paulatinamente a presión reducida hasta llevar la temperatura de baño a 140-160° manteniendo a esta temperatura hasta



el momento en que ya no se presenta ningún desprendimiento de burbujas de gas, de la masa fundida.

5. Después del enfriamiento, la masa vítrea es disuelta en benceno hirviente, eventualmente decolorada mediante carbón y dejada reposar para hacer cristalizar el anhídrido dicarbometoxicafeico que funde a 154-155°.

Su condensación con la quinida, siguiendo las modalidades indicadas en el ejemplo 1, conduce al ácido 1,4-dicafeilquinico de punto de fusión 223-225° con descomposición.

10. EJEMPLO 6.

15. 3.0 g de cloruro del ácido dicarbometoxicafeico son mezclados con 2.3 g de acetoquinida y calentados lentamente hasta 140° bajo un débil vacío. La masa fundida es disuelta en 25 cc de ácido acético al 80%, manteniendo a 100°, durante 1.5 horas y se evapora en seco al vacío. El residuo es disuelto en acetato de etilo, lavado con una solución de bicarbonato sódico y seguidamente con agua y la solución que de ello resulta es secada sobre sulfato sódico. Por evaporación se obtiene la 1-dicarbometoxicafeilquinida bajo la forma de una masa vítrea, soluble en cloroformo y en ácido acético, poco soluble en agua.

25. 2.7 g de 1-dicarbometoxicafeilquinida son mezclados con 1.9 g de cloruro del ácido dicarboximetoxicafeico, y calentados al vacío hasta 140-160°. La masa fundida es sometida a las operaciones de saponificación descritas en el ejemplo 1. Se obtiene el ácido 1,4-dicafeilquinico de punto de fusión 224-226°.

30. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará



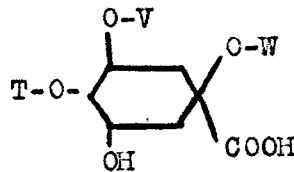
igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica, con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

5. Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 7209 del 28 de Mayo de 1954.

1. Procedimiento para la síntesis de los ésteres cafeicos del ácido quínico y de la quinida, fisiológicamente activos y enérgicamente estimulantes de la secreción biliar y del metabolismo colesterínico, del tipo



en el cual el carbonilo puede ser esterificado con el hidroxilo en posición gamma, para formar el anillo lactónico de la quinida y en el cual T = o ≠ V = o ≠ W = H o

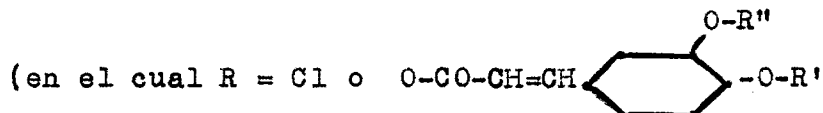
15. O=C(O)C1=CC(O)C(O)C1 -CH=CH-CO-, caracterizado porque un derivado del ácido cafeico del tipo



I)

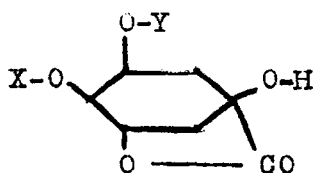
222064

27 M



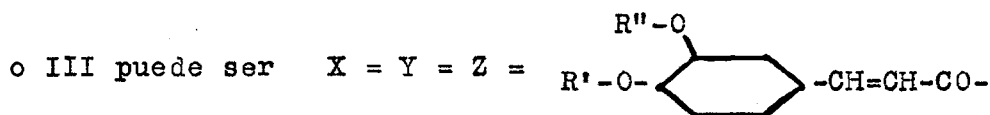
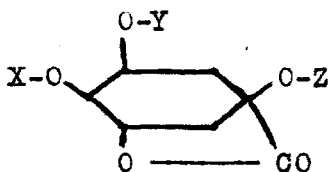
R' = R'' = carbometoxi, carboetoxi, carbobenzoxi y alternativamente R' + R'' = CO-) es condensado con la quinida o con un derivado 4-5-alcoilidénico de ésta, particularmente el isopropilidénico, correspondiente a la fórmula

5.



II)

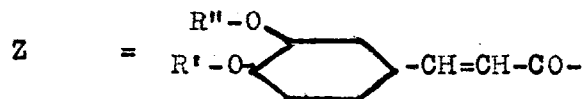
en la cual X = Y = H, o X = Y = alcoilideno (isopropilideno), y los productos intermedarios formados correspondientes a la fórmula general



10.

IV

X + Y = alcoilideno (isopropilideno)



o V



son sometidos a una saponificación selectiva.

15.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los derivados de ácido cafeico, son cloruro de ácido carbonilcafeico, cloruro de ácido dicarbometoxicafeico, anhídrido dicarbometoxicafeico.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

222064

27 M



terizado porque el derivado de la quinida es la 1-dicarbome-
toxicafeilquinida.

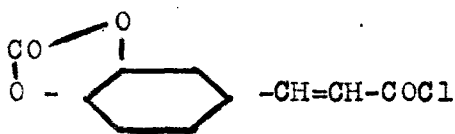
4. Procedimiento según la reivindicación 1, para la síntesis del ácido 1,4-dicafeilquínico, c a r a c t e r i - z a d o porque los productos intermediarios III y V, obtenidos según las reivindicaciones 1 y 2, son tratados con una solución de hidrato de bario al 3% entre 0 y 30° fuera de contacto con aire; después de acidificación se hace cristalizar el ácido 1,4-dicafeilquínico por concentración.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la saponificación selectiva del producto intermediario IV es practicada haciendo hervir con agua el producto de la condensación entre el cloruro del ácido carbonilcafeico y la acetoinquinida.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la saponificación selectiva del producto intermediario IV es practicada por separación del residuo isopropilidénico en medio ácido (al pH aproximado de 1) y seguidamente, de los radicales R' y R" en medio ligeramente alcalino, en frío.
7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la saponificación selectiva del producto intermediario IV es practicada con ácidos minerales diluidos, en frío (0°-20°) y con ácido acético acuoso, en caliente (80°-100°).
8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación es llevada a cabo mezclando 1 a 3 moles de cloruro o anhídrido I con 3-1 moles de quinida, o de un derivado de ésta II, y calentando la mezcla a una temperatura de 110°-180° durante 15-90 minutos.



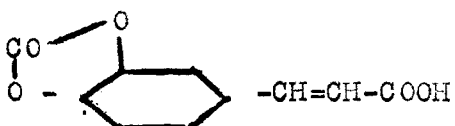
27 MAR 1965

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se efectúa adicionando a la mezcla 1-3 moles de cloruro o anhídrido I con 3-1 moles de quinida o de un derivado de ésta II, disuelto o no, en un disolvente inerte como dioxano, dimetiléter etilenglicólico, dietiléter etilenglicólico, una base terciaria como piridina, trietilamina, etilpiperidina, dimetilanilina, o un carbonato, un bicarbonato, un óxido, un hidróxido alcalino o alcalino-térreo, en cantidad estequiométrica o en exceso, a temperaturas comprendidas entre 0° y 100°.

10. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el cloruro de ácido carbonilcafeico correspondiente a la fórmula



es preparado del ácido cafeico, transformando éste en ácido carbonil-cafeico

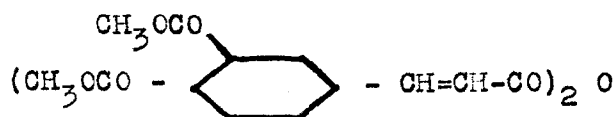


por reacción con fósgeno en presencia de un álcali en solución acuosa y porque el ácido carbonilcafeico, así producido es clorado por tratamiento con SOCl₂, o con PCl₂, en presencia o no de un disolvente inerte como benceno, tolueno, ligroína, a temperaturas variables entre 40° y 140°.

11. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el anhídrido dicarbometoxi-cafeico correspondiente a la fórmula

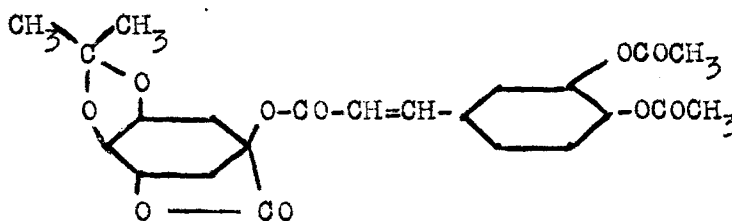
222064

27 M



es preparado calentando hasta la fusión una mezcla equimolecular de ácido dicarboximetoxicafeico y cloruro correspondiente.

5. 12. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la 1-dicarbometoxicafeilquinida es preparada esterificando la acetonquinida con cloruro de ácido dicarbometoxicafeico en presencia o no de una base terciaria, entre 0° y 140° y sometiendo la 1-dicarbometoxicafeilacetonquinida correspondiente a la fórmula



10. a una saponificación selectiva por ácidos minerales diluïdos, en frío (0-20°) o con ácido acético acuoso, en caliente (80-100°).

13. Procedimiento para la síntesis de los ésteres cafeicos del ácido quínico y de la quinida.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de catorce nojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 27 de Mayo de 1955

FARMACEUTICI ITALIA S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr:jpt
o/mp.