



225820

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 222 064",
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

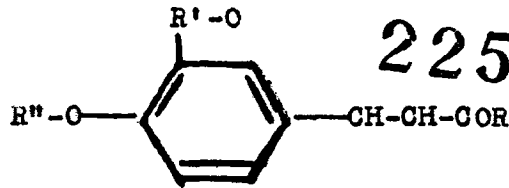
El presente certificado de adición se refiere a mejoras en el objeto de la patente principal n° 222 064 por "Procedimiento para la síntesis de los ésteres cafeicos del ácido quínico y de la quinida".

5. En la patente principal n° 222 064 ha sido descrito un método de síntesis del ácido 1,4-dicafeilquínico.

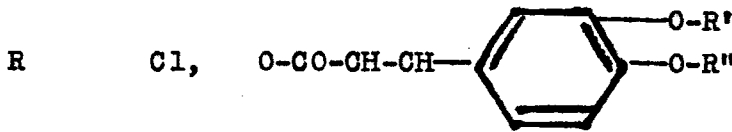
Dicho método está basado esencialmente en la condensación entre un derivado I del ácido cafeico del tipo



225820



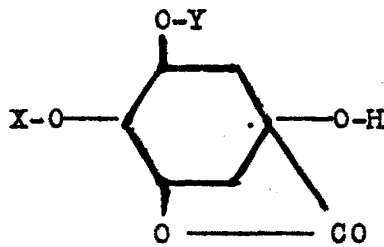
en la cual significan



$R' = R''$ carbometoxi, carboetoxi, carbobenzoxi y alternativa-
mente

5. $R' + R'' CO,$

y la quinida, o uno de sus derivados 4,5-alkilidénicos y,
particularmente el isopropilidénico

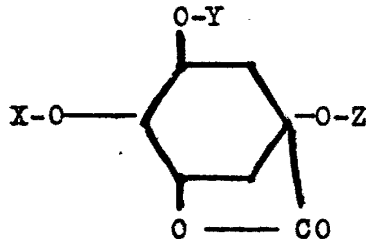


en la cual significan

$X = Y$ H, o

10. $X + Y$ alkilideno (isopropilideno),

para obtener los productos intermedios definidos por la fór-
mula general

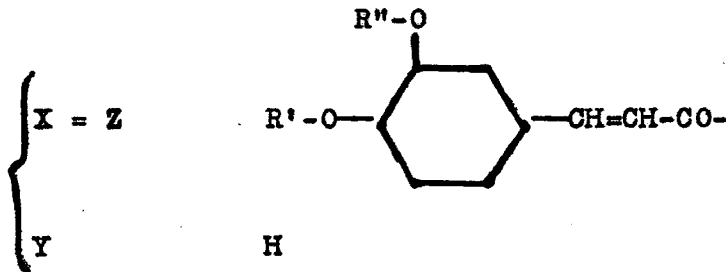
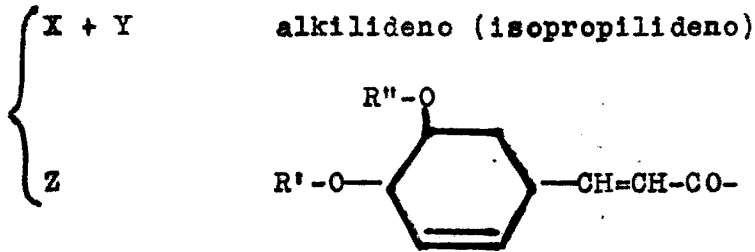
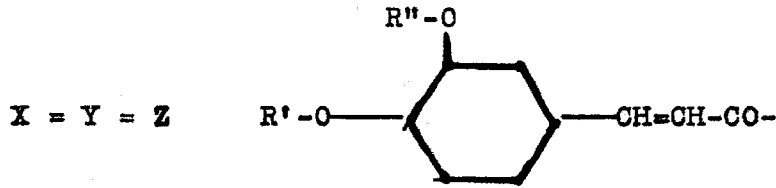




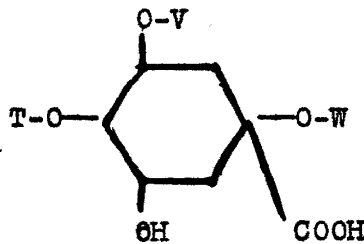
2708

225820

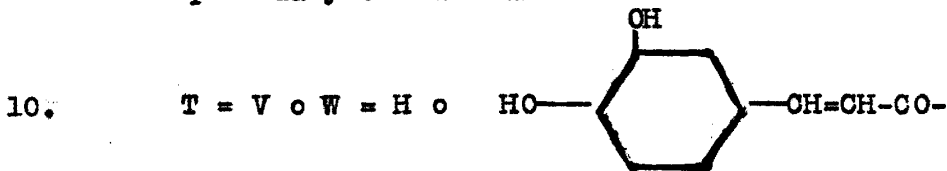
en la cual pueden ser



5. que son sometidos a una saponificación selectiva, para obtener compuestos correspondientes a la fórmula general



en la cual el carboxilo puede estar esterificado con el hidroxilo en posición gamma, y formar el núcleo lactónico de la quinida y en la cual

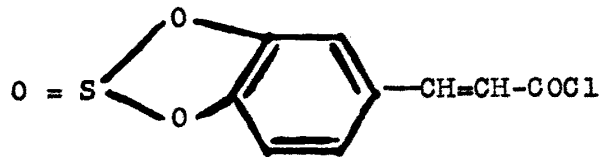


Ahora se ha encontrado que como derivado del ácido cafeico del tipo I se puede emplear también el cloruro del

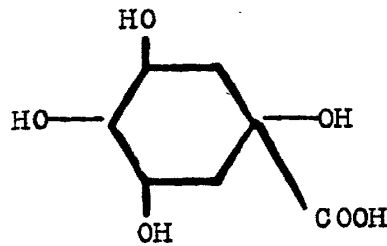


225820

ácido tionil-cafeico que presenta la fórmula



y en lugar de la quinida, el ácido quínico



de la cual procede la propia quinida. Por saponificación selectiva del producto de reacción con hidrato de bario al 3%, y acidificación consiguiente se obtiene el ácido 1,4-dicafeilquínico.

5.

Como es natural el mismo resultado es obtenido por condensación de cloruro del ácido tionil-cafeico con la quinida, o de cloruro de los ácidos carboalkiloxi del ácido cafeico I con ácido quínico, de la cual se trata en la patente principal.

10.

La condensación se produce por mezcla de 1 a 4 moles de acilderivado I con 4-1 moles de ácido quínico o quinida, calentando la mezcla a una temperatura de 110° a 180° durante 15-90 minutos, y la saponificación selectiva se lleva a cabo tratando el producto de condensación entre 0 y 30° durante 1-40 horas y fuera del contacto del aire, con una solución de hidrato de bario al 3%.

15.

El cloruro de ácido tionilcafeico es obtenido por ebullición al reflujo con cloruro de tionilo hasta disolución del ácido cafeico, y evaporando seguidamente el exceso hasta

20.

225820



hacer cristalizar el cloruro que puede ser recristalizado de un disolvente inerte (hidrocarburo, hidrocarburo clorado).

A título ilustrativo y no limitativo facilitaremos a continuación unos ejemplos de realización del presente invento.

5.

EJEMPLO 1.

10.0 g de cloruro de ácido carbonil-cafeico son mezclados con 2.86 g de ácido quínico y calentados paulatinamente al vacío hasta la temperatura de 160° que es mantenida aun durante 20-30 minutos.

10.

La masa fundida y fría es recogida con acetona y vertida en un litro de barita al 3% en corriente de nitrógeno. Después de 40 horas se filtra el precipitado amarillo, se lo suspende en 150 cc de HCl 2N y se filtra. La torta es tratada con una solución de bicarbonato al 10%, filtrada, lavada con HCl 2N y con agua, y finalmente disuelta en caliente en ácido acético al 55%. Se obtiene por cristalización el ácido 1,4-dicafeilquínico de punto de fusión 225-227°; $(\alpha)_D^{22} = -66^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2.0; etanol).

15.

20. EJEMPLO 2.

10.0 g de ácido tionilcafeico son condensados con 3.56 g de quinida según las modalidades indicadas en el ejemplo 1. Se obtiene una masa fundida que es disuelta en dioxano y vertida en un litro de barita al 3%, operando en corriente de nitrógeno. Continuando seguidamente como en el ejemplo 1, se obtiene el ácido 1,4-dicafeilquínico de punto de fusión 224-227° (descomposición).

25.

El cloruro del ácido tionilcafeico es preparado haciendo hervir 30 g de ácido cafeico con 90 cc de cloruro de tionilo; al cabo de 7-8 horas se tiene una solución parda que

30.



225820

2706

es evaporada al vacío. Por recristalización del residuo en trielina se obtiene el cloruro del ácido tionilcafeico del punto de fusión 88-94°.

E J E M P L O 3.

5. 10.0 g de cloruro de ácido tionilcafeico y 3.93 g de ácido quínico son calentados al vacío a 155° en 1.5 horas. Se obtiene una masa fundida que es disuelta en dioxano y vertida en 1000 cc de barita al 3%, operando en una corriente de gas inerte. Al cabo de 40 horas se filtra el precipitado amarillo, se trata el mismo con HCl diluído, seguidamente con bicarbonato sódico y finalmente aun con HCl diluído. El ácido 1,4-dicafeilquínico bruto así obtenido, es purificado como de costumbre de ácido acético acuoso.
- 10.

15. 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.
- 20.



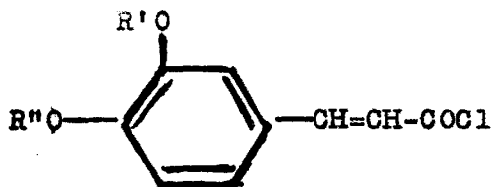
225820

27016

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 17 114 del 28 de Diciembre de 1954.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 222 064 por "Procedimiento para la síntesis de los ésteres cafeicos del ácido quínico y de la quinida", caracterizadas porque un derivado del ácido cafeico del tipo

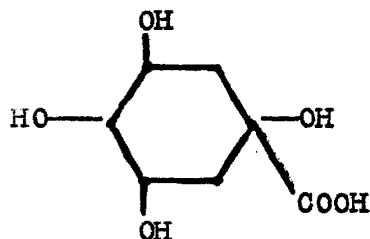


en la cual significan

10. R' = R'' carbonilo, tionilo, carbometoxi, carboetoxi, carbo-benzoxi y, alternativamente,

R' + R'' CO o SO,

es condensado con el ácido quínico



o con su lactona (quinida), y el producto de condensación es sometido a la saponificación selectiva.

15. 2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la condensación se lleva a cabo entre 1-4 moles

225820

270



del derivado cafeico I con 4-1 moles de ácido quínico (o su lactona) por calentamiento a 110°-180° durante 15-90 minutos.

5. 3. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la saponificación selectiva del producto de condensación según reivindicación 2 es efectuada con una solución de hidrato de bario al 3% entre 0° y 30° durante 1-40 horas fuera del contacto del aire.

10. 4. Mejoras según las reivindicaciones 1-3, caracterizadas porque el derivado del ácido cafeico es el cloruro del ácido tionilcafeico y el cloruro del ácido carbonil-cafeico.

15. 5. Mejoras según la reivindicación 4, caracterizadas porque el cloruro del ácido tionilcafeico es preparado del ácido cafeico, haciéndolo hervir al reflujo con cloruro de tionilo hasta la disolución y evaporando la solución hasta cristalización.

6. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 222 064 por "Procedimiento para la síntesis de los ésteres cafeicos del ácido quínico y de la quinida".

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de ocho hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 27 de Diciembre de 1955.

FARMACEUTICI ITALIA S.A.

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.

tr:jpt
o/mp.