

227206



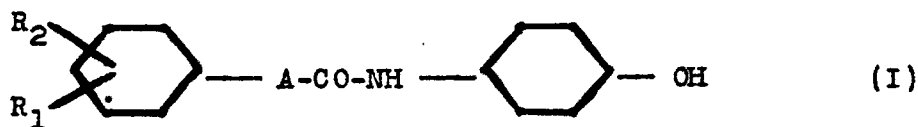
P A T E N T E
 D E
 I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE P-OXIFENILAMIDAS DE ACCION COLERETICA", a favor de SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, de nacionalidad italiana, domiciliada en MILAN, (Italia), via F. Turati, 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto nuevos productos sintéticos caracterizados por una enérgica acción colerética, a saber las p-oxifenilamidas de ácidos aromáticos o arilalifáticos que corresponden a la fórmula general



5.

en la cual

R = o ≠ R₂ = hidrógeno, OH, NO₂ y

A = -OH=OH-, -CH(C₂H₅)-;

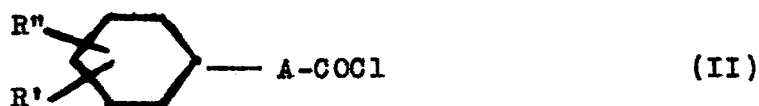
227206

9



A puede asimismo faltar.

Según la invención los compuestos que corresponden a la fórmula I son obtenidos de los acilcloruros representados por la fórmula



5. en la cual

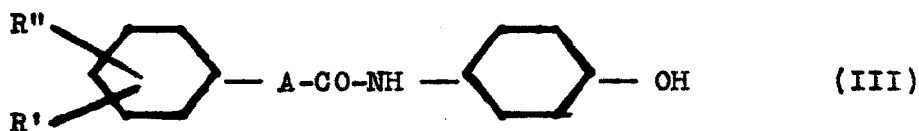
$\text{R}' = \text{o}$ / $\text{R}'' = \text{hidrógeno, NO}_2, \text{O-Ac}$ (siendo $\text{Ac} = \text{CH}_3\text{-CO-}, \text{CH}_3\text{O-CO}, \text{C}_2\text{H}_5\text{O-CO}, \text{-CO}$);

$\text{A} = \text{-CH=CH-}, \text{-CH(C}_2\text{H}_5\text{)}$; y

A puede asimismo faltar,

10. que son hechos reaccionar, disueltos en un disolvente inerte como los éteres, hidrocarburos, hidrocarburos clorados, con el p-aminofenol a la temperatura de $0^\circ\text{-}40^\circ\text{C}$. Operando de esta manera, el p-aminofenol es acilado selectivamente en el grupo amínico y se obtiene los compuestos representados por la fórmula

15. mulla



en la cual R' , R'' y A tienen las significaciones indicadas en la fórmula II.

20. La acilación da mejores rendimientos si es efectuada en presencia de un compuesto básico capaz de fijar el ácido clorhídrico que se desprende en la reacción. Los productos aptos para este empleo son los carbonatos y los bicarbonatos alcalinos, los óxidos de los metales alcalino-térreos, las aminas terciarias o el propio p-aminofenol empleado en cantidad doble de la indicada por la teoría.

227206



5. Los compuestos que tienen la fórmula III ya son los deseados cuando R' y R'' es hidrógeno o NO₂; por el contrario, cuando R' y R'' son oxígeno o Ac, es necesario tratarlos con 1-3 equivalentes de álcali cáustico 0.5-1N a una temperatura comprendida entre 0° y 50°C para transformarlos en las sustancias deseadas.
10. Los acil-derivados, en principio insolubles en los álcalis, después de la saponificación son disueltos, y de la solución por acidificación, precipitan los compuestos de fórmula I.
15. Los acilcloruros de la fórmula II son obtenibles de los ácidos correspondientes, mediante calentamiento durante 1 a 3 horas en un disolvente inerte (hidrocarburos, hidrocarburos clorados), con PCl₅ o SOCl₂ en cantidad un poco superior a la teórica.
20. En algunos casos el cloruro cristaliza por enfriamiento o por evaporación, pero en general se trata de productos líquidos que es necesario destilar al vacío; a veces los productos son descomponibles a la temperatura de destilación y entonces se los emplea tal como son obtenidos de la reacción, después de haber separado el exceso de reactivo y el disolvente.
25. Los ácidos hidroxilados antes de ser transformados en cloruros, tienen que ser protegidos en los hidroxilos por acilación. Esto es efectuado según los métodos ordinarios: conviene acilar el ácido disuelto en la sosa acuosa, con el cloruro del ácido acilante a una temperatura cercana a 0°C, al final de la reacción se obtiene, por acidificación, el derivado acílico del ácido destinado a la cloración.
30. A título ilustrativo y no limitativo se cita a conti-

227206



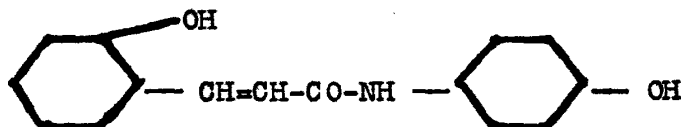
- 9 M

nuación algunos ejemplos de este invento.

E J E M P L O 1.

5. 8.0 g de cloruro del ácido o-carboetoxi-cinámico son disueltos en 40 cc de éter etílico anhidro y añadidos a una suspensión de 7 g de p-amino-fenol en 25 cc de éter etílico anhidro, a 0°C en el espacio de 30 minutos. Se continúa agitando aún durante 2 horas a temperatura ambiente y finalmente se calienta a reflujo durante 1 hora.

10. Después de enfriamiento se filtra y la torta, lavada con éter, es lavada con HCl 0.5N y luego con agua. La N-(p-oxifenil)-o-carbo-etoxi-cinamoil-amida es recristalizada de la solución en acetato de amilo y presenta un punto de fusión de 160-162°C. 4.2 g de esta sustancia son tratados con 120 cc de NaOH 0.2N a 50°C hasta disolución completa. Por acidificación se obtiene la N-(p-oxifenil)-o-oxi-cinamoil-amida con un punto de fusión 200-202°C (de la solución en etanol acuoso); fórmula



El cloruro del ácido o-carbo-etoxi-cinámico es preparado de la siguiente manera:

20. 13.0 g de ácido o-oxicinámico disueltos en 160 cc de NaOH 1N son tratados a 0°C con 10.0 g de clorocarbonato de etilo. Después de 30 minutos se acidifica la solución y se filtra el ácido o-carbo-etoxi-cinámico obtenido, de punto de fusión 159-160°C (de la solución en etanol). Se hace reaccionar 10 g de esta sustancia con 12.0 g de PCl₅ en 30 cc de ligreína en ebullición. Después de dos horas se evapora la

227206 - 9 M



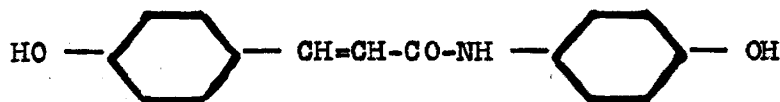
ligroína y se destila el residuo a 15-16 mm Hg de presión. A 176-178°C se obtiene el cloruro del ácido o-carboetoxicinámico.

E J E M P L O 2.

5. El cloruro bruto del ácido p-acetoxi-cinámico procedente de 5 g de ácido p-acetoxi-cinámico es disuelto en 50 cc de cloroformo y añadido gota a gota a la suspensión de 10.5 g de p-aminofenol en 30 cc de éter anhidro a 0°C.

10. Operando, por lo demás, como en el ejemplo 1, se obtiene la N-(p-oxifenil)-p-acetoxi-cinamoil-amida de punto de fusión 178-182°C (de etanol al 40%). 2.0 g de esta sustancia son tratados con 30 cc de NaOH 1N bajo agitación a temperatura ambiente hasta disolución total. Por acidificación se obtiene la N-(p-oxifenil)-p-oxicinamoil-amida de punto de fusión 270-273°C.

Fórmula



E J E M P L O 3.

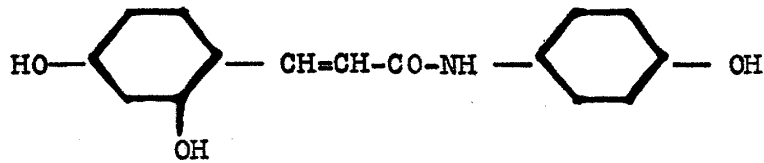
20. 13.0 g de cloruro del ácido 2.4-dicarbo-etoxi-cinámico son disueltos en 100 cc de una mezcla a partes iguales de éter etílico anhidro y de cloroformo, y se los hace reaccionar como es usual con 8.35 g de p-aminofenol en 50 cc de éter. Se obtiene la N-(p-oxifenil)-2,4-dicarbo-etoxi-cinamoil-amida de punto de fusión 174-176°C (de la solución en acetato de amilo) la cual es saponificada como en el ejemplo 1. Por 25. cristalización de la solución en alcohol diluido la N-(p-oxifenil)-2,4-dioxi-cinamoil-amida funde a 209-211°C (descomposición).

227206

- 9



Fórmula



El cloruro del ácido 2,4-dicarbo-etoxi-cinámico tiene un punto de fusión de 66-68°C (en ligroína) y es preparado, tal como ha sido indicado en el ejemplo 1, del ácido 2,4-dicarbo-etoxi-cinámico (punto de fusión 146-147°C, de la solución en etanol); obtenido a su vez por etoxi-carbonatación del ácido 2,4-dioxi-cinámico (ver ejemplo 1).

5.

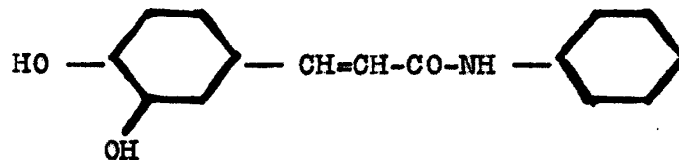
E J E M P L O 4.

De 15.0 g de cloruro del ácido carbonil-cafeico disuelto en 75 cc de dioxano y 15 cc de cloroformo, añadidos a 15 g de aminofenol en 30 cc de éter etílico anhidro, operando de la manera descrita en los ejemplos precedentes se obtiene el carbonato de la N-(p-oxifenil)-3,4-dioxicinamoilamida de punto de fusión 285-290°C (descomposición) y de ésta, por saponificación a temperatura ambiente con NaOH 1N, la N-(p-oxifenil)-3,4-dioxicinamoil-amida de punto de fusión 230-232°C (descomposición), de la solución en etanol acuoso.

10.

15.

Fórmula



E J E M P L O 5.

De 10.0 g de ácido feniletilacético con 10.0 g de PCl₅ en 40 cc de ligroína (dos horas a reflujo) se obtiene el cloruro del ácido fenil-etilacético (punto de ebullición 107-

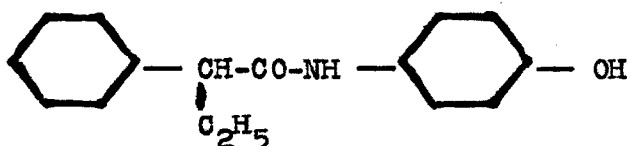
20.



-109°C a 14 mm Hg) el cual, por condensación con el p-aminofenol es una solución etérea según el método descrito en los ejemplos precedentes, da la N-(p-oxifenil)-alfa-fenilbutirilamida de punto de fusión 155-156°C de la solución en etanol acuoso.

5.

Fórmula

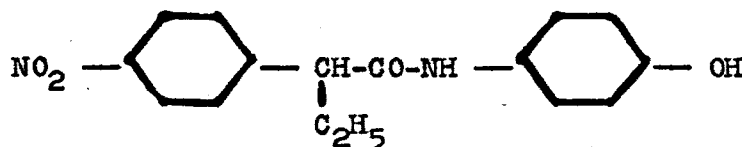
E J E M P L O 6.

Se hace reaccionar el cloruro bruto del ácido p-nitro-feniletíl-acético obtenido de 5 g de ácido p-nitro-feniletíl-acético operando tal como se ha indicado en el ejemplo 5, con 5.0 g de p-aminofenol en éter de la manera ya descrita en los ejemplos precedentes. Se obtiene la N-(p-oxifenil)-alfa-(p-nitrofenil)-butirilamida de punto de fusión 162-164°C (de la solución en etanol acuoso).

10.

15.

Fórmula

E J E M P L O 7.

20.

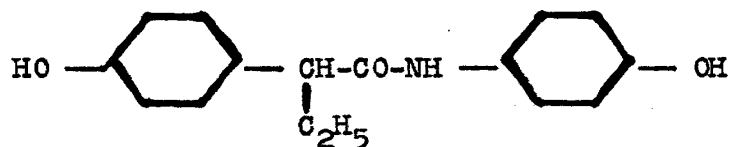
Se hace reaccionar el cloruro bruto del ácido p-acetoxi-feniletíl-acético (procedente de 13.5 g de ácido p-acetoxi-feniletíl-acético) disuelto en 30 cc de cloroformo con 13 g de p-aminofenol en 36 cc de éter etílico anhidro, según las modalidades ya indicadas anteriormente y se obtiene la N-(p-oxifenil)-alfa-(p-acetoxifenil)-butirilamida de punto de fusión 163-165°C (de etanol acuoso).

Esta substancia, saponificada como de costumbre, da



la N-(p-oxifenil)-alfa-(p-oxifenil)-butirilamida de punto de fusión 178-180°C (de la solución en etanol acuoso).

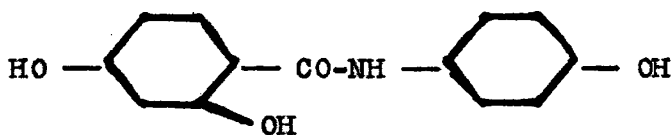
Fórmula



E J E M P L O 8.

5. El cloruro bruto del ácido 2,4-diacetoxibenzoico (obtenido haciendo hervir durante dos horas 10 g de ácido 2,4-diacetoxibenzoico con 10 g de PCl_5 en 20 cc de cloroformo y luego por evaporación al vacío de los productos volátiles) es disuelto en 20 cc de cloroformo y se lo hace reaccionar con
10. 9.0 g de p-aminofenol en 30 cc de éter etílico según las modalidades indicadas en los ejemplos precedentes. Se obtiene la N-(p-oxifenil)-2,4-diacetoxibenzamida de punto de fusión 216-218°C (de acetato de amilo) la cual, por saponificación con NaOH 1N a temperatura ambiente, da la N-(p-oxifenil)-2,4-
15. -dioxibenzamida de punto de fusión 232-234°C (de la solución en etanol acuoso).

Fórmula



20. 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 rei-

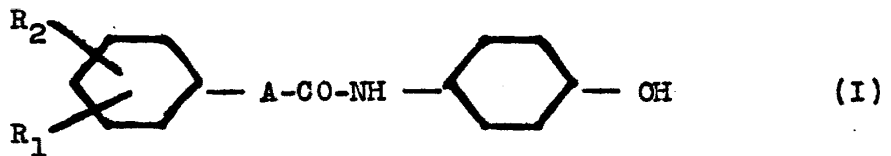


vindicaciones.

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana n° 3431/55 del 10 de Marzo de 1955.

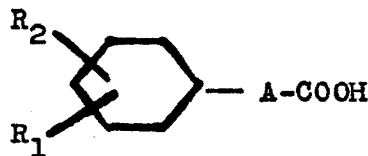
- 5. 1. Procedimiento para la síntesis de p-oxifenilamidas que tienen la fórmula general



(en la cual $R_1 = o \neq R_2 =$ hidrógeno, OH, NO_2 y $A = -CH=CH-$, $-CH(C_2H_5)-$; A también puede faltar),

caracterizado por el hecho de que los ácidos del tipo

10.



(en la cual R_1 , R_2 y A tienen la significación indicada), son transformados en los cloruros correspondientes mediante calentamiento de una a tres horas en un disolvente inerte (hidrocarburos, hidrocarburos clorados, por ejemplo ligroína

15.

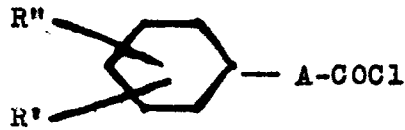
y cloroformo) con cantidades de PCl_5 o de $SOCl_2$ que rebasan de poco la cantidad teórica, con acilación previa de los hidroxilos, en caso de estar presentes, por tratamiento (con

227206



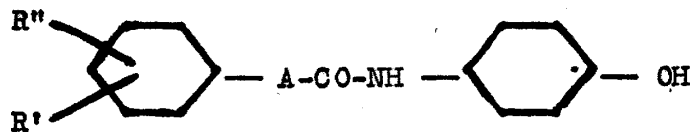
clorocarbonato de etilo o de metilo, con fósgeno, o anhídrido acético) del ácido hidroxilado disuelto en el álcali acuoso a temperaturas cercanas a 0°C, seguido de una acidificación.

- 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los cloruros obtenidos que corresponden a la fórmula



- 5. (en la cual R' = o ≠ R'' = H, NO₂, OAc con Ac = CH₃.CO-, CH₃O.CO, C₂H₅O.CO, -CO- y A tiene la significación indicada) son disueltos en un disolvente anhidro inerte como los éteres, los hidrocarburos, los hidrocarburos clorados (por ejemplo: éter etílico, dioxano, benceno, cloroformo) y añadidos, a la temperatura de 0-40°C, a una suspensión en éter etílico anhidro de p-aminofenol en presencia de un compuesto básico como los carbonatos y los bicarbonatos alcalinos, los óxidos de los metales alcalino-térreos, las aminas terciarias, o de un excedente de p-aminofenol.

- 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque las p-oxifenilamidas resultantes correspondientes a la fórmula



- 20. son transformadas en los compuestos de fórmula I por tratamiento con 1-3 equivalentes de álcali cáustico 0.5-1 a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C hasta disolución completa; por acidificación se hace precipitar las p-oxifenilamidas

227206

- 9



de fórmula I.

4. Procedimiento para la síntesis de p-oxifenilamidas de acción colerética.

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

Madrid, a 9 de Marzo de 1956.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

tr: mor
mp.