

P.- 34.837

Nº 74536
U.S. Serial Nº 484.739



338886

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 740 South Alabama Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO CINAMICO"

16.5.67.

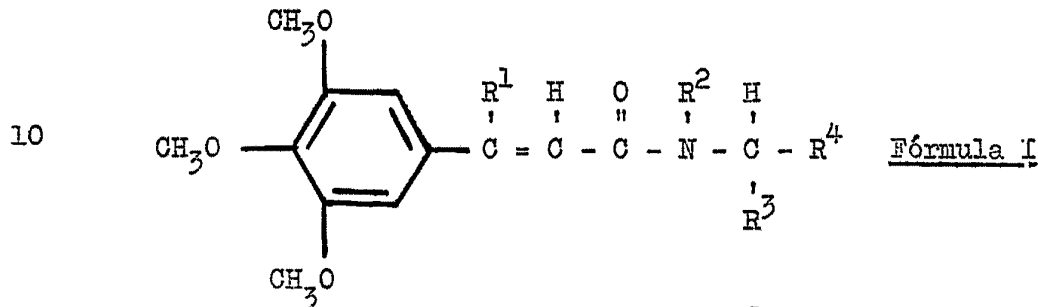
338886

13 JUN



Este invento se refiere a nuevos derivados de ácido cinámico, en particular a determinadas amidas insaturadas del mismo, útiles para aliviar desórdenes mentales del hombre, y para calmar animales en la práctica veterinaria.

Los compuestos producidos por el procedimiento de este invento pueden estar representados por la fórmula:



15 en la que R¹ es hidrógeno o metilo; R² y R³ son alcoholo inferior; R⁴ es -C≡CR⁵; R⁵ es hidrógeno o metilo.

"Alcoholo inferior" tal como se utiliza en esta memoria, representa etilo, metilo, n-propilo e isopropilo.

20 Compuestos del presente invento pueden ser ilustrativamente: N-etil-N- β -(1-butilil) γ -3,4,5-trimetoxi cinam-amida; N-isopropil-N- β -(1-hexinil) γ -3,4,5-trimetoxi cinam-amida; N-n-propil-N- β -(1-pentinil) γ -3,4,5-trimetoxi cinam-amida; N-metil-N- β -(2-hexinil) γ -3,4,5-trimetoxi cinam-amida, y similares.

25 Los compuestos del presente invento pueden ser preparados a partir de los ácidos cinámicos sustituidos fácilmente disponibles, o a partir de los derivados beta metílicos de los mismos, y aminas acetilénicas, por métodos bien conocidos en la técnica.

30 La preparación de los ácidos 3,4,5-trimetoxi-16.5.67.



cinámicos beta-sustituídos y de las amidas N-sustituídas derivadas de los mismos se puede realizar fácilmente, par
tiendo de cualquiera de un cierto número de reactivos dis
ponibles. Por ejemplo, se puede usar el ácido gálico (áci
do 3,4,5-trihidroxibenzoico) como material de partida con
veniente para la síntesis. En la primera etapa, se prepara
ácido trimetilgálico metilando el ácido gálico con sulfa
to de dimetilo, bajo condiciones básicas (Organic Synthe
ses, Collective Volume I, 537, 1941). En la segunda etapa,
el ácido trimetilgálico se trata a reflujo con exceso de
cloruro de tionilo, para producir cloruro de trimetilga
loílo, que se separa opcionalmente de la mezcla producto
de reacción por un método usual. Después se hacen reaccio
nar malonato de dietilo y cloruro de trimetilgalóilo, en
presencia de etilato de magnesio, para producir 3,4,5-tri
metoxibenzoílmalonato de dietilo. Este éster se hidroliza
y descarboxila tratándolo a reflujo con una mezcla de áci
do acético glacial y ácido sulfúrico concentrado, para
producir 3,4,5-trimetoxiacetofenona (Organic Syntheses,
Collective Volume IV, 708, 1963), compuesto intermedio
útil para sintetizar los compuestos beta-metilo de la pre
sente invención.

Las cetonas sustituídas, de las que se dispo
ne por los métodos anteriores, se usan para preparar los
ácidos beta-alcohol-3,4,5-trimetoxicinámicos. Un método
de preparación es el método de condensación aldólica de
Dunnavant y Hauser, J. Org. Chem., 25, 506, (1960). La
síntesis se efectúa de la siguiente forma. A una suspen
sión agitada de amida de litio, en amoníaco líquido anhi
dro, se añade una solución de acetato de etilo en éter,

16.5.67.



continuándose después la agitación durante aproximadamente 20 min. Después se añade la cetona sustituida, en un período de aproximadamente 1 min, y la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 1 hora. La mezcla producto de reacción se trata neutralizando con cloruro amónico sólido, y sustituyendo gradualmente el amoníaco líquido por éter. Cuando se ha terminado la sustitución, se añade agua fría, y la capa etérea que contiene el producto crudo se separa y se lava sucesivamente con ácido mineral diluido, solución diluida de bicarbonato sódico, y agua, para eliminar las impurezas y productos secundarios no convenientes. La solución etérea se seca, se elimina el disolvente a vacío, y el residuo se destila a presión reducida, para producir un éster, beta-alcohol-beta-hidroxi-3,4,5-trimetoxihidrocínamate de etilo. Este éster se deshidrata tratándolo a reflujo con anhídrido acético, ácido fórmico anhidro, una mezcla de anhídrido acético y cloruro de acetilo, o un agente de deshidratación similar. El éster insaturado así obtenido, beta-metil-3,4,5-trimetoxicinamate de etilo, se hidroliza tratándolo a reflujo con una base fuerte en solución de etanol acuoso. Entre las bases fuertes adecuadas para realizar esta hidrólisis se incluyen el hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares. La mezcla de hidrólisis se acidifica después con ácido mineral acuoso, para precipitar el ácido beta-alcohol-3,4,5-trimetoxicinámico, que se recristaliza de forma conveniente con una mezcla de benceno y éter de petróleo.

Otro método para sintetizar los ácidos cinámicos sustituidos por la bien conocida reacción de Reformatsky (Shriner, Org. Reactions, 1, 1, 1942). En este método.



todo, una mezcla de cinc activado y tetrahidrofurano anhi-
dro se agita y lleva a reflujo, y se añade una solución
de bromoacetato de etilo y cetona sustituida, en una mez-
cla de volúmenes iguales de benceno seco y tetrahidrofura-
5 no, a tal velocidad que se mantenga una buena velocidad
de reflujo. Después de terminada la adición y de haberse
tratado la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora,
se enfría y se añade un exceso de solución saturada de
cloruro amónico. La mezcla, que se solidifica parcialmen-
10 te, se extrae varias veces con éter, y los extractos en
éter se lavan con agua y se secan. La solución seca se
destila a vacío, para producir el éster, beta-metil-beta-
hidroxi-3,4,5-trimetoxihidrocina~~m~~ato de etilo. El éster
se deshidrata e hidroliza de la misma forma anteriormente
15 descrita, para producir el ácido beta-metil-3,4,5-trimeto-
xicinámico.

Un tercer método para prepararlos ácidos be-
ta-metil-3,4,5-trimetoxicinámicos consiste en hacer uso
de la técnica del fosfonato carbanión de Wadsworth y
20 Emmons, J. Am. Chem. Soc., 33, 1737 (1961), en la que se
hacen reaccionar fosfonato carbaniones, que contienen gru-
pos que arrancan electrones, con cetonas, en un disolven-
te sin protones.

Como ilustración, una mezcla de fosfonoaceta-
25 to de trietilo e hidruro sódico (dispersión al 50% en
aceite mineral) se agita y hace reaccionar en un disolven-
te inerte adecuado, preferiblemente 1,2-dimetoxietano, a
temperatura ambiente, hasta que deja de desprenderse hi-
drógeno gaseoso. Entre los disolventes adecuados se inclu-
30 yen aquellos en los que las moléculas del disolvente no

16.5.67.



tienen átomos de hidrógeno reactivo ni sustituible. A la mezcla resultante se añade una solución de 3,4,5-trimetoxiacetofenona, preferiblemente en el mismo disolvente, y la mezcla se agita durante un tiempo suficiente para permitir que la reacción llegue a su terminación. Se hidroliza el éster formado de esta manera, beta-metil-3,4,5-trimetoxicinamato de etilo, y se recupera el ácido libre de la forma anteriormente expuesta.

Las cinam-amidas N-sustituídas son sintetizadas a partir del ácido cinámico preparado por uno cualquiera de los procedimientos conocidos. En una realización preferida, el cloruro de ácido cinámico y un exceso de 3-metilamino-1-butino son disueltos en benceno y hechos reaccionar durante la noche a aproximadamente la temperatura ambiente. El exceso de 3-metilamino-1-butino actúa como un aceptador de ácido y neutraliza el cloruro de hidrógeno formado durante la reacción. Diluyentes apropiados, además de benceno, incluyen éter, acetona, acetato de etilo, benceno-dimetilacetamida, y disolventes similares, que no son reactivos con relación a los reaccionantes y al producto final. Cuando la reacción está completa, la solución de producto de reacción es lavada con agua y secada. El diluyente de benceno es eliminado en vacío y el residuo es recristalizado a partir de un disolvente apropiado tal como una mezcla de benceno y éter de petróleo.

Las aminas pueden ser preparadas por el método de G.F. Hennion y J.J. Sheehan, J. Am. Chem. Soc., 71, 1964 (1949), y de G.F. Hennion y J.M. Campbell, J. Org. Chem., 21, 791 (1956). Estos métodos implican la reacción de acetona con hidrógeno y níquel.

30
16.5.67.



5 en cuestión han sido demostradas por ensayos en ratas macho, hechas agresivas e hiper-irritables por extirpación mecánica del septum. Cuando son tratados con estas drogas, dichos animales de ensayo pierden su agresividad y capacidad de respuesta a los estímulos sensoriales irritantes.

10 Las propiedades neurosedantes de los compuestos en cuestión los hacen muy útiles en medicina humana y veterinaria. La falta de efecto sobre la locomoción es una ventaja decisiva cuando los compuestos son utilizados para aliviar el síndrome de ansiedad, que es un fenómeno común en personas mentalmente perturbadas. Puede ser utilizado también antes de las operaciones quirúrgicas para calmar a un paciente ansioso. En el campo veterinario, pueden ser utilizados antes de la operación en animales
15 heridos o enfermos; para aliviar la ansiedad cuando se transportan animales (una enfermedad común denominada mal de mar); y para calmar animales durante un confinamiento estrecho, tal como en corrales o jaulas veterinarias.

20 El siguiente ejemplo se presenta para describir más claramente el invento, pero no se ha de considerar como una realización exclusiva del mismo.

Ejemplo I

25 185 g de hidruro de sodio, al 52% en aceite mineral, fueron dispensados en 3350 ml de etilen glicol dimetil éter. La suspensión fue enfriada entonces en un baño de hielo y sal, y fue tratada gota a gota con 905 g de fosfón-acetato de trietilo, manteniendo la temperatura bien por debajo de 20°C. Después de completarse la adición, se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente
30 y se agitó suavemente durante 16 horas bajo una atmósfera
16.5.67.

338886



lamino-1-butino y 2,1 g (0,021 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción fue agitada bajo reflujo durante 3 horas, y después fue enfriada hasta la temperatura ambiente.

5 La mezcla de productos de reacción, así obteni
da, fue vertida en un gran volumen de agua, y la solución
resultante fue extraída dos veces con éter. Los extractos
en éter fueron combinados y lavados sucesivamente con so-
lución saturada de NaHCO_3 , HCl 6N y agua. La capa de éter
10 fue decolorada finalmente con carbón, fue filtrada, seca-
da y el éter fue evaporado. El residuo fue recogido en
una pequeña cantidad de benceno y fue diluido hasta lige-
ra turbiedad con éter de petróleo. El enfriamiento a baja
temperatura de la solución produjo el producto cristalino,
N-metil-N-[2-(3-butinil)]-3,4,5-trimetoxi-cinam-amida. P.
15 de f. 82-84°C.

También se prepara por el procedimiento ante-
rior el siguiente compuesto: N-metil-N-[2-(3-butinil)]-be
ta-metil-3,4,5-trimetoxi cinam-amida. Punto de fusión:
77-80°C.

20

N O T A

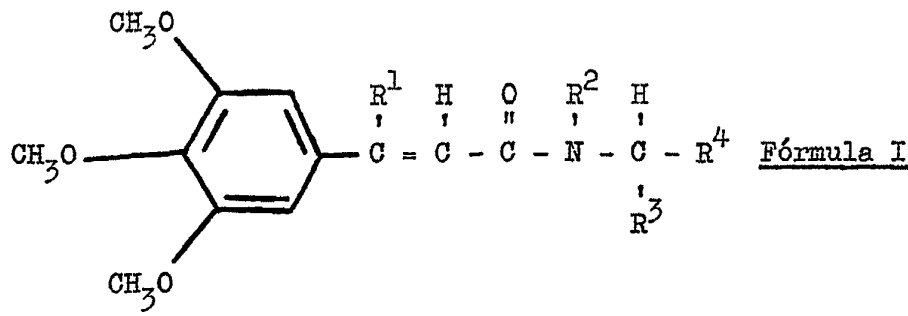
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

25
16.5.67.

1.- Un procedimiento para preparar nuevos de-

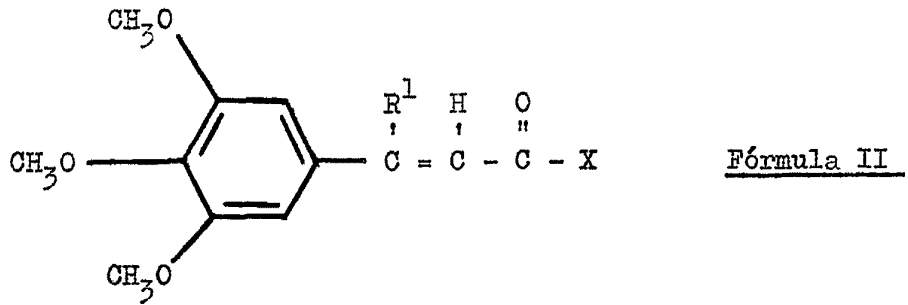


derivados de ácido cinámico de la fórmula

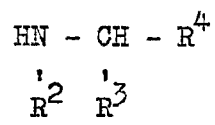


en que R¹ es hidrógeno o metilo; R² y R³ son alcoholo inferior; R⁴ es -C=CR⁵; y R⁵ es hidrógeno o metilo; caracterizado por hacer reaccionar un halogenuro de ácido de la fórmula

5



en que X es un átomo de halógeno, con una amina terciaria de la fórmula



en que R², R³ y R⁴ son tal como se define anteriormente.

2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptador de ácido.

3.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se lleva a ca

13
16.5.67.



bo en un exceso de la amina terciaria.

4.- El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en la presencia de un diluyente líquido que es inerte para la reacción.
5

5.- El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla.
10

6.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de ácido cinámico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.
15

13 JUN 1967

Madrid,

P. A. Alberto de Ezabarte
[Handwritten Signature]

G.D.S.
16.5.67.

- 12 - 338886