

360938

P.- 40.019
A 10911/67
und A 10.755/68
Case [5/376 + 5/401] II

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

Memoria descriptiva



11 4 ENE 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

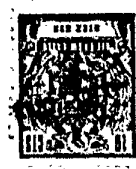
con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE
ACIDO CINAMICO", (Clase Internacional C07c A61k)

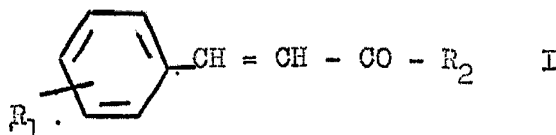
10-1-69

- 1 -

POOR
QUALITY



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico de la fórmula general I

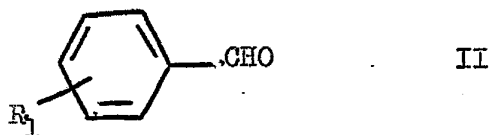


5 en la que R₁ significa un átomo de bromo o de yodo y R₂ significa un radical piperidino o morfolino.

Los nuevos compuestos son preparados de acuerdo con el invento según el siguiente procedimiento:

Olefinación de un compuesto de la fórmula general II

10



en la que R₁ tiene los significados indicados inicialmente, con un compuesto de la fórmula III



en la que R_2 tiene los significados indicados inicialmente y A significa un grupo $(R_3)_3 P=CH-$, en que R_3 representa un radical arilo o alcoholo.

5 En la reacción, se hace reaccionar una ilida de la fórmula III, eventualmente sin previo aislamiento, de la manera más conveniente en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo dioxano o benceno, y preferiblemente a 20 a 100°C, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, con un compuesto de la fórmula
10 II, (bibliografía Organic Reactions, Vol. 14, 270 (1965)).

Los materiales de partida utilizados en el procedimiento son parcialmente nuevos y pueden ser preparados según métodos conocidos.

15 La preparación de una ilida de la fórmula III se realiza por reacción de una triaril-fosfina o trialcohol-fosfina con una correspondiente amida de ácido halógeno-acético y por subsiguiente reacción con una base.

20 Las nuevas amidas de ácido cinámico de la fórmula general I, preparadas de acuerdo con el invento, poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente una acción antiflogística y antipirética.

25 En el ensayo del edema de caolín y de carragenina en ratas, los compuestos de la fórmula I son superiores a la fenilbutazona en lo que se refiere a la amplitud terapéutica.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle.

30 Ejemplo 1: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.
Una solución de 5,5 g (0,05 moles) de 4-bromo-



benzaldehido y 11,7 g (0,03 moles) de trifenil-piperidino-carbonilmetileno-fosforano es calentada en 100 ml de benceno absoluto, durante 20 horas, a reflujo hasta ebullición. Después de eliminar el disolvente en vacio se separa el óxido de trifenilfosfina desde el producto por extracción con mucha cantidad de éter de petróleo de bajo punto de ebullición. El residuo es recristalizado a partir de metanol y proporciona 5,3 g (60% de la teoría) de producto puro de punto de fusión: 134°C.

Ejemplo 2: Piperidida de ácido 4-yodo-cinámico.

A una suspensión de 1,95 g (0,017 moles) de terbutilato de potasio en dioxano absoluto se añaden en porciones 7,3 g (0,017 moles) de cloruro de trifenil-piperidino-carbonilmetil-fosfonio. A continuación se añade rápidamente gota a gota la solución de 4,0 g (0,017 moles) de 4-yodo-benzaldehido en dioxano absoluto, y se calienta la mezcla durante 12 horas bajo reflujo. Después de enfriar se vierte en agua y se extrae con cloroformo. El producto crudo obtenido a partir del extracto clorofórmico es recristalizado, para la purificación, varias veces a partir de isopropanol. Rendimiento: 3,2 g (57% de la teoría), punto de fusión: 134-135°C.

Análogamente a los ejemplos de realización 1 y 2 se prepararon los siguientes compuestos: Piperidida de ácido 3-bromo-cinámico, punto de fusión: 98-99°C.; morfólida de ácido 4-bromo-cinámico, punto de fusión: 142-144°C.; morfólida de ácido 3-bromocinámico, punto de fusión:



80-81°C; piperidida de ácido 3-yodo-cinámico, punto de fusión: 109-110°C; morfolida de ácido 4-yodo-cinámico: punto de fusión: 175-177°C.; morfolida de ácido 5-yodo-cinámico, punto de fusión: 100-101°C.

5 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Austria el 1 de Diciembre de 1.967 y 22 de Agosto de 1.968, bajo el número A 10911/67 V/12e2 y 5 de Noviembre de 1.968, Nº A 10.755/68 V/12e2, se acogen a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

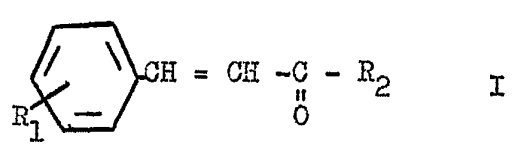
10

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

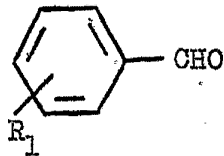
15

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico de la fórmula general I



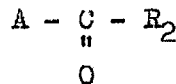


en la que R_1 significa un átomo de bromo o de yodo y R_2 significa un radical piperidino o morfolino, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



II

en la que R_1 está definido como inicialmente, con un compuesto de la fórmula general III



III

en la que R_2 tiene los significados indicados inicialmente, y A significa un grupo $(R_3)_3\text{P}=\text{CH}$, en que R_3 representa un radical arilo o alcoholo.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente:

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque una ilida de la fórmula III es hecha reaccionar "in situ" con un compuesto de la fórmula II.

20



14

4.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico.

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

5

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

U 4 ENE 1969

Madrid.

P.A.

Alfredo de Eizaburu

1969

10-1-69

PBG.