

360959

P.- 40.017

A 10911/67, A 10755/68u.

A10757/68-Case 5/376

+ 5/401

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE A-61

SUBCLASE K

Memoria descriptiva

14 ENE. 1969



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de Dr. KARL THOMAS GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALENAS
DE ACIDO CINAMICO" (Clase Internacional 007c A61k)

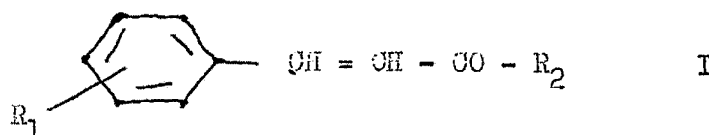
8.1.1969

- 1 -

POOR
QUALITY



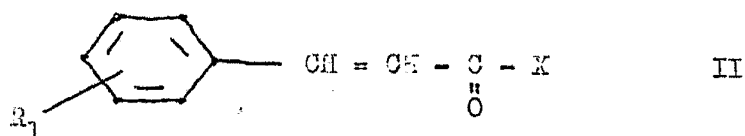
El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico de la fórmula general I



5 en la que R_1 significa un átomo de bromo o de yodo, y R_2 significa un radical piperidino o morfolino.

Los nuevos compuestos se preparan de acuerdo con el invento según el siguiente procedimiento:

Reacción de un derivado de ácido cinámico de la fórmula general II



10 en la que R_1 está definido como inicialmente y X significa un grupo hidroxilo, un grupo amino libre o monosustituido o disustituido por radicales alcohilo inferior o un radical susceptible de reaccionar, por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o aciloxi, con una
15 amina de la fórmula III



en la que R_2 está definido como inicialmente.

La reacción se lleva a cabo de manera venta-



5 josa en un disolvente, por ejemplo agua, éter, cloroformo o benceno, y eventualmente en presencia de una amina terciaria, de un exceso de la amina de la fórmula III utilizada o de una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido alcalino o un carbonato alcalino, de la manera más conveniente a temperaturas entre 0 y 160°C. Una amina terciaria y/o una amina de la fórmula III pueden servir también simultáneamente como disolventes. La reacción puede realizarse también sin disolvente.

10 Si X significa un grupo hidroxilo o un grupo amino libre o monosustituído o disustituído por grupos alcoholo inferior, la reacción se lleva a cabo de manera más conveniente a 200-250°C, eventualmente en un recipiente a presión.

15 La reacción también puede realizarse haciendo reaccionar un derivado susceptible de reaccionar, eventualmente producido "in situ", de un compuesto de la fórmula II, por ejemplo mediante carbonildiimidazol, tiocarbonildiimidazol o de una carbodiimida, con una
 20 amina de la fórmula III o un compuesto de la fórmula II con un derivado susceptible de reaccionar eventualmente preparado "in situ", de una amina de la fórmula III, por ejemplo mediante tricloruro de fósforo (bibliografía: Liebigs Ann. Chem. 530, 68 (1953).

25 Los materiales de partida utilizados en el procedimiento son parcialmente nuevos y pueden ser preparados según métodos conocidos. Así, por ejemplo, se puede preparar un compuesto de la fórmula general II pasando por su halogenuro de ácido o por olefinación.

30 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.

5 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.

10 Ejemplo 1: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.- A una solución de 31,5 g (0,37 moles) de piperidina en éter absoluto se añade, a 20°C lentamente, la suspensión de 30,0 g (0,12 moles) de cloruro de ácido
15 4-bromo-cinámico en éter absoluto. Se sigue agitando durante 3 horas a 20°C para completar la reacción, se añade agua a la mezcla de reacción y se separa por filtración la cantidad principal del producto. Otra nueva
20 porción es aislada desde la fase etérea. Se recristaliza a partir de éter de petróleo y se obtienen 23,9 g (68% de la teoría) de cristales incoloros de punto de fusión 134°C.

25 Ejemplo 2: Piperidida de ácido 3-bromo-cinámico.- A partir de cloruro de ácido 3-bromo-cinámico y piperidina análogamente al ejemplo 1. Rendimiento: 84% de la teoría, punto de fusión 98-99°C (a partir de éter de petróleo).



Ejemplo 3: Morfolida de ácido 3-yodo-cinámico.

A partir de cloruro de ácido 3-yodo-cinámico y morfolina análogamente al ejemplo 1. Rendimiento: 33% de la teoría; punto de fusión 100-101°C (a partir de acetato de etilo).

5

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

A partir de cloruro de ácido 4-yodo-cinámico y piperidina análogamente al ejemplo 1. Rendimiento: 83% de la teoría; punto de fusión: 134-135°C (a partir de metanol).

10

Ejemplo 5: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

Una suspensión de 6,5 g (0,015 moles) de anhídrido de ácido 4-bromo-cinámico en 200 ml de benceno se mezcla a 20°C con 2,5 g (0,03 moles) de piperidina.

15

A continuación se calienta durante 2 horas bajo reflujo, resultando una solución transparente. Se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo y se añade a esto lejía de sosa diluida. Después de separar por filtración el precipitado resultante, se concentra el filtrado en vacío y se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo. Rendimiento: 3,0 g (52% de la teoría); punto de fusión: 134°C.

20

Ejemplo 6: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

A una solución de 0,75 g (0,032 moles) de sodio en etanol se añaden 7,5 g (0,029 moles) de éster etílico de ácido 4-bromo-cinámico y 2,7 g (0,032 moles) de piperidina. Se deja reposar durante 2 días, se calienta a

25



continuación durante 4 horas bajo reflujo, después de enfriar se separa por filtración y se concentra el filtrado en vacío. Se mezcla el residuo con agua y cloroformo, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Se elimina el disolvente en vacío, y al recristalizar a partir de acetato de etilo se obtienen 1,0 (12% de la teoría) de cristales incoloros de punto de fusión 134°C.

5

10

15

Ejemplo 7.- Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.- 8,9 g (0,035 moles) de dimetilamida de ácido 4-bromo-cinámico y 16,0 g (0,19 moles) de piperidina son calentados a 200°C en 200 ml de benceno durante 16 horas en autoclave. Por cromatografía en columna del producto crudo sobre gel de sílice (benceno/acetona = 3/1), se pueden aislar 0,3 g (3% de la teoría) de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico de punto de fusión 134°C.

20

25

Ejemplo 8: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.- Una mezcla de 11,3 g (0,05 moles) de ácido 4-bromo-cinámico y 4,3 g (0,05 moles) de piperidina es calentada durante 5 horas a 200°C. Después de enfriar se mezcla con lejía de sosa 2 N, se separa por filtración el precipitado y se disuelve en cloroformo. Por lavado de la solución clorofórmica con lejía de sosa 2 N se elimina el ácido 4-bromo-cinámico que no ha reaccionado. A partir de la fase orgánica se obtienen 5,2 g (42% de la teoría) de cristales blancos de punto de fusión 134°C (a partir de isopropanol).



Ejemplo 9. Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.- Enfriando con hielo, se añaden gota a gota 2,75 g (0,02 moles) de tricloruro de fósforo a la solución de 5,1 g (0,06 moles) de piperidina en 50 ml de piridina anhidra. Se sigue agitando durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se añaden en porciones 11,4 g (0,05 moles) de ácido 4-bromo-cinámico) y se calienta la mezcla durante 2,5 horas a 50°C. Se concentra por evaporación en vacío, se disuelve el residuo en cloroformo y se lava la solución con agua, con lejía de sosa diluída y con ácido clorhídrico diluído. El producto obtenida a partir de la fase clorofórmica es recristalizado a partir de isopropanol. Rendimiento: 4,6 g (31% de la teoría), punto de fusión: 134°C.

Ejemplo 10.- Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.- Una solución de 7,2 g (0,06 moles) de cloruro de tionilo en cloroformo es añadida gota a gota, a la temperatura ambiente, a 7,6 g (0,033 moles) de ácido 4-bromo-cinámico y 6,4 g (0,075 moles) de piperidina en cloroformo. En este caso resulta, en reacción exotérmica, una solución transparente. Después de reposar durante 7 horas se añade agua, se separa la fase clorofórmica, se lava con lejía de sosa diluída y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es recristalizado a partir de metanol y a partir de acetato de etilo: rendimiento: 3,1 g (32% de la teoría); punto de fusión: 134°C.



Ejemplo 11: Morfolida de ácido 4-yodo-cinámico

5 mico. - 4,1 g (0,015 moles) de ácido 4-yodo-cinámico son suspendidos en cloroformo y son mezclados gota a gota con la solución de 3,7 g (0,021 moles) de tiocarbonil-
10 diimidazol (preparado a partir de tiofosgeno e imidazol, bibliografía: Liebigs Ann. Chem. 657, 93 (1962)), en cloroformo. Se calienta durante 6 horas hasta ebullición, se añade gota a gota la solución de 2,2 g (0,025 moles) de morfolina en cloroformo, y se agita a continuación
15 durante 2 días a 20°C. Después se separa por filtración, y el aceite obtenido después de separar por evaporación el disolvente es disuelto en acetato de etilo. Después de lavar con ácido clorhídrico diluido y con lejía de sosa diluida, y después de secar sobre sulfato de sodio, el acetato de etilo es eliminado en vacío. El producto sólido remanente es recristalizado varias veces a partir de metanol. Rendimiento: 1,8 g (35% de la teoría), punto de fusión: 175-177°C.

Ejemplo 12.- Piperidida de ácido 3-bromo-cinámico

20 námico.- Una solución de 4,55 g (0,020 moles) de ácido 3-bromo-cinámico y 1,9 g (0,022 moles) de piperidina en dimetilformamida absoluta es mezclada a 0°C con una solución de 4,5 g (0,022 moles) de dicitclohexilcarbodiimida en dimetilformamida. Después de reposar durante la noche
25 se calienta durante 8 horas a 40°C. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con cloroformo. El producto crudo obtenido a partir de la solución cloroformica es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Rendimiento: 0,41 g (7% de la teoría), punto de

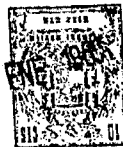
fusión 98-99°C.



Ejemplo 13.- Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.- 7,95 g (0,028 moles) de trispiperidino fosfina son disueltos en 200 ml de tolueno absoluto y son mezclados con 19,07 g (0,084 molés) de ácido 4-bromo-cinámico. Se calienta durante 1 hora bajo reflujo, se filtra con succión en caliente a través de Celite, después de enfriar se añaden 300 ml de éter de petróleo, y se separa por filtración el precipitado formado (18,8 g). Al concentrar por evaporación las aguas madres se obtienen 3,4 g adicionales de cristales incoloros. Las fracciones cristalinas reunidas son digeridas con 300 ml de benceno. Se separan por filtración 3,15 g de ácido 4-bromo-cinámico no disuelto, se concentra el filtrado por evaporación en vacío, y se recrystaliza el residuo a partir de benceno y éter de petróleo. Rendimiento: 17,5 g (71% de la teoría) de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico, de punto de fusión: 130-132°C. Punto de fusión en mezcla con sustancia original, 131-132°C.

Ejemplo 14.- Morfolida de ácido 4-bromo-cinámico.- A partir de cloruro de ácido 4-bromo-cinámico y morfolina, análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 73% de la teoría; punto de fusión: 142-144°C.

Ejemplo 15.- Morfolida de ácido 3-bromo-cinámico.- A partir de cloruro de ácido 3-bromo-cinámico y morfolina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 69% de la teoría; punto de fusión: 80-81°C.



Ejemplo 16.- Piperidida de ácido 3-yodo-cinámico.- A partir de cloruro de ácido 3-bromo-cinámico y piperidina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 74% de la teoría; punto de fusión: 109-110°C.

5

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Austria el 1 de diciembre de 1967 y 22 de agosto de 1968 bajo el nº A 10911/67 V/12e2, y el 5 de noviembre de 1968 bajo los números A 10755/68 V/12e2 y A 10757/68 V/12e2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

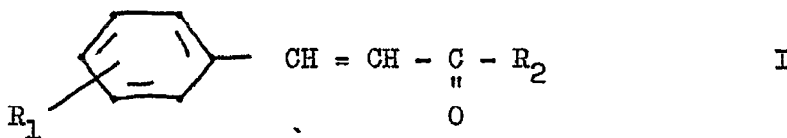
- REIVINDICACIONES -

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



20

en la que R₁ significa un átomo de bromo o de yodo y R₂ significa un radical piperidino o morfolino, caracte-

13.1.1969

