

P.- 42.978

Case 5/401 III

373147



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por \_ \_ años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

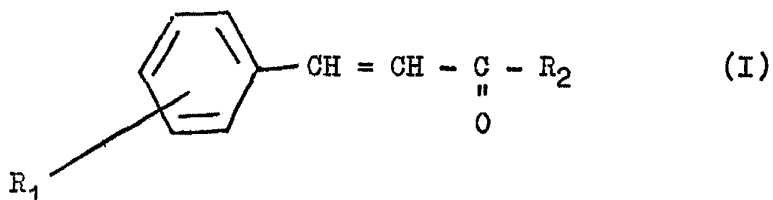
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana.

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-  
CIPAL Nº 360.930, solicitada el 30 de Noviembre de  
1968, por: "Procedimiento para la preparación de nue-  
vas amidas de ácido cinámico"  
(Clase Internacional C07c C07d)



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

5



10

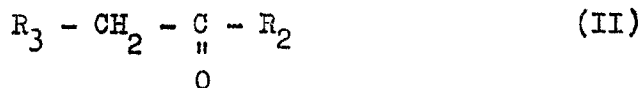
en la que  $R_1$  significa un átomo de bromo o de yodo y  $R_2$  significa un radical piperidino o morfolino.

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

15

Reacción de un compuesto de la fórmula general

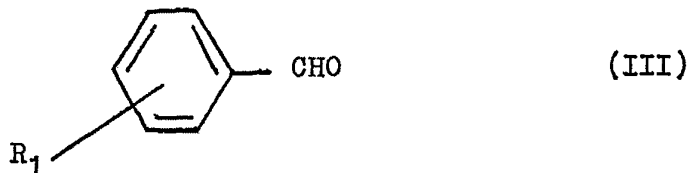
II



20

en la que  $R_2$  es como se ha definido inicialmente y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo, con un aldehído de la fórmula general III:

25



en la que  $R_1$  es como se ha definido inicialmente.

30

Si  $R_3$  significa hidrógeno, la reacción tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo ter-butilato de

1.12.69

- 2 - 373147

30

potasio, preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo xileno, y convenientemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5 Si R<sub>3</sub> significa un grupo carboxilo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en piridina hirviente y en presencia de piperidina, iniciándose al mismo tiempo descarboxilación.

10 La reacción puede tener lugar también aislando una monoamida de ácido benciliden-malónico adecuadamente sustituida, que aparece como producto intermedio, y transformandola a continuación por descarboxilación, por ejemplo por calentamiento en piridina en presencia de piperidina, en un compuesto de la fórmula I.

15 Las sustancias de partida utilizadas en el procedimiento son parcialmente nuevas y pueden ser preparadas de acuerdo con métodos conocidos. Así, por ejemplo, se puede preparar una monoamida de ácido malónico de la fórmula II por saponificación alcalina de una correspondiente monoamida-monoéster de ácido malónico, que por su parte es  
20 accesible de acuerdo con métodos usuales.

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 del caolín y de la carragenina en la rata, los compuestos de la fórmula I son superiores a la fenilbutazona en lo que se refiere a la amplitud del espectro terapéutico.

30 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle:



Ejemplo 1: piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

3,0 g (0,009 moles) de monopiperidida de ácido 4-bromobenciliden-malónico (P. de F. 175-176°C, preparada por saponificación de piperidida-éster etílico de ácido 4-bromobenciliden-malónico) son disueltos en 50 ml de piridina anhidra. Se añaden 0,5 ml de piperidina y se calienta la solución durante 100 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción es concentrada por evaporación en vacío. Se disuelve el residuo en cloroformo. Mediante lavado de la solución clorofórmica con ácido clorhídrico diluido y con lejía de sosa diluida se eliminan piridina o producto de partida todavía presente. Se lava la fase clorofórmica además con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a continuación el cloroformo en vacío. El producto bruto que queda es recristalizado dos veces a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,5 g (19% de la teoría), P. de F. 133-134°C.

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

Una solución de 3,0 g (0,018 moles) de monopiperidida de ácido malónico, 3,3 g (0,018 moles) de 4-bromobenzaldehído y 0,5 ml de piperidina en 50 ml de piridina anhidra es calentada a ebullición durante 12 días. Después de concentrar por evaporación en vacío, se disuelve el residuo en cloroformo, se extrae la solución clorofórmica con ácido clorhídrico diluido, con lejía de sosa diluida y con agua, se seca y se elimina el disolvente en vacío. Por cromatografía en columna sobre gel de sílice (benceno/acetona = 9:1) se pueden aislar 80 mg (1,5% de la teoría) de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico de P.



de F. 132-134°C.

Ejemplo 3: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

A una solución de 9,9 g (0,078 moles) de piperidida de ácido acético en 40 ml de xileno absoluto se añaden 4,4 g (0,039 moles) de ter-butilato de potasio. Se calienta bajo nitrógeno durante 15 minutos hasta ebullición, se añade a 20°C, gota a gota, la solución de 7,3 g (0,039 moles) de 4-bromobenzaldehído y se calienta nuevamente durante 4 horas bajo reflujo. Después de enfriar se añade agua. Se separa la fase xilenica, se extrae la capa acuosa con éter, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio, y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es triturado con éter, es separado por filtración y es lavado con un poco de éter.

Rendimiento: 0,6 g (5% de la teoría), P. de F. 130 - 133°C.

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

Piperidida de ácido 3-bromo-cinámico, P. de F. 95-99°C; morfolida de ácido 4-bromo-cinámico, P. de F. 142-144°C; morfolida de ácido 3-bromo-cinámico, P. de F. 80-81°C; piperidida de ácido 4-yodo-cinámico, P. de F. 134-135°C; piperidida de ácido 3-yodo-cinámico, P. de F. 109-110°C; morfolida de ácido 4-yodo-cinámico, P. de F. 175-177°C; morfolida de ácido 3-yodo-cinámico, P. de F. 100-101°C.

Los compuestos de la fórmula I preparados de acuerdo con el invento pueden ser incorporados, de acuerdo con métodos de por sí conocidos, en formas de empleo farmacéuticas usuales, eventualmente en combinación con

1.12.69



otras sustancias activas. La dosis individual para adultos es de 200,00 mg-600,00 mg, preferiblemente 300,00 mg-400,00 mg y la dosis diaria es de 400,00 mg-1200,00 mg, preferiblemente 600,00 mg-800,00 mg.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Austria, con fecha 5 de Noviembre de 1968, bajo el N<sup>o</sup> A 10.757/68, V/12e<sub>2</sub>, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

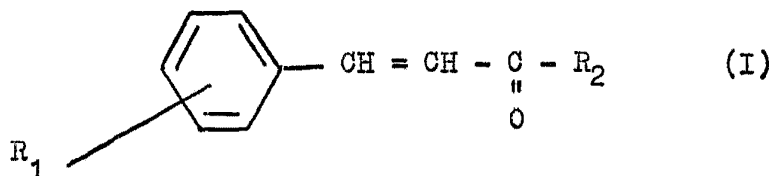
10

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

15 1<sup>o</sup>.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n<sup>o</sup> 360.930 solicitada el 30 de Noviembre de 1968, por "Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico" de la fórmula general I.

20

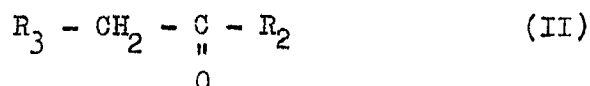


373147



en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de bromo o de yodo y R<sub>2</sub> significa un radical piperidino o morfolino, caracterizados porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

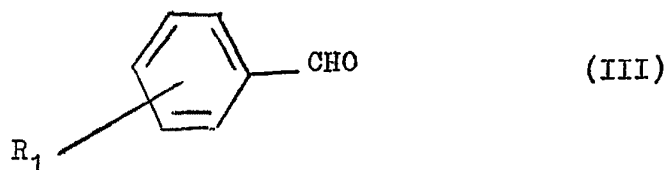
5



10

en la que R<sub>2</sub> es como se ha definido inicialmente y R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo, con un aldehído de la fórmula general III

15



en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido inicialmente, en presencia de una base orgánica o inorgánica y, caso de que R<sub>3</sub> signifique un grupo carboxilo, se aísla en caso deseado una monoamida de ácido benciliden-malónico que aparece como producto intermedio, y a continuación se descarboxila posteriormente.

20

25

2<sup>o</sup>.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3<sup>o</sup>.- Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque la reacción se lleva a cabo en piridina y en presencia de piperidina, en el caso en que R<sub>3</sub> signifique un grupo carboxilo.

30

4<sup>o</sup>.- Mejoras introducidas en el objeto de la



patente principal nº 360.930, solicitada el 30 de Noviembre de 1968, por: "Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico".

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

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

Madrid, 3 DIC. 1969

P.A.

Alberto de la Higuera  
Por Poderes

PSO.

373147

1.12.69