

P.- 42.974

Case
5/400 + 5.419 A-I
A 10756/68 und
A 4946/69.

373169

12 NOV 1969

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 PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE
ACIDO CINAMICO"

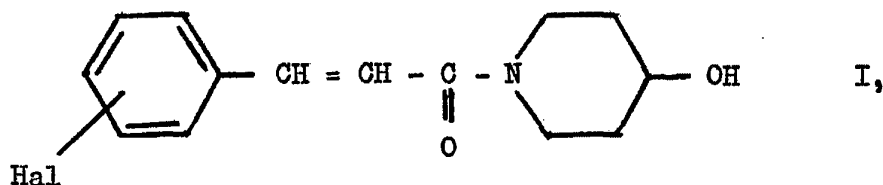
(Clase Internacional C07c, C07d)

6.11.69.



El invento concierne a nuevas amidas de ácido cinámico de la fórmula general

5



10

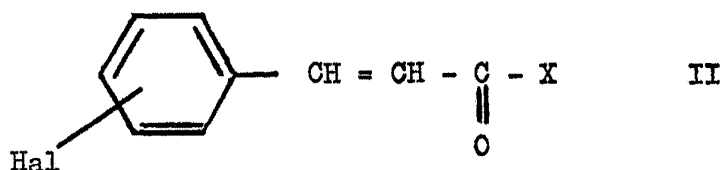
en la que Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, así como a procedimientos para su preparación.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados según el siguiente procedimiento:

15

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

20



25

en la que Hal es como se ha definido inicialmente y X significa un grupo hidroxilo, un grupo amino libre o monosustituído o disustituído por radicales alcoholo inferior o un radical reactivo, por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o aciloxi, con 4-hidroxipiperidina.

30

6.11.69.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente, por ejemplo agua, éter, cloroformo o benceno, y eventualmente en presencia de una amina terciaria, de un exceso de 4-hidroxi-piperidina o de una base inorgánica, por ejemplo de un hidróxido alcalino o de un carbo-



nato alcalino, convenientemente a temperaturas entre 0°C y 160°C. Una amina terciaria puede servir también al mismo tiempo como disolvente; sin embargo, la reacción puede realizarse también sin disolvente.

5 Si X significa un grupo hidroxilo o un grupo amino libre o monosustituído o disustituído por grupos al cohilo inferior, la reacción se lleva a cabo convenientemente entre 200 y 250°C, eventualmente en un recipiente de presión.

10 La reacción puede llevarse a cabo también poniendo en reacción un derivado reactivo, eventualmente producido "in situ", de un compuesto de la fórmula II, por ejemplo mediante carbonil-diimidazol, tiocarbonil-diimidazol o una carbodiimida, con 4-hidroxipiperidina, o un
15 compuesto de la fórmula II con un derivado reactivo, eventualmente preparado "in situ", de la 4-hidroxipiperidina, por ejemplo mediante tricloruro de fósforo (bibliografía: Liebigs. Ann. Chem. 580, 68 (1953)).

20 Las sustancias de partida utilizadas en el procedimiento son parcialmente nuevas y pueden ser preparadas según métodos conocidos. Así, por ejemplo, un compuesto de la fórmula general II puede ser preparado pasando por su halogenuro de ácido o por olefinación.

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

30 Las sustancias A=(4-hidroxipiperidida) de ácido 4-cloro-cinámico y B=(4-hidroxipiperidida) de ácido 4-bromo-cinámico fueron investigadas en lo que se refiere
6.11.69.

373169



con las diferentes dosis para la máxima reducción de temperatura del animal individual, se determinó por interpolación gráfica la dosis que produce una disminución de la temperatura corporal de $1,5^{\circ}\text{C}$ ($\text{DE}_{-1,5^{\circ}\text{C}}$):

5

Sustancia	$\text{DE}_{-1,5^{\circ}\text{C}}$ mg/kg
A	5,5
B	7,0
D	70
E	80

10

3) La toxicidad aguda de las sustancias A hasta D fue determinada en grupos de al menos 10 ratas cada vez con al menos 3 dosis por grupo. Se determinó gráficamente la DL_{50} , la dosis con cuya administración peroral murieron en el espacio de 14 días el 50% de los animales:

15

Sustancia	DL_{50} g/kg
A	~ 5,0
B	~ 5,0
C	0,98
D	1,1
E	2,3

20

25

Los siguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento:

Ejemplo 1

30

(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-cloro-cinámico.

6.11.69.

373169



869

Una solución de 5,0 g (0,05 moles) de 4-hidro
xipiperidina con 7,5 g (0,075 moles) de trietilamina en
100 ml de cloroformo se mezcla a 20°C, gota a gota, con
una solución de 10,0 g (0,05 moles) de cloruro de ácido
5 4-cloro-cinámico en 50 ml de cloroformo. Después de termi
nar la adición gota a gota, se sigue agitando durante 3
horas más a la temperatura ambiente y se deja reposar du
rante la noche. La solución en cloroformo es lavada suce
sivamente con ácido clorhídrico 2 N, con lejía de sosa
10 2 N y con agua. Se seca la fase clorofórmica sobre sulfato
de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se recr
staliza el residuo una vez a partir de metanol y una vez a
partir de acetato de etilo. Se obtienen 9,3 g (70% de la
teoría) de (4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-cloro-cinámi
15 co de punto de fusión 168-170°C.

Ejemplo 2

4-(hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

Una solución de 28,0 g (0,115 moles) de cloru
ro de ácido 4-bromo-cinámico en cloroformo es añadida go
ta a gota, a 20°C, lentamente a la solución de 11,6 g
20 (0,115 moles) de 4-hidroxipiperidina y 17,3 g (0,171 mo
les) de trietilamina en cloroformo. Se agita durante 3
horas más a 20°C, se añade agua a la mezcla de reacción
y se aísla el producto de manera usual a partir de la so
lución clorofórmica. Rendimiento: 29,0 g (82% de la teo
25 ría). P. de f. 160-162°C (a partir de metanol).

Ejemplo 3

(4-hidroxi-piperidida) de ácido 3-bromo-cinámico.

A partir de cloruro de ácido 3-bromo-cinámico
30 y 4-hidroxipiperidina análogamente al Ejemplo 2. Rendi
6.11.69.

373169

13 N



miento: 6% de la teoría, P. de f: 116-117°C (a partir de acetato de etilo).

Ejemplo 4

(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-yodo-cinámico

5 A partir de cloruro de ácido 4-yodo-cinámico y 4-hidroxipiperidina análogamente al Ejemplo 2. Rendimiento: 45% de la teoría. P. de f: 176-177°C (a partir de etanol).

Ejemplo 5

10 (4-hidroxi-piperidida) de ácido 3-yodo-cinámico.

A partir de cloruro de ácido 3-yodo-cinámico y 4-hidroxipiperidina análogamente al Ejemplo 2. Rendimiento: 31% de la teoría, punto de fusión 126-127°C (a partir de acetato de etilo).

15 Ejemplo 6

(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

Una mezcla de 5,0 g (22 milimoles) de ácido 4-bromo-cinámico y 2,2 g (22 milimoles) de 4-hidroxipiperidina es calentada a 200°C durante 5 horas. Se disuelve la mezcla de reacción en cloroformo y se extrae la solución clorofórmica con lejía de sosa diluída, con ácido clorhídrico diluído y con agua. La fase clorofórmica es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. Se recristaliza el residuo dos veces a partir de acetato de etilo. Rendimiento: 1,0 g (15% de la teoría). P. de f. 159-161°C.

Ejemplo 7

(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

30 A una suspensión de 5,0 g (22 milimoles) de ácido 4-bromo-cinámico en cloroformo se añade a 20°C, go-
6.11.69.



ta a gota, una solución de 5,4 g (30 milimoles) de tiocar
bonil-diimidazol (preparado a partir de tiofosgeno e imi-
dazol) y se agita durante 30 minutos más. Se añade enton-
ces gota a gota una solución de 2,2 g (22 milimoles) de
5 4-hidroxi-piperidina en cloroformo, se calienta a conti-
nuación durante 6 horas bajo reflujo y se deja reposar du-
rante la noche. Después de separar por filtración el pre-
cipitado, el filtrado es lavado con ácido clorhídrico di-
luído y con agua, es secado sobre sulfato de sodio y con-
10 centrado por evaporación en vacío. El residuo de concen-
tración es sometido a una cromatografía en columna sobre
gel de sílice (cloroformo/acetona = 5;1). Se obtienen 130
mg (2% de la teoría) de (4-hidroxi-piperidida) de ácido
4-bromo-cinámico de P. de f. 159-160°C.

15 Ejemplo 8

(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

A 7,6 g (33 milimoles) de ácido 4-bromo-ciná-
mico y 7,6 g (75 milimoles) de 4-hidroxipiperidina en 40
ml de cloroformo se añade gota a gota una solución de 7,2
20 g (60 milimoles) de cloruro de tionilo en 20 ml de cloro-
formo, calentándose la mezcla de reacción hasta débil ebu-
llición y pasando a solución parcialmente el precipitado.
Se agita durante 30 minutos más, se añade a continuación
agua, se separa la fase orgánica y se lava con lejía de
25 sosa diluída, con ácido clorhídrico diluído y con agua.
Después de secar sobre sulfato de sodio, la fase clorofór-
mica es concentrada por evaporación en vacío. El residuo
es recristalizado dos veces a partir de acetato de etilo.
Rendimiento: 1,5 g (14% de la teoría), p. de f. 159-160°C.

6.11.69.



373169

Ejemplo 9(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

Con enfriamiento con hielo, se añaden gota a gota 1,4 g (0,01 moles) de tricloruro de fósforo a una solución de 6,1 g (0,06 moles) de 4-hidroxipiperidina en cloroformo, y se añaden inmediatamente a continuación 6,8 g (0,03 moles) de ácido 4-bromo-cinámico. La mezcla es calentada durante 5 horas a ebullición y después de enfriar recibe la adición de agua. Se separa la capa clorofórmica, se lava con ácido clorhídrico diluido, con lejía de sosa diluida y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El residuo es extraído por ebullición con un poco de éter de petróleo. Se separa por filtración en frío el producto no disuelto y se recristaliza a partir de metanol. Rendimiento: 0,4 g (4% de la teoría), P. de f. 159-161°C.

Ejemplo 10(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

4,0 g (0,017 moles) de amida de ácido 4-bromo-cinámico y 5,4 g (0,05 moles) de 4-hidroxipiperidina son calentados en benceno absoluto durante 5 horas en autoclave, a 200°C. Después de enfriar se separa por filtración el precipitado. Se extrae el filtrado con ácido clorhídrico 2 N, se lava con agua y se concentra la fase orgánica por evaporación en vacío. El residuo es mezclado con cloroformo, permaneciendo no disuelta la amida de ácido 4-bromo-cinámico difícilmente soluble. La (4-hidroxipiperidida) de ácido 4-bromo-cinámico obtenida a partir de la solución clorofórmica es recristalizada varias veces a partir de etanol. Rendimiento: 150 mg (3% de la teoría), P. de f.

30
6.11.69.



969

162°C.

373169

Ejemplo 11(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

5 A una suspensión de 5,0 g (0,011 moles) de anhídrido de ácido 4-bromo-cinámico en 160 ml de tetrahidrofurano se añaden a 20°C 1,5 g (0,015 moles) de 4-hidroxipiperidina. A continuación, se calienta durante una hora hasta ebullición. La solución transparente es concentrada por evaporación en vacío. Se mezcla el residuo con

10 cloroformo y un poco de metanol y se extrae, para eliminar ácido 4-bromo-cinámico y 4-hidroxi-piperidina, sucesivamente con lejía de sosa 2 N y ácido clorhídrico 2 N. A partir del extracto orgánico se obtienen 3,0 g (85% de la teoría) de cristales incoloros de punto de fusión 158 -

15 160°C.

Ejemplo 12(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

La mezcla de 8,2 g (0,036 moles) de ácido 4-bromo-cinámico y 6,0 g (0,018 moles) de tris-(4-hidroxi-

20 piperidino)-fosfina (aceite, fuertemente impurificado, preparada a partir de tricloruro de fósforo y 4-hidroxipiperidina en tetrahidrofurano) en 60 ml de piridina absoluta es calentada bajo reflujo durante 2,5 horas. Después de eliminar la piridina en vacío, se añaden al residuo

25 cloroformo y un poco de metanol y se separa por filtración. La fase orgánica es lavada con ácido clorhídrico diluido, con lejía de sosa diluida y con agua, es secada sobre sulfato de sodio y el disolvente es eliminado en vacío. La

30 recristalización del residuo a partir de acetato de etilo proporciona 0,8 g (7% de la teoría) de (4-hidroxi-piperi-

6.11.69.



1969

373169

didada) de ácido 4-bromo-cinámico de punto de fusión 158 -
160°C.

Ejemplo 13

(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

5 Una solución de 9,1 g (0,043 moles) de dicitclohexil-carbodiimida en 50 ml de piridina es añadida gota a gota a 20°C a 9,1 g (0,040 moles) de ácido 4-bromo-cinámico y 4,5 g (0,044 moles) de 4-hidroxi-piperidina en 400 ml de piridina. Se deja reposar a 20°C durante 3 días, se
10 filtra, se concentra el filtrado por evaporación en vacío, se mezcla el residuo con cloruro de metileno, se filtra nuevamente y se extrae la solución por agitación con ácido clorhídrico diluido, con lejía de sosa diluida y con
15 agua. El producto bruto aislado a partir de la fase en cloruro de metileno es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/acetona = 1/1). Se obtienen 0,6 g (5% de la teoría) de cristales incoloros de punto de fusión 164-166°C (Punto de fusión mixto con una muestra auténtica: 164-166°C).

20 Ejemplo 14

(4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico.

Una mezcla de 5,0 g (0,02 moles) de éster etílico de ácido 4-bromo-cinámico y 4,0 g (0,04 moles) de 4-hidroxipiperidina en 50 ml de benceno absoluto es calentada a 120°C durante 18 horas en autoclave. Se extrae la
25 mezcla de reacción con ácido clorhídrico 2 N, con lejía de sosa 2N y con agua, y se separa la fase bencénica en el embudo separador. El residuo de concentración obtenido a partir de la solución bencénica (4,0 g) es disuelto en etanol. Se añade una solución etanólica de 1,2 g (0,02 moles)

30
6.11.69.

373169



de hidróxido de potasio, con el fin de hidrolizar éster etílico de ácido 4-bromo-cinámico todavía presente. Después de reposar durante la noche, la mezcla de reacción recibe la adición de agua y es extraída con cloroformo.

5 Se aísla la (4-hidroxi-piperidida) de ácido 4-bromo-cinámico a partir de la fase cloroformica y se recristaliza a partir de acetato de etilo o etanol. Rendimiento: 80 mg (1,3% de la teoría); P. de f. 161°C.

10 Los compuestos de la fórmula general I preparados de acuerdo con el invento pueden ser incorporados, según métodos de por sí conocidos, en formas de administración farmacéutica usuales, eventualmente en combinación con otras sustancias activas.

15 La dosis individual para adultos es de 200,00 mg a 600,00 mg, preferiblemente de 300,00 mg a 400,00 mg.

Dosis diaria: 400,00 mg hasta 1.200,00 mg, preferiblemente 600,00 mg hasta 800,00 mg.

20 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Austria, el 5 de Noviembre de 1.968, bajo el número A10756/68 V/12e₃ y 23 de Mayo de 1.969, número A4946/69 V/12e₃, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

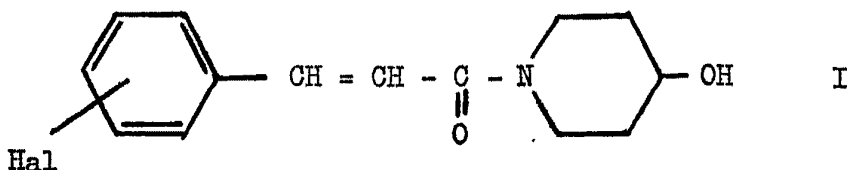
24 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
6.11.69.

373169

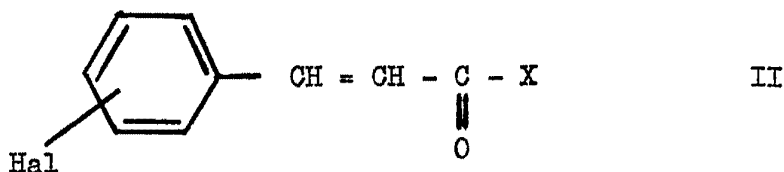


te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

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



5 en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de ácido cinámico de la fórmula general II



10 en la que Hal es como se ha definido inicialmente, y X significa un grupo hidroxilo, un grupo amino libre o mono sustituido o disustituido por radicales alcohilo inferior o un radical reactivo, con 4-hidroxipiperidina o un derivado reactivo de la 4-hidroxipiperidina.

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

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 6.11.69.

373169

13 NOV



1 y 2, caracterizado por que en la reacción se utiliza un derivado reactivo de la fórmula II preparado "in situ" o un derivado reactivo de la 4-hidroxi-piperidina.

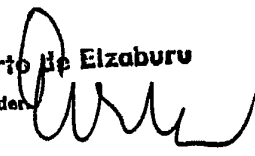
5 4.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico.

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

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

Madrid, 13 NOV. 1969

P. A.

Alberto de Elzaburu
Per Foden 

G.D.S.
6.11.69.