

373170

P.- 42.976

Case 5/401 I

4 NOV 1969

373170

Memoria descriptiva

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C-07 A-01
SUBCLASE D H

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 an der Riss, República Federal Ale
mana

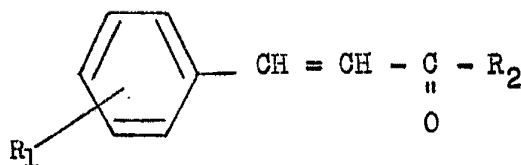
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS
DE ACIDO CINAMICO"
(Clase Internacional C07c C07d)

4 NOV 1969



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

5



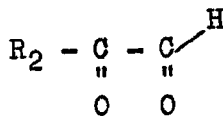
10

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

De acuerdo con el invento, los nuevos compuestos son preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Olefinación de un compuesto de la fórmula general II

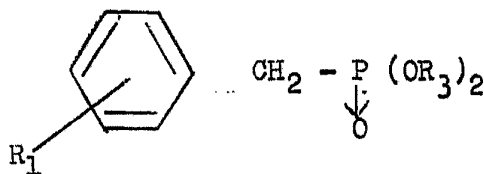
15



20

en la que R_2 es como se ha definido inicialmente, con un compuesto de la fórmula general III:

25



en la que R_1 es como se ha definido inicialmente y R_3 representa un radical alcoholo inferior, en presencia de una base.

30

En la reacción se transforma en primer lugar un compuesto de la fórmula III ventajosamente en un disol

30-10-69

- 2 -

373170

1-4 NOV.



5 vente, por ejemplo dioxano, éter o benceno, conveniente-
mente en presencia de un compuesto de la fórmula II, con
una base, por ejemplo con un hidruro alcalino, amida al-
calina, alcoholato alcalino o metal alcalino, en su car-
banión, el cual, a continuación, es hecho reaccionar con
un compuesto de la fórmula II preferiblemente a tempera-
10 turas entre 20 y 100°C, para formar una amida de ácido -
cinámico de la fórmula I. Sin embargo, la reacción se --
puede llevar a cabo también con bases alcalinas en un di-
solvente acuoso, por ejemplo con un carbonato alcalino -
en un alcohol inferior acuoso.

15 Las sustancias de partida utilizadas son par-
cialmente nuevas. La preparación de un compuesto de fós-
foro de la fórmula III tiene lugar por ejemplo por reac-
ción de un fosfito de trialcohilo con un halogenuro de
bencilo correspondientemente sustituido. Una amida de -
ácido glioxílico de la fórmula II puede ser preparada -
por ejemplo por oxidación de una correspondiente diamida
de ácido tartárico con tetraacetato de plomo.

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

25 En el ensayo del edema del caolín y de la ca-
rragenina en la rata, los compuesto de la fórmula I son
superiores a la fenilbutazona en lo que se refiere a la
amplitud terapéutica.

30 El siguiente ejemplo sirve para explicar el in-
vento con más detalle.

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



4,2 g (0,175 moles) de hidruro de sodio son preparados en forma de suspensión de aceite mineral al 50% en dioxano absoluto. Se añade gota a gota, a 70°C, una solución de 7,0 g (0,05 moles) de piperidida de ácido glioxílico (producto bruto muy impurificado, preparado por oxidación de dipiperidida de ácido tartárico con tetraacetato de plomo) y 38,4 g (0,125 moles) de éster dietílico del ácido 4-bromobencil-fosfónico (P. de eb. 0,1 = 118°C, preparado a partir de fosfito de trietilo y bromuro de 4-bromo-bencilo) en dioxano absoluto, se calienta a continuación durante 1 hora a 70°C y durante 2 horas a ebullición, después de enfriar, se vierte en agua helada y se extrae con cloroformo. El producto bruto obtenido a partir del extracto clorofórmico es cromatografiado en columna sobre gel de sílice (benceno/acetona = 9:1). La piperidida de ácido 4-bromo-cinámico separada es recristalizada a partir de isopropanol, obteniéndose 150 mg (1% de la teoría) de cristales incoloros de P. de F. 131-133°C.

La reacción se puede llevar a cabo también (a 65°C) en metanol acuoso y con carbonato de potasio en cantidad de base.

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

Piperidida de ácido 3-bromo-cinámico, P. de F. 95-99°C; morfólida de ácido 4-bromo-cinámico, P. de F. 142-144°C; morfólida 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; morfólida de ácido 4-yodo-cinámico, P. de F. 175-177°C.; morfólida de ácido 3-yodo-cinámico, P. de F.

100-1012C.



5

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 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.

10

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 5 de Noviembre de 1.968, bajo el Nº A 10757/68, V12e₂, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

N O T A

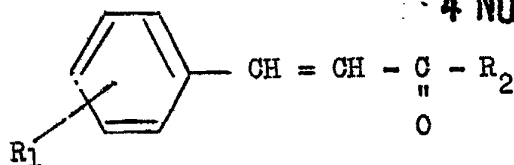
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

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

373170

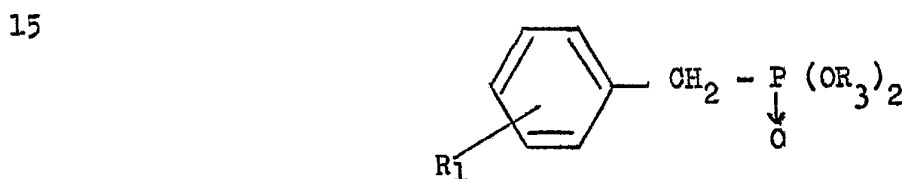
4 NOV 1969



5 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 somete a olefinación un compuesto de la fórmula general II



en la que R_2 es como se ha definido inicialmente, con un compuesto de la fórmula general III



20 en la que R_1 es como se ha definido anteriormente y R_3 - representa un radical alcohilo inferior, en presencia de una base.

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

25 3.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico.

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

373 170

4 NOV. 1969



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

Madrid, 4 NOV. 1969

P.A.

Alberto de Eizazuru
Por Poder

373 170