

373 172

12 NOV 1969

**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C-07 A-61
SUBCLASE	D B



para solicitar PRIMER CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad / ~~alemana~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

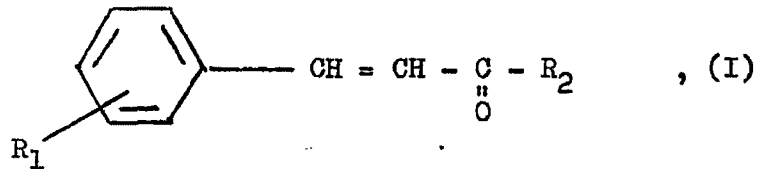
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-  
CIPAL Nº 373.116", solicitada el 3 de Noviembre de  
1.969, por: "Procedimiento para la preparación de nue-  
vas amidas de ácido cinámico". (Clase Internacional  
C07c, C07d)



12 N

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

5



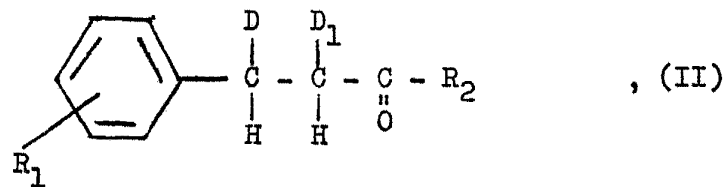
en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de bromo o de yodo y R<sub>2</sub> significa un radical piperidino o morfolino.

10

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

Separación de los radicales D y D<sub>1</sub> desde un compuesto de la fórmula general II

15



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido inicialmente, y uno de los radicales D ó D<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno y el otro de estos radicales significa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo o sulfoniloxi, ó D significa un grupo alcoxi y D<sub>1</sub> significa hidrógeno, o ambos radicales D y D<sub>1</sub> significan radicales hidroxilo, aciloxi o sulfoniloxi.

25

a) Caso de que uno de los radicales D ó D<sub>1</sub> signifique un átomo de hidrógeno y el otro de los radicales D ó D<sub>1</sub> signifique un átomo de halógeno, la separación de halógeno de hidrógeno desde un compuesto de la fórmula II tiene lugar, preferiblemente con una base inorgánica, por ejemplo

30



5 plo alcoholato de sodio o hidróxido alcalino, o con una base orgánica, por ejemplo piperidina, ventajosamente en un disolvente, por ejemplo en etanol, etanol acuoso o en una base orgánica, entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

10 b). Caso de que uno de los radicales D ó  $D_1$  signifique un átomo de hidrógeno y el otro de los radicales D ó  $D_1$  signifique un grupo hidroxilo, la separación de agua desde un compuesto de la fórmula II tiene lugar en presencia de un agente de deshidratación, por ejemplo con ácido sulfúrico o con cloruro de tionilo, eventualmente en presencia de piridina, convenientemente a temperaturas entre 20 y 100°C. La reacción se puede realizar también en un disolvente; así, por ejemplo, el ácido utilizado propiamente dicho puede servir como disolvente.

15 c) Caso de que uno de los radicales D ó  $D_1$  signifique un átomo de hidrógeno y el otro de los radicales D ó  $D_1$  signifique un radical sulfoxilo, la separación de un ácido sulfónico correspondiente desde un compuesto de la fórmula II tiene lugar preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo de un hidróxido alcalino, convenientemente en un disolvente, por ejemplo en etanol, preferiblemente a la temperatura ambiente.

20 d) Caso de que D y  $D_1$  signifiquen grupos hidroxilo o aciloxi, la eliminación de los grupos hidroxilo o aciloxi desde un compuesto de la fórmula II tiene lugar con formación de un doble enlace, por ejemplo por reacción con ácido yodhídrico a temperaturas ligeramente elevadas, por ejemplo a 50°C, convenientemente en un disolvente, por ejemplo ácido acético glacial.

25

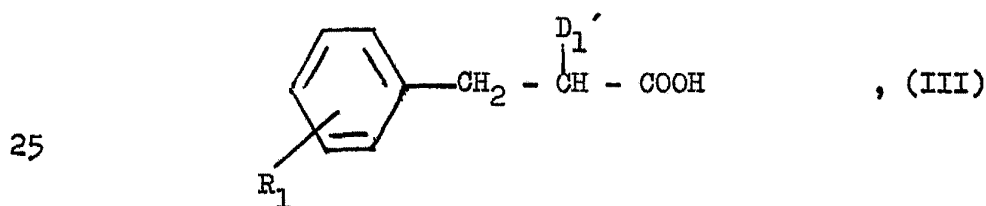
30



e) Caso de que D y D<sub>1</sub> signifiquen grupos sulfoni-  
loxi, la eliminación de los correspondientes radicales de  
ácido sulfónico desde un compuesto de la fórmula II tiene  
lugar, con formación de un doble enlace, por reacción con  
5 un yoduro alcalino, convenientemente en un disolvente, por  
ejemplo en metil etil cetona, preferiblemente a la tempera-  
tura de ebullición del disolvente utilizado.

f) Caso de que D<sub>1</sub> signifique un átomo de hidróge-  
no y D signifique un radical alcoxi, la formación de un com-  
10 puesto de la fórmula I tiene lugar por tratamiento de un  
compuesto de la fórmula II con agentes separadores de alco-  
hol, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado, conveniente-  
mente a temperaturas entre 20 y 50°C.

Las sustancias de partida utilizadas en el proce-  
15 dimiento son nuevas y pueden ser preparadas según métodos  
conocidos. Así, por ejemplo, se puede preparar una amida de  
ácido alfa-halogeno propiónico de la fórmula II por haloge-  
nación de un ácido bencilmalónico correspondientemente sus-  
tituído; éste es transformado a continuación, por descarbo-  
20 xilación, en un correspondiente ácido alfa-halógeno-propió-  
nico de la fórmula general III



en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido inicialmente y D<sub>1</sub>' sig-  
nifica un átomo de halógeno.

Un compuesto de la fórmula III es transformado a  
30 continuación, en caso deseado después de previa transforma-



ción en el correspondiente compuesto alfa-hidroxi, en una amida de la fórmula II.

5 Para la preparación de un compuesto alfa-sulfoniloxi de la fórmula II, se hace reaccionar por ejemplo una amida de ácido alfa-hidroxi propiónico de la fórmula II con un cloruro de ácido sulfónico.

10 Una amida de ácido beta-hidroxi-propiónico de la fórmula II puede ser preparada, por ejemplo, por reacción de un correspondiente benzaldehido con una correspondiente amida de ácido bromoacético en presencia de zinc, la cual a continuación puede ser transformada en un correspondiente compuesto beta-halogeno, beta-alcoxi o beta-sulfoniloxi de la fórmula II.

15 La preparación de un compuesto dihidroxi de la fórmula II tiene lugar por ejemplo por reacción de una correspondiente amida de ácido cinámico con acetato de plata y yodo en ácido acético glacial, y por subsiguiente reacción con ácido clorhídrico metanólico.

20 Un compuesto diaciloxi o disulfoniloxi de la fórmula II se obtiene por reacción de un compuesto dihidroxi de la fórmula II con un correspondiente anhídrido de ácido carboxílico o cloruro de ácido sulfónico.

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 En el ensayo de 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 terapéutica.



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

Ejemplo 1.- Piperidina de ácido 4-bromo-cinámico.

0,5 g (1,5 milimoles) de piperidina de ácido alfa, beta-dihidroxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico (P. de F. 112-113°C, preparada por reacción de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico con acetato de plata, yodo, y por subsiguiente reacción con ácido clorhídrico metanólico) son disueltos en 15 ml de ácido acético glacial y son mezclados con 0,24 ml de ácido yodhídrico al 67% (0,32 g = 2,5 milimoles de yoduro de hidrógeno), formándose gradualmente un precipitado, Se deja reposar durante la noche a 20°C y se calienta entonces durante 5 horas a 60°C. La mezcla de reacción, para la eliminación de yodo, es mezclada con solución acuosa de tiosulfato de sodio y es extraída con cloroformo. Después de lavar el extracto orgánico con lejía de sosa diluída, con ácido clorhídrico diluído y con agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío. Por cromatografía en columna sobre gel de sílice (benceno/acetona = 3:1) se pueden aislar 30 mg (7% de la teoría) de cristales incoloros de P. de F. 130-133°C.

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

Una mezcla de 1,0 g (2,4 milimoles) de piperidida de ácido alfa,beta-diacetoxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico, (P. de F. 92-93°C, preparada a partir de piperidida de ácido alfa,beta-dihidroxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico y anhídrido de ácido acético en presencia de piridina), de 0,46 ml de ácido yodhídrico acuoso al 67% (0,62 g = 4,8 milimoles de yoduro de hidrógeno) y 20 ml de ácido acético glacial, se deja reposar durante 20 horas a 20°C y se ca-



lienta entonces durante 5 horas más a 40°C. Se añaden algunos ml de solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrae la mezcla con cloroformo. La fase clorofórmica es lavada con lejía de sosa diluída, con ácido clorhídrico diluído y con agua, y después de secar es concentrada por evaporación en vacío. Con el residuo se realiza una separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (benceno/acetona = 9:1), obteniéndose 100 mg (14% de la teoría) de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico de P. de F. 132-133°C.

5  
10            Ejemplo 3: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

1,3 g (2 milimoles) de piperidida de ácido alfa, beta-di-(paratoluensulfonilo)-beta-(4-bromofenil)-propiónico (P. de F. 150-151°C, preparada a partir de piperidida de ácido alfa,beta-dihidroxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico y cloruro de para-toluen-sulfonilo en presencia de piridina) y 1,8 g (12 milimoles) de yoduro de sodio son calentados en 50 ml de metil etil cetona durante 16 horas a 80°C. El yodo resultante es reducido por agitación con solución acuosa de tiosulfonato de sodio. Se concentra por evaporación en vacío, se añaden al residuo cloroformo y agua, se separa la fase clorofórmica en el embudo separador, se lava con lejía de sosa diluída, con ácido clorhídrico diluído y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. El residuo es recrystalizado a partir de acetato de etilo utilizando carbón activo. Rendimiento: 0,45 g (76% de la teoría), P. de F. 132-133°C.

15  
20  
25            Ejemplo 4: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

1,0 g (2,7 milimoles) de piperidida de ácido alfa-bromo-beta-(4-bromofenil)-propiónico (P. de F. 115-116°C, preparada a partir de ácido alfa-bromo-beta-(4-bromofenil)-



-propiónico, cloruro de tionilo y piperidina), y 0,8 g (6 milimoles) de carbonato de potasio son calentados en etanol durante 3 horas a 80°C. Se concentra por evaporación en vacío, se añade cloroformo y agua al residuo y se seca la fase orgánica. El producto bruto aislado desde el extracto clorofórmico es recristalizado a partir de isopropanol. Se obtienen 0,25 g (32% de la teoría) de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico de P. de F. 132-133°C.

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

Una solución de 3,8 g (10 milimoles) de piperidida de ácido alfa-bromo-beta-(4-bromofenil)-propiónico y 1,9 g (22 milimoles) de piperidina en acetona es dejada reposar durante 24 horas a 20°C. El bromhidrato de piperidina precipitado es separado por filtración y lavado con acetona. Se concentra el filtrado por evaporación en vacío y se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo. Se aíslan 1,5 g (51% de la teoría) de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico, de P. de F. 133°C.

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

0,15 g (0,46 milimoles) de piperidida de ácido beta-cloro-beta-(4-bromofenil)-propiónico (P. de F. 75-76°C, preparada a partir de piperidida de ácido beta-hidroxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico y cloruro de tionilo en piperidina), 0,50 ml de lejía de sosa 1 N y 6 ml de etanol acuoso al 50% son calentados durante 1,5 horas a 50-60°C. Después de enfriar en baño de hielo, el precipitado es separado por filtración y secado. Rendimiento: 0,12 g (89% de la teoría), P. de F. 133-134°C.

Ejemplo 7: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

Una solución de 250 mg (0,54 milimoles) de piperi-



dida de ácido alfa-(para-toluen sulfoniloxi)-beta-(4-bromo-  
fenil)-propiónico (P. de F. 122-124°C, preparada a partir  
de piperidida de ácido alfa-hidroxi-beta-(4-bromofenil)-pro-  
piónico y cloruro de para-toluen-sulfonilo en pidirina) y  
5 200 mg (3,6 milimoles) de hidróxido de potasio en 30 ml de  
etanol se deja reposar durante la noche a la temperatura  
ambiente. El disolvente es eliminado en vacío. Al residuo  
se añade cloroformo y agua, se separa la fase orgánica en  
el embudo separador y se leva varias veces con agua. Des-  
10 pués de secar, se concentra por evaporación en vacío. El  
residuo es suspendido en éter y separado por filtración.  
Rendimiento: 120 mg (75% de la teoría), P. de F. 133-134°C.

Ejemplo 8: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

1,8 g (5,8 milimoles) de piperidida de ácido beta-  
15 hidroxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico (P. de F. 105-107°C,  
preparada a partir de 4-bromobenzaldehido y piperidida de  
ácido bromoacético en presencia de zinc) son dejados repo-  
sar durante la noche en 30 ml de ácido sulfúrico concentra-  
do. Después se vierte sobre mucha cantidad de hielo/agua y  
20 se extrae con éter. La solución etérea es agitada con solu-  
ción de carbonato de sodio y con agua, es secada y es con-  
centrada por evaporación. Después de recrystalizar a partir  
de benceno/éter de petróleo se obtienen 0,7 g (41% de la  
teoría) de cristales incoloros de P. de F. 134°C.

25 Ejemplo 9: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

2,72 ml de cloruro de tionilo son añadidos gota  
a gota, a -20°C, a 20 ml de piridina absoluta. A esto se  
añade entonces una solución de 11,5 g (0,037 moles) de pipe-  
ridida de ácido beta-hidroxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico  
30 en 25 ml de piridina, gota a gota, a -15°C. La mezcla es



agitada durante 1 hora más a 35°C, es mezclada con hielo y con agua y es extraída con cloroformo. La fase clorofórmica es agitada con un poco de ácido sulfúrico 2 N y con agua, es secada y es concentrada por evaporación. En la

5 cromatografía en columna del residuo de concentración (9,4 g), se obtienen 1,3 g de piperidida de ácido beta-cloro-beta-(4-bromofenil)-propiónico, 1,5 g de producto de parti-  
da y 1,5 g (14% de la teoría) de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico de P. de F. 132-133°C.

10 Ejemplo 10: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico,

Una solución de 500 mg (1,5 milimoles) de piperidida de ácido beta-metoxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico (aceite, preparado a partir de piperidida de ácido beta-cloro-beta-(4-bromofenil)-propiónico y metanol a 150°C) en

15 10 ml de ácido sulfúrico concentrado frío, es agitada durante 15 horas a 20°C, después es vertida sobre hielo y es extraída con cloroformo. La fase clorofórmica secada sobre sulfato de sodio es filtrada y es concentrada por evaporación en vacío. Por recristalización del residuo de concen-

20 tración (450 mg) se obtienen 380 mg (84% de la teoría) de cristales incoloros de P. de F. 133-134°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.

30

12 NOV 1969

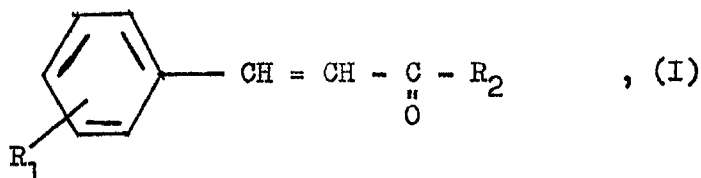
Los compuestos de la fórmula I, preparados de acuerdo con el invento, pueden ser incorporados, según métodos de por si conocidos, en formas de empleo farmacéuticas usuales, eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis individual para adultos es de 200,00 mg-600,00 mg, preferiblemente de 300,00 mg-400,00 mg, y la dosis diaria es de 400,00 mg-1.200,00 mg, preferiblemente de 600,00 mg-800,00 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 5 de Noviembre de 1.968, bajo el nº A 10757/68 V 12e<sub>2</sub>, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

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

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 373.116 solicitada el 3-11-69 por "Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico" de la fórmula general I

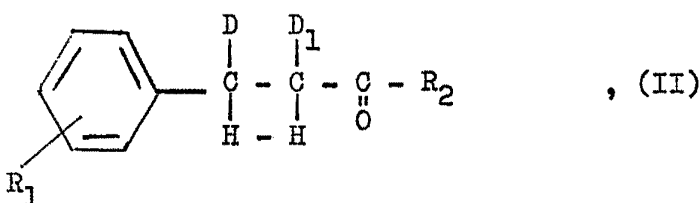


en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de bromo o de yodo y R<sub>2</sub> significa un radical piperidino o morfolino, caracterizadas por que los radicales D y D<sub>1</sub> son separados desde un compuesto

12 1969

de la fórmula general II

5



10

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido inicialmente y uno de los radicales D o D<sub>1</sub> significa hidrógeno y el otro de estos radicales significa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo o sulfonyloxi o D significa un grupo alcoxi y D<sub>1</sub> significa hidrógeno, o ambos radicales D y D<sub>1</sub> significan radicales hidroxilo, aciloxi o sulfonyloxi.

15

2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

20

3. Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque desde un compuesto de la fórmula II, en la que uno de los radicales D o D<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno y el otro de los radicales D o D<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno, se separa halogenuro de hidrógeno en presencia de una base.

25

4. Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque se deshidrata un compuesto de la fórmula II, en la que uno de los radicales D o D<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno y el otro de los radicales D o D<sub>1</sub> significa un grupo hidroxilo.

30

5. Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque desde un compuesto de la fórmula II, en la que uno de los radicales D o D<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno y el otro de los radicales D o D<sub>1</sub> significa un radical sulfonyloxi, se separa un radical de ácido sulfóni-



co.

5 6. Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque desde un compuesto de la fórmula II, en la que D y D<sub>1</sub> significan grupos hidroxilo o aciloxi, se separan dos grupos hidroxilo o aciloxi con ácido yodhídrico.

7. Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque desde un compuesto de la fórmula II, en la que D y D<sub>1</sub> significan grupos sulfoniloxi, se separan dos radicales de ácido sulfónico con un yoduro alcalino.

10 8. Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque desde un compuesto de la fórmula II, en la que D<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno y D significa un radical alcoxi, se separa alcohol por reacción con ácido sulfúrico.

15 9. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº 373.116, solicitada el 3 de Noviembre de 1.969, por: "Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido cinámico".

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

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

12 NOV 1969

P.A.

25

Alfonso de Eizaburu  
Por Poder

30

JQ

8-11-69

373172