

373 173

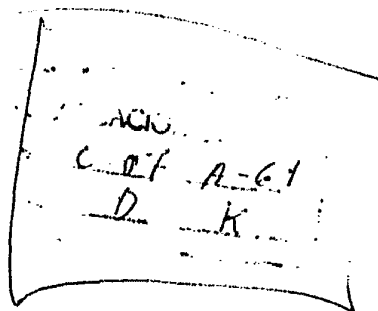


P.- 42.987

Case 5/401 XII

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION



A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

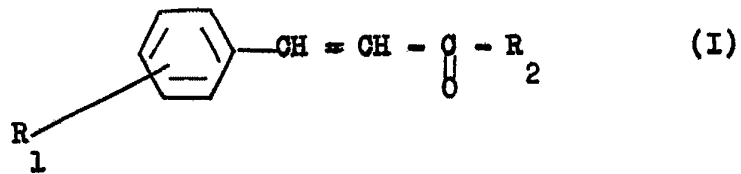
establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "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"
(Clase Internacional C07c C07a)



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

5



10

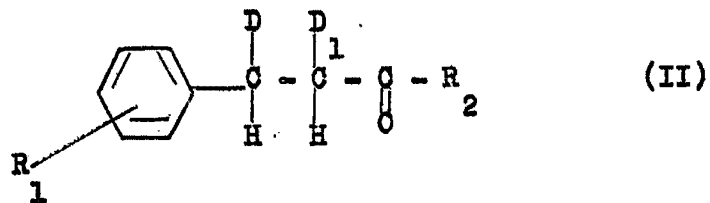
en la que R_1 significa un átomo de bromo o de yodo y R_2 significa un radical piperidino o morfolino.

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

15

Separación de los radicales D y D_1 desde un compuesto de la fórmula general II

20



373173

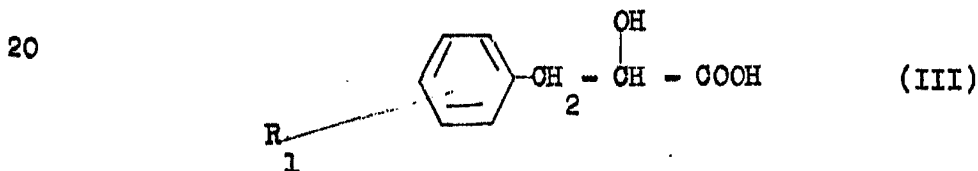
25

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y uno de los radicales D o D₁ significa un átomo de hidrógeno y el otro de estos radicales significa un radical de éster de ácido ditiocarbónico ($-O-C(=S)-SR$)

5 La formación de un compuesto de la fórmula I tiene lugar por pirólisis con separación de oxisulfuro de carbono y mercaptano. convenientemente en un disolvente, por ejemplo en xileno, preferiblemente a 200-300° C, eventualmente en un recipiente de presión.

10 Un éster de ácido ditiocarbónico de la fórmula II utilizado como sustancia de partida puede ser preparado por ejemplo de la siguiente manera:

Descarboxilación de un ácido alfa-halógeno-bencil-malónico correspondientemente sustituido, subsiguiente
15 hidrólisis alcalina suave de un ácido alfa-halógeno-propiónico obtenido para formar el correspondiente ácido alfa-hidroxi-propiónico de la formula general III



25

373173



en la que R_1 es como se ha definido inicialmente. El ácido alfa-hidroxi-propiónico de la fórmula III obtenido es transformado a continuación en una correspondiente amida y esta es transformada, por reacción con sulfuro de carbono y con un halogenuro de alcohilo en presencia de hidruro de sodio, en un compuesto de la fórmula II.

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.

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.

El siguiente ejemplo sirve para explicar el invento con más detalle:

Ejemplo: Piperidida de ácido 4-bromo-cinámico.

Una solución de 500 mg (1,2 milimoles) de O-[alfa-piperidino-carbonil-beta-(4-bromofenil)-etil]-S-metil-éster de ácido ditiocarbónico (producto bruto, preparado a partir de piperidida de ácido alfa-hidroxi-beta-(4-bromofenil)-propiónico, sulfuro de carbono y yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio) en xileno es calentada en autoclave durante 1 hora a



250° C. Después de enfriar se elimina el disolvente en vacío.
El residuo es sometido a una cromatografía en columna sobre
gel de sílice (benceno/acetona = 3:1). Se obtienen 50 mg (14%
de la teoría) de piperidida de ácido 4-bromo-cinámico de P.
de F. 131-133° C.

5

Análogamente, se prepararon los siguientes com-
puestos:

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; mor-
folida de ácido 4-yodo-cinámico, P. de F. 175-177° C; morfo-
lida de ácido 3-yodo-cinámico, P. de F. 100-101° C.

10

15

Los compuestos de la fórmula I preparados de
acuerdo con el invento pueden ser incorporados, según 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, pre-
feriblemente de 300,00 mg-400,00 mg, y la dosis diaria es de
400,00 mg-1200,00 mg, preferiblemente de 600,00 mg-800,00
mg.

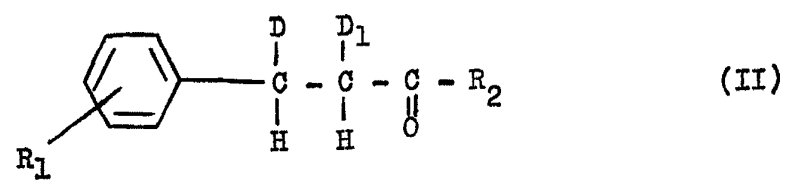
20

25

La presente solicitud, que corresponde a la -
presentada en Austria, el 5 de Noviembre de 1.968, bajo el
Nº A 10757/68 V/12e₂, se acoge a los beneficios del Artículo



5



en la que R₁ y R₂ son como se han definido inicialmente y uno de los radicales D o D₁ significa hidrógeno y el otro de estos radicales significa un radical de éster de ácido ditiocarbónico (-O-C-SR), el radical de éster de ácido di

S

tiocarbónico es separado pirolíticamente.

15

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

20

3.- 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".

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

10 ABR 1972

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

5

10 ABR 1972

10

Alberto de Mazaruru
Pon. Gen.

15

20

25

18-3-72

373173