

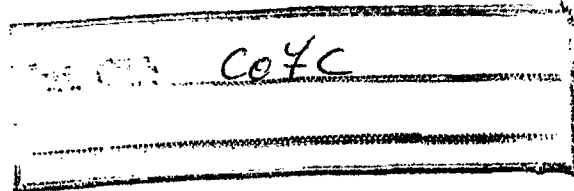
437054

P.- 60.358

File: S-256

31 MAYO 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 14 Kisshoin Nishinosho Monguchicho,
Minami-ku, Kyoto, Japón

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS DE ABIETAMIDA".

25.5.75

- 1 -

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos nuevos, amidas de ácidos diterpénicos tales como abietamidas (a las que de aquí en adelante se hace referencia como "AAM"), deshidroabietamidas (a las que de aquí en adelante se hace referencia como "DEAM"), dihidroabietamidas (a las que de aquí en adelante se hace referencia como "DIAM") y tetrahydroabietamidas (a las que de aquí en adelante se hace referencia como "TAM"). Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de amidas de ácidos diterpénicos tales como AAM, DEAM, DIAM y TAM que comprende hacer reaccionar un ácido diterpénico tal como ácido abietico (al que de aquí en adelante se hace referencia como "AA"), ácido deshidroabiético (al que de aquí en adelante se hace referencia como "DEA"), ácido dihidroabiético (al que de aquí en adelante se hace referencia como "DIA") y ácido tetrahydroabiético (al que de aquí en adelante se hace referencia como "TA") o un derivado reactivo de los mismos tal como un anhídrido de ácido, un éster y un haluro de ácido con una amina de la fórmula general HNRR' (donde R y R' representan hidrógeno, un grupo alcoholilo recto o ramificado que tiene de 3 a 15 átomos de carbono, un grupo alqueno inferior, un grupo cicloalcoholilo, un grupo fenilo, un

grupo fenilalcohilo y un grupo fenilalcohilo que tie
ne un grupo alcohilo inferior en la posición α , con
la condición de que quedan excluidos el caso en que
tanto R como R' representan hidrógeno y el caso en el
5 que uno de entre R y R' es hidrógeno y el otro de R
y R' es un grupo fenilo), para obtener una amida co-
rrespondiente del ácido diterpénico.

En la práctica de esta reacción, puede
utilizarse un agente deshidratante representado por
10 una dicitcloalcohol-dicarboxidiimida y un catalizador
básico representado por un hidróxido, alcóxido o ami-
da de un metal alcalino.

Estas abietamidas (tales como AAM, DEAM,
DIAM y TAM), preparadas de acuerdo con el procedimien-
15 to de esta invención, tienen una elevada actividad
para la reducción del colesterol en la sangre, y son
muy valiosas como agentes anti-arterioescleróticos.

Los ácidos diterpénicos a utilizar co-
mo compuestos de partida en esta invención son fácil-
20 mente asequibles. En especial, AA es un compuesto
que se presenta en la naturaleza y que está conteni-
do en grandes cantidades en resinas de plantas que
pertenecen a la familia Pinaceae y es fácilmente ase-
quible a precio bajo. DEA se obtiene con rendimien-
25 to elevado por tratamiento de una resina de una planta

de la familia Pinaceae con Pd-carbono, y tal resina que tiene un contenido elevado de DEA tratada con Pd-carbono se puede obtener con facilidad en el mercado. Adicionalmente, DIA y TA se pueden obtener fácilmente haciendo reaccionar AA con un agente reductor adecuado.

La conservación de ácidos diterpénicos en derivados tales como anhídridos de ácido, ésteres y haluros de ácido, se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos habituales. Más específicamente, se forman generalmente anhídridos de ácido utilizando agentes deshidratantes tales como anhídrido acético y cloruro de acetilo, se forman ésteres por métodos de esterificación habituales representados por la metilación con diazometano, y se forman haluros de ácido por halogenación utilizando agentes de halogenación tales como PX_5 , PX_3 y SOX_2 (donde X representa un átomo de halógeno).

La amina a utilizar como el otro reactivo incluye una diversidad de compuestos representados por la fórmula general arriba indicada $HNRR'$. Como ejemplos de tal amina, se pueden mencionar isopropilamina, decilamina, dodecilamina, pentadecilamina, alilamina, dialilamina, ciclohexilamina, cicloheptilamina, ciclo-pentilamina, bencilamina, α -metilbencilamina, α -etilbencilamina, dibencilamina, β -fenetilamina, N-metil-N-ciclohexilamina, N-etil-N-bencilamina, N-metilanilina,

N-fenil-N-bencilamina, y análogas.

Como disolventes para la reacción, se pueden emplear alcoholes tales como metanol y etanol, hidrocarburos alifáticos y aromáticos tales como n-hexano, benceno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, éteres cíclicos tales como dioxano y tetrahidrofurano, y compuestos heterocíclicos aromáticos representados por piridina. Como la reacción transcurre normalmente con frecuencia en ausencia de disolvente, en muchos casos puede adoptarse la reacción sin disolvente.

Los compuestos de partida se cargan generalmente en cantidades tales que se utilizan de 1,5 a 3 moles de la amina por cada mol de ácido diterpénico o su derivado, por ejemplo, su anhídrido de ácido, éster o haluro de ácido. En el momento de la carga de los compuestos de partida, si se desea, puede cargarse una cantidad adecuada del componente ácido en estado disuelto o suspendido en un disolvente, y la amina se puede añadir poco a poco a la solución o suspensión si es preciso, bajo enfriamiento y agitación.

La reacción se lleva a cabo adecuadamente bajo enfriamiento con hielo, a la temperatura ambiente o con ayuda de calentamiento, y por lo general se completa en el transcurso de 12 horas. La terminación

de la reacción puede confirmarse fácilmente por la desaparición de manchas de las sustancias de partida mediante la cromatografía de capa delgada con gel de sílice, utilizando un agente de revelado tal como cloroformo.

5

Una vez terminada la reacción, la amida de ácido diterpénico deseada tal como AAM, DEAM, DIAM y TAM, se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método habitual. Por ejemplo, cuando se emplea un disolvente de reacción miscible con el agua, el disolvente se separa de la mezcla de reacción a presión reducida y se añade al residuo un disolvente inmiscible con el agua, tal como éter y benceno. En el caso de que se emplee un disolvente inmiscible con el agua, tal como benceno y n-hexano, la mezcla de reacción se lava, según las necesidades, con un ácido diluido que tiene una concentración de 3 a 5%, con una solución acuosa diluida que contiene de 3 a 5% de un álcali y finalmente con agua, y se seca, y una vez que el disolvente se ha eliminado de la capa lavada, se obtiene por lo general el producto deseado en la forma de un polvo cristalino. La recristalización se lleva a cabo utilizando un disolvente de recristalización adecuado. En el caso de que el residuo dejado después de la eliminación del disolvente sea un producto aceitoso,

10

15

20

25

se lleva a cabo una purificación por cromatografía en columna con alúmina o gel de sílice, o por cromatografía preparativa en capa delgada.

5 El DIA utilizado en esta invención es el ácido Δ^8 -dihidroabiético, pero el DIA que se puede emplear para la síntesis de la amida no se limita al compuesto dihidrogenado en Δ^8 , sino que, evidentemente, están incluidos dentro del alcance de esta invención los isómeros Δ^7 -, Δ^{13} - Δ^{14} -.

10 Esta invención se describirá ahora en detalle con referencia a los Ejemplos que siguen, los cuales no limitan en modo alguno el alcance de la presente invención.

15 Ejemplo 1

Preparación de N-Benciltetrahidroabietamida:

20 Un cloruro de ácido preparado a partir de 3,06 g (10 milimoles) de TA y un exceso de cloruro de tionilo se añadió a 10 ml de piridina, y se agregaron a la mezcla 3,22 g (30 milimoles) de bencilamina, bajo agitación y enfriando con hielo. Se agitó la mezcla enfriando con hielo durante 30 minutos. Se eliminó la piridina a presión reducida y se añadieron al
25 residuo 100 ml de éter. Se eliminó por filtración la

materia insoluble, y se lavó el filtrado con 5% de HCl, con agua, con solución acuosa de NaOH al 3% y con agua, por este orden. La capa etérea se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. Se eliminó el éter y el polvo cristalino residual se recristalizó en n-hexano para dar 3,01 g de agujas incoloras que fundían entre 112 y 114° (siendo el rendimiento del 76,1%).

Valores de análisis elemental, como

$C_{27}H_{41}ON$:

Calculado: C = 81,97%, H = 10,51%, N = 3,54%

Encontrado: C = 81,91%, H = 10,56%, N = 3,71%

Ejemplo 2

Preparación de N-isopropil- Δ^8 -dihidroabietamida:

Un éster metílico preparado a partir de 4,87 g (16 milimoles) de Δ^8 -DIA y un exceso de diazometano se añadió a 30 ml de xileno, y se añadieron a la mezcla 2,90 g (48 milimoles) de isopropilamina y 1,95 g (50 milimoles) de amida de sodio. A continuación, la mezcla líquida resultante se introdujo en un tubo de presión que se cerró herméticamente y se calentó a 180°C durante 20 horas. La mezcla líquida

de reacción se filtró, y el filtrado se lavó con HCl al 5% y luego con agua. La capa de xileno se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se eliminó el xileno a presión reducida, y el polvo cristalino residual se recristalizó en n-hexano para dar 4,9 g de agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 162 a 163°C (siendo el rendimiento del 86,4%).

Valores de análisis elemental, como $C_{23}H_{39}ON$:

Calculado: C = 79,94%, H = 11,83%, N = 4,05%
Encontrado: C = 80,09%, H = 11,41%, N = 4,34%

Ejemplo 3

Preparación de N-metil-N-ciclohexil abietamida:

Una mezcla líquida que comprendía 5,86 g (10 milimoles) de anhídrido de AA, 2,26 g (20 milimoles) de N-metil-N-ciclohexilamina y 50 ml de xileno se calentó y se llevó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con solución acuosa de KOH al 3%, con agua, con HCl al 3% y con agua por este orden. La capa de xileno se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó, el xileno a presión reducida,

5 y cuando se dejó que el residuo aceitoso quedará en reposo, se produjo la cristalización. La recristalización en acetona dió 3,15 g de escamas incoloras que fundían entre 130 y 131,5°C (siendo el rendimiento 79,4%).

Valores del análisis elemental, como

$C_{27}H_{42}ON$:

Calculado: C = 81,55%, H = 10,90%, N = 3,52%
10 Encontrado: C = 81,53%, H = 11,10%, N = 3,71%

Ejemplo 4

Preparación de N-Ciclohexildeshidro
abietamida:

15 Una mezcla líquida que comprendía 1,61 g (5 milimoles) de DEA, 0,66 g (6 milimoles) de ciclohexilamina, 1,24 g (6 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida y 20 ml de dioxano se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas, y la mezcla
20 se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano, y se añadieron 100 ml de cloruro de metileno al residuo aceitoso. La capa de cloruro de metileno se lavó con HCl al 3% y con agua, se secó
25 sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El

filtrado se concentró de tal modo que el volumen se redujo a 25 ml, y el concentrado se dejó permanecer en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo pulverulento se 5
recristalizó en metano para dar agujas incoloras que fundían entre 188 y 189°C (siendo el rendimiento del 84,6%).

Valores del análisis elemental, como
10 $C_{26}H_{39}ON$:

Calculado: C = 81,83%, H = 10,30%, N = 3,67%

Encontrado: C = 82,06%, H = 10,54%, N = 3,50%

Los compuestos que siguen se prepararon de la misma manera que se ha descrito en los Ejemplos 1 a 4.

15 N-Isopropiltetrahidroabietamida: fusión entre 114 y 116°C

N-Decilabietamida: sustancia aceitosa

20 N-Dodecilabietamida: sustancia aceitosa

N-Dodecildeshidroabietamida: sustancia aceitosa

N-Pentadecilabietamida: sustancia aceitosa

N-Alildihidroabietamida: fusión entre 92 y 94°C

N-Alilabietamida: sustancia aceitosa

25 N,N-Dialildihidroabietamida: sustancia aceitosa

- N-Ciclohexiltetrahydroabietamida: fusión entre 146 y 147°C
- N-Cicloheptildihydroabietamida: fusión entre 176 y 178°C
- 5 N-Cicloheptilabietamida: fusión entre 146 y 148°C
- N-Ciclopentiltetrahydroabietamida: fusión entre 181 y 183°C
- N-Ciclopentilabietamida: fusión entre 164 y 165°C
- N-Bencildihydroabietamida: fusión entre 125 y 126°C
- 10 N-Bencilabietamida: fusión entre 106 y 107°C
- N- α -Feniletiltetrahydroabietamida: sustancia pulverulenta
- N- α -Feniletildihydroabietamida: fusión entre 125 y 128°C
- N- α -Feniletilabietamida: fusión entre 85 y 87°C
- 15 N- α -Feniletildeshydroabietamida: fusión entre 173 y 175°C
- N- α -Fenilpropildihydroabietamida: fusión entre 106 y 109°C
- N- α -Fenilpropildeshydroabietamida: fusión entre 153 y 154°C
- 20 N- α -Fenilhexildihydroabietamida: fusión entre 114 y 115°C
- N,N-Dibenciltetrahydroabietamida: sustancia aceitosa
- N,N-Dibencilabietamida: sustancia aceitosa
- 25 N- β -Feniletildihydroabietamida: sustancia vítrea

- N-Metil-N-ciclohexiltetrahydroabietamida: sustancia vítrea
- N-Etil-N-bencildihidroabietamida: fusión entre 106 y 107,5°C
- 5 N-Etil-N-bencildeshidroabietamida: fusión entre 124 y 125°C
- N-Metil-N-feniltetrahydroabietamida: fusión entre 105 y 107°C
- N-Metil-N-fenildihidroabietamida: fusión entre 118,8 y 119,2°C
- 10 N-Metil-N-fenildeshidroabietamida: fusión entre 109 y 110°C
- N-Fenil-N-Benciltetrahydroabietamida: fusión entre 127 y 128°C.

15 Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención tienen una actividad elevada para la reducción del colesterol en la sangre, lo cual puede demostrarse por un experimento que se describe a continuación.

20 Una dieta completamente sintética que contiene 1% de colesterol, 0,25% de colato de sodio y 0,03% y 0,1% del compuesto de ensayo se administra a un grupo de 6 ratas macho que tienen un peso corpóreo de aproximadamente 50 g consecutivamente durante 3 días, y las ratas se mantienen en ayunas durante la noche. Después de

25

ello, se decapitan las ratas, y se recoge la sangre para determinar la concentración de colesterol en la misma. Dicha concentración de colesterol en la sangre se mide con el aparato Technicon Autoanalyzer (Technicon Laboratory: Method File N-24a). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1
% de Inhibición

	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis de la Dieta</u>	
		<u>0,03%</u>	<u>0,1%</u>
10	N-Ciclopentilabietamida	11	32 xx
	N-Bencildihidroabietamida	25 x	64 xx
	N- α -Feniletildihidroabietamida	71 xx	99 xx
	N-Metil-N-fenildihidroabietamida	-8	27 xx

Todos y cada uno de los valores que aparecen en la Tabla son valores relativos determinados sobre la base de la suposición de que el valor del grupo de animales de control (el grupo al que se administró colesterol) es 0 y que el valor del grupo normal (el grupo al que no se administró colesterol) es 100. La señal "x" indica que el valor es estadísticamente significativo en el grupo de control con un nivel de significación del 5%, y la señal "xx" indica que el valor es estadísticamente significativo en el grupo de control con un

nivel de significación de 1%

De los resultados que se muestran en la Tabla, se deducirá fácilmente que todos y cada uno de los compuestos tienen un efecto significativo en la reducción del colesterol en la sangre aun cuando se administren en una cantidad muy pequeña, y son muy valiosos como agentes antiarterioescleróticos.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 17 de Mayo de 1974, bajo el número Sho-49-55758/1974, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes.

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de abietamida constituidos por derivados

de amida de los ácidos abiético, deshidroabiético, dihi
driabiético y tetrahydroabiético, que comprende hacer
reaccionar ácido abiético, ácido deshidroabiético, áci
do dihidroabiético o ácido tetrahydroabiético o un deri
5 vado reactivo de los mismos con una amina representada
por la fórmula general siguiente: HNRR', en la que R y
R' representan hidrógeno, un grupo alcohol recto o ra
mificado que tiene de 3 a 15 átomos de carbono, un gru
po alqueno inferior, un grupo cicloalcohol, un grupo
10 fenilo, un grupo fenilalcohol y un grupo fenilalcohol
que tiene un grupo alcohol inferior en la posición α ,
con la condición de que se excluyen el caso en el que
tanto R como R' representan hidrógeno y el caso en el
que uno de entre R y R' es hidrógeno y el otro de R y R'
15 es un grupo fenilo.

2ª.- Procedimiento para la preparación de
derivados de abietamida.

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

20

La presente Memoria consta de ciecisiete
hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

31 MAYO 1975

P.A.

[Handwritten signature]
[Faint stamp]

25.5.75
JGM/.

- 17 -