



19 ES	21	NUMERO	A1
	21	440.140	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		8.8.75	

PATENTE DE INVENCION

P.- 61.020

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
35279/74	9.8.74	G. Bretaña
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07C//A61K	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"METODO DE PREPARAR UNA CINAMAMIDA"		
68 SOLICITANTE (ES)		
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
183-193 Euston Road, Londres N.W.1., Inglaterra		
69 INVENTOR (ES)		
Eugene Michael Grivsky		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

IFG

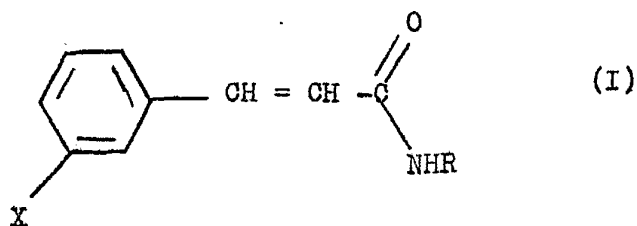
BAD ORIGINAL

La presente invención se refiere a productos químicos que tienen valiosas propiedades farmacológicas. En particular, la invención se refiere a cinamamidas, sus síntesis, preparaciones farmacéuticas que las contienen, y su uso en medicina.

Se ha hallado que las cinamamidas de fórmula (I), según se define más adelante, tienen actividad anticonvulsiva en mamíferos, como se muestra por sus efectos sobre ratones cuando se les administra en ensayos farmacológicos establecidos. Estos ensayos son:

1. Ensayo de electrochoque máximo (EEM) en ratones, método descrito por Woodbury y Davenport, Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 92, pág. 97-107 (1952).
2. Ensayo de ataque con metrazol (EAM), método descrito por Swinyard, Brown y Goodman, J. Pharmacol. Exp. Therap. 106, 319-330 (1952).

En la fórmula (I)



X es cloro, bromo o yodo, y R es hidrógeno o alcoholilo que

tiene 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere la configuración trans de los compuestos de fórmula (I); y el compuesto en el que R es etilo y X es bromo tiene una actividad anticonvulsiva extraordinaria, en ambos ensayos farmacológicos antes descritos. Otros ejemplos de compuestos dentro del ámbito de la fórmula (I) incluyen:

3-Bromo-N-metilcinamamida

3-Bromo-N-n-propilcinamamida

3-Bromo-N-isopropilcinamamida

10 3-Cloro-N-metilcinamamida

3-Cloro-N-etilcinamamida

3-Cloro-N-n-propilcinamamida

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por cualquier método conocido para la síntesis de cinamamidas de estructura análoga. Por ejemplo, se pueden preparar por acilación de un compuesto acilable de fórmula (V): R.NH.W (donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y W es hidrógeno o un grupo de salida, por ejemplo -CO.H (una formamida), -CO.alcoholo, donde el alcoholo tiene, p.ej., 1 a 4 átomos de carbono (una amida), -CONH₂ (urea), -COO-alcoholo (uretano que tiene 1-4 átomos de carbono en el grupo alcoholo) o -CONHR, donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) (urea sustituida), utilizando un compuesto de fórmula (II): m-X-PhCH=CHCO₂H (donde X tiene el sig-

nificado dado para la fórmula (I)), o un derivado reactivo del mismo, tal como un tioéster o un éster (p.ej. un éster o tioéster alcohílico, donde el alcohol tiene, p.ej., 1 a 4 átomos de carbono), una amida, un haluro de ácido (p.ej., un cloruro de ácido) o un anhídrido de ácido. Se puede emplear una amplia variedad de condiciones de reacción, dependiendo de la naturaleza del agente de acilación, pero en general los reaccionantes se pueden tratar a reflujo juntos, preferiblemente en un medio líquido inerte tal como éter, benceno, tolueno o ciclohexano.

Un método muy conveniente de síntesis consiste en hacer reaccionar el cloruro de ácido con la amina apropiada. Preferiblemente se debe usar un equivalente del haluro con dos o más equivalentes de la amina, pero el exceso molar de la amina se puede reemplazar por otra base, tal como trietilamina, piridina, dimetilanimilina, o carbonato potásico o sódico. Se puede usar una amplia variedad de medios líquidos polares o no polares, incluyendo agua, alcoholes tales como metanol, etanol, etc, éter, dioxano, benceno, tolueno, xileno, éter de petróleo, ciclohexano, tetrahidrofurano, cloroformo y tetracloruro de carbono. Se puede emplear una amplia variedad de condiciones de temperatura, por ejemplo de -10°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Los ácidos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar por métodos clásicos de síntesis orgánica, tal como la síntesis de Perkin, la reacción de Reformatsky, y la condensación de Knoevenagel.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de convulsiones de mamíferos tales como ratones, perros y gatos, y, más importante, del hombre. En particular, se pueden usar en el tratamiento del gran mal, pequeño mal, epilepsia
10 sicomotriz y ataques focales, a una dosis de 2 a 200 mg/kg de peso del cuerpo al día. La dosis óptima variará, desde luego, con la naturaleza del compuesto, el estado del paciente y la vía de administración, pero la dosis preferida está comprendida entre 20 y 60
15 mg/kg, más convenientemente entre 30 y 50 mg/kg de peso del cuerpo, al día. La administración de la dosis diaria deseada se realiza preferiblemente en tres dosis divididas. Por ejemplo, formas convenientes de administración incluyen las tabletas, cada una de las cuales
20 contiene de 100 a 500 mg de un compuesto de fórmula (I).

Para uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como compuesto químico puro, pero preferiblemente se presentan con un soporte
25 aceptable de los mismos, como composición farmacéutica.

El soporte, desde luego, ha de ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición, y no perjudicial para el recipiente ni la composición. El soporte puede ser un sólido o un líquido, o una mezcla de sustancias sólidas y líquidas, y preferiblemente se formula con un compuesto de fórmula (I) como composición de dosis unitaria, por ejemplo una tableta, cápsula o sello para administración oral, o un supositorio para administración rectal. También puede haber otras sustancias farmacéuticamente activas presentes en composiciones de la presente invención, y la composición se puede formular por cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, consistentes básicamente en mezcla de sus componentes. Las composiciones de dosis unitaria, para administración oral, rectal o parenteral (véase más adelante) contienen convenientemente un compuesto de fórmula (I) en cantidad comprendida entre 100 y 500 mg.

Para administración oral, los polvos finos o gránulos de los compuestos pueden contener diluyentes y agentes dispersantes y tensioactivos, y se pueden presentar en dosis líquida, en agua o en jarabe; en cápsulas o sellos en estado seco, o en suspensión acuosa o no acuosa, en la que se puede incluir agente de suspensión; en

mente con gránulos del ingrediente activo con un diluyente, por compresión con adhesivos y lubricantes; o en una suspensión en agua o un jarabe o un aceite, o en emulsión de agua/aceite, donde se pueden incluir también agentes para dar sabor, conservadores, de suspensión, espesantes y emulgentes. Los gránulos o las tabletas se pueden revestir, y las tabletas pueden tener muesca.

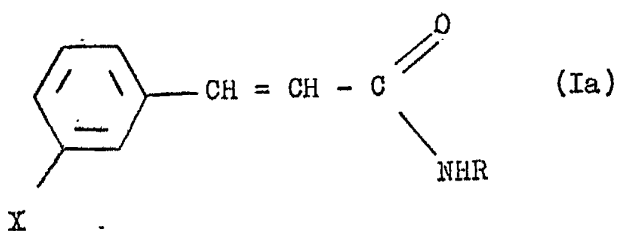
Para administración parenteral (por inyección intramuscular o intraperitoneal), los compuestos se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples, en soluciones acuosas o no acuosas para inyección, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hagan a los compuestos isotónicos con la sangre; o en suspensiones acuosas o no acuosas, en las que se pueden incluir también agentes de suspensión y espesantes; se pueden preparar soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección, a partir de polvos, gránulos o tabletas estériles, que pueden contener agentes diluyentes, dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes.

Se entenderá por la descripción anterior que lo que se reivindicará según la presente invención comprende cualquier nueva característica aquí descri-

ta, principalmente, pero no exclusivamente, según si-
gue:

a) Un compuesto de fórmula (Ia)

5



10

donde X es cloro, bromo o yodo, y R es alcoholo que
tiene 1 a 3 átomos de carbono.

b) Un compuesto de fórmula (Ia) que tiene la configura-
ción trans.

15

c) 3-Bromo-N-stilcinamamida.

20

d) La síntesis de un compuesto de fórmula (Ia) por
cualquier método conocido, y en particular los métodos
específicamente descritos antes, e incluyendo la reac-
ción de un ácido $m\text{-X-PhCH=CHCO}_2\text{H}$, o un derivado reacti-
vo del mismo, con un compuesto de fórmula R.NH.W , don-
de W es un grupo de salida y R y X tienen el significa-
do de la fórmula (Ia).

25

e) Una composición farmacéutica que comprende un com-
puesto de fórmula (I), y un soporte farmacéuticamente
aceptable para el mismo.

f) Un método para el tratamiento o profilaxis de convulsiones en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad eficaz como anticonvulsivo, no tóxica, de un compuesto de fórmula (I).

5 En la fórmula (I), según se ha definido antes, se cree que todos los compuestos son nuevos, con la excepción de aquél en el que X es cloro y R es hidrógeno. Este compuesto está enseñado en la bibliografía (Che. Absl, 1970, 72, 21696) como compuesto inter-
10 medio en la síntesis de derivados del mismo, pero no se le ha adscrito ninguna actividad farmacológica.

 Se debe entender que se excluyen del ámbito de las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención las mezclas no estériles que sean
15 simples soluciones o suspensiones del compuesto conocido de fórmula (I), según se ha definido antes, en disolventes y líquidos conocidos en la bibliografía para uso en la síntesis y/o aislamiento del compuesto por
20 los métodos en ella descritos. Se incluyen dentro del ámbito de la presente invención tales soluciones y sus-
 pensiones del compuesto conocido que sean farmacéutica-
 mente aceptables para el receptor de las mismas al que se destinan, y que contengan además al menos otra sus-
 tancia farmacéuticamente aceptable.

21 Los siguientes ejemplos ilustran la presente

invención, pero no se deben considerar en forma alguna como constituyentes de limitación a la misma. Todas las temperaturas están en grados Celsius.

5 Ejemplo 1 - 3-Bromo-N-isopropilcinamamida

Se calentó a reflujo ácido *m*-bromocinámico trans (11,4 g) en benceno seco (75 ml), y luego se añadió una mezcla de cloruro de tionilo (12 g) en benceno seco (50 ml), a tal velocidad que se mantuviese un reflujo constante. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h adicionales tras la adición del cloruro de tionilo. Luego se eliminaron el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida, dando cloruro de 3-bromocinamóilo trans (aprox. 12,3 g). Una solución del cloruro de 3-bromocinamóilo en tolueno (150 ml) se añadió gota a gota, con agitación, a una solución de isopropilamina (10 g) en éter (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y luego se calentó a reflujo durante una hora. El disolvente y el exceso de amina se eliminaron bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con agua, se filtró y se recristalizó en etanol-agua, dando 3-bromo-N-isopropilcinamamida trans blanca cristalina, p.f. 85-86°C. El análisis elemental y los espectros

10

15

20

25

de RMN e IR confirmaron, todos, la identidad del producto.

Ejemplo 2 - 3-Bromo-N-etilcinamamida.

5 Una solución de cloruro de 3-bromocinamoilo trans (12,3 g) en tolueno anhidro (150 ml) se añadió lentamente, con agitación, a una solución de etilamina (10 g) en éter seco (100 ml), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante
10 te una hora, y el disolvente y el exceso de amina se eliminaron luego bajo presión reducida. El residuo se trituró con agua, se filtró y se recristalizó en etanol-agua, dando 3-bromo-N-etilcinamamida trans, p.f. 89-90°C, en forma de material blanco cristalino. Los
15 espectros de RMN e IR, así como el análisis elemental, fueron consistentes con la estructura asignada.

Ejemplo 3 - 3-Bromo-N-etilcinamamida

Se combinaron ácido m-bromocinámico trans
20 (14,8 g), etanol (173 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml), y se calentaron a reflujo durante 15 horas. Se separaron por destilación aproximadamente 150 ml del etanol, y la solución restante se vertió en agua/hielo (140 ml). La mezcla fría se hizo fuertemente alcalina
25 con hidróxido sódico al 40%, y se sometió a extracción

con cloruro de metileno (4 x 60 ml). El extracto combinado en cloruro de metileno se secó sobre carbonato potásico anhidro. El carbonato potásico se eliminó por filtración, y el disolvente se separó por arrastre con vapor bajo presión reducida. Se obtuvo 3-bromocinamato de etilo trans, en forma de aceite parcialmente solidificado (el espectro IR era consistente con este compuesto).

Se combinaron 3-bromocinamato de etilo trans (8,4 g), etilamina (6,7 g), metanol (18 ml) y tamices moleculares 4A (1 g), y se calentaron a reflujo durante 1/2 hora. La mezcla se enfrió a aproximadamente 45°C, y se añadió metilato sódico (0,6 g). Luego se calentó la mezcla a reflujo 1-1/2 hora, y después se enfrió. Se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (12 ml). Los tamices se eliminaron por filtración. Se añadió agua de hielo al filtrado, para precipitar 3-bromo-N-etilcinamamida trans, p.f. 89-90°C (tras recristalización en etanol/agua).

20

Ejemplo 4 - 3-Bromo-N-metilcinamamida

Una solución de cloruro de 3-bromocinamoílo trans (5 g) en benceno seco (100 ml) se añadió con agitación a una solución etérea (200 ml) de metilamina (3 g). Una vez completada la adición se hizo burbujear

25

una lenta corriente de metilamina gaseosa a través de la mezcla de reacción, a temperatura ambiente, durante una hora. El disolvente y el exceso de amina se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con agua, se filtró y se recristalizó con etanol-agua, dando 3-bromo-N-metilcinamamida trans, p.f. 147-147,5°C. El RMN, IR y análisis elemental fueron consistentes con esta estructura.

10 Ejemplo 5 - 3-Cloro-N-etilcinamamida

Se dejó reaccionar cloruro de 3-clorocinamoilo trans (4,4 g) en benceno seco (75 ml) con un exceso de etilamina en éter seco (75 ml), según el método del Ejemplo 2. Se obtuvo 3-cloro-N-etilcinamamida trans, p.f. 67-80°C, que tenía RMN, IR y análisis elemental consistentes con esta estructura.

Ejemplo 6 - 3-Yodo-N-etilcinamamida

Se preparó cloruro de m-yodocinamoilo trans, a partir de ácido m-yodocinámico trans, según el método típico ejemplificado en el Ejemplo 1. El cloruro de ácido (6,6 g) en tolueno seco (200 ml) se añadió con agitación a una solución de etilamina (3,0 g) en éter seco (300 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora, y luego se traba-

jó según el Ejemplo 2, produciendo m-yodo-N-etilcinamamida trans, p.f. 116-117°C, en forma de material blanco cristalino. El RMN, IR y análisis elemental fueron consistentes con esta estructura.

5

Ejemplos 7-11

Siguiendo el método del Ejemplo 2 se prepararon los siguientes compuestos trans (en todos los casos los espectros de RMN e IR y el análisis elemental confirmaron la estructura), en los que X y R tienen los valores en la fórmula (I):

<u>Ejemplo</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>p.f. (°C)</u>
7	Cl	CH ₃	124 - 125
8	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	78 - 79
15 9	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₃	84 - 85
10	Br	H	107 - 108
11 ^{3E}	Cl	H	81 - 82

^{3E} C.A. 1970, 72, 21696

20

Ejemplo 12

Se formuló un supositorio con los siguientes ingredientes:

3-Bromo- <u>N</u> -etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
Manteca de cacao	2000 mg

25

Ejemplo 13

Una cápsula de gelatina blanda se llenó con los siguientes ingredientes:

	3-Bromo-N-etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
5	Lactosa	75 mg
	Almidón, maíz	20 mg
	Sílice fundida	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg

10 Ejemplo 14

Se preparó una suspensión de jarabe a partir de los siguientes ingredientes:

	3-Bromo-N-etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	20 mg
15	Celulosa microcristalina	100 mg
	Glicerina	500 mg
	Polisorbato 80	10 ml
	Agente saporífero	c.s.
	Agente conservador	0,1%
20	Jarabe de sacarosa	c.s. para 5 ml

Ejemplo 15

Se preparó una tableta comprimida a partir de lo siguiente:

25

	3-Bromo-N-etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
	Almidón de maíz	50 mg
	Celulosa microcristalina	50 mg
	Acido esteárico	4 mg
5	Estearato de magnesio	1 mg
	Sílice fundida	1 mg

Ejemplo 16

En el ensayo farmacológico EEM antes mencio-
 10 nado, la 3-bromo-N-etilcinamamida trans tenía una
 DE₅₀ oral, en ratones y ratas, de 80 mg/kg y 26
 mg/kg, respectivamente.

Ejemplo 17

15 La actividad anticonvulsiva se determinó
 en ratones usando el ensayo de electrochoque máximo
 (EEM), efectuado según el método de Woodbury y Da-
 venport, véase más arriba, con electrodos corneales
 y un estimulador de electrochoque Wahlquist Modelo E
 20 (manufacturado por Wahlquist Instrument Co., Salt
 Lake City, Utah).

Se suspendió 3-bromo-N-etilcinamamida trans
 en metilcelulosa acuosa al 0,5%, por homogeneización
 en un molino de homogeneización de tejidos, dando un
 25 tamaño de partícula tal que más del 51% tenía menos

de 5 micras, y más del 87% tenía menos de 20 micras, para dar concentraciones de 5, 7,5, 10, 15 y 20 mg de compuesto por ml de solución de metilcelulosa. Los ratones, machos, Blue Spruce ICR de 22 g de peso medio, se dividieron en seis grupos de diez ratones cada uno. Las suspensiones de 3-bromo-N-etilcinamamida trans se administraron una hora antes del ensayo, oralmente (p.o.), por inyección directa a los estómagos de los ratones. Los ratones testigo recibieron un volumen equivalente de metilcelulosa acuosa al 0,5%, p.o., una hora antes del ensayo.

Se aplicó una corriente de 50 ma a la córnea de los ratones durante 0,2 segundos, y el tiempo que pasó entre la aplicación del choque eléctrico y el ataque de extensión de las extremidades traseras (extensión convulsiva de las patas traseras) se midió y registró como latencia de la extensión de las extremidades traseras. Los animales se consideraron protegidos (p) si el componente de la convulsión de extensión de las extremidades traseras estaba bloqueado. Un aumento respecto al testigo de las latencias medias es también indicación de actividad anticonvulsiva.

Los resultados se muestran en la Tabla siguiente:

TABLA

Latencia de la extensión de las extremidades traseras (segundos)						
Dosis, mg/kg	0 (testigo)	50	75	100	150	200
Ratones del grupo	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
1	1,8	p	p	1,2	p	p
2	2,0	p	2,8	4,8	p	p
3	1,5	1,8	3,3	p	p	p
4	1,8	1,8	2,1	2,2	p	p
5	1,2	1,2	3,2	p	p	p
6	1,2	1,2	p	p	p	p
7	1,2	p	1,8	1,8	p	p
8	1,8	1,2	2,8	p	p	p
9	1,8	1,2	p	p	p	p
10	1,8	2,2	p	1,5	p	p
% prote- gido	0	30	40	50	100	100
Latencia media	1,61	1,51	2,66	2,30	-	-

Los anteriores resultados de ensayo (γ protegido) demuestran que la 3-bromo-N-etilcinamamida trans es eficaz para evitar la extensión convulsiva de las extremidades traseras debida a choque eléctrico en ratones.

Cada grupo comprendía 10 ratones. Se usó un grupo diferente para cada dosificación. p indica protegido frente al choque eléctrico.

10 Ejemplos 18 y 19

Siguiendo los métodos de los Ejemplos 1 y 4, respectivamente, usando cloruro de 3-yodocinamóilo, se prepararon los siguientes compuestos trans en los que X y R tienen los valores de la fórmula (I):

15 <u>Ejemplo</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>p.f. (°C)</u>
18	I	CH(CH ₃) ₂	109-110
19	I	H	134-135

20 En cada caso, los espectros IR y UV y el análisis elemental confirmaron la estructura. Los puntos de fusión relacionados son después de recristalización en etanol-agua.

Ejemplo 20.

25 La investigación del compuesto 3-bromo-N-etilcinamamida trans (Ejemplos 2 y 3) usando las

técnicas de calorimetría de exploración diferencial y microscopía en estado caliente (para el comportamiento del punto de fusión) revelaron la existencia de dos formas cristalinas físicamente diferentes (polimorfos), para mayor conveniencia identificadas como Forma I y Forma II, respectivamente. La Forma II fundía en el intervalo de 86-87°C, y se podía convertir por molienda en la Forma I, que fundía en el intervalo de 88-90°C.

10

Ejemplo 21-3-Bromocinamamida

Se añadió una solución de cloruro de 3-bromocinamoilo (2,7 g) en tolueno seco (50 ml), a temperatura ambiente, con agitación, a una solución saturada de amoníaco en éter seco (150 ml); se introdujo amoníaco gaseoso en la solución etérea continuamente durante la adición del cloruro de ácido. La adición estuvo completa en 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a 20-22°C durante un período adicional de 2 horas bajo una atmósfera de amoníaco. Se retiraron el disolvente y el amoníaco en exceso bajo presión reducida y se trituró a fondo el residuo con agua. El producto crudo remanente se recristalizó en etanol/agua para dar 3-bromocinamamida. P. de f. 110°C.

25

Ejemplo 22-3-Bromo-N-etilcinamamida

5 Se calentó una mezcla íntima de ácido 3-bromo-
mocinámico (4,54 g) y N,N'-diethylurea (2,5 g), con agi-
tación, a una temperatura del baño de 260-270°C bajo
una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se enfrió
y se trituró la mezcla de reacción con una solución al
1-2% de carbonato de sodio (100 ml). El residuo crudo
se lavó con agua y se recristalizó en etanol acuoso pa-
ra dar 3-bromo-N-etilcinamamida. P. de f. 88°C.

10 La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 9 de Agosto de 1.974, ba-
jo el Número 35279/74, se acoge a los beneficios del Ar-
tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

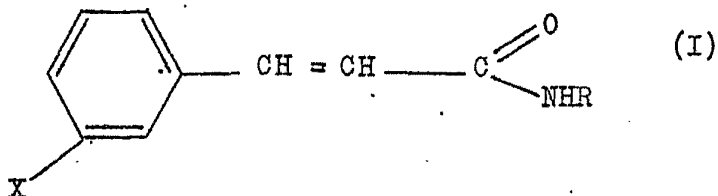
20

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

los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Método de preparar una cianamamida de fórmula (I)

5



10

donde X es cloro, bromo o yodo, y R es hidrógeno o alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, con tal de que R no sea hidrógeno cuando X es cloro, caracterizado porque se acila un compuesto acilable de fórmula (V)

15

R.NH.W

20

en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y W es hidrógeno o un grupo de salida, utilizando un compuesto de fórmula (II): $m\text{-X-Ph.CH=CH.CO}_2\text{H}$, o un derivado reactivo del mismo, donde X tiene el mismo significado que en la fórmula (I)

25

2ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es cloro, bromo o yodo, y R es

alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono.

3ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es bromo o yodo, y R es hidrógeno.

5 4ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es bromo y R es etilo.

5ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque la cinamamida de fórmula (I) se obtiene en su forma trans.

10 6ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en la cinamamida trans de fórmula (I) X es bromo y R es etilo.

15 7ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª a 6ª, caracterizado porque el derivado reactivo del compuesto de fórmula (II) se elige de entre una amida, un haluro de ácido, el anhídrido de ácido, y un éster alcohílico o tioéster alcohílico, donde, en cada caso, el grupo alcoholo tiene 1 a 4 átomos de carbono.

20 8ª.- Método según la reivindicación 7ª, caracterizado porque el derivado reactivo del compuesto de fórmula (II) es un éster alcohílico.

25 9ª.- Método según la reivindicación 7ª, caracterizado porque el derivado reactivo del compuesto de fórmula (II) es el cloruro de ácido.



10^a.- Método según la reivindicación 9^a, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de una base elegida de entre trietilamina, piridina, dimetilamilina, carbonato potásico y carbonato sódico.

5 11^a.- Método según la reivindicación 1^a, caracterizado porque X es bromo, R es etilo y el derivado reactivo de un compuesto de fórmula II en 3-bromocinamato de etilo.

10 12^a.- Método según la reivindicación 1^a, caracterizado porque X es bromo, R es etilo y el derivado reactivo de un compuesto de fórmula II es el cloruro de ácido 3-bromocinámico.

15 13^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a y 7^a a 12^a, caracterizado porque la reacción se efectúa en un medio líquido inerte.

20 14^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a y 2^a a 6^a, caracterizado porque el grupo de salida W se elige de entre -CO.H, -CONH₂, -CO.alcoholo, -COO.alcoholo y -CONHR, donde, en cada caso, el alcoholo tiene 1 a 4 átomos de carbono y R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

25 15^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a, 2^a a 6^a y 14^a, caracterizado porque el derivado reactivo del compuesto de fórmula (II) se elige de un haluro de ácido, por ejemplo del cloruro,



y el anhídrido de ácido.

5 16ª.- Método según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª, 2ª a 6ª y 14ª, caracterizado porque el
derivado reactivo del compuesto fórmula (II) es el
anhídrido de ácido, y la reacción se efectúa en presen-
cia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico.

17ª.- Método de preparar una cinamamida.

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

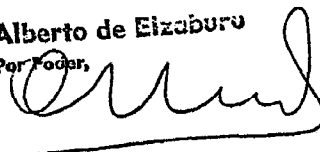
10 Esta Memoria consta de veinticinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.FEB.1977

P.A.

15

Alberto de Eizaburu
Por Poder,



20

25

31.1.77.
EBL.