

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	464943		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			<i>C07C ; A61K</i>		

64	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AMIDAS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO".	

71	SOLICITANTE (S)
LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Barcelona, calle Vizcaya, 417	

72	INVENTOR (ES)
D. Pedro PUIGDELLÍVOL LLOBET	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. Ignacio PONTI GRAU	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria a. a.

UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

Con el nombre de alergia se entiende un estado en el cual un individuo reacciona específicamente y en forma anormal frente a la administración repetida de una sustancia que actúa como antígeno; al producirse la reacción antígeno-anticuerpo, se origina la liberación de histamina y se presentan las manifestaciones típicas de la alergia, tales como la broncoconstricción, el edema de la mucosa bronquial, la urticaria, etc. Un ejemplo típico de proceso alérgico es el asma.

El asma es una enfermedad caracterizada por ataques de disnea por broncoconstricción, edema e hipersecreción de la mucosa. El asma se puede clasificar en varios tipos, uno de los cuales, el alérgico o asma extrínseco, es el nombre aplicado al tipo en el que existe una clara evidencia del desarrollo de una exagerada reacción antígeno-anticuerpo.

El tratamiento empleado para el asma depende del estado del paciente; es decir, si el paciente recibe el tratamiento cuando está sufriendo un ataque asmático o si se trata de un tratamiento profiláctico.

Hasta hace muy poco tiempo la terapéutica farmacológica del asma bronquial se ha apoyado fundamentalmente en dos tipos de fármacos: broncolíticos y corticosteroides. En los últimos años se han realizado considerables avances con la incorporación de nuevos productos, más eficaces y de menores efectos secundarios, como los β -estimulantes no catecolamínicos, los corticosteroides de acción local, el cromoglicato disódico y otras drogas afines.

Los broncolíticos más eficaces son aquellos que actúan produciendo un aumento en la concentración intracelular del 3'-5'-adenosín-monofosfato cíclico, tanto directamente a nivel del músculo liso bronquial como sobre los mastocitos, inhibiendo la liberación de mediadores de la reacción de hipersensibilidad inmediata. Entre ellos se incluyen los estimulantes de los β -receptores (fármacos β -adrenérgicos).

Los receptores β se pueden clasificar en dos subclases β_1 y β_2 según se encuentren en el músculo del corazón o en el músculo liso de los bronquios.

Los broncodilatadores tradicionales, utilizados para el tratamiento del asma son la adrenalina y la isoprenalina. Ambos compuestos presentan graves efectos secundarios: la adrenalina tiene una actividad β -estimulante débil comparada con su actividad α -adrenérgica, produciéndose por lo tanto una limitación en su uso. La isoprenalina es un potente β -estimulante pero no es selectivo, causando una estimulación del corazón, tan potente como la broncodilatación. Este peligro se ha puesto de manifiesto claramente al observarse un aumento en la incidencia de muertes por asma, concomitante con el aumento del consumo de este tipo de pulverizadores conteniendo concretamente isoprenalina.

Con la introducción de los β_2 -agonistas selectivos tales como el salbutamol y la terbutalina, se ha logrado que los efectos colaterales indeseables sean mínimos, de forma que, a dosis broncodilatadoras, prácticamente no tie-

nen efectos cardiovasculares significativos. Todos son activos por inhalación y su actividad es similar para todos ellos; su efecto dura unas cinco horas, aproximadamente, con un máximo entre dos y cuatro horas, al contrario de la isoprenalina, que actúa más rápidamente y por un espacio de tiempo más corto, debido a su rápida absorción y metabolización en 3-O-metilisoprenalina, la cual presenta una débil actividad. Esta acción prolongada de los β -estimulantes no catecolamínicos es otra interesante ventaja y se debe a su menor difusibilidad desde el árbol bronquial hacia la corriente sanguínea y a su mayor resistencia a la acción de la catecol-O-metil-transferasa.

La utilidad de los agonistas selectivos en enfermedades que comportan la obstrucción de las vías respiratorias ha tenido como resultado la introducción de muchos compuestos similares a los mencionados previamente, tales como rimiterol, soterenol, salmefamol, carbuterol, pirtuberol...

No hay que olvidar que en la obstrucción bronquial de la crisis asmática, y más aún en el ataque y en el status, intervienen otros factores, entre ellos el edema de la mucosa y la hipersecreción de moco, sobre los que los fármacos β -estimulantes sólo actúan indirectamente, a través de la inhibición de la liberación de mediadores por los mastocitos. Además, estas drogas tienen el gran inconveniente de que su empleo frecuente y prolongado conduce a una resistencia a las mismas, posiblemente por aparición de metabolitos antagónicos β -bloqueantes, con la constricción paradójica y espesamiento de las secreciones, aumentando la

obstrucción mucosa en el árbol respiratorio. Esto conduce a forzar la dosis y a que el enfermo se transforme en un auténtico adicto, tanto física como psicológicamente.

Por todo ello, a pesar de sus indudables ventajas sobre los β -estimulantes clásicos, el empleo del salbutamol, terbutalina y sus análogos no está en absoluto justificado como terapéutica de fondo en el niño asmático, quedando únicamente reservados para aquellas situaciones de crisis leves, susceptibles de un tratamiento domiciliario y con control riguroso para evitar los peligros de una sobredosificación.

Las prostaglandinas de las series E y A también poseen propiedades broncodilatadoras y al mismo tiempo son capaces de incrementar los niveles de AMP cíclico en muchos tejidos. La administración en forma de aerosol de las prostaglandinas PGE_1 y PGE_2 en el hombre ha demostrado este efecto broncodilatador, pero su acción ha quedado limitada por el hecho de producir una considerable irritación de la laringe, acompañada de tos. La irritación producida puede ser suficiente para provocar un ataque asmático en pacientes susceptibles. Aunque las prostaglandinas PGE son más potentes que la isoprenalina a igualdad de dosis, la acción es más lenta y la duración menos prolongada. Este corto tiempo de acción se debe a que los pulmones poseen un potente mecanismo de absorción de prostaglandinas, de forma que puedan eliminar de la circulación sanguínea el 90% de las prostaglandinas en muy poco tiempo. Esto no implica que en el futuro se puedan encontrar prostaglandinas sintéticas

análogas a las naturales pero que se absorban más lentamente y no provoquen efectos irritantes.

También la teofilina se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento profiláctico del asma. Se ha demostrado que esta sustancia es un potente inhibidor del enzima que favorece la hidrólisis del AMP cíclico.

Se han sintetizado otros inhibidores de la fosfodiesterasa (ICI 58301, ICI 63017 y RO 1724); y han demostrado ser agentes antibroncoconstrictores. Estos compuestos presentan diferencias en la facultad de inhibir la fosfodiesterasa de varios tejidos, pero aún falta por ver que propiedades confieren la máxima actividad antiasmática en el hombre.

A pesar de que su mecanismo íntimo de acción no está precisado, los corticosteroides continúan siendo un pilar fundamental en el tratamiento de los episodios agudos de asma.

El factor limitante del tratamiento con corticosteroides se debe a sus efectos secundarios, particularmente a la supresión de la función normal de la cápsula suprarrenal y a la posibilidad de desarrollo de un síndrome de Cushing. Por ello se ha utilizado la administración por vía aerosol; como medio de aplicación localizada sobre el órgano afectado, lo que garantiza una absorción mínima y una reducción de los efectos secundarios. En este sentido se han utilizado el dipropionato de beclometasona y el valerato de dexametasona, que han demostrado su eficacia.

Pero el más importante desarrollo en el tratamien-

to del asma en estos últimos años ha sido la introducción del cromoglicato disódico (CGDS).

El cromoglicato disódico, a diferencia de los broncolíticos y corticosteroides, posee una acción exclusivamente profiláctica, sin ningún efecto sobre la crisis aguda de asma. Esto se explica porque es una droga que actúa a nivel del mastocito, evitando la liberación de los mediadores (SRS-A, histamina, etc.) de la reacción de hipersensibilidad irmediata que normalmente se producen como consecuencia de la interacción del antígeno (alergeno) con el anticuerpo (reagina, IgE) unido a mastocito, pero sin llegar a bloquear esta interacción, por lo que debe estar presente en el momento en que tiene lugar. Como realiza el CGDS esta inhibición de la liberación de mediadores es algo que no está aclarado, aunque es muy posible que se comporte como un inhibidor enzimático. Por otra parte, puede que éste no sea el único mecanismo de acción de la droga; incluso se ha apuntado la posibilidad de producción de un bloqueo sobre los α -receptores de la pared bronquial; sin embargo, esto es poco probable, ya que son muy dudosos los datos que apoyan la intervención de los α -receptores como mediadores importantes del broncoespasmo en el asma.

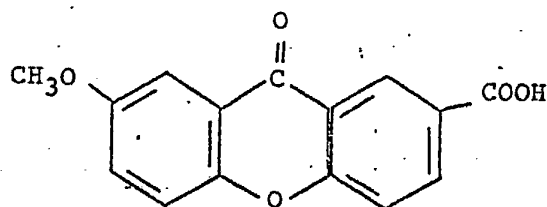
El CGDS no se absorbe prácticamente en el tubo digestivo, por lo que su administración debe hacerse siempre por inhalación, mediante un dispositivo apropiado. No existe una dosis fija eficaz, debiendo ser ajustada en cada caso.

La inactividad del CGDS administrado por vía oral

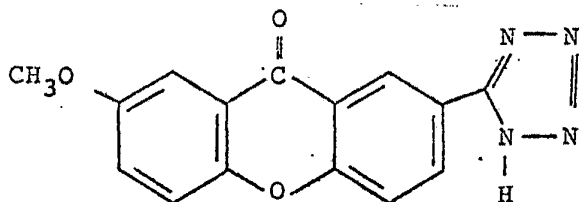
por su falta de absorción obliga a que la administración sea por inhalación, lo que implica varios inconvenientes:

- 1º Es mal aceptado por el paciente en general.
- 2º Dificultad de administración en niños.
- 3º Inexactitud de la dosificación.
- 4º Baja estabilidad del aerosol.
- 5º Encarecimiento del precio de la especialidad.

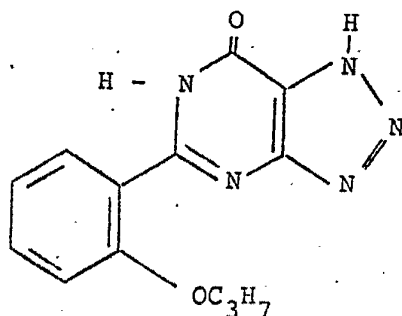
Últimamente han sido sintetizados otros compuestos con la interesante particularidad de que parecen ser activos por vía oral, según se ha podido comprobar en estudios farmacológicos preliminares, y sus estructuras son:



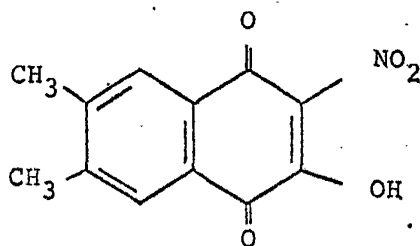
2-carboxi-7-metoxi-xanten-9-ona



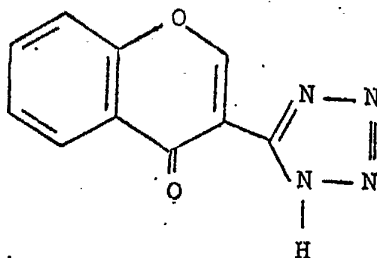
7-metoxi-2-(1H-tetrazol-5-il)xanten-9-ona



2-O-propoxifenil-8-azapurin-6-ona



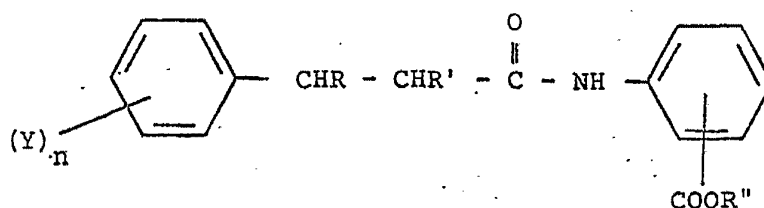
6,7-dimetil-2-hidroxi-3-nitro-1,4-naftoquinona



3-(1H-tetrazol-5-il)cromona

En la presente invención se ha desarrollado, entre otros, un procedimiento para la obtención del ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)-antranílico, que ha demostrado tener propiedades antialérgicas cuando es dado oralmente. Además, este agente ha demostrado tener una baja toxicidad y con él se han obtenido buenos resultados profilácticos de los ataques asmáticos.

siguiendo la investigación desarrollada en el campo de las sustancias con propiedades antiasmáticas, en la presente invención se describe un procedimiento para la obtención de compuestos amídicos que corresponden a la estructura:



donde,

Y = OH, OMe, OEt, O-i-Pr, O-n-Pr, OAc, metilendioxi, CH₃,
Br, Cl, F, etc.

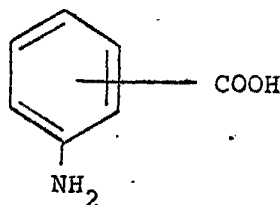
siendo,

5 n = 1, 2 ó 3, y pudiendo estar situado los distintos grupos
Y, en cualquiera de las posiciones 2', 3', 4' ó 5' del
anillo aromático de los ácidos cinámicos.

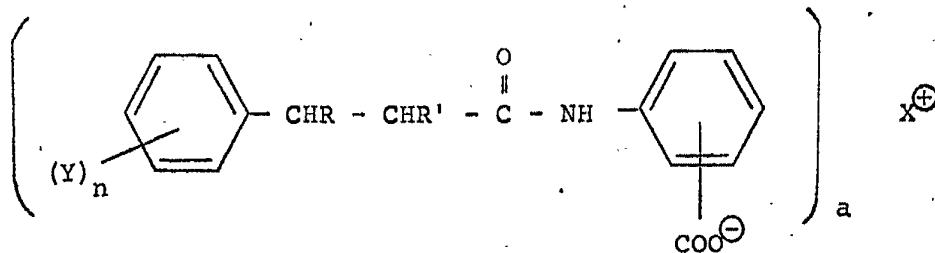
R = R' = H ó enlace

10 R'' = H, cualquiera de los grupos usados como protectores de
ácidos carboxílicos entre los cuales a modo de ejemplo
citamos: CH₂CCl₃, CH₂(C₆H₄)NO₂, CH(C₆H₅)₂, Si(CH₃)₃,
CH₂-CO-C₆H₅, CH₂-C₆H₅, CH₂(C₆H₄)OCH₃, SnBu₃, y además
cualquiera de los grupos alquilo que contengan de 1 a
4 átomos de carbono, tales como Me, Et, i-Pr, etc.

15 Pudiendo estar el grupo carboxilo en posición or-
to, meta o para, respecto del grupo amino según se parta de
los diferentes ácidos aminobenzoicos:



Además de sus sales:



donde,

Y, R, R' y n tienen el mismo significado especificado anteriormente,

5 siendo,

X = Na, K, Li, Ca, Mg o iones de diferentes aminas orgánicas tales como piperidina, trietanolamina, morfolina, N-etil-dietilamina, pirrolidina, N-N-dibencil etilendiamina, etc.

10 siendo,

a = 1 ó 2

La invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de los compuestos amídicos, antes expuestos, que esencialmente, se caracteriza, en el caso que el

15 producto de partida sea un ácido hidroxicinámico, porque en una primera fase, se hace reaccionar el hidroxiaácido de partida con anhídrido acético, para obtener el acetil derivado, el cual, en una segunda fase, se hace reaccionar con el ácido aminobenzoico cuyo grupo carboxílico se halla protegido, según detallaremos más adelante, para obtener la ami-

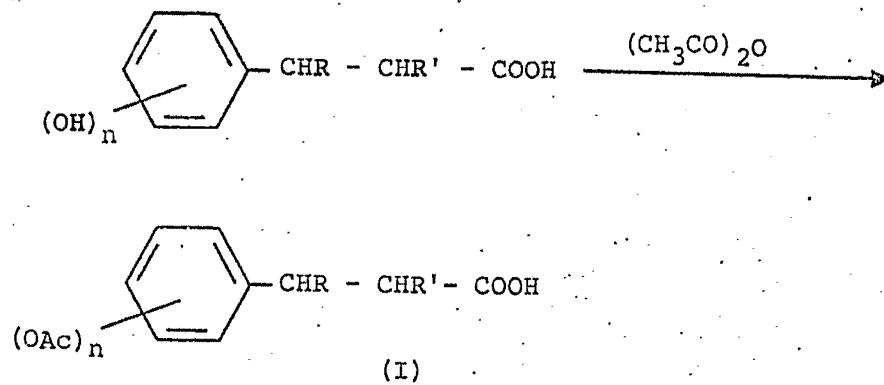
20 da correspondiente, la cual en una tercera fase se hace reaccionar con una sal de metilo para obtener el compuesto metilado, o bien se realiza la hidrólisis del grupo ó grupos acetilo con el fin de dejar de nuevo libre el grupo o

grupos hidroxilo. Finalmente, en una cuarta fase se realiza la hidrólisis del grupo protector para obtener el producto deseado.

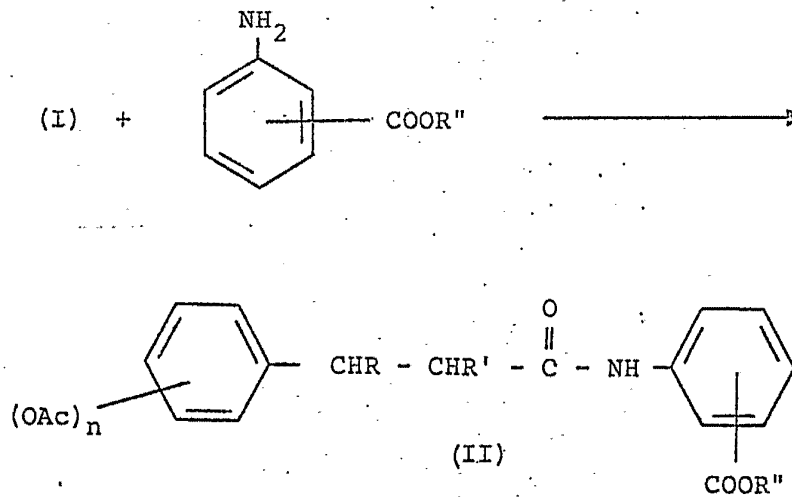
5 El procedimiento de obtención responde al siguiente esquema:

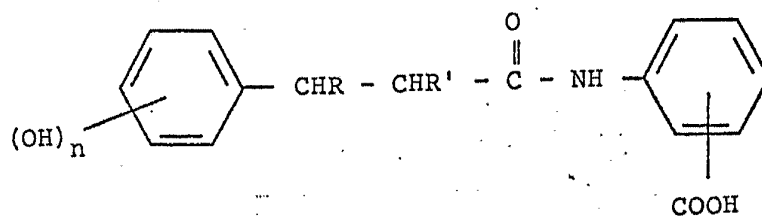
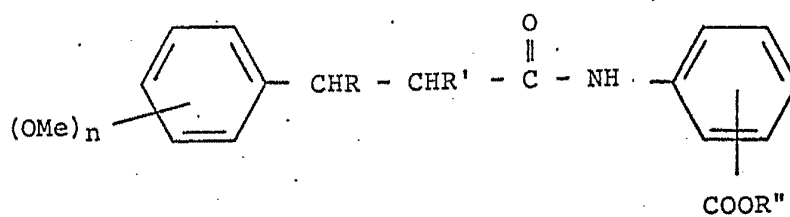
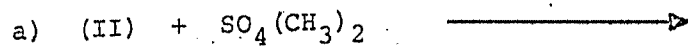
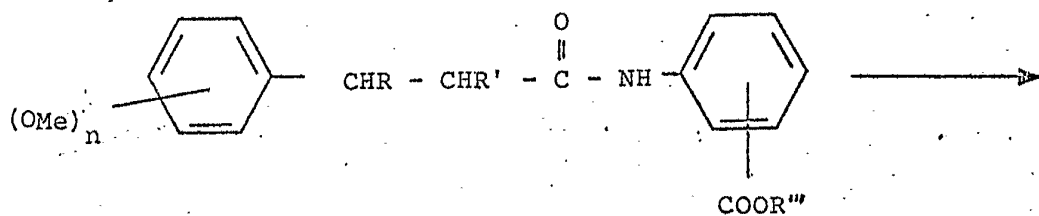
Esquema I

1ª fase

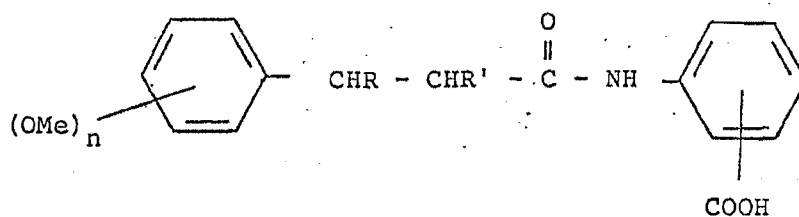


2ª fase



3ª fase4ª fase

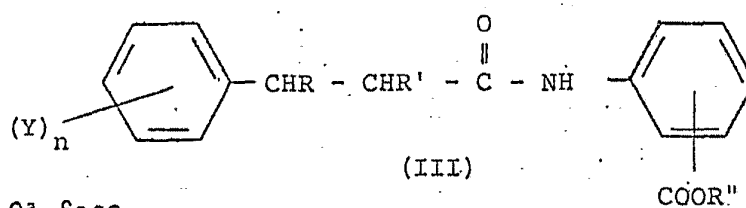
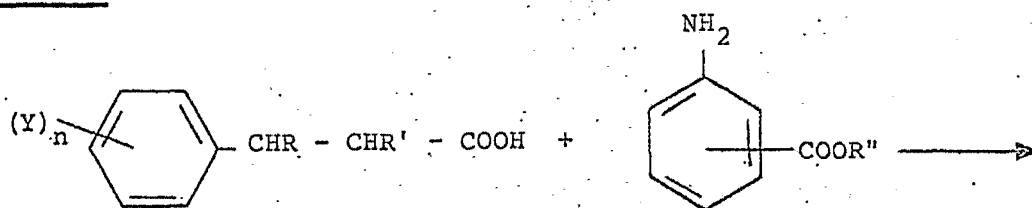
$\text{R}''' = \text{R}'' \text{ ó Me}$



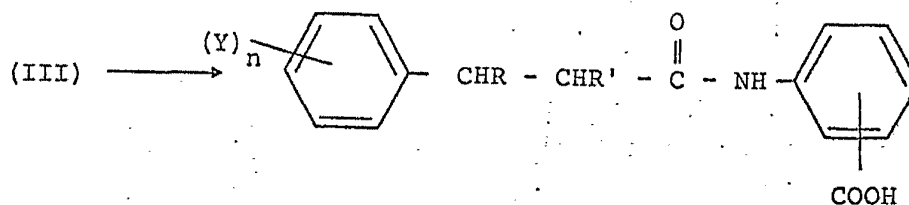
En el caso de que los compuestos de partida no presenten grupos hidroxilo no será necesaria su protección; por lo tanto, la primera fase de acetilación puede ser suprimida. De este modo, la síntesis de dichos compuestos responderá al siguiente esquema:

Esquema II

1ª fase



2ª fase



siendo Y los distintos grupos señalados anteriormente, excepto OH.

Según la presente invención, la reacción correspondiente a la primera fase del esquema I se lleva a cabo en medio ácido.

También de acuerdo con la invención, la reacción correspondiente a la protección del grupo carboxilo del ácido aminobenzoico se realiza por esterificación de dicho grupo ácido. De forma que en una reacción posterior nos quede de nuevo el grupo carboxilo libre.

Entre los restos de alcohol y fenol que se pueden escindir fácilmente se incluyen aquellos que contienen sustituyentes que atraen a los electrones, por ejemplo, los grupos sulfo y grupos carboxilo esterificados. Estos grupos pueden ser escindidos por reactivos alcalinos.

Los grupos éster bencílico se pueden eliminar por hidrogenólisis, aunque ésta pueda causar dificultades en según que casos. Un método preferido implica la hidrólisis ácida, y entre los grupos que se pueden eliminar por hidrólisis ácida se incluyen el grupo adamantilo, tert-butilo, y los restos de alcoholes que contienen dadores de electrones tales como alciloxi, alcoxi, benzoiloxi, benzoiloxi substituído, halógeno, alcoholitio, fenilo, alcoxifenilo o heterocíclico aromático. Estos radicales se pueden derivar de alcoholes tales como alcohol-p-metoxibencílico, alcohol furfurílico, di-p-metoxifenilmetanol, trifenilmetanol, difenilmetanol y benzoíloximetanol.

Unos restos de alcohol que se pueden escindir fá-

cilmente mediante un agente reductor son los de un 2,2,2-trihalogenoetanol, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetanol. Estos grupos se pueden eliminar con cinc/ácido acético, cinc/ácido fórmico, cinc/alcohol inferior, o cinc/piridina.

5 Cuando el grupo éster se elimina por hidrólisis ácida, esto se puede efectuar usando ácido trifluoroacético, preferiblemente junto con anisol, o bien, alternativamente, usando ácido clorhídrico en mezcla con ácido acético.

Entre otros grupos éster que se pueden eliminar fácilmente se incluyen los ésteres de sililo y estannilo.

Los ésteres de estannilo se forman con restos de estaño tetravalente, y el agente de estannilación tiene convenientemente la fórmula $R_3SnOSnR_3$, R_3SnOH , $R_3SnOCOR$, SnR_4 o $Sn(OR)_4$, donde R representa un grupo hidrocarburo, por ejemplo, un grupo alcohol inferior, arilo o aralcoholo. Se prefiere particularmente el óxido de tri-n-butilestaño, debido a su fácil disponibilidad y baja toxicidad; también es particularmente útil el hidróxido de trietilestaño. Los haluros de tri-alcohol inferior-estaño, por ejemplo cloruro de tributilestaño; se pueden hacer reaccionar con una sal de metal alcalino, por ejemplo sódica, para proporcionar el éster de estannilo requerido.

Los ésteres de sililo se forman con restos de silicio tetravalente, y el agente de sililación es convenientemente un silazano de fórmula $R^4_3Si.NR^4_2$, $R^4_3Si.NH.SiR^4_3$, $R^4_3Si.NH.COR^4$, $R^4_3Si.NH.CO.NH.SiR^4_3$, $R^4NH.CO.NR^4.SiR^4_3$ ó $R^4C(OSiR^4_3):NSiR^4_3$, donde los diversos grupos R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o

grupos alcohilo, arilo o aralcohilo. Algunos de estos compuestos pueden no ser particularmente estables bajo las condiciones de reacción, cuando R^4 es H en todos los grupos R^4 . Generalmente, se prefiere que los grupos R^4 del silazano sean grupos hidrocarburo, y los grupos hidrocarburo deben ser preferiblemente metilo o fenilo, tal como, por ejemplo, en el hexametildisilazano, $(Me_3Si)_2NH$. Cuando se preparan los ésteres a escala comercial, puede ser ventajoso emplear cloruros de sililo, tales como, por ejemplo, Me_3SiCl , conjuntamente con una base débil tal como, por ejemplo, Et_2NH , para dar sililaminas, por ejemplo $Me_3Si.NEt_2$.

Para efectuar la sililación se usa al menos 1 mol de compuesto de organosilicio, y se puede usar un exceso de hasta 3 moles. Para la sililación se pueden emplear compuestos de organosilicio sin diluir, como medio de reacción, o se puede usar un diluyente inerte tal como un hidrocarburo, por ejemplo benceno, tolueno o un xileno, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloroformo o cloruro de metileno.

El grupo éster de sililo o estannilo se separa fácilmente por exposición del derivado a un exceso de compuesto (s) que contenga (n) hidrógeno activo, por ejemplo, agua, agua acidificada o hecha básica, alcoholes o fenoles. Además de los ésteres señalados anteriormente, hemos de tener en cuenta los ésteres de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo, etc., cuyos restos de alcohol son escindidos con mayor dificultad, lo que implica unas condiciones de hidrólisis más enérgicas.

Asimismo, de acuerdo con la invención, la reac-

ción correspondiente a la segunda fase del esquema I y a la primera del esquema II, se lleva a cabo en presencia de un agente de esterificación, por ejemplo, carbonildiimidazol, o una carbodiimida tal como N,N'-dietil-, -dipropil- ó -diisopropilcarbodiimida, ó preferiblemente N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

Además, según la presente invención, la primera reacción correspondiente a la tercera fase se realiza mediante la acción de una sal de metilo preferiblemente sulfato de dimetilo.

Finalmente, y de acuerdo con la presente invención, la segunda reacción correspondiente a la tercera fase se realiza en medio básico.

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:

EJEMPLO I

A.- En un balón de 1000 ml situado en un baño de agua-hielo y provisto de agitación, se colocan 135,11 g de ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propenoico, a continuación se añaden 200 ml de anhídrido acético y se agita constantemente. A la mezcla fría se le añaden 15 gotas de ácido sulfúrico. La suspensión se disuelve completamente y al cabo de algún tiempo, manteniendo la agitación y la refrigeración, se produce un precipitado en la mezcla de reacción. Después de algunos minutos más de agitación, el contenido del balón se vierte sobre una mezcla de agua-hielo, obteniéndose un precipitado, que es filtrado, lavado, escurrido y secado. Obteniéndose 121 g de ácido

3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoico.

B.- En un balón de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética, baño refrigerante y embudo de adición, se sitúan 3,17 g (0,014 moles + 10%) de diciclohexilcarbodiimida, añadiéndose seguidamente 50 ml de cloruro de metileno, y a la solución formada se añaden 3,25 g (0,014 moles) del ácido 3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoico, posteriormente, se agita en un baño refrigerante de agua-hielo, manteniéndose la temperatura por debajo de los 6°C. sobre la mezcla de reacción, se le gotea una solución de 2,9 g (0,014 moles + 10%) de 2-amino-benzoato de tert-butilo en 14 ml de cloruro de metileno. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se sigue agitando a la misma temperatura, durante más de una hora. La mezcla de reacción, una vez transcurrido el tiempo necesario para que la reacción se haya realizado, se filtra para separar la diciclohexilurea formada, se lava ésta con cloruro de metileno y finalmente se reúnen los lavados y el filtrado, los cuales son evaporados a sequedad, quedando un residuo que no purificamos, apto para la realización del siguiente paso.

C.- Al crudo obtenido anteriormente se le adicionan 20 ml de metanol, y la solución obtenida se coloca en un balón de 100 ml provisto de agitación magnética, baño de agua-hielo y embudo de adición. A esta solución se le añade 7 ml de sulfato de dimetilo y manteniéndose la temperatura entre 0 y 5°C, se le gotea lentamente una solución de 4,16 g de hidroxido potásico en 20 ml de me-

tanol. Finalizada la adición, se filtra la mezcla de reacción y el filtrado es evaporado a vacío.

5 El residuo obtenido se disuelve en cloroformo y el extracto clorofórmico es lavado repetidamente con agua hasta que los lavados son neutros. La solución cloro-
10 fórmica es secada con SO_4Mg . Evaporando el cloroformo bajo vacío se obtiene de nuevo un residuo, el cual es disuelto en 30 ml de trifluoroacético en el seno del cual lo mantenemos 40 minutos, transcurridos los cuales, evaporamos el ácido trifluoroacético bajo vacío, quedando un residuo gomoso que es recristalizado con Cl_3CH , obteniéndose 1,5 g del ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)-antranílico.

15 En el caso de emplear otros grupos protectores del resto ácido que no sean resistentes a las condiciones básicas de la metilación, tendrá lugar la desprotección parcial o total y, por consiguiente, la formación del éster metílico. Por lo que será necesario finalmente, la hidrólisis de dicho éster; para ello el producto
20 obtenido después de la reacción de metilación es disuelto en Cl_3CH y a esta solución le añadimos otra de hidróxido sódico al 10%, calentándose a continuación durante 60 minutos a 70°C , transcurrida la hidrólisis se aísla el ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)-antranílico, de IR
25 y punto de fusión característicos.

EJEMPLO II

A.- En un balón de 100 ml de capacidad, situado en un baño refrigerante de agua-hielo, provisto de agitación y de

embudo de adición, se colocan 3,17 g (0,014 moles + 10%) de diciclohexilcarbodiimida, a los cuales se añaden seguidamente 30 ml de tetrahidrofurano; a la solución formada se añaden posteriormente 2,91 g (0,014 moles) de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propenoico, y la mezcla de reacción se agita en el baño de agua-hielo, manteniéndose la temperatura por debajo de 7°C; sobre esta mezcla se le gotea una solución formada por 2,11 g (0,014 moles + 10%) de 2-aminobenzoato de metilo en 15 ml de tetrahidrofurano. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se sigue agitando a la misma temperatura, durante 2 horas, después de las cuales, la mezcla de reacción es filtrada para separar la diciclohexilurea formada, la cual es lavada con tetrahidrofurano, reuniéndose los lavados y el filtrado para ser evaporados a sequedad, obteniéndose después de recrystalizar el residuo de evaporación 3,2 g de N-(3',4'-dimetoxicinamoil)-antranilato de metilo.

B.- Mediante la hidrólisis del N-(3',4'-dimetoxicinamoil)-antranilato de metilo, por el método citado en el ejemplo I u otro cualquiera de los descritos en la literatura, se obtiene el ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)-antranílico.

EJEMPLO III

En un erlenmeyer de 100 ml sumergido en un baño refrigerante, provisto de agitación magnética y de embudo de adición, se pesan 3,10 g de diciclohexilcarbodiimida y se vierten seguidamente 30 ml de tetrahidrofurano. A la so-

lución formada se le añaden posteriormente 2,5 g de 3-(2-clorofenil)-2-propenoico y se agita en un baño de agua-hielo, manteniendo la temperatura siempre debajo de 5°C. A continuación se le gotea una solución de 2,9 g de 2-amino-benzoato de tert-butilo en 20 ml de tetrahidrofurano. Finalizada la adición, la agitación se continúa durante 30 minutos más, transcurridos los cuales la mezcla se filtra para separar la dicitclohexilurea formada, que es lavada con tetrahidrofurano; filtrado y lavados se evaporan a vacío, obteniéndose un residuo que se disuelve en 25 ml de trifluoroacético y se mantiene en él durante 35 minutos, después de los cuales el trifluoroacético es evaporado a sequedad obteniéndose un nuevo residuo que es recrystalizado en ETOH/H₂O para dar el ácido N-(2'-clorocinamoil)-antranílico, de IR característico y de punto de fusión 184° - 187°C.

EJEMPLO IV

A.- El ácido 4-aminobenzoico (21,11 g, 0,154 moles) y el óxido de tributilestaño (40 ml, 0,077 moles) se añaden a 1000 ml de benceno anhidro que se halla en ebullición. La mezcla se agita mientras se destila parte del disolvente. Después de separar la parte del 4-aminobenzoico que no ha reaccionado, la mezcla de reacción es evaporada y a la solución concentrada, una vez fría, se le añade éter de petróleo, produciéndose un precipitado que es filtrado y secado, obteniéndose así el 4-aminobenzoato de tributilestaño.

B.- Dicitclohexilcarbodiimida (1,7 g, 0,0083 moles) en 10 ml de cloruro de metileno anhidro es añadida gota a gota a

una suspensión, enfriada en un baño de hielo y agitada magnéticamente, de 4-aminobenzoato de tributilestaño (1,48 g, 0,0077 moles) y 3-(4-metilfenil)-2-propenoico (1,47 g, 0,0091 moles) en 25 ml de cloruro de metileno; la mezcla es agitada durante 3 horas a 15°C, se filtra el precipitado que se produce, y se reúnen los lavados y el filtrado, que son evaporados a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en 9 ml de DMF anhidra y se añade tiofenolato potásico (1 g, 0,0068 moles), la solución es mantenida a temperatura ambiente durante 30 minutos, transcurridos los cuales se aísla el ácido 4-(4'-metilcinamoilamino)-benzoico, que después de recristalizarlo en una mezcla hidroalcohólica presenta un punto de fusión de 306-308°C.

15 EJEMPLO V

siguiendo el mismo método descrito en los anteriores ejemplos se obtiene el ácido 3-(3'-metoxicinamoil-amino)-benzoico de punto de fusión 212°-215°C, después de hidrolizar el éster 3-(3'-metoxicinamoilamino)-benzoato de p-metoxibencilo con trifluoroacético en C₆H₆ con presencia de anisol. Dicho compuesto se obtiene al hacer reaccionar 3,17 g de dicitclohexilcarbodiimida con 2,49 g de 3-(3-metoxifenil)-2-propenoico y 3,96 g de 3-aminobenzoato de p-metoxibencilo en cloruro de metileno.

25 EJEMPLO VI

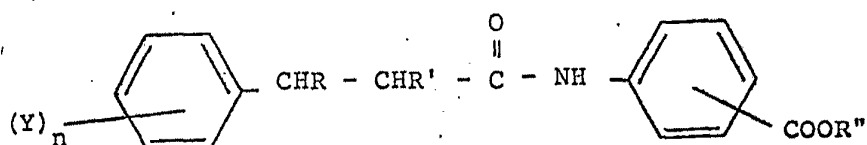
En un balón de 100 ml de capacidad se pesan 3 g de dicitclohexilcarbodiimida, seguidamente se añaden 47 ml de cloruro de metileno y a la solución formada se añaden

3 g de ácido 3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoico, manteniendo la agitación constante y con la temperatura por debajo de los 5°C, se gotea a la mezcla de reacción una solución formada por 2,21 g de antranilato de metilo en 13 ml
5 de cloruro de metileno. Finalizada la adición, se continúa agitando hasta que la reacción se ha completado; una vez separada la diciclohexilurea formada se evapora la solución a sequedad obteniéndose un residuo, el cual es tratado con una solución de NaOH al 10%, calentando durante 2 horas a
10 70°C, después de lo cual se precipita con HCl, el sólido así obtenido es filtrado y una vez seco se recristaliza en etanol, obteniéndose el ácido N-(3'-4'-dihidroxicinamoil)-antranílico, que se descompone a 201° - 204°C.

El invento dentro de su especificidad puede ser
15 desarrollado en otras formas de realización que difieren en mínimos detalles de los indicados a título de ejemplo, a los cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello incluido en el espíritu de las
20 reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de amidas de interés farmacológico, de fórmula estructural:



en la que Y puede estar situado en cualquiera de las posiciones 2', 3', 4' o 5' del anillo bencénico y es igual a

5 hidróxilo, halógeno, alquilo con un nº de átomos de carbono de 1 a 4, o alcoxi, también con un nº de átomos de carbono de 1 a 4; n es igual a 1, 2 o 3; R igual a R' que a su vez es igual a H o enlace; R'' igual a H, CH₂CX₃ (en la que X es un halógeno), CH₂C₆H₄X' (en la que X' es un hidrógeno, ha-

10 lógeno, alcoxi o nitro), ó CH(C₆H₅)₂, C(C₆H₅)₃, alquilos inferiores con un nº de átomos de carbono de 1 a 4, adamanti-

lo, CH₂-CO-C₆H₄X'' (en que X'' es un hidrógeno, halógeno, alcoxi, o nitro), SnR₃ (en que R es un grupo alcoholo infe-

15 rior, arilo o aril alcoholo), SiR'₃ (en que R' es un grupo alcoholo inferior, arilo o aril alcoholo), que se caracteriza por el hecho de que dichas amidas son obtenidas por la acción de un agente deshidratante sobre el ácido aminoben-

zoico, cuyo grupo carboxilo está protegido, y el ácido cinnamico correspondiente, en el seno de un disolvente inerte

20 y con la posterior desprotección del grupo carboxilo.

6

2. Procedimiento para la obtención de amidas de interés farmacológico, según la reivindicación anterior, que se caracteriza porque dichos compuestos se obtienen por la acción de un agente del tipo carbonildiimidazol, o una carbodiimida, tal como N,N-dietyl-, -dipropil-, o -diisopropilcarbodiimida, o preferiblemente N,N'-díciclohexilcarbodiimida.

3. Procedimiento para la obtención de amidas de interés farmacológico, según la reivindicación 1, que se caracteriza porque la obtención de dichos compuestos amídicos se realiza en el seno de disolventes inertes, tales como tetrahidrofurano, cloruro de metileno y acetonitrilo.

4. Procedimiento para la obtención de amidas de interés farmacológico, según la reivindicación 1, que se caracteriza porque para realizar la reacción de formación del compuesto amídico, es necesario que anteriormente se haya protegido el grupo carboxilo de los ácidos aminobenzoicos, dando lugar así a ésteres cuyo resto alcoholilo queda definido en la propia reivindicación 1.

5. Procedimiento para la obtención de amidas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza porque la desprotección del grupo carboxilo de las amidas obtenidas se puede lograr: por hidrólisis básica empleando bases tales como, NaOH, KOH, etc.; por hidrogenólisis; por hidrólisis con la sola presencia de agua o alcohol; por hidrólisis ácida con trifluoroacético, p-toluensulfónico o clorhídrico; por el paso a través de resinas especiales; por la acción de diversos reactivos,

40

tales como el tiofenolato potásico, Zn/acético, Zn/fórmico o Zn/alcohol.

6. Procedimiento para la obtención de amidas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza porque el ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)-antranílico representado en la fórmula I en la que, Y son dos grupos metoxi en posiciones 3 y 4, n es 2, R y R' representan un enlace y R'' es hidrógeno, se obtiene ventajosamente por reacción del ácido cafeico acetilado, con un éster del ácido antranílico, en presencia de un agente de los definidos en la reivindicación 2, en el seno de un disolvente de los especificados en la reivindicación 3, posterior metilación con una sal de metilo adecuada, preferiblemente sulfato de metilo y desprotección del grupo carboxilo según algún método señalado en la reivindicación 5.

7. Procedimiento para la obtención de amidas de interés farmacológico, según la reivindicación 1, que se caracteriza porque cuando R'' = H es posible obtener sales de dichos productos farmacéuticamente aceptables, tales como sales de: sodio, potasio, litio, amonio, magnesio, calcio, piperidina, trietanolamina, piridina, piperazina, morfina, N-etil-dietilamina y N-N-dibencil etilendiamina.

8. Procedimiento para la obtención de amidas de interés farmacológico.

Todo ello según queda descrito en la presente memoria y resumido en las reivindicaciones contenidas al final de la misma, establecidas de acuerdo con el artículo 100 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y que


20

comprenden en conjunto veintiocho hojas foliadas, escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 10 de diciembre de 1977

LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, SA

P.a. I. PONTI
P.p.



to