

AÑO 1958

Expediente núm. 243632



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

REGORDATI, Laboratorio Farmacológico, S.p.A., de nacionalidad

italiana domiciliado en Milán (Italia),

calle de Via Civitali, núm. 1

por:

«PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO
3-AMINO-4-CLOROBENZOICO».

Nº 8805

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES.



243632

P A T E N T E 243632
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 3-AMINO-4-CLOROBENZOICO", a favor de la firma italiana RECORDATI, Laboratorio Farmacológico S.p.A., domiciliado en MILÁN (Italia), via Civitali, No. 1.

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados del ácido 3-amino-4-clorobenzoico.

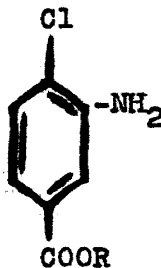
5. Es sabido que los ésteres básicos del ácido benzoico poseen actividad anestésica local (por ejemplo amilocaína, alipina, piperocaína) y que esta actividad puede ser aumentada considerablemente con la introducción, en el núcleo bencénico, de algunas funciones como la amínica, la oxidrónica, la alcoxílica, la halogénica, etc. Finalmente la presencia de por lo menos 10. dos de estas funciones en dicho núcleo ha resultado particular-


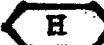


243632

5. mente eficaz, en especial con la pareja amínica/alcoxílica y amínica/halogénica. Las posiciones respectivas son, como es natural, críticas. Así los ésteres básicos de los ácidos 2-alcoxi-4-aminobenzoico, 4-alcoxi-3-amino-benzoico, 2-alcoxi-3-amino-benzoico y 2-cloro-4-amino-benzoico han demostrado tener una significativa actividad.

La presente invención se refiere a la preparación de ésteres básicos del ácido 3-amino-4-cloro-benzoico de fórmula general



10. en la cual R = (CH₃)₂-N-CH₂-CH₂-; (C₂H₅)₂-N-CH₂-CH₂-;
 (C₃H₇)₂-N-CH₂-CH₂-1-(C₃H₇)₂-N-CH₂-CH₂-; N-CH₂-CH₂-;
 O N-CH₂-CH₂-; (CH₃)₂-N-CH₂-CH₂-CH₂-.

15. La actividad anestésica local de estos derivados, ensayados sobre ratas con el método de Bianchi, se ha demostrado particularmente significativa para los ésteres dimetil- y dietil-aminoetílico y dimetil-aminopropílico. Los valores de DE₅₀ y DL₅₀ relativos a éstos, y los valores correspondientes de la procaína son los siguientes:

éster dimetilaminoetílico:

ED₅₀ = 2.50 (mg/ml) - DL₅₀ = 880 (mg/kg)

éster dietilaminoetílico:

ED₅₀ = 5.10 (mg/ml) - DL₅₀ = 750 (mg/kg)

éster dimetilaminopropílico:

ED₅₀ = 2.0 (mg/ml) - DL₅₀ = 225 (mg/kg)



243632

procaína:

ED₅₀ = 2.80 (mg/ml) - DL₅₀ = 183.0 (mg/ml).

5. Los productos poseen una buena actividad anestésica local y una toxicidad notablemente inferior a la de la procaína. En particular el éster dimetilaminoetílico tiene una actividad aproximadamente igual a la de la procaína y una toxicidad 4.8 veces más baja.

10. El procedimiento de preparación de estos compuestos consiste en hacer reaccionar el cloruro del ácido 3-nitro-4-cloro-benzoico con un alcohol amínico hasta obtener el éster nítrico correspondiente, y en reducir el nitro-éster en ambiente acuoso hasta éster básico del ácido 3-amino-4-cloro-benzoico.

15. La reacción entre el cloruro del ácido 3-amino-4-cloro-benzoico y un alcohol amínico, que es una reacción de condensación, se efectúa en proporciones molares de los reactivos y en ausencia de disolventes, mediante calefacción a una temperatura próxima a 100°C. La condensación es completada calentando la masa reaccional a unos 125-130°C durante 15 minutos, obteniéndose así el éster nítrico.

20. La reducción del nitro-éster se efectúa en solución acuosa con hierro en polvo, a la temperatura de aproximadamente 50°C durante 3 horas. El hierro es eliminado después por filtración mientras que el filtrado, alcalinizado fuertemente con NaOH al 30%, es extraído con un disolvente tal como el éter. 25. El extracto etéreo, filtrado, es tratado luego con ácido clorhídrico alcohólico hasta un pH de 6, para lo cual se separa el clorhidrato del aminoéster 3-amino-4-cloro-benzoico, que se cristaliza de un disolvente como alcohol etílico absoluto.

243632



PREPARACIÓN DE LOS ÉSTERES NÍTRICOS

E J E M P L O 1.

3-nitro-4-cloro-benzoato de dimetilaminoetil-clorhidrato

5. Se funde 21.9 g (0.1 mol) de cloruro del ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico en un matraz de 100 cc y se añade a gotas 8.9 g (0.1 mol) de dimetilaminoetanol. La reacción es fuertemente exotérmica y la masa pastosa es mantenida en agitación. Terminada la adición se calienta en baño de aceite a 125-130°C durante 15 minutos, luego se descostra la masa del matraz y se

10. la cristaliza en alcohol etílico absoluto, obteniéndose 18.5 g de un sólido cristalino amarillo claro, de punto de fusión 200°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado 11.45
 calculado para $C_{11}H_{14}O_4N_2Cl_2$ 11.47

E J E M P L O 2.

15. 3-nitro-4-cloro-benzoato de dietilaminoetil-clorhidrato

Se procede como en el ejemplo 1, substituyendo el dimetilaminoetanol con dietilaminoetanol. La condensación tiene siempre lugar en proporción molar. Se obtiene un sólido cristalino amarillo claro, de punto de fusión 128-130°C.

20. Análisis: Cl% (titulable), encontrado 10.44
 calculado para $C_{13}H_{18}O_4N_2Cl_2$ 10.51

E J E M P L O 3.

3-nitro-4-cloro-benzoato de dipropilaminoetil-clorhidrato

25. Se procede como en el ejemplo 1, empleando, en cambio, el dipropilamino-etanol. Se obtiene un sólido cristalino beige, de punto de fusión 143-145°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado 9.68
 calculado para $C_{15}H_{22}O_4N_2Cl_2$ 9.70

E J E M P L O 4.

30. 3-nitro-4-cloro-benzoato de diisopropilaminoetil-clorhidrato

Se procede como en el ejemplo 1, empleando, no obstante, el diisopropil-aminoetanol. Se obtiene un sólido cristalino



243632

de color pajizo, de punto de fusión 171-173°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado	9.65
calculado para $C_{15}H_{22}O_4N_2Cl_2$	9.70

E J E M P L O 5.

3-nitro-4-clorobenzoato de beta-piperidinoetil-clorhidrato

5.

Se procede como en el ejemplo 1, substituyendo el dimetilaminoetanol por beta-piperidinoetanol, obteniéndose un sólido cristalino blanco, de punto de fusión 197-199°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado	10.08
calculado para $C_{14}H_{18}O_4N_2Cl_2$	10.15

10.

E J E M P L O 6.

3-nitro-4-cloro-benzoato de beta-morfolinoetil-clorhidrato

Se procede como en el ejemplo 1, pero empleando el beta-morfolinoetanol. Se obtiene un sólido cristalino y blanco de punto de fusión 209-210°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado	10.05
calculado para $C_{13}H_{16}O_5N_2Cl_2$	10.10

15.

E J E M P L O 7.

3-nitro-4-cloro-benzoato de dimetilaminopropil-clorhidrato

Se procede como en el ejemplo 1 pero empleando el dimetilamino-propanol. Se obtiene un sólido cristalino amarillo claro, de punto de fusión 200-202°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado	10.95
calculado para $C_{12}H_{16}O_4N_2Cl_2$	10.97

25.

R E D U C C I Ó N

E J E M P L O 1A

3-amino-4-cloro-benzoato de dimetilaminoetil-clorhidrato

18.5 g de 4-cloro-3-nitrobenzoato de dimetilaminoetil-clorhidrato, tal como han sido obtenidos en el ejemplo 1, son disueltos en 35 cc de agua y son calentados dentro de 15 minu-

30.

243632



tos, en un balón de 1 litro, con tres cuellos, provisto de agitador, termómetro y refrigerante de bolas, que contiene 40 cc de agua y 36 g de hierro en polvo. Terminada la adición se lleva la mezcla a 50°C y se la tiene a esta temperatura,

5.

bajo agitación, durante 3 horas. Se filtra y alcaliniza fuertemente el filtrado con NaOH, después de lo cual se lo extrae con éter. El extracto etéreo es secado sobre sulfato sódico (Na₂SO₄) anhidro y acidificado con ácido clorhídrico alcohólico hasta un pH de 6. De esta manera precipita el

10.

monoclorhidrato del 3-amino-4-cloro-benzoato de dimetilamino-etilo, como un sólido blanco cristalino: 10 g, de punto de fusión 171-173°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado	12.61
calculado para C ₁₁ H ₁₆ O ₂ N ₂ Cl ₂	12.70

15.

EJEMPLO 2A

3-amino-4-cloro-benzoato de dietilaminoetil-clorhidrato

El 4-cloro-3-nitrobenzoato del ejemplo 2 es tratado del mismo modo descrito en el ejemplo 1A. Se obtiene un sólido blanco y cristalino de punto de fusión 153-155°C.

20.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado	11.48
calculado para C ₁₃ H ₂₀ O ₂ N ₂ Cl ₂	11.54

EJEMPLO 3A

3-amino-4-cloro-benzoato de dipropilaminoetil-diclorhidrato

El 4-cloro-3-nitrobenzoato del ejemplo 3 es tratado del mismo modo descrito en el ejemplo 1A. Se obtiene un sólido blanco y cristalino de punto de fusión 198-201°C.

25.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado	18.95
calculado para C ₁₅ H ₂₅ O ₂ N ₂ Cl ₃	19.08

EJEMPLO 4A

30.

3-amino-4-cloro-benzoato de diisopropilaminoetil-diclorhidrato

El 4-cloro-3-nitrobenzoato del ejemplo 4 es tratado del



243532

mismo modo que en el ejemplo 1A. Se obtiene un sólido blanco y cristalino de punto de fusión 185-187°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado 19.10
calculado para $C_{15}H_{25}O_2N_2Cl_3$ 19.08

5. E J E M P L O 5A

3-amino-4-cloro-benzoato de beta-piperidinoetil-clorhidrato

El 4-cloro-3-nitrobenzoato del ejemplo 5 es tratado del mismo modo descrito en el ejemplo 1A. Se obtiene un sólido blanco cristalino de punto de fusión 193-195°C.

10. Análisis: Cl% (titulable), encontrado 11.08
calculado para $C_{14}H_{20}O_2N_2Cl_2$ 11.11

E J E M P L O 6A

3-amino-4-cloro-benzoato de beta-morfolinoetil-clorhidrato

15. El 4-cloro-3-nitrobenzoato del ejemplo 6 es tratado del mismo modo descrito en el ejemplo 1A. Se obtiene un sólido cristalino blanco de punto de fusión 207-209°C.

Análisis: Cl% (titulable), encontrado 11.10
calculado para $C_{13}H_{18}O_3N_2Cl_2$ 11.04

E J E M P L O 7A

20. 3-amino-4-cloro-benzoato de dimetilaminopropil-clorhidrato

El 4-cloro-3-nitrobenzoato del ejemplo 7 es tratado del mismo modo descrito en el ejemplo 1A. Se obtiene un sólido blanco cristalino de punto de fusión 166-168°C.

25. Análisis: Cl (titulable), encontrado 12.01
calculado para $C_{12}H_{18}O_2N_2Cl_2$ 12.09

30. La invención, dentro de su esencialidad puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados porque queda todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

243632

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza No. provisional 49.093 del día 2 de Agosto de 1957.

5. 1. Procedimiento para la preparación de ésteres básicos del ácido 3-amino-4-cloro-benzoico, caracterizado porque se hace reaccionar el cloruro del ácido 3-nitro-4-cloro-benzoico con un alcohol amínico hasta la obtención del éster nítrico correspondiente, y en reducir el nitro-éster en ambiente acuoso a éster básico del ácido 3-amino-4-cloro-benzoico.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción entre el cloruro del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico y el amino-alcohol es efectuada en ausencia de disolvente, mediante calentamiento a una temperatura de unos 100°C, y un aumento subsiguiente de temperatura a unos 125-130°C durante 15 minutos.

15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción del éster nítrico se efectúa en solución acuosa con hierro en polvo, manteniendo la solución a unos 50°C durante un período de unas 3 horas.

20. 4. Procedimiento para la preparación de derivados del ácido 3-amino-4-clorobenzoico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

25. Barcelona para Madrid, a 1 de Agosto de 1958
RECORDATI - Laboratorio Farmacologico, S.p.A.

P.a. JAIME ISEFÍN

D. O.