

AÑO 1.959

Expediente núm.



251884

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por 20 años, en España

a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en NORWICH - New York - EE.UU.

calle de núm.

por:

PROCESO PARA PREPARAR UN ARTICULO DOTADO DE UN CALMANTE Y METODO
PARA SU ADMINISTRACION

Nº 16187

Agente Sr. Ungria



251884

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de
THE NORWICH PHARMACAL COMPANY, Entidad norteamericana, residen
te en NORWICH, N.Y.- EE.UU., por

"PROCESO PARA PREPARAR UN ARTICULO DOTADO DE UN CALMANTE Y ME-
TODO PARA SU ADMINISTRACION"

INVENTOR: Alexander B. Neill, de nacionalidad norteamericana.

PRIORIDAD: Solicitud Patente norteamericana Ser. 762.696, del
23 de septiembre de 1958.

?)



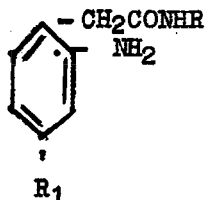
251884

Esta invención se relaciona con composiciones dotadas de propiedades calmantes. En particular persigue el objetivo de proporcionar composiciones que pueden emplearse para combatir perturbaciones que afectan al sistema nervioso central y reforzar la acción de ciertas drogas que actúan sobre aquél. Además, incluye esta invención un método para combatir perturbaciones que afectan al citado sistema.

5.-

He descubierto que composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo una orto-aminofenilacetamida que puede representarse por la fórmula

10.-



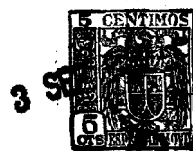
en la que R es un miembro del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior y R₁ es un miembro del grupo consistente en hidrógeno y cloro; así como sales de adición ácidas de la misma, muestran un sorprendente efecto en el combate de desarreglos del sistema nervioso central, reforzando además la acción de ciertas drogas de acción central cuando se administran en cantidades que están muy lejos de ser tóxicas.

15.-

De acuerdo con la práctica de mi invención, se asocia a un adecuado portador farmacéutico un agente activo que comprende una orto-aminofenilacetamida correspondiente a la fórmula antes descrita, o una sal de adición ácida de la misma. Tal portador puede ser un vehículo sólido, una suspensión o un líquido parenteral estéril. Entre las composiciones sólidas adecuadas figuran tabletas, polvos y cápsulas que tienen incorporado el agente activo. Entre las composiciones líquidas adecuadas figuran suspensiones y soluciones del agente activo. Para su administración parentérica, el agente activo puede disolverse en agua destilada estéril o salina isotónica.

20.-

25.-



251884

Como ejemplos de composiciones preparadas de acuerdo con mi invención, figuran las siguientes:

FORMULACION I

(Tableta)

5.-	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso en mg.</u>
	Orto-aminofenilacetamida	300,0
	Fécula de maíz	90,7
	Azúcar de leche	8,3
	Estearato magnésico	1,0

FORMULACION II

(Solución parentérica)

10.-	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso en gramos</u>
	Orto-aminofenilacetamida	1,25
	Salina isotónica estéril	98,75

FORMULACION III

(Tableta)

15.-	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso en mg.</u>
	2-(2-amino-4-clorofenil)-N-metilacetamida	200,0
	Fécula de maíz	90,8
20.-	Azúcar de leche	8,2
	Estearato magnésico	1,0

FORMULACION IV

(Tableta)

25.-	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso en mg.</u>
	N-metil-2-aminofenilacetamida	50,00
	Fécula de maíz	90,95
	Azúcar de leche	8,05
	Estearato magnésico	1,00



FORMULACION V

(Suspensión)

251884

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso en g.</u>
5.-	2-(2-amino-4-clorofenil)-N-metilacetamida	5,00
	Carboximetilcelulosa sódica	0,75
	Agua	94,25

FORMULACION VI

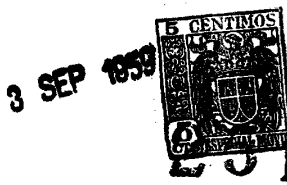
(Solución parentérica)

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso en g.</u>
10.-	Hidrocioruro de orto-aminofenilacetamida	2,0
	Agua destilada estéril	98,0

15.- Para los especializados en esta materia resultará evidente que las anteriores composiciones-ejemplos proporcionan medios para suministrar dosis variables de ingrediente activo mediante el empleo de una serie de formas de dosis unidad o fracciones de ella, como por ejemplo mediante tabletas ranuradas, así como que tales composiciones-ejemplos no representan necesariamente una rigurosa proporción de dosis, o invariable en cada caso.

20.- He descubierto que la administración de las composiciones de mi invención combate las perturbaciones que afectan al sistema nervioso central, tales como convulsiones, ataques epilépticos, insomnios, desasosiego e hiperactividad. Así, las convulsiones provocadas en animales mediante electroshock o administración de metrazol se reducen administrándoles composiciones que contengan de 150 a 350 mg/kg de ingrediente activo. He descubierto que los ataques del gran mal, pequeño mal y de tipo sicomotor pueden suavizarse con dosis de 1 a 2 gramos diarios. También he descubierto la posibilidad de calmar o aliviar el estado de ansiedad y de moderar el insomnio con el uso de dosis diarias del orden de unos 400 a 1.000 mg.

30.- También he descubierto que mis composiciones manifiestan



un cierto reforzamiento de la anestesia. Una dosis de unos 220 mg/kg en animales es suficiente para prolongar notablemente narcosis provocadas por el hexobarbital.

5.- Aunque mis composiciones muestran en general una semejanza en su comportamiento farmacológico, varían algo en su grado de actividad, que depende de la identidad del ingrediente activo escogido. Las composiciones que corrientemente considero como preferibles contienen como ingrediente activo el compuesto 2-(2-amino-4-clorofenil)-N-metilacetamida. Otros compuestos que ofrecen una notable actividad farmacológica son la 2-aminofenilacetamida y la 2-(2-aminofenil)-N-metilacetamida.

10.- Mis composiciones son relativamente atóxicas. Ninguna manifestación de síntomas de toxicidad ha acompañado a su administración a niveles terapéuticos.

15.- Los compuestos que forman el ingrediente activo de mis composiciones pueden obtenerse fácilmente mediante una serie de reacciones químicas cuyas fases comprenderán fácilmente los especializados en el arte. Resumiendo, esas fases consisten en preparar el correspondiente nitro-ácido, el tratamiento del mismo para formar el cloruro ácido, la reacción con éste de la amina adecuada para producir la amida y la reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón vegetal u óxido de platino. Cualquiera de las bases así preparadas puede convertirse en la correspondiente sal de adición ácida de la misma, disolviendo tal base en una solución acuosa que contenga una cantidad estequiométrica de un ácido tal como el clorhídrico, sulfúrico, tartárico, fosfórico o cítrico. Tal sal puede recuperarse fácilmente de la solución mediante concentración en forma conocida.

20.- A fin de que puedan comprenderse fácilmente los métodos por mí preferidos para hacer los ingredientes activos de mis composi-

25.-

30.-



251884

ciones, se describen brevemente los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I

Orto-aminofenilacetamida

- 5.- Se dota a un matraz de tres cuellos y 5 litros de capacidad de removedor, termómetro, conexión con un manómetro y un tubo de entrada para hidrógeno. Se somete al aparato a pruebas contra escapes de la siguiente manera: se aplica un vacío al matraz y se pone en funcionamiento el removedor, anotándose y corrigiéndose cualesquiera fluctuaciones en la presión, mientras el matraz se halla aún bajo una
- 10.- reducida presión. Se cierra la espita de interrupción de la bomba de vacío. Se deja entrar gas nitrógeno en el matraz hasta que se observe en el manómetro una presión ligeramente positiva (aproximadamente 20 mm). Se corrige de nuevo cualquier cambio en la presión. Una vez libre de fugas, el sistema cerrado se halla listo para la adición de
- 15.- reactivos.
- Entonces se introducen en el matraz 416 g (2,3 moléculas-gramo) de o-nitrofenilacetamida (Ann. 471:113 (1929)) y 2.000 ml de agua destilada. El catalizador, 100 g de paladio sobre carbón vegetal al 5%, se mezcla con 200 ml de agua y se añade al matraz. Se enjuaga
- 20.- tres veces el sistema con nitrógeno evacuando el matraz y llenándolo luego con nitrógeno. El matraz se halla ahora listo para su uso.
- Con el removedor parado, se evacua el matraz con una bomba de agua y luego se llena de hidrógeno. Este procedimiento se lleva a cabo dos veces para extraer cualquier nitrógeno que pueda permanecer en el matraz. Después de la segunda evacuación, se deja entrar
- 25.- hidrógeno en el matraz hasta que el manómetro indique una ligera presión positiva. Se anota una lectura de presión (65 lbs.) en el indicador del reservorio situado entre la fuente de hidrógeno y el matraz de reacción, como asimismo la temperatura ambiente y la temperatura
- 30.- del contenido del matraz. Se pone en funcionamiento el removedor y se



251884

ajusta la válvula de aguja del reservorio de manera que mantenga una ligera presión positiva (10-20 mm) en el matraz durante la hidrogenación. Esta invierte aproximadamente seis horas. Se deja subir la temperatura de la reacción a 55-60°, manteniéndose a esta temperatura por medio de un baño de agua calentada o vapor.

5.-

Cuando ha terminado la reacción, indicado por la falta de absorción de hidrógeno, se riega el matraz con nitrógeno tres veces como al principio y se filtra el catalizador. Al filtrado caliente se añaden 44 g de metabisulfito sódico (para formar una solución de bisulfito sódico al 2%). Se enfría la solución y se filtra el precipitado blanco, secándose por succión. Luego se seca a 65° durante ocho horas. Luego se recristaliza este precipitado seco de 500 ml

10.-

aproximadamente de 1,4-dioxano. Los cristales ligeramente rosados que se recogen son lavados con éter para eliminar el color rosa. Los cristales así obtenidos tienen un punto de fusión de 108-111° y $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 467 a 2325 Å en agua. Al concentrarse el filtrado se obtienen más cristales, que se añaden a la producción principal, obteniéndose un total de aproximadamente 188 g de la o-aminofenilacetamida deseada.

15.-

EJEMPLO II

20.-

N-metil-2-aminofenilacetamida

A. N-metil-2-nitrofenilacetamida

Se introducen en un matraz de tres cuellos y 22 litros de capacidad, provisto de removedor y condensador, 4.530 g (25 moléculas/gramo) de ácido o-nitrofenilacético crudo [Ann. 403:188 (1914)] y

25.-

4.000 g (33,6 moléculas-gramo) de cloruro de tionilo práctico. Se remueve esta mezola y se calienta en un baño de agua a 35-40°. Después de licuarse el sólido se calienta la mezola durante tres horas a la misma temperatura. Durante este tiempo se forman abundantes cantidades de cloruro de hidrógeno y dióxido de azufre. El exceso de cloruro de

30.-

tionilo se retira bajo un vacío de bomba de agua durante una hora



251884

- aproximadamente, a 35-40°. La mitad del residuo oscuro (unos 1950 ml) se añade mediante un embudo cuenta-gotas en 4 kg de solución de monometilamina al 40% fría, contenida en un matraz de tres cuellos y 12 litros de capacidad. Se remueve el contenido del matraz y se enfría en un baño de hielo y sal. La adición queda completada en unas dos horas. Luego se deja la mezcla en el refrigerador durante la noche. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca a 65°C. La otra mitad del material se trata como queda explicado. La amida cruda pesa aproximadamente 4.950 g. Se disuelve la amida en 220 lbs de agua hirviente, se trata con 3 lbs. de carbón vegetal activado y se filtra a través de un embudo empleando un medio filtrante. Se enfría el filtrado aproximadamente a 15°C durante la noche. Luego se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca en el horno. El producto pesa unos 1952 g (40%).

15.-

B. N-metil o-aminofenilacetamida

- La hidrogenación del producto de A se efectúa en un matraz de tres cuellos y 12 litros de capacidad, dotado de removedor, termómetro, manómetro en forma de U, tubo de entrada de gas hidrógeno y conexión a una bomba de vacío. Se calienta el matraz con un baño de agua. Primeramente se inspecciona el sistema para asegurarse de que no tiene fugas. Se agrega N-metil-2-nitrofenilacetamida (955 g) al matraz juntamente con 4.500 cm³ de isopropanol. El catalizador (200 g de paladio sobre carbón al 5%) se humedece con 1.000 cm³ de isopropanol y luego se añade al matraz. Se evacua dos veces el sistema y se llena cada vez con nitrógeno. Luego se evacua tres veces, llenándose cada vez con gas hidrógeno. El sistema se halla entonces listo para la hidrogenación. Al principio la reacción avanza muy lentamente, pero cuando la temperatura interna alcanza los 40°C la reacción progresa con gran rapidez. Durante la reacción se mantiene el baño de agua a 45-48°C y la temperatura interna por debajo de 56°C. Al cabo de 2 a

30.-



251884

3- $\frac{1}{2}$ horas queda completada la hidrogenación. Una vez completada la reacción, indicado por un descenso de la temperatura y una disminución en la absorción de hidrógeno, se enfría la mezcla reactiva a la temperatura ambiente y se filtra el catalizador.

5.-

Se extrae el alcohol con una bomba de agua. El sólido amarillo que se obtiene y que pesa unos 930 g. es disuelto en 2,5 litros de una solución de ClH al 10% (pre-refrigerada). Se trata esta solución ácida con Darco y se extrae con cloroformo ($2 \times 1.000 \text{ cm}^3$). Luego se pasa la solución ácida a un vaso de batería, provisto de un removedor, y se enfría. El ácido se neutraliza con una solución saturada de CO_3Na_2 (1,25 litros). Se filtra el precipitado blanco, se lava con una cantidad mínima de agua fría y se seca (475 g).

10.-

El filtrado producido es extractado con cloroformo ($3 \times 1.000 \text{ cm}^3$) y el cloroformo es evaporado. De nuevo se disuelve el residuo en 250 cm^3 de solución de ClH al 10%, se extrae con cloroformo y se trata con Darco. Se precipita más producto cuando la solución ácida es neutralizada con 175 cm^3 de solución saturada de CO_3Na_2 . Se filtra el precipitado (104 g), se lava con agua y se seca.

15.-

Un procedimiento análogo se aplica de nuevo al filtrado usando menos disolventes y reactivos, 75 cm^3 de solución de ClH al 10% y 60 cm^3 de solución saturada de CO_3Na_2 para obtener más producto (36 g).

20.-

La producción total es de 615 g (74%) de N-etil-2-aminofenilacetamida; punto de fusión, 89-90°C.

25.-

EJEMPLO III

N-etil-2-aminofenilacetamida

A. N-etil-2-nitrofenilacetamida

Este compuesto se prepara en forma análoga al compuesto del Ejemplo II, A, empleando etilamina en lugar de monometilamina.

30.-

B. N-etil-2-aminofenilacetamida



251884

5.- El producto de A (20,5 g) es hidrogenado en 150 cm³ de etanol en presencia de 0,1 g de óxido de platino. La hidrogenación se completa en 32 minutos. El catalizador es filtrado y el disolvente extraído mediante una bomba de agua. El material crudo, recristalizado de éter, isopropilo, da 16,1 g de N-etil-2-aminofenilacetamida, con punto de fusión a 90-91°C.

10.- En forma análoga se preparan la N-propil-2-aminofenilacetamida, con p.f. a 69-70°C. usando propilamina, y N-isopropil-2-aminofenilacetamida, con p.f. a 134-135°C, empleando isopropilamina en la fase A.

EJEMPLO IV

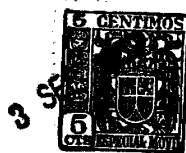
2-(2-amino-4-clorofenil)-N-metilacetamida

A. 2-(2-nitro-4-clorofenil)-N-metilacetamida

15.- Se mezclan ácido 2-(2-nitro-4-clorofenil)-N-metilacético (7.200 g) [J.A.C.S. 78:221 (1956)] y cloruro de tionilo (10,650 g) en un matraz de tres cuellos y 22 litros de capacidad, provisto de removedor, condensador y termómetro, y se calientan con un baño de agua a 40-45°C durante 3- $\frac{1}{2}$ horas. El exceso de cloruro de tionilo se separa con una bomba de agua. El oscuro residuo aceitoso se añade a través

20.- de dos embudos cuenta-gotas a dos matraces de 22 litros que contienen iguales cantidades de solución de monometilamina (40%) pre-refrigerada. El total de metilamina empleado es de 21.000 g. Se usan baños de hielo y sal durante la reacción a efectos de refrigeración. Se remueve la mezcla durante tres horas más y luego se filtra, se lava con 2 x

25.- 4 litros de agua fría y se seca. El producto crudo pesa 13 lbs. (5.850 g) después de secarse a 60°C. Este producto es recristalizado de alcohol metílico (180 lb.) y carbón vegetal activado (1 lb.) en una marmita de 50 galones. La producción total es del 54,2%, su p.f. de 181-182°C.



251884

B. 2-(2-amino-4-clorofenil)-N-metilacetamida

- 5.- Se hidrogena el producto de A (1.000 g) en 6.500 cm³ de metanol en presencia de 6,8 g de óxido de platino. En tres horas se ha absorbido un total de 147,5 lb. de hidrógeno, lo que representa un 86,3 por ciento del valor teórico (171 lb.). Se deja subir espontáneamente la temperatura interna desde el valor ambiente y se mantiene a 50°C con un baño de agua. El catalizador usado es filtrado y el alcohol extraído del filtrado a la presión de la bomba de agua. El residuo naranja (aproximadamente 3 litros) se trata con carbón vegetal activado.
- 10.- El filtrado, tras su enfriamiento, da un producto cristalino blanco que es filtrado y lavado con una pequeña cantidad de metanol y éter. Tras una ulterior concentración, el filtrado da más producto. La producción cruda, que asciende a 600 g (70%), es recrystalizada de una mezcla de benceno y alcohol metílico (4 a 1 y 1 g 16,65 cm³), obteniéndose 563 g de producto, que representa una producción total del 65%; su p.f., 145-147°C.

EJEMPLO V

4-cloro-2-aminofenilacetamida

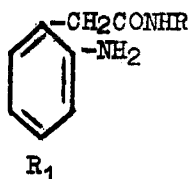
- 20.- Este compuesto se prepara en forma similar al procedimiento empleado en el Ejemplo IV, A, con la excepción de emplearse hidróxido amónico en lugar de monometilamina, obteniéndose un 50% de producto, con p.f. a 136-138°C.

REIVINDICACIONES

- 25.- En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1. Proceso para preparar un artículo dotado de un calmante y método para su administración, caracterizado porque comprende la combinación con un portador de un agente activo consistente en un miembro del grupo de compuestos de la fórmula

3 SEP



251884

5.- en la que R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior y R₁ representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y cloro, cuyo proceso comprende (1) la preparación del correspondiente ácido, (2) la formación del cloruro ácido de dicho nitroácido, (3) la reacción del citado cloruro ácido con la amina adecuada, y (4) la reducción del grupo nitro.

2. Método para combatir perturbaciones en el sistema nervioso central de un individuo, que comprende la administración al mismo de unos 300 mg de orto-aminofenilacetamida.

10.- 3. Método de combatir perturbaciones en el sistema nervioso central de una persona, que comprende la administración a la misma de unos 50 mg de N-metil-2-aminofenilacetamida.

15.- 4. Método para combatir perturbaciones en el sistema nervioso central de una persona, que comprende la administración a la misma de unos 200 mg de 2-(2-amino-4-clorofenil)-N-metilacetamida.

4. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "PROCESO PARA PREPARAR UN ARTICULO DOTADO DE UN CALMANTE Y METODO PARA SU ADMINISTRACION".

20.- Todo conforme queda descrito en la presente memoria que consta de doce páginas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 de septiembre de 1959

ALFONSO UNGRIA