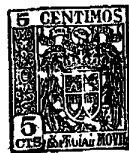


257.343

P.- 19.536

"407/60" Cas 1
Truillier & Rumpf

18 MAY. 1960



257343

257343

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 13 de Abril de 1.960, con el Núm. 257.343

e n

E S P A Ñ A

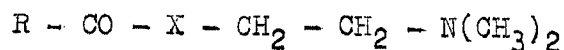
por VEINTE años

a nombre de CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE,
entidad francesa, establecida en 13 Quai Anatole France,
París, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES BETA-
DIMETILAMINO-ETILENICOS".

=====

El presente invento se refiere a un procedimiento de
preparación de nuevos compuestos -ésteres o amidas- beta-
dimetilamino etílicos que responden a la fórmula general.





de fijación del ácido halogenhídrico formado, en particular una molécula suplementaria de dimetil-amino-etanol, o con una o dos moléculas de N,N-dimetil-etileno diamina.

5 Se puede especialmente por el procedimiento del invento prepara nuevos ésteres beta-dimetilamino-etílicos - por reacción de los halogenuros, especialmente de los cloruros, de los ácidos en el beta-dimetilamino-etanol, o uno de sus derivados alcoholados sobre la cadena etilo, en medio orgánico anhidro en presencia de un agente de fijación del ácido halogenhídrico formado, en particular un exceso
10 de dimetialamino- etanol o incluso tratando, los ácidos mismos por un halogenuro, especialmente el cloruro de beta-dimetilamino-etilo en medio orgánico, actuando la función amino del derivado clorado como agente de fijación de ácido halogenhídrico. Así, por ejemplo, se puede hacer reaccionar el cloruro del ácido p-cloro-feniácético con el beta-dimetilamino-etanol en la proporción molecular 1:2. en el seno del benceno, a la temperatura del reflujo durante una hora, o el ácido p-cloro-fenixiacético con el cloruro de -
15 beta-dimetilamino-etilo en isopropanol a la temperatura del reflujo durante una hora.

20 En cuanto a las amidas de la fórmula anterior, se pueden preparar por reacción de los halogenuros, especialmente de los cloruros, de los ácidos con la N.N-dimetil-etileno-diamina, en la proporción molecular 1:1 ó 1:2 (según se desee obtener directamente el clorhidrato de la amida o la --
25 amida básica), en medio orgánico anhidro. En el caso de la proporción 1:2, se forma al mismo tiempo que la amida clorhidrato de dimetilamino etilamina que se separa del medio
30 orgánico para aislar luego la amida.

257343

18 N



Las sales de adición de ácidos pueden ser preparadas por la acción del ácido elegido, sobre el éster básico o la amida básica en proporción equimolecular.

Los ésteres y amidas definidos más arriba, más especialmente en la forma de las sales indicadas, son de una manera general, productos dotados de una gran actividad farmacológica, muy particularmente como anestésicos locales.

Entre ellos, el éster beta-dimetilaminoetílico del ácido p-cloro-fenoxi-acético, se distingue muy particularmente como psico-estimulantes e inhibidores de fatiga de acción neuro-analéptica, como lo han probado los ensayos farmacológicos y múltiples ensayos clínicos, efectuando con el clorhidrato; ejercen una acción progresiva más bien que un efecto inmediato, siendo los resultados obtenidos más señalados después de la administración de dosis repetidas.

El clorhidrato del éster beta-dimetilamino-etílico del ácido p-cloro-fenoxiacético se presenta en la forma de un polvo blanco muy soluble en el agua, que da soluciones acuosas cuyo pH es de 3,3 a 3,4.

El estudio farmacológico de este compuesto ha incluido un estudio de la toxicidad (toxicidad aguda en los ratones después de administración intravenosa, peroral e intravenosa, peroral e intra-peritoneal; toxicidad aguda en el conejo después de administración intravenosa; toxicidad crónica en la rata después de administración por sonda gástrica, con establecimiento de la curva ponderal, examen de la fórmula sanguínea y examen anatomo-patológico), estudio de la acción neuro-estimulante central (convulsiones en el pesca-

257343



do, estimulación de la actividad espontánea en el ratón, reducción del umbral de las crisis convulsivas provocadas por el Metrazol en el ratón y potencialización de la acción central de la adrenalina en el conejo) y estudio de la acción antifatiga (Prueba de natación forzada en el ratón).

En los ensayos clínicos, el clorhidrato del éster beta-dimetilamino-etílico del ácido p-cloro-fenoxiacético ha sido administrado por vía oral, en sellos dosificados con 100 mg. de esta sustancia cada uno; la dosis diaria, por tomas unitarias de 100 mg. ha sido de 100 a 400 mg.

Ensayos comparativos han mostrado una superioridad muy marcada, en cuanto a la intensidad y a la duración de acción, sobre el p-acetamidobenzoato de beta-dimetilamino-etanol, propuesto anteriormente como medicamento psicoestimulante; con relación a la efedrina, el clorhidrato del éster beta-dimetilamino-etílico del ácido p-cloro-fenoxiacético se ha revelado no solo más activo, sino exento de los efectos secundarios desagradables (hipertensión, taquicardia, etc. ...) a los cuales da lugar la efedrina.

Así, en casos de narcolepsia para los cuales el dimetilamino-etanol se ha mostrado absolutamente ineficaz y que no podrían ser tratados más que con fuertes dosis de efedrina que entrañaban consecuencias desagradables, los pacientes han sido liberados de su somnolencia por tres tomas unitarias, cada día, de clorhidrato de éster beta-dimetilamino-etílico del ácido p-clorofenoxiacético.

Este compuesto puede ser administrado también por la vía parenteral, y especialmente en inyección intravenosa o intramuscular, en forma de una solución acuosa de 5 a 10 %.

257343



eventualmente tamponada o isotoniada.

Algunos compuestos beta-dimetilaminoetilicos que tienen una función amida se han mostrado dotados de una actividad anestésica local muy pronunciada. En particular, el clorhidrato de p-clorofenoxi N-dimetilamino etil-acetamida presenta una actividad anestésica local por lo menos igual a la de la "xylocaina", siendo su toxicidad aguda netamente menos fuerte. Comparado con la "procaina" es más activo y menos tóxico.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos definidos más arriba:

EJEMPLO I

Se ha partido de una solución de cloruro de ácido p-clorofenoxiacético (preparado, por ejemplo, por reacción de una molécula del ácido con dos moléculas de cloruro de tionilo en caliente) en tres veces su volumen de benceno anhidro; a esta solución se añade beta-dimetilamino-etanol a razón de dos moléculas por molécula de cloruro, se ha calentado la mezcla a reflujo durante una hora, se ha filtrado para separar el clorhidrato de dimetilamino-etanol formado y se ha expulsado el benceno del filtrado a una presión de 15 a 25 mm. de mercurio, para recoger el éster básico.

Con el fin de transformar este último en clorhidrato, se ha disuelto en una mezcla de éter y de acetona, y se ha precipitado por una corriente de ácido clorhídrico anhidro.

Después de recristalización en isopropanol, el clorhidrato así preparado presentaba un punto de fusión de 128 grados C.

5 Siguiendo las directrices dadas en el ejemplo anterior, se han podido preparar los ésteres beta-dimetilamino-etílicos de otros ácidos que estimulan el crecimiento de las plantas, en particular los que han sido citados más arriba, así como las sales formadas a partir de los diversos ésteres básicos y del ácido clorhídrico, así como de ácidos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. - Así, el maleato ácido, del éster dimetilamino-etílico del ácido p-cloro-fenoxiacético funde a 123 grados C., el tartrato y el citrato funden los dos hacia 100 grados C. en su agua de cristalización.

EJEMPLO 2

15 Se han disuelto 205 g. (una molécula) de cloruro del ácido p-cloro-fenoxiacético en 600 cm. 3 de cloroformo y, separadamente, 88 g. (una molécula) de N.N.dimetil-etilendiamina en 300 cm³. del mismo disolvente. Se ha vertido la segunda solución en la primera y se ha dejado la mezcla durante 48 horas a 20 grados C., y el clorhidrato de la mono- (beta-dimetilamino-etil) amida, del ácido p-cloro-fenoxiacético ha precipitado; se ha aspirado a la trampa y se ha hecho recristalizar en el alcohol etílico absoluto; fusión a 97 grados C.

25 Por la misma técnica se pueden preparar los clorhidratos de las beta-dimetilamino-etilamidas de otros ácidos que son reguladores de crecimiento de las plantas. Doblando la proporción de dimetil-etileno-diamina, se produce en primer lugar un precipitado de clorhidrato de éste y, después de haber la retirado por aspiración a la tampa, se puede expulsar el disolvente del filtrado para aislar la mono-

30

257343



amida básica que se puede transformar luego en sal por la acción de uno cualquiera de los ácidos indicados más arriba.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 15 de Abril de 1.959, bajo el número 792.163, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

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

1ª. - Procedimiento de preparación de ésteres beta-dimetil-amino-etílicos y de mono-beta-dimetilamino-amidas, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar, en medio orgánico anhidro, una molécula de un halogenuro, especialmente de cloruro, de un ácido que es un regulador de crecimiento de las plantas, en particular el ácido p-clorofenoxi-acético con una molécula de beta-dimetilamino-etanol en presencia de un agente de fijación del ácido halogenhídrico formado, en particular una molécula suplementaria de dimetilamino-etanol o con 1 o 2 moléculas de N.N-dimetil-etilenodiamina.

2ª. - Procedimiento según el punto 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido con un halogenuro, especialmente el cloruro de beta-dimetilaminoetilo para obtener el éster correspondiente.

257343

18 MAY. 1960



3ª. - Procedimiento de preparación de esteres beta-dimetilamino-etilénicos.

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

5

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 18 MAY. 1960

P. A.

Alberto de Elzaburu
Escr. Prop.

MIG