

PATENTE DE INVENCION

Br. 190.



265331

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de trimetoxi-
benzamidas".

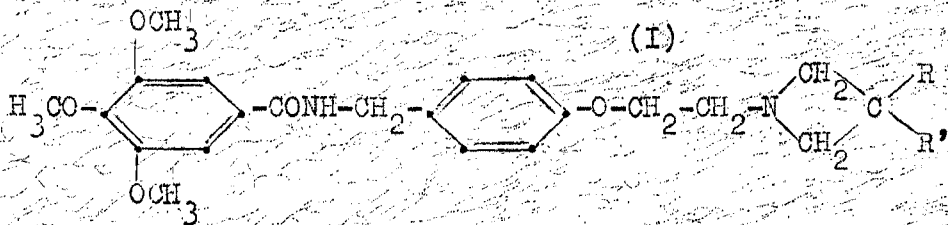
Solicitante:

LEPETIT S.p.A., entidad italiana,
residente en Via Roberto Lepetit, 10,
MILAN, Italia.

Este invento se refiere a compuestos farmacológico-
lógicamente activos, y a un procedimiento para su prepa-
ración. Mas especialmente, este invento se relaciona con
la N-(p-3,3-disubstituida-l-acetidinitoxi)-bencil)-
5. 3,4,5-trimetoxibenzamida, de la formula



205331



en la que R y R' son iguales o distintos y representan radicales alifáticos inferiores.

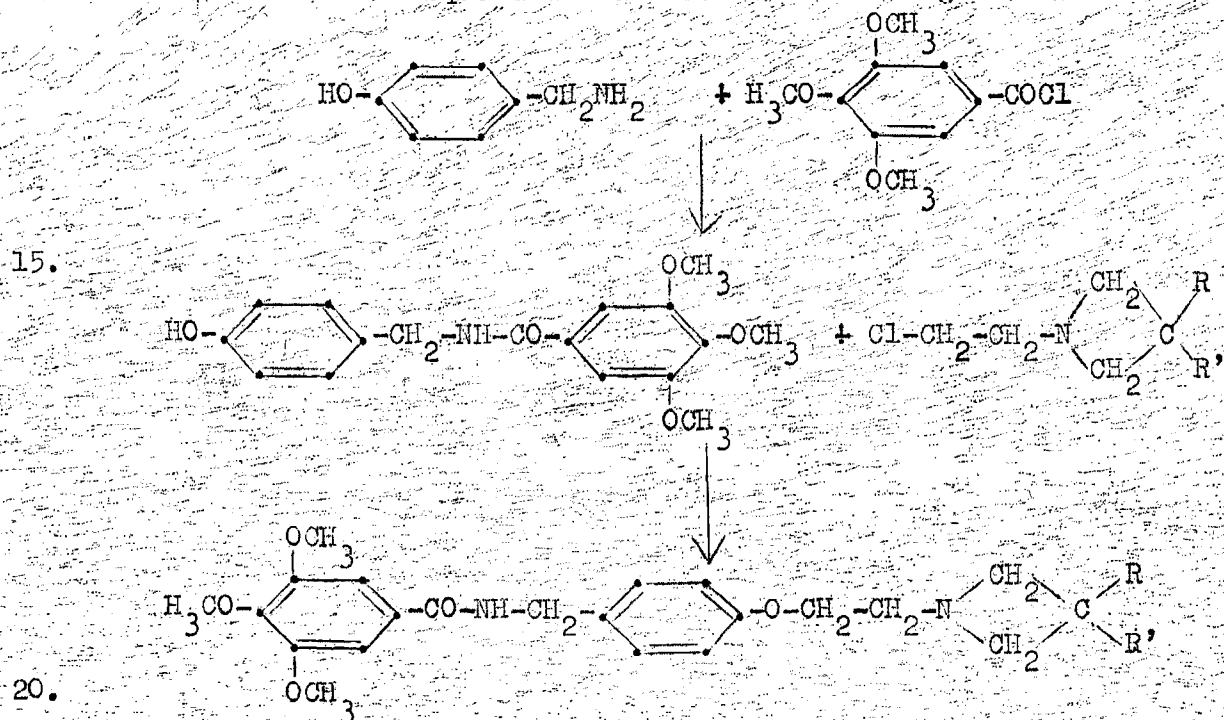
- 5. Los compuestos a que este invento se refiere, son útiles como antihistamínicos y antieméticos. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula anterior en el que R y R' son ambos metilo, muestra un bajo grado de toxicidad, siendo LD₅₀ (dosis letal) para los ratones, alrededor de 900 mg/kg/ por vía oral, 600 mg/kg., por vía intraperitoneal, y 110 mg/kg, por vía intravenosa. En los perros, este compuesto, cuando se administra subcutáneamente en dosis de 25-30 mg/kg. proporciona la protección completa contra el vómito producido por una inyección subcutánea de cloruro de apomorfina, a la dosis de 0,1 mg/kg. Se obtiene también una buena proporción con 20 mg/kg. Por vía oral, se consigue la protección completa con 50 mg/kg. aproximadamente, y un buen grado de protección, con 40 mg/kg. En comparación con las sustancias anti-eméticas conocidas, el compuesto de este invento ofrece la ventaja de no dar lugar a efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, no posee actividad anticolinesterásica, acusada por muchos compuestos de estructura análoga.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25. El procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general I, comprende el hacer reaccionar p-hidroxi-bencilamina con cloruro de ácido trimetoxibenzoico en un disolvente orgánico inerte, en presencia de



26533

una amina terciaria que puede ser alifática o heterocíclica; el filtrar la N-(p-hidroxibencil)-3,4,5-trimetobenzamida precipitada y el calentar a 65-70°C una sal de metal alcalino de dicha N-(p-hidroxibencil)-3,4,5-trimetobenzamida, con una N-cloroetil-3,3-dialkilacetidina en un disolvente orgánico inerte, el evaporar la mezcla a sequedad, el recoger el residuo en un disolvente orgánico, el separar la sal inorgánica por filtración, el evaporar el disolvente, el recoger el residuo en eter dietílico, y el precipitar el producto de la solución en eter dietílico, por la adición de petróleo ligero.

El esquema de la reacción es el siguiente:



La N-cloroetil-3,3-dialkilacetidina, se prepara añadiendo una solución fría de 3,3-dialkilacetidina, gota a gota, a una solución fría de óxido de etileno, conservando la



55331

mezcla a 0° aproximadamente, sometida a agitación, dejando que la mezcla repose a la temperatura ambiente durante pocos días, y destilando el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente orgánico, en vacío.

5.

A continuación se trata una solución cloroformica de 3,3-dialkil-1-(β -hidroxietil)-acetidina, con cloruro de tionilo a una temperatura inferior a 10°, la mezcla de reacción se calienta al punto de ebullición, y luego se enfría, se vierte en hielo, y la capa acuosa se hace alcalina con una solución de carbonato sódico y se extrae con eter dietílico. El residuo obtenido, después de la evaporación del disolvente se destila en vacío.

10.

15.

El ejemplo siguiente aclara este invento.

EJEMPLO -1-(β -hidroxietil)-3,3-dimetilacetidina. A una solución de 48 g. de óxido de etileno en 250 ml. de etanol anhidro, se añade lentamente con agitación y a 0° aproximadamente, una solución de 85 g. de 3,3-dimetilacetidina en 50 ml. de etanol anhidro. Después de dos días a la temperatura ambiente se retira el disolvente y se destila el residuo. Rendimiento 80 g. (62%), punto de ebullición 80-83°/24 mm.

20.

25.

1-(β -cloroetil)-3,3-dimetilacetidina - A una solución de 25,8 g. de 1-(β -hidroxietil)-3,3-dimetilacetidina en 80 ml. de cloroformo, se añaden 38 g. de cloruro de tionilo a una temperatura inferior a 10°. La mezcla de reacción se calienta hasta el punto de ebullición, Después de enfriar la mezcla, se vierte ésta en hielo, la capa acuosa se lava con cloroformo, se hace

30.



265331

alcalina con una solución de carbonato sódico, y se extrae con éter dietílico. El residuo obtenido, después de evaporación del disolvente, se destila en vacío. Rendimiento, 20,3 g. (68%), punto de ebullición 47-51°/24 mm.

5.

N-(p-hidroxibencil)-3,4,5-trimetoxibenzamida. -

A una solución de 21 g. de p-hidroxibencilamina en piridina anhidra, se añade gota a gota, durante un período de 15 minutos, sin exceder de 10°, una solución de 39 g. de cloruro de ácido trimetoxibenzoico en benceno anhidro. La mezcla se agita luego durante 6 horas a la temperatura ambiente. Se obtiene un precipitado amarillo que se separa por filtración. Rendimiento 35 g. (65%) punto de fusión 227-229°C.

10.

15.

N-(p-(3,3-dimetil-1-acetidiniletóxi)-bencil)-

3,4,5-trimetoxibenzamida. - Una solución de 31,7 g. de N-(p-hidroxibencil)-3,4,5-trimetoxibenzamida en 250 ml. de alcohol isopropílico, se añade gota a gota a una solución de 2,3 g. de sodio en 250 ml. de alcohol isopropílico, a 65-70°. La mezcla se agita durante 30 minutos, y luego se agregan gota a gota 16 g. de N-cloroetil-3,3-dimetilacetidina, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 5 horas. El disolvente orgánico y el exceso de la base libre se evaporan en vacío, el residuo se recibe en acetona y la parte no disuelta se separa por filtración, y la solución se concentra hasta unos 15 ml. Por la adición de éter de petróleo se forma un precipitado que se recoge. Rendimiento 28 g. (54%) punto de ebullición 95-97°.

20.

25.



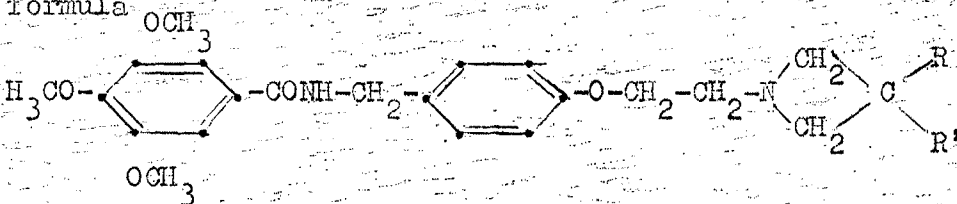
265331

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

- 5. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con fecha 18 de marzo de 1960 nº 9712/60; acogiendo por lo tanto, a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TRIMETOXIBENZAMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente.
- 10.
- 15.

1ª.- Procedimiento de preparación de trimetoxibenzamidas, caracterizado porque estas son de la formula



- 20. en la que R y R' son miembros iguales o distintos de la clase constituida por radicales alquílicos inferiores, y por comprender el hacer reaccionar p-hidroxibencilamina, con cloruro de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico en un disolvente orgánico anhidro, inerte, en presencia de una amina terciaria; el calentar una sal de metal alcalino de la N-(p-hidroxibencil)-3,4,5-trimetoxibenzamida precipitada, a 65-70° con una N-cloroetil-3,3dialkil-
- 25.



265331

5. acetidina en un disolvente orgánico anhidro, inerte, el evaporar la mezcla a sequedad, el recoger el residuo en un disolvente orgánico, el evaporar después de la filtración de la sal inorgánica, el recoger el residuo en eter dietílico y el precipitar el producto de la solución en eter dietílico, añadiendo petróleo ligero.

2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la amina terciaria es la piridina.

10. 3ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente orgánico inerte y anhidro empleado en la condensación de p-hidroxibencilamina con cloruro de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, es el benceno anhidro.

15. 4ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente orgánico inerte y anhidro, usado en la condensación de N-cloroetil-3,3-dialkylacetidina con una sal de metal alcalino de N-(p-hidroxibencil)-3,4,5-trimetoxibenzamida, es el alcohol isopropílico.

20. 5ª.- Procedimiento de preparación de trimetoxibenzamidas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 21.02.1961

LABETIT, S.p.A.

J. GONZALEZ ACEDO Y NODES
R. D.