

P.- 21094

427/61

32 T.E.

267693



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

Formulada el 26 de Mayo de 1961, con el Número 267.693

en

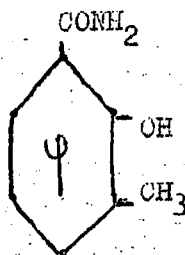
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LABORATOIRES DE THERAPIE ENERGETIQUE, sociedad anónima francesa, establecida en Route de Marsat, Riom (P.de D.), Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 2-HIDROXI-3-METIL-1-CARBONAMIDA".

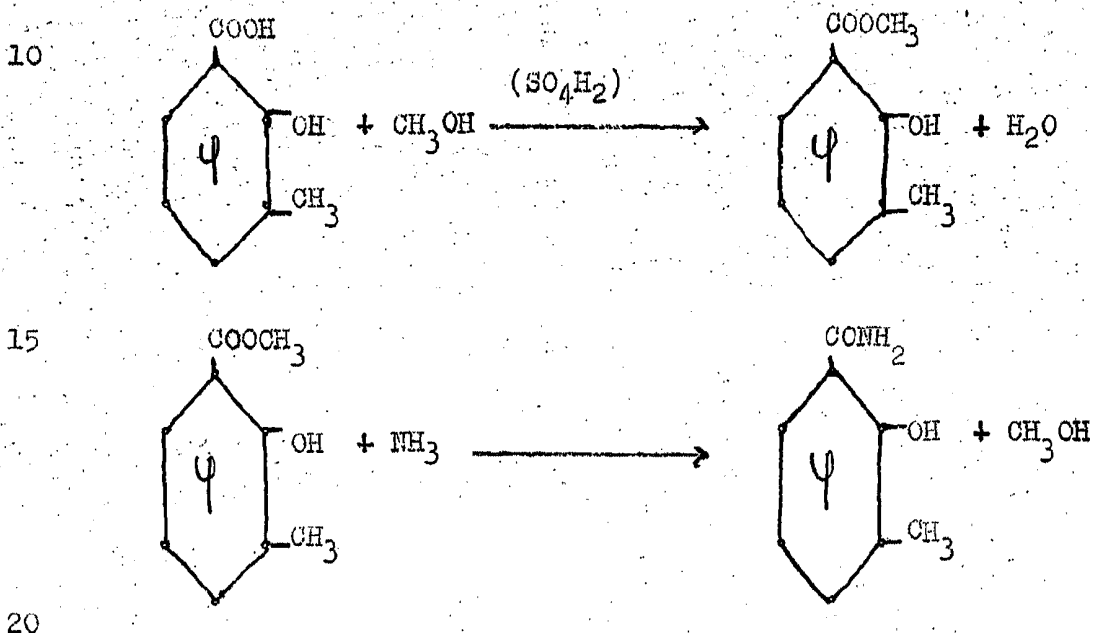
La presente invención, viene por objeto un procedimiento de preparación de una nueva carbonamida, la 2-hidroxi-3-metil-benceno-1-carbonamida, de la fórmula



267693



Este procedimiento consiste, fundamentalmente, en preparar primero el 2-hidroxi-3-metil-benzoato de metilo y en hidrolizar después, éste último con amoniaco. Se puede preparar ventajosamente, el 2-hidroxi-3-metil-benzoato de metilo, por una simple reacción de esterificación entre el ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico y el alcohol metílico. El conjunto de las reacciones, se puede expresar entonces de la manera siguiente:



Se obtiene así, un producto que funde a 109-110°C. Cristaliza en forma de agujas blancas. Es prácticamente insoluble en agua, poco soluble en éter de petróleo, soluble en alcohol, acetona y benceno. Con el percloruro de hierro, dá una coloración azul intensa.

Ejemplo.- Se calientan durante 30 horas, y a reflujo, 50 g. de alcohol metílico 50 g. de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico y 15 g. de ácido sulfúrico concentrado. Seguidamente, se vierte la mezcla reaccionante sobre 250 ml. de agua, se separa el éster por decantación, se lava con una



207693

solución saturada de bicarbonato, y después con agua.

Se procede, seguidamente, a una destilación a vacío: (P.Eb. = 113-115°C, bajo 15mm. Hg). El rendimiento es de 85%.

5 Se disuelven 30 g. del producto anterior, en 70 g de metanol. Se satura la mezcla con amoníaco a 0°C y, después, se calienta en autoclave a 60°C durante 3 horas. Se separa a vacío el exceso de amoníaco y de alcohol metílico. Se obtiene la 2-hidroxi-3-metil-benceno-1-carbonamida bruta, que se lava con agua y se recristaliza en benceno.

10 El producto obtenido de acuerdo con la invención, constituye un agente antiinflamatorio y antipirético muy activo, como han demostrado los estudios clínicos, que han probado ampliamente la acción anti-inflamatoria del producto, en enfermos atacados de reumatismo agudo, por una parte, y de reumatismo inflamatorio crónico, por otra parte, (poliartritis crónica evolutiva espondilartritis anquilosante). Dichos estudios han hecho aparecer, igualmente, una acción antipirética en las amigdalitis, rino-faringitis y gripes de las estaciones.

20 Finalmente, el producto se ha utilizado, igualmente, como analgésico en las cefaleas y las hemicraneas diversas algias y, más particularmente, en los dolores que acompañan los reumatismos degenerativos, así como en los lumbagos y ciáticas.

25 En estos estudios, el producto se administró por vía oral generalmente, en forma de sellos o cápsulas, con teniendo 0,30 g. del producto, en dosis que iban desde 2 sellos por día hasta 6 sellos por día.

267893



En un caso de reumatismo articular agudo, en el cual la velocidad de sedimentación había sido llevada de 106 a 20 mm., en cosa de mas y medio por tratamiento exclusivo con corticoesteroides, la continuación del tratamiento con 6 sellos por día del producto objeto de la invención, conjuntamente, primero con los corticoesteroides, y después sólo, permitió rebajar a 6 mm. la velocidad de sedimentación, al cabo de unos 20 días, habiéndose mantenido la mejora después de un tratamiento de varias semanas, con dosis decrecientes.

El producto objeto de la invención, se mostró particularmente útil, empleado en dosis elevadas (8 sellos por día) en casos análogos, en los cuales los enfermos no podían tolerar los corticoesteroides, que les producían vivos dolores en el epigastrio, acompañados de vómitos. Igualmente, en los casos en los que el producto substituyó con pleno éxito a la aspirina, la cual ocasionaba en un enfermo dolores en el epigastrio con anorexia.

Se comprobaron igualmente, en los síndromes gripales y las rinofaringitis, descensos de temperatura del orden de 1 a 2 grados, durante la media hora siguiente a la absorción de 2 sellos.

El producto se ha utilizado, igualmente, por medio de una sonda gástrica, en los operados neuro-quirúrgicos, para luchar contra las hipertermia post-operatorias.

Siempre se obtuvieron resultados muy satisfactorios.

En las gripes primaverales, es muy interesante la acción antalgica del producto: se atenúa la cefalea tan

26 76 93



penosa, mejorándose el estado del cansancio.

En todos los casos, se pueden renovar las dosis sin peligro y a distancia de las comidas, sin temer la aparición de desarreglos digestivos penosos.

5 La toxicidad del producto es entremuchamente débil; La D.L.50, determinada en la rata macho por via intraperitoneal, es del orden de 700 mg/kg. Determinada en la rata, por via oral, (método de Beirens y Kaerber), es de 3.000 mg/kg., mientras que la del piramidón en las mismas
10 condiciones, es de 1850 mg/kg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 5 de Julio de 1960, bajo el número 832,013, se recoge a los beneficios del Art. 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

N O T A

20

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

25 1ª.- Un procedimiento de preparación de la 2-hidroxi-3-metil-1-carbonamida, caracterizado porque se hidroliza con amoniaco el 2-hidroxi-3-metil-benzoato de metilo.

30 2ª.- Un procedimiento según el punto 1ª, caracterizado porque se satura con amoniaco, a baja temperatura, una solución alcohólica de 2-hidroxi-3-metil-benzoato de



267693

metilo, después de lo cual la solución así saturada se calienta en autoclave .

3ª.- "Un procedimiento de preparación de la 2-hidroxixi-3-metil-1-carbonamida".

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

Esta Memoria consta de seis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 JUN 1951

P.A.

10

OH/No