

284994

- 9 FEB. 1963

P.- 23.703

Nº 707 E



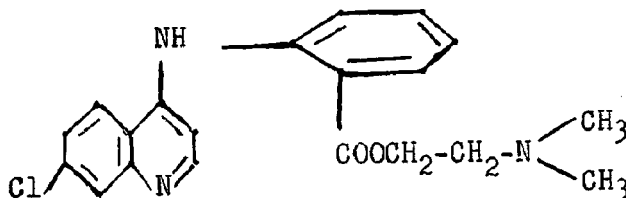
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 4- \int 2'-(BETA-DIMETILA MINOETOXICARBONIL) FENILAMINO \int 7-CLORO QUINOLEINA"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de un nuevo compuesto, la 4- \int 2'-(beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino \int 7-cloro quinoleína, que responde a la fórmula siguiente:

5



10

y de sus sales.

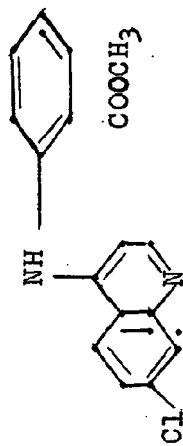
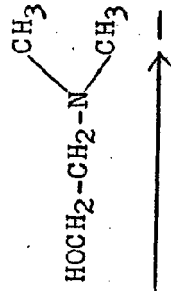
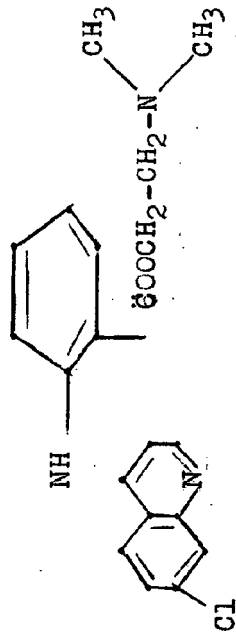
284994



5 El principio de la preparación de la 4- β -2'-(beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino-7-cloro quinoleína, consiste en una transesterificación de la 4-(2'-metoxi carbonil fenilamino) 7-cloro quinoleína mediante dimetilamino etanol, según el esquema siguiente:



284994



284994



La base libre puede ser transformada en sus sales por la acción de un ácido mineral u orgánico, simple o complejo.

Modo operatorio:

5 En un matraz de 100 cm³ se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 40 cm³ de beta-dimetilaminoetanol y, - después, 0,05 gramos de sodio. Cuando ha desaparecido por completo el sodio, se añaden 12 gramos de 4- \int 2'-metoxicarbonil fenilamino \int 7-cloro quinoleína. Se calienta bajo atmósfera de nitrógeno a 120-125°C durante 5 horas. Seguidamente, se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente y se vierte entonces en 400 cc de agua. El precipitado aparecido se mantiene a 0°C durante una hora, después se separa, se filtra con succión, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen así 10 gramos de producto bruto que se purifica por disolución en 500 cm³ de éter caliente, tratamiento con negro decolorante, filtración y evaporación a sequedad. El residuo seco se redisuelve en 250 cc de hexano a reflujo. Se filtra la solución caliente y se deja cristalizar por enfriamiento. Se hiela durante una hora, se separa el precipitado cristalino que se filtra con succión, se lava con un poco de hexano y se seca a vacío. Se obtienen así 7,5 gramos, o sea 52% de 4- \int 2'(beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino \int 7-cloro quinoleína pura.

25 Este producto se presenta en forma de un compuesto sólido, incoloro, cristalizado en agujas, soluble en alcohol, éter, acetona, benceno, cloroformo y ácidos diluidos acuosos, poco soluble en aceite de oliva, insoluble en agua, alcoholes diluidos y álcalis acuosos diluidos. Su punto de fusión determinado sobre el bloque de

284994



Kofler, es de P.F. = 90°C.

Este producto es nuevo

Análisis: $C_{20}H_{20}ClO_2N_3 = 369,8$

Calculado: C% 64,95 H% 5,45 O% 8,65 N% 11,36 Cl% 9,58

5 Encontrado: 64,8 5,5 8,7 11,5 9,7

El diclorhidrato se prepara por disolución de 4- $\overline{2}$ '-(beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino 7-clo-ro quinoleína en alcohol, y adición de la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico.

10 Se presenta en forma de prismas amarillos, solubles en agua y alcohol, insolubles en acetona, éter, benceno y cloroformo. Su punto de fusión es de 210-212°C.

Este producto es nuevo

Análisis: $C_{20}H_{22}O_2N_3Cl_3 = 442,8$

15 Calculado: C% 54,25 H% 5,00 N% 9,49 Cl% 24,02

Encontrado: 54,1 5,0 9,2 23,6

El monoclorhidrato se prepara de una manera análoga (es decir, por salificación de una molécula de la base por una molécula de ácido clorhídrico).

20 Se presenta en forma de prismas blancos de reflejos amarillos, prácticamente insolubles en agua y solubles en ácidos diluïdos acuosos. Es insoluble en los disolventes orgánicos. Su punto de fusión es de 188°C.

Este compuesto es nuevo.

25 El dinitrato se prepara de una manera análoga (salificación de una molécula de la base por dos moléculas de ácido nítrico).

Se presenta en forma de prismas amarillos, solubles en agua, poco solubles en alcohol, e insolubles en éter,

284994

- S.F.E.



acetona, benceno y cloroformo. Su punto de fusión es de 170-172°C (con descomposición).

Este compuesto es nuevo.

5 El producto de partida, la 4- β -2'-metoxi carbonil fenilamino-7-cloro quinoleína, se obtiene según el procedimiento descrito en la solicitud de patente número 279.054.

10 La base libre, así como sus sales, obtenidas por el procedimiento objeto de la invención, están dotadas de propiedades farmacológicas interesantes. Poseen, especialmente, una notable acción antiinflamatoria y analgésica.

15 Pueden ser utilizadas para el tratamiento de todas las algias musculares, articulares o nerviosas, afecciones reumáticas, dolores dentales u óseos, zona, hemicraneas y estados febriles o infecciosos.

La 4- β -2' (beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino-7-cloro quinoleína y sus sales, se utilizan por vía bucal, transcutánea, o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas, o por vía rectal.

20 Pueden presentarse en forma de soluciones o suspensiones inyectables, acondicionadas en ampollas, en frascos para varias tomas, en forma de comprimidos recubiertos o no, en forma de supositorios, en forma de pomadas.

25 La posología útil se escalona entre:

0,050 gramo y 0,200 gramo por toma y

0,100 gramo y 1,000 gramo

por día para el adulto, en función de la vía de administración.

30 Las formas farmacéuticas tales como: soluciones o

284 994



suspensiones inyectables, comprimidos, supositorios y pomas, se preparan según los procedimientos usuales.

Estudio farmacológico de los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención:

5 a) Efecto analgésico

El ensayo empleado se basa en el hecho señalado por Kostu y colaboradores, Fed. Proc. 1959, 18, 412, según el cual la inyección intraperitoneal de ácido acético en el ratón, provoca característicos movimientos repetidos de estiramientos y torsiones que pueden persistir más de 6 horas; los analgésicos previenen o suprimen este síndrome que puede considerarse, por este hecho, como la exteriorización de un dolor abdominal difuso.

Se emplea una solución de ácido acético al 6 por mil en agua, adicionada con 10% de goma arábica. La dosis que inicia el síndrome en estas condiciones, es de 0,01 cm³/g, o sea 10 mg/kiló de ácido acético.

Los analgésicos se administran por vía bucal media hora antes de la inyección intraperitoneal de ácido acético, estando los ratones en ayunas desde la víspera de la experiencia. Para cada dosis y para los testigos que lleva consigo obligatoriamente cada ensayo, se utiliza un grupo de 5 ratones. Se observa y anotan los estiramientos para cada ratón y después se suman por cada grupo de 5 ratones, durante dos periodos de observación de 5 minutos a saber, de 0 a 5 minutos después de la inyección y de 15 a 20 minutos después de la inyección.

Los resultados que se dan en la tabla siguiente, corresponden a la media de tres ensayos por dosis y a la media de tres ensayos testigo.

284 994



Igualmente se ha calculado el porcentaje de estiramientos de los ratones tratados, con relación a los ratones testigo.

	Número de estiramientos			Número total	Porcentaje de estiramientos con relación al testigo
	De 0 a 5 min	De 15 a 20 min.			
Testigo	136	79		215	
Cantidad de pro- ducto ensayado	(50mg/kilo	37		108	50 %
	(100 mg/Kg.	31		66	31 %
	(200, mg/Kg	8		26	12 %



284994

284994



La dosis activa media o DE_{50} es, por lo tanto, de 50mg/kilo por vía bucal. La dosis activa media DE_{50} de la aspirina en este mismo ensayo, es de aproximadamente 165 mg/kg igualmente por vía bucal.

5 Por lo tanto, el producto obtenido por el procedimiento de la invención es francamente más activo en este ensayo que la aspirina.

b) Efecto antiinflamatorio

A) Ensayo de la parte afectada de edema en la rata

10 El ensayo empleado consiste en administrar a ratas de 160 a 170 gramos de peso, en una inyección única, 500 gammas de naftoilheparamina bajo la aponeurosis plantaria de una pata posterior. Esta inyección está destinada a provocar la formación de un edema inflamatorio. Los
15 productos a estudiar se administran por vía bucal una hora antes de la inyección. La circunferencia máxima de las dos patas posteriores se mide tres horas después de la inyección, y la diferencia entre las circunferencias de las dos patas posteriores de cada animal (la pata que ha recibido la inyección de naftoilheparamina y la pata intacta)
20 sirve para evaluar la importancia de la inflamación.

La medida de la inflamación en las ratas tratadas, se expresa en porcentaje con relación a la de los animales testigo.

25 Se han obtenido los resultados siguientes:
con la aspirina:

la dosis eficaz media DE_{50} = 100 mg/kg

con la fenilbutazona

la dosis eficaz media DE_{50} = 30 mg/kg

30 con amodiaquina:

284994



la dosis eficaz media > 200 mg/kg
con la 4- $\sqrt{2}$ '-(beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino
7-cloro quinoleína:

5 La dosis media eficaz es de 30 mg/kg
por vía bucal y cerca de 30 mg/kg
por vía subcutánea.

10 Por lo tanto, el producto obtenido por el procedimiento objeto de la invención es, en este ensayo, de una actividad igual a la de la fenilbutazona y muy superior a la de la aspirina y a la de la amodiaquina.

B) Ensayo del eritema originado por los rayos

ultravioleta

15 Este ensayo consiste en exponer un grupo de cobayas a la irradiación por medio de una lámpara generadora de rayos ultravioleta, durante 2 minutos, a una distancia de 20 cm. El producto activo se administra previamente por vía bucal, una hora antes de la irradiación. Los animales se examinan 2 horas después de la irradiación, y se anota el grado de eritema. El grado de eritema de los animales tratados se expresa en tanto por 100 del de los animales
20 testigo que han sufrido irradiación después de haber recibido únicamente el disolvente o el dispersante.

Aspirina: dosis media eficaz = 50 - 100 mg/Kg
25 Amodiaquina: dosis media eficaz = > 200 mg/Kg
Producto obtenido por el procedimiento de la invención: dosis media eficaz = 30 mg/Kg

30 por lo tanto, en este ensayo, la 4- $\sqrt{2}$ '-(beta-dimetilaminoetoxicarbonil)fenilamino 7-cloro quinoleína es francamente más activa que la aspirina.

284994

-9 FEB 1962



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 16 de febrero de 1962, bajo el número PV. 888.318, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

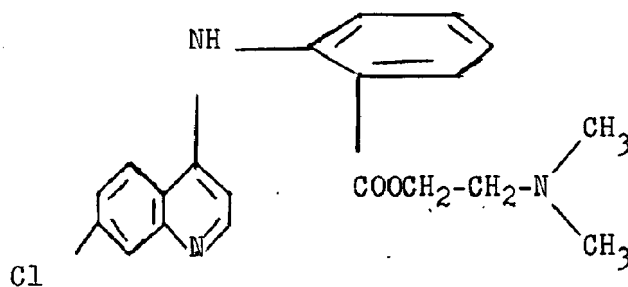
N O T A

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:

10

1. Procedimiento de preparación de la 4- \int 2'-(beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino \int 7-cloro quinoleína de la fórmula:

15



20

y de sus sales, caracterizado por que se transesterifica la 4-(2'-metoxi carbonil fenilamino) 7-cloro quinoleína mediante dimetilaminoetanol, y se aísla la 4- \int 2'-(beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino \int 7-cloro quinoleína, que llegado el caso se transforma, en sus sales por la acción de un ácido mineral u orgánico, simple o complejo.

25

2. Procedimiento de preparación de la 4- \int 2'-(beta-dimetilaminoetoxicarbonil) fenilamino \int 7-cloro quinoleína.

30

- 5 FEB. 1963



284994

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

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

Madrid,

- 9 FEB. 1963

P.A.
Alberto de Ezabara
Por Poder.