

288410

288410



PATENTE DE INVENCION

=====
Case 1668.
=====

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de N-metilamida del ácido 3-dietilamino-butírico, y sus sales de adición con ácidos".

Solicitante:

SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con un nuevo compuesto farmacéutico y con un método para su producción.

5. Este invento proporciona N-metilamida del ácido 3-dietilamino-butírico como un compuesto nue-



vo, sus sales de adición con ácidos y composiciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte - inerte, N-metilamida del ácido 3-dietilamino-butírico y/o una sal de adición con ácidos de la misma.

5. Este invento proporciona además un procedimiento para la producción de N-metilamida del ácido 3-dietilamino-butírico y sus sales de adición con ácidos, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar N-metilamida del ácido crotonico - con amina dietilica y cuando se requiere una sal de adición con ácidos, se salifica con un ácido orgánico o inorgánico.

10. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura elevada, por ejemplo entre 120° y 180° C y a una presión elevada, por ejemplo 2 a 10 atmósferas. El producto de la reacción se aísla y purifica de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo recogiendo la mezcla de la reacción con un ácido diluido o con un alcohol alifático inferior, eliminando el exceso de amina dietilica de la solución y destilando la mezcla resultante a presión reducida.

15. A la temperatura ambiente el compuesto de este invento es un aceite incoloro y las sales del mismo generalmente son estables, cristalinas y solubles en agua.

20. Constituyen ácidos adecuados para la salificación los ácidos siguientes, por ejemplo: clorhídrico, bromhídrico, málico, acético, benzoico, hexahidrico.

25. 30.

-2-884



drobenzoico, metansulfónico, fumárico, gálico e
iodhídrico.

5. La denominación "conocido", tal como se em-
plea en este caso, indica un método actualmente en
uso o descrito en la literatura sobre el asunto.

10. En experimentos con animales se ha encontra-
do que la N-metilanilida del ácido 3-dietilamino-bu-
tírico tiene inter alia un efecto estimulante sobre
el sistema nervioso central e inhibe la acción depre-
siva de la morfina sobre el centro respiratorio. El
compuesto puede, por lo tanto, ser usado como esti-
mulante para el sistema nervioso central o como un
psicoanaléptico, por ejemplo en el tratamiento de
depressiones psíquicas, neurosis, cansancio o fati-
ga.

15. El compuesto de este invento puede ser em-
pleado directamente como preparación farmacéutica o
en forma de preparaciones medicinales apropiadas,
por ejemplo para administración entérica o parenté-
rica.

20. Con el fin de producir tales preparaciones
medicinales se elabora el compuesto de este invento
con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que son fisio-
lógicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de
adyuvantes o soportes para diversas preparaciones
medicinales:

(1) Tabletas y grageas: lactosa, almidón,
talco y ácido esteá-
rico.

30. (2) Soluciones inyecta-

28841²



bles : agua, alcoholes fisiológicamente aceptables, glicerina y grasas vegetales fisiológicamente aceptables.

5.

Las preparaciones pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, solubilizadores, sustancias para endulzar y colorantes o sabores, con la condición de que debenser fisiológicamente aceptables cuando son para uso interno.

10.

Así, por ejemplo, se pueden producir tabletas del modo siguiente:

Compuesto activo: N-metilanilidonaftaleno-1,5-di-

15.

naftaleno-1,5-di-

sulfonato del -

Por tableta.

Partes

ácido 3-dietil-

amino-butírico

0,0158 g * 11,29

Acido silícico -

20.

altamente disper-

so.

0,0010 g 0.71

Gelatina

0,0020 g 1.43

Acido esteárico

0,0040 g 2.86

Fécula de maiz

0,0220 g 15,71

25.

Lactosa

0,0952 g 68,00

0,140 g 100,0

* corresponde a 10 mg de base.

100 g de tabletas corresponden aproximadamente 714 tabletas, pesando cada una 0,140 g y conteniendo

30.

do 10 mg de compuesto activo.



Se mezcla el compuesto activo con la lactosa. Luego se granula esta mezcla junto con una solución alcohólica de ácido esteárico y una solución alcohólica de gelatina. Se añade ácido silícico altamente disperso, fécula de maiz y el resto del ácido esteárico, al granulado seco. Se prensa la mezcla en forma de tabletas.

En los siguientes ejemplos no limitativos - todas las temperaturas están indicadas en grados centigrado.

EJEMPLO 1-: N-metilanilida del ácido ̢-dietilamino-butírico.

Se mezclan 10 g de N-metilanilida del ácido crotónico (aceite de color amarillo, punto de ebullición 145-148°/13 mm Hg) con 40 ml de amina dietílica en un recipiente a presión y se mantiene a una presión en exceso de 5 atmósferas y a una temperatura de 150° durante 8½ horas y luego durante otras 13 horas a una presión en exceso de 2 atmósferas y a una temperatura de 120°. Después de su enfriamiento, se recoge la mezcla de la reacción con ácido clorhídrico diluido y se sacude la solución acida tres veces con agua, se eliminan todas las trazas de éter por evaporación y se alcaliniza la mezcla con amoníaco diluido. Una pequeña cantidad de un aceite de color pardo se separa y es eliminada. Se sacude la solución amoniacal 5 veces con un total de 150 ml de éter, se seca la solución etérea sobre carbonato potásico y se evapora el éter, Se purifica el residuo por destilación a presión reducida. La N-metilanilida del

288410



ácido 3-dietilamino-butírico resultante tiene un punto de ebullición de 114-116º/0,1 mm Hg.

EJEMPLO 2 : N-metilanilida del ácido 3-dietilamino-butírico.

5. Se mezclan 10 g de N-metilanilida del ácido crotonico con 80 ml de amina dietilica y se deja reposar la mezcla en un recipiente a presión durante 6 ½ horas a 150º y a una presión en exceso de 5 atmósferas, luego a una presión en exceso de 4 atmósferas y luego durante 14 horas a presión normal y a una temperatura de 120º. Se recoge la mezcla de la reacción en metanol, se separa el metanol y el exceso de amina dietilica por destilación a una temperatura de baño María y a presión reducida. Se recoge -
10. el residuo en ácido clorhídrico 2 N y éter, se lava la solución ácida tres veces con agua y se alcaliniza con amoníaco diluido. Se sacude la solución amoniacal tres veces con éter, se lava el extracto etéreo tres veces con agua, se descoloriza con carbón -
15. animal y se seca sobre carbonato potásico. Después de evaporar el éter, se purifica el residuo por destilación, a presión reducida. Las propiedades de la N-metilanilida del ácido 3-dietil-amino-butirico resultante son idénticas a las indicadas en el ejemplo 1.
- 20.
- 25.

El perclorato y el naftaleno-1,5-disulfonato se producen en forma de por si conocida. Al cristalizar el perclorato de isopropanol, se obtienen cristales finos de un punto de fusión de 158-160º. El -

30. naftaleno-1,5-disulfonato $(C_{15}H_{24}N_2O)_2 \cdot C_{10}H_6(SO_3H)_2$



cristaliza de acetona en forma de drusas o prismas de un punto de fusión de 134-138° (corregido).

N O T A

5. 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. También se hace constar que el
10. invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 29 de mayo de 1962, bajo el número 6516/62, acogiéndose 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 obtención de N-metilanilida del ácido 3-dietilamino-butírico, y sus sales de adición con ácidos",
15. caracterizándose por lo siguiente:

20. 1º. "Procedimiento de obtención de N-metilanilida del ácido 3-dietilamino-butírico y sus sales de adición con ácidos", caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar N-metilanilida del ácido crotonico con amina dietilica y cuando se requiere una sal de adición con ácidos, se salifica
25. con un ácido orgánico o inorgánico.

30. 2º. "Procedimiento de obtención de N-metilanilida del ácido 3-dietilamino-butírico y sus sales de adición con ácidos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

27 MAY 1910
288410



Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.,

J. GONZALEZ ACEBO Y MODELA
S.P.A.

27 MAY 1910
[Handwritten signature]