

36282

18 ENE. 1954



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	A 61
SUBCLASE	K

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

por DIEZ años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

D. RAMON ROIG OLIVELLA

de nacionalidad española, domiciliado en c/ Entenza, 194, 6ª, 2ª, Barcelona, relativa a:

"METODO DE OBTENCION DEL MONOCLORHIDRATO DE LA N-(2-DIETILAMINOETIL)-2-METOXI-4-AMINO-5-CLOROBENZAMIDA"

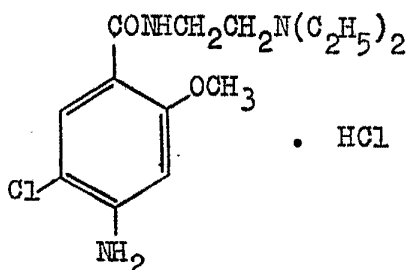
=====



362822

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la síntesis del monoclórhidrato de la N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, de fórmula:



5. que se ha descrito recientemente como sustancia capaz de regular el comportamiento digestivo, a nivel central, de evitar vómitos y náuseas y de desarrollar una acción eficaz en las úlceras gastroduodenales. Los procedimientos de síntesis conocidos están integrados por etapas, algunas de
10. las cuales son de difícil realización y pueden dar lugar a la formación de isómeros de posición. En la figura 1 de los planos anexos, en los que las cifras romanas indican cada uno de los sucesivos productos, se representa el esquema correspondiente a una de las síntesis conocidas. La obtención del producto III, por N-acetilación, presenta el inconveniente de la posibilidad de O-acetilación con contaminación del producto. La metilación con sulfato dimetílico, para dar el producto IV debe conducirse en ambiente anhi-
- 15.



dro, para evitar la saponificación del grupo carbometoxílico y del radical N-acetílico; la sucesiva cloruración para dar el compuesto V, da lugar fácilmente a compuestos policlorurados, como es conocido en la literatura técnica para el ácido p-aminosalicílico. - - - - -

5.

La reacción del compuesto V con la NN-dietiletilendiamina para dar la amida VI tiene lugar sólo en condiciones muy críticas y en presencia de catalizadores: requiere además el empleo de un exceso de NN-dietiletilendiamina que es un reactivo caro y de difícil recuperación. - - - - -

10.

Finalmente, la saponificación ácida del compuesto VI determina una hidrólisis parcial del grupo dietilaminoetilbenzamídico, con descenso del rendimiento. Además, un problema particularmente importante es la necesidad de transformación del diclorhidrato (VII) en el monoclorhidrato del producto final, dado que el diclorhidrato, es fuertemente ácido (pH = 1, en solución) y tiene una fuerte tensión de ácido clorhídrico, en estado sólido, de modo que puede comprometer su estabilidad y conservación. En efecto: puede saponificarse el enlace amídico o resultar atacados los recipientes metálicos que contienen el producto o las instalaciones destinadas a la elaboración farmacéutica del mismo. También son atacados, por el ácido clorhídrico que se libera, los excipientes a utilizar para la preparación de comprimidos o grageas. - - - - -

15.

20.

25.

El diclorhidrato VII, que se obtiene con la síntesis anteriormente descrita, debe por lo tanto ser transformado



en el monoclórhidrato VIII por paso sobre resina de intercambio iónico o neutralizándolo a la base correspondiente que luego se salifica con la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico. - - - - -

5. El objeto de la presente invención es una síntesis industrial del monoclórhidrato de la N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida que se realiza según el esquema representado en la figura 2 de los planos y que obvia los inconvenientes, anteriormente señalados, de las
10. síntesis conocidas, permitiendo la obtención, de manera unívoca, del producto que se pretende fabricar. En efecto: El producto IX del que se parte puede obtenerse fácilmente de forma industrial según lo descrito en J. Am.Chem.Soc., 55, 4221 (1933). Las posiciones de los substituyentes están
15. definidas unívocamente y las sucesivas reacciones no determinan la posibilidad de isómeros de posición. La presencia del grupo nitro hace muy fácil el aislamiento y la purificación de los distintos intermedios que son todos sólidos perfectamente cristalizables. - - - - -
20. El 2-amino-4-nitro-5-clorotolueno (IX), con nitrito sódico, se diazota y se transforma en 2-hidroxi-4-nitro-5-clorotolueno (X), el cual se metila con sulfato dimetílico proporcionando el 2-metoxi-4-nitro-5-clorotolueno (XI), que se somete a oxidación proporcionando el ácido 2-metoxi-
25. -4-nitro-5-clorobenzoico (XII), el cual se transforma en el correspondiente cloruro ácido (XIII). El cloruro ácido (XIII) reacciona fácilmente con la dietilaminoetilamina para dar el clorhidrato (XIV). Este, por hidrogenación cata-



lítica, con paladio sobre carbón o con otros medios reductores análogos, da directamente el monoclórhidrato (VIII), como producto perfectamente cristalizado. - - - - -

5. El ejemplo siguiente tiene por objeto permitir una perfecta comprensión de la síntesis y no limita las condiciones experimentales de las distintas etapas por lo que respecta a las relaciones ponderales de los diferentes reactivos, la elección de los solventes y de los mismos reactivos según los conocimientos normales de la química orgánica. - - - - -
10. - - - - -

EJEMPLO

A) 2-hidroxi-4-nitro-5-clorotolueno (X)

15. 257 g de 2-amino-4-nitro-5-clorotolueno (IX), disueltos en 350 g de ácido sulfúrico (d = 1,56) y 180 g de hielo se diazotan con 100 g de nitrito sódico. Terminada la diazotación, la mezcla se calienta a 120° durante 2 h, se enfría y se filtra. El producto bruto obtenido se purifica por disolución en hidrato sódico y reprecipitación con ácido clorhídrico y por cristalización con alcohol etílico.
20. Punto de fusión (p.f.) 135-137°. Se obtienen 131,1 g de producto (70%). - - - - -

Análisis:

	Calculado para C ₇ H ₅ ClNO ₃	(PM = 187,5)		
	C%	44,82	H%	3,22
			N%	7,47
25.	Hallado	44,89		3,25
				7,41



La reacción anteriormente indicada se puede conducir también añadiendo la mezcla del diazo a ácido sulfúrico ($d = 1,63$), calentado a 150° , y continuando el calentamiento durante 1 h. Se prosigue luego como se ha indicado anteriormente. - - - - -

B) 2-metoxi-4-nitro-5-clorotolueno (XI)

181,1 g de 2-hidroxi-4-nitro-5-clorotolueno (X) se disuelven en 970 ml de hidrato sódico 1N. Después de enfriamiento a 10° , se añaden a la mezcla 120 g de sulfato dimetilico. Terminada la adición, la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente y se calienta durante 1 h a 90° . Se enfría y se filtra. El compuesto obtenido se cristaliza a partir de alcohol diluido. Se obtienen 184,5 g (95%) de producto con p.f. $85-86^{\circ}$. - - - - -

15. Análisis:

Calculado para $C_8H_8ClNO_3$	(PM = 201,6)					
	C%	47,66	H%	4,00	N%	6,95
Hallado		47,70		4,01		6,98

C) Acido 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzoico (XII)

20. 184,5 g de 2-metoxi-4-nitro-5-clorotolueno (XI) se disuelven en 2600 cc de ácido acético glacial. A la mezcla se añaden 270 g de bicromato potásico y 420 cc de ácido sulfúrico concentrado. Después de haber calentado con ligero reflujo durante 12 h, la mezcla se vierte en hielo y se fil-



tra. El ácido obtenido se purifica por tratamiento base-ácido. Se obtienen 158,9 g (75%) con p.f. 176-177°C. - - -

Análisis:

Calculado para $C_9H_6ClNO_5$ (PM = 231,5)

5.	C%	41,49	H%	2,61	N%	6,05
	Hallado	41,50		2,70		6,03

La oxidación del compuesto XI se obtiene también con permanganato potásico en solución acuosa tamponada a neutralidad con sulfato de magnesio. - - - - -

10. D) N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida (XIV)

A 158,9 g de ácido 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzoico (XII) se les añaden 315 g de cloruro de tionilo. Después de 2 h de calentamiento con ligero reflujo, se elimina el exceso de cloruro de tionilo bajo vacío. La mezcla de reacción se recoge sucesivamente con benzol y con hexano y los solventes se eliminan bajo vacío. El residuo se suspende en 1200 cc de benceno y se le añade, con lento goteo y agitación, 779,5 g de 2-dietilaminoetilamina. La mezcla, acabada la adición de la amina, se agita durante 1 h a temperatura ambiente. El clorhidrato de la N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida, precipitado como polvo blanco fino, se filtra y se seca a 50°C. Se obtuvieron 221 g (90%) con p.f. 195-196°C. - - - - -

15.

20.



Análisis:

Calculado para	C ₁₄	H ₂₁	Cl ₂	N ₃	O ₄	(PM = 366,2)
	C%	45,91	H%	5,78	N%	11,47
Hallado		45,95		5,85		11,40

5. E) Monoclorhidrato de la N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida (VIII)

221 g de clorhidrato de la N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida (XIV) se suspende en 2000 cc de agua y se le añaden 7,5 g de paladio sobre carbón al 10%, hidrogenado con la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla, terminada la hidrogenación, se evapora hasta la sequedad a presión reducida y en corriente de nitrógeno. El residuo se purifica por medio de isopropanol. Se obtienen 183 g (90%) con p.f. 182-183°. - - - - -

15. Análisis:

Calculado para	C ₁₄	H ₂₃	Cl ₂	N ₃	O ₂	(PM = 336,2)
	C%	50,00	H%	6,89	N%	12,49
Hallado		50,11		6,91		12,39

N O T A

20. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Método de obtención del monoclorhidrato de la



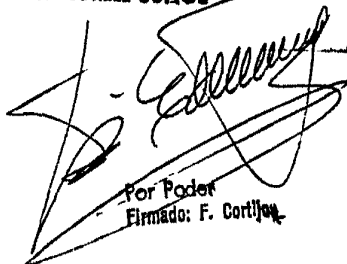
5. N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, caracterizado por la siguiente sucesión de operaciones: a) diazotación de la función amina del 2-amino-4-nitro-5-clorotolueno para su transformación en 2-hidroxi-4-nitro-5-clorotolueno; b) metilación del grupo 2-hidroxi para su transformación en 2-metoxi-4-nitro-5-clorotolueno; c) oxidación del grupo metilo para su transformación en ácido 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzoico; d) formación del correspondiente cloruro de ácido y aminólisis del mismo mediante 2-dietilaminoetilamina para dar el clorhidrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida; e) reducción del grupo nitro a grupo amino para obtener finalmente el citado monoclорhidrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida. - - - - -

15. 2.- "METODO DE OBTENCION DEL MONOCLORHIDRATO DE LA N-(2-DIETILAMINOETIL)-2-METOXI-4-AMINO-5-CLOROBENZAMIDA".-

20. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras, y de una lámina de dibujos que la ilustra.

BARCELONA, 15 ENE. 1969

P. A. M. CURELL SUÑOL



Por Poder
Firmado: F. Cortijo

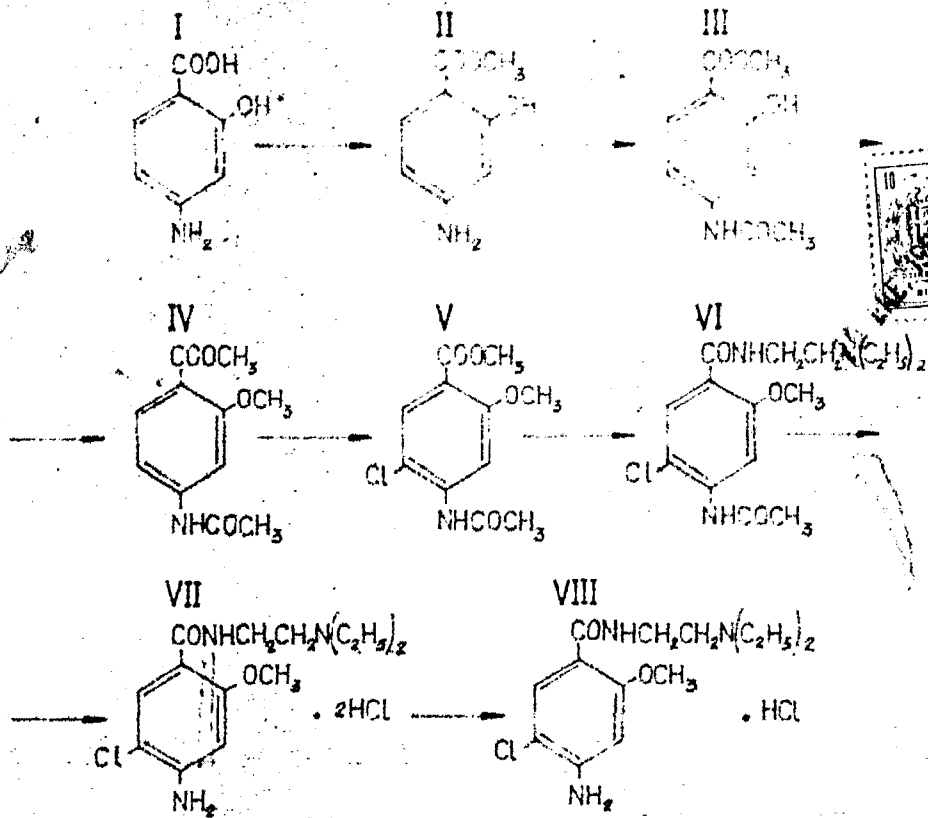


FIG. 1

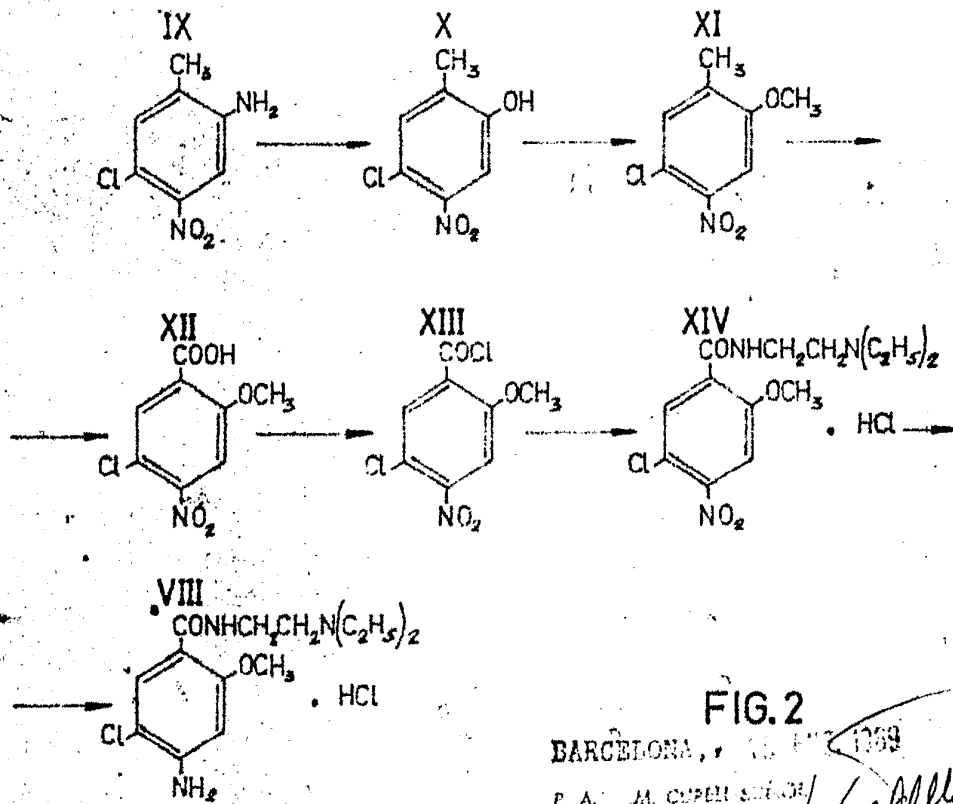


FIG. 2

BARCELONA, 15 FEBRER 1968
 P. A. M. OLIVERA SERRA

[Handwritten signature]
 Director
 I. I. C. C. C. C. C.

POOR
 QUALITY