

384536



SECCION TECNICA
REGISTRACION S.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>A01</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>B</u>

384536

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

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

INDUSTRIA CHIMICA PRODOTTI FRANCIS S.p.A.

entidad italiana, domiciliada en Via F.  
Turati 29, Milán, Italia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE ACI  
DOS 3, 4, 5-TRIALCOXI-BENZOILAMINO-ALCANOICOS"

=====

Inventor: Stefano Beratto

Prioridad: Solicitud de patente en Italia  
nº 25493 A/69 de fecha 6 Diciem  
bre 1969.

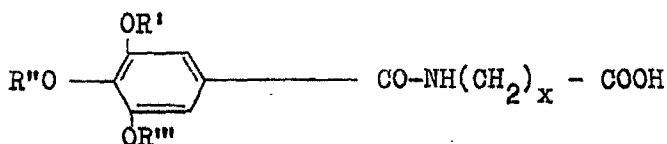


-30

384536

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la fabricación industrial de ácido 3, 4, 5-trialcoxi-benzoilamina-alcanoicos que tienen la fórmula general: - -



5. en la cual R', R'' y R''', idénticos o diversos entre sí, representan radicales alquílicos y x representa un número entero, y sus derivados farmacológicamente aceptables como sales, ésteres, amidas, hidrácidos, etc. - - - - -

10. Particularmente el presente invento se refiere a la fabricación de compuestos que tienen la fórmula general precedente en la cual R', R'' y R''' son idénticos entre sí y representan un radical alquílico elegido del grupo que comprende metilo, etilo y propilo, mientras que x está comprendido entre 4 y 7. - - - - -

15. Recientemente en el curso del Congreso de Farmacología realizado en Milán del 4 al 6 de octubre de 1969 han sido presentadas pruebas clínicas que demuestran que los com

384536



puestos del presente invento revisten gran importancia para su aplicación clínica a la terapia de la fase aguda del infarto del miocardio y en el tratamiento de la detención de la circulación de la sangre en las arterias y de las faltas de ritmo cardíacas. - - - - -

5.

Ahora se ha hallado, y constituye el objeto del presente invento, que los compuestos preparados que tiene la fórmula general precedente pueden obtenerse mediante un sólo paso llevando a reaccionar el  $\omega$ -aminoácido requerido, en la medida de 1 mol, con una solución al 5% de benzol de un mol aproximado al del anhídrido obtenido por reacción del ácido 3, 4, 5-trialcoxibenzoico con cloroformato de etilo en presencia de una amina terciaria. La preparación de este anhídrido es de por sí ya conocida en la técnica siendo tal anhídrido empleado como intermedio para la fabricación de otros productos químicos y químicofarmacéuticos. - - - - -

10.

15.

Para tal preparación se recomienda ver, por ejemplo a G.P. Schiemenz y H. Engelhard, Chem. Ber. 92, 857 (1959).

20.

25.

De las pruebas experimentales se halló que el uso de un mol del  $\omega$ -aminoácido constituye el optimum y que cantidades inferiores comportan una disminución cuantitativa del rendimiento, mientras que cantidades superiores no comportan un aumento cuantitativo del rendimiento sino, por el contrario, conducen a la presencia de  $\omega$ -aminoácido y por lo tanto de una impureza en el producto final. - - - - -

384536



5. La reacción tiene un curso excelente en condiciones anhidras y es conveniente que la humedad no supere el 1%. La temperatura de reacción debe estar comprendida entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $+5^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento de la reacción depende también de la pureza de los agentes de reacción usados tanto en la reacción en sí cuanto en la preparación de los agentes reactivos mismos y varía entre el 80% y el 95% con respecto a la teórica.

10. La reacción ocurre por agitación y el agregado del aminoácido es realizado en fracciones sucesivas; no obstante, el agregado del aminoácido puede realizarse en una sola vez, con tal que el reactor esté provisto de medios de enfriamiento adecuados para mantener la masa de reacción a la temperatura deseada. - - - - -

15. La reacción puede considerarse terminada cuando todo el aminoácido agregado esté en solución, o sea cuando la solución bencénica resulta completamente límpida, lo cual requiere un tiempo de aproximadamente 3 horas. La solución así obtenida es entonces concentrada hasta un tercio del volumen inicial, teniendo cuidado que la temperatura no supere el punto de ebullición del benzol. La solución concentrada es entonces tratada con carbón decolorante, filtrada y dejada cristalizar por enfriamiento hasta la temperatura ambiente. El producto obtenido es luego recristalizado por metanol o etanol, o bien disuelto en solución de bicarbonato alcalino y vuelto a precipitar por agregado de ácido clorhídrico diluido. Este segundo método de purificación es particularmente adecuado para eliminar del producto al  $\omega$ -aminoácido agregado en exce

20.

25.

384536



ceso como reactivo. - - - - -

El invento será ahora descrito por los ejemplos que siguen, a título ejemplificativo pero no limitativo.

EJEMPLO 1

5. Acido trietoxi-benzoico- $\eta$ -amino eptanoico

A 23,6 g de ácido trietoxibenzoico en 300 cc de benzol anhidro se agregan cuidadosamente, no superando los 15°C, 10,2 g de trietilamina anhidra. Manteniendo la misma temperatura se agregan 15 g de cloroformato de etilo. Se filtra el cloruro de trietilamonio y se introducen 16 g de ácido  $\eta$ -amino-eptanoico agregándolo un poco cada vez a la temperatura comprendida entre -5° y +5°C. - - - - -

Se agita 3 horas, se concentra a 1/3 del volumen, se filtra con carbón decolorante y se deja cristalizar.

15. Rendimiento: 89% con respecto al teórico.

Punto de fusión: 97 - 98°C

Análisis centesimal		calculado	hallado
	C	62,97%	62,88%
	H	8,19%	8,25%
20.	N	3,67%	3,59%

EJEMPLO 2

Acido trietoxi-benzoil- $\epsilon$ -aminohexanoico

A 23,6 g de ácido trietoxibenzoico en 300 cc de ben

384536



zol anhidro se agregan cuidadosamente, no superando los 15°C, 10,2 g de trietilamina anhidra. Manteniendo la misma temperatura se agregan 15g de cloroformato de etilo. Se filtra el fluoruro de trietil-amino y se introducen 14,5 g de ácido

- 5.  $\epsilon$ -aminohexanoico agregándolo poco a poco a la temperatura comprendida entre -5 y +5°C. Se agita durante 3 horas se concentra a 1/3 del volumen, se filtra con carbón decolorante y se deja cristalizar. - - - - -

Rendimiento: 90% con respecto al teórico

- 10. Punto de fusión: 122-123°C

Análisis centesimal		calculado	hallado
C		62,10%	62,03%
H		7,95%	7,84%
N		3,81%	3,86%

- 15. EJEMPLO 3

Acido trimetoxibenzoil-  $\epsilon$ -aminohexanoico

A 21,2 g de ácido trimetoxibenzoico en 300 cc de benzol anhidro se agregan cuidadosamente, no superando los 15°C, 10,2 g de trietilamina anhidra. Manteniendo la misma temperatura se agrega 15 g de cloroformato de etilo. Se filtra el cloruro de trietilamonio y se introducen 14,5 g de ácido  $\epsilon$ -aminohexanoico agregándolo poco a poco a la temperatura comprendida entre -5 y +5°C. Se agita durante 3 horas, se concentra a 1/3 del volumen, se filtra con carbón decolorante y se deja cristalizar. - - - - -

- 25. Rendimiento. 93% con respecto al teórico

384536



Punto de fusión: 121-122°C

Análisis centesimal		calculado	hallado
	C	59,06%	58,96%
	H	7,12%	7,04%
5.	N	4,30%	4,23%

El invento ha sido descrito con relación a algunos compuestos preferidos, pero es claro que en su ámbito se consideran comprendidos todos los compuestos que componen la fórmula general precedente. - - - - -

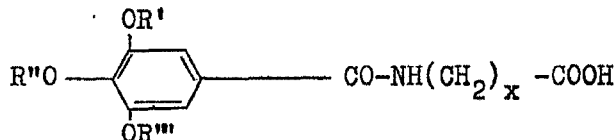
10.

N O T A

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.- Procedimiento para la fabricación de ácidos 3, 4, 5-trialcoxi-benzoilamino-alcanoicos, que tienen la fórmula general: - - - - -



en la cual R', R'' y R''' , representan radicales alquilo, idénticos o diversos entre sí y x es un número entero, caracterizado por el hecho de poner en contacto un mol de ω-amino-ácido con una solución al 5% de benzol del anhídrido obteni-

20.

384536



- 3 OCT 1970

do por reacción del correspondiente ácido trialcoxi-benzoico con cloroformato de etilo efectuada en condiciones sustancialmente anhidras y a temperatura controlada y comprendida entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $+5^{\circ}\text{C}$ , y sometida a agitación hasta obtener una solución benzólica límpida. - - - - -

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son idénticos entre sí y elegidos en el grupo que comprende metilo, etilo y propilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que  $x$  es un número entero comprendido entre 4 y 7. - - - - -

10.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que las mencionadas condiciones anhidras prevén una concentración de humedad no superior al 1%. - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que el aminoácido reactivo es agregado en porciones sucesivas a lo largo de la reacción. - - - - -

15.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que el mencionado aminoácido es agregado todo inicialmente y durante la reacción la temperatura es rigurosamente controlada en un valor comprendido en el intervalo mencionado. - - - - -

20.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que la reacción entre el aminoácido y

384536

- 30



anhídrido tiene una duración de aproximadamente 3 horas, después de lo cual la solución benzólica es concentrada hasta aproximadamente un tercio de su volumen, decolorada con carbón y cristalizada mediante enfriamiento hasta la temperatura ambiente. - - - - -

5.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho que el producto cristalizado es recristalizado con alcohol, como metanol o etanol. - - - - -

10.

9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho que el producto cristalizado es purificado con aminoácido en exceso mediante disolución en solución de un bicarbonato alcalino y nueva precipitación mediante el agregado de ácido clorhídrico diluido. - - - - -

15.

10.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE ACIDOS 3, 4, 5-TRIALCOXI-BENZOILAMINO-ALCANOICOS". - - - - -

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.

mp.

BARCELONA, - 3 OCT. 1979

P. A. M. CURELL SUÑOL