

402882



Int. Cl. C07C // A61K

402882

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

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

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S. A., entidad española domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512 por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LA 4-AMINO-5-CLORO-N-(2-DIETILAMINO-ETIL)-O-ANISAMIDA".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de la 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida, derivado sintético dotado de elevada actividad antiemética, de gran utilidad en clínica para el tratamiento de vómitos y náuseas de diversa etiología y para los disturbios digestivos de naturaleza psicosomática, según los numerosos trabajos farmacológicos y clínicos publicados en los últimos años.

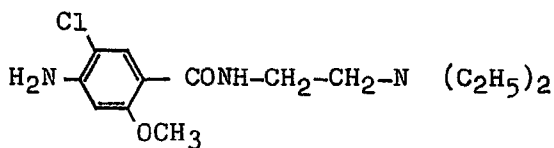
5.

Este compuesto responde a la siguiente fórmula

10.

desarrollada:

402882



Según la presente invención, el procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida consiste en hacer reaccionar en un disolvente inerte el ácido 5-cloro-4-nitro-o-anísico con la N,N-dietiletilendiamina, en presencia de un compuesto de fórmula general R-N=C=N-R', en la que R y R' son radicales alquilo, arilo o cicloalquilo, separando la urea disustituída formada como subproducto, reducción posterior en un disolvente apropiado de la 5-cloro-4-nitro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida obtenida y aislando finalmente el producto deseado, bien como base libre o en forma de sal con ácidos inorgánicos. El proceso descrito tiene lugar según las reacciones representadas en el esquema del plano adjunto.

En la primera fase del proceso se forma el intermedio III, dotado de elevada reactividad y que, sin aislarlo, se somete a reacción con la N,N-dietiletilendiamina. El disolvente inerte empleado en esta fase puede ser, entre otros, dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano y diversos cloruros de alquilo, y la temperatura del medio reaccionante puede variar entre amplios límites, aunque normalmente se consiguen rendimientos más elevados con temperaturas bajas.

Entre las distintas carbodiimidias R-N=C=N-R' (en



- la que R y R' tienen el significado antes indicado) que pueden utilizarse, de las cuales varias se hallan disponibles en el mercado, se emplea de preferencia la N,N-diciclohexilcarbodiimida, fácilmente asequible en un grado de pureza elevado.
5. La relación entre las materias primas o reactivos en esta fase puede variar desde la estequiométrica molar hasta un exceso de uno o dos moles, según la carbodiimida que se utilice, y las condiciones de reacción.
10. La urea disustituída V puede separarse por filtración o centrifugación, bien sea directamente o después de concentrar parcialmente el medio reaccionante.
- El ácido 5-cloro-4-nitro-o-anísico (I) puede obtenerse por distintos caminos según los procesos ya conocidos, que utilizan como materia de partida el 2-amino-5-cloro-4-nitro-tolueno, el cual puede conseguirse según el método de KLEIDERER y ADAMS (J. Am.Chem.Soc. 55, 4221 (1933)).
15. La reducción del intermedio IV, para convertir el grupo NO₂- a NH₂-, puede realizarse por diversos métodos, por ejemplo con hidrógeno y un catalizador, o con un metal (estaño, hierro, etc.) en medio ácido mineral. El disolvente varía según el método elegido, pudiendo ser un disolvente orgánico o agua.
20. El producto (en forma de base libre) obtenido según el proceso descrito puede transformarse luego a monoclorhidrato o diclorhidrato, u otras sales con ácidos inorgánicos. El ejemplo siguiente ilustra el nuevo proceso de la invención, sin limitarla.
- 25.

402882 2



E J E M P L O

- En un matraz provisto de agitador y tubo de adición, refrigerando externamente con mezcla de hielo-cloruro sódico, se prepara una solución de 46,2 g de ácido 5-cloro-4-nitro-o-anísico y 28 ml de N,N-dietil-etilendiamina en
5. 200 ml de diclorometano. Cuando la temperatura de la solución alcanza los -10°C se añade lentamente, con agitación enérgica, una solución de 41,2 g de N,N'-diciclohexil-carbodii-mida en 150 ml de diclorometano. Se mantiene la agitación durante 1,5 horas, evitando que la temperatura pase de 0°C .
10. Se deja durante una noche en reposo en nevera, se filtra para separar la diciclohexil-urea, que se lava con pequeñas cantidades de diclorometano, y el filtrado y los lavados combinados se llevan a sequedad en un aparato rotativo a presión reducida.
15. El producto crudo obtenido se agita con 100 ml de éter de petróleo, se filtra, se vuelve a agitar con 80 ml de éter de petróleo, se filtra y seca en estufa de aire caliente.
20. A la 5-cloro-4-nitro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida obtenida se le añaden 500 ml de acetato de etilo y 12 g de níquel-Raney, como catalizador de hidrogenación. Se deja entrar lentamente hidrógeno a la solución anterior, con agitación, al mismo tiempo que la temperatura de la mezcla se lleva a $45-50^{\circ}\text{C}$.
25. Concluida la reducción, se filtra la mezcla de reacción, se lava con un poco de acetato de etilo el catalizador separado, se lleva a sequedad a presión reducida

402882 t2



la mezcla del filtrado y del lavado, y el producto obtenido se recrystaliza con benceno para dar 51 g (85% de rendimiento) de 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida, punto de fusión 144-8°C (Kofler).

5. El espectro infrarrojo (pastilla de BrK) presenta bandas a 3405, 3325, 3225, 1630, 1590, 1535, 1297 y 1252 cm^{-1} , por citar sólo las más representativas y características.

10. Del producto así obtenido se disuelven 15 g en 800 ml de acetona a unos 30-35°C, se añade con agitación 9,8 ml de ácido clorhídrico 5N, se deja en reposo en nevera, y el producto que cristaliza se filtra y lava primero con acetona y después con éter de petróleo. Se seca a presión reducida en estufa a 40°C, con lo que se obtiene 16,5 g
15. de 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida monohidrato, punto de fusión 179-182°C (Kofler).

20. Queda sobreentendido que la protección que se reclama para el presente invento no se limita al ejemplo de ejecución práctica detallado en la presente memoria, sino que se extiende a todas aquellas formas equivalentes de realización del procedimiento, siempre y cuando queden comprendidas dentro de las siguientes reivindicaciones.



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida, caracterizado porque se hace reaccionar en un disolvente inerte el ácido 5-cloro-4-nitro-o-anísico con la N,N-dietiletildiamina, en presencia de un compuesto de fórmula general $R-N=C=N-R'$, en la que R y R' son grupos alquilo, arilo, o cicloalquilo, reducción posterior de la 5-cloro-4-nitro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida formada y aislando finalmente el producto deseado, bien como base libre o en forma de sal con ácidos inorgánicos.
10. 2. Procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida, según la reivindicación 1, caracterizado porque entre los diversos compuestos de fórmula general $R-N=C=N-R'$, en la que R y R' tienen los significados antes indicados, se escoge el compuesto en el que R y R' son grupos ciclohexilo.
15. 3. Procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida, según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente inerte se emplea diclorometano.
20. 4. Procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida, según la reivindicación 1, caracterizado porque el intermedio 5-cloro-4-ni-

402882²



tro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida formado se reduce mediante hidrógeno y un catalizador en un disolvente apropiado.

5. Procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el producto obtenido como base libre se transforma a monoclóhidrato o diclorhidrato.

10. 6. Procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-o-anisamida.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 2 de mayo de 1972

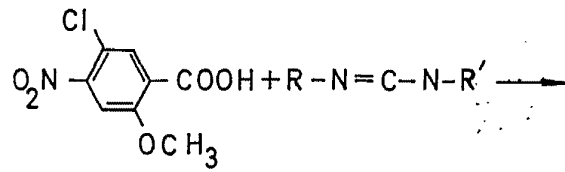
LABORATORIOS HOSBON, S. A.

p.a.

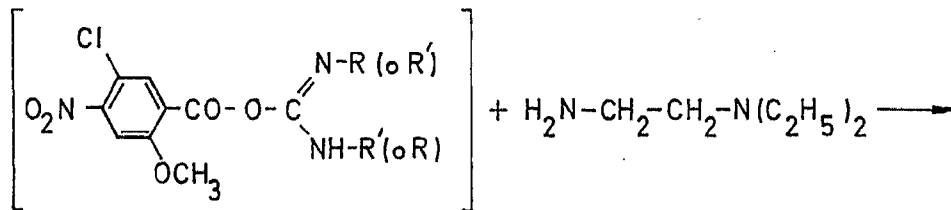


I

II

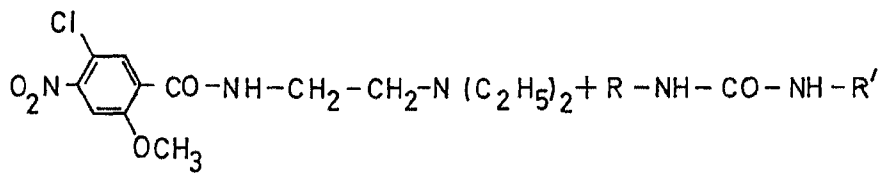


III

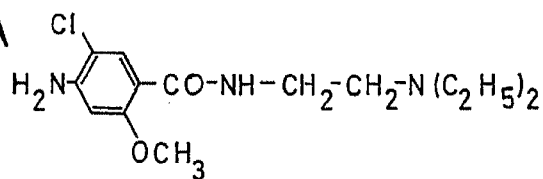


IV

V



VI



LABORATORIOS HOSBON, S. A.

Barcelona, 2 de mayo de 1972

P.R.