

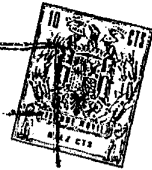
416209

416209

416209

Fe 6-6-75

Int. Cl.: C07D//A61K



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

por veinte años,
para todo el territorio español, por "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UNA AMIDA DEL ACIDO PARA AMINO SALICILICO", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LABORATORIOS ROBERT, S.A., domiciliada en Barcelona, Avda. San Antonio M^a Claret, 158, y cuyos inventores son los ciudadanos españoles, D. Carlos Ferrer Salat, domiciliado en Barcelona, calle Monasterio 23, D. Jorge Ferrer Batlles, domiciliado en Barcelona, calle Vallmajor, 18 y D. Pedro Axerio Agnesetti, domiciliado en Barcelona, calle Provenza, 420, los cuales han hecho cesión de todos sus derechos sobre esta patente a la entidad solicitante.

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

En nuestra solicitud nº 416.208, por "Procedimiento de fabricación de derivados halogenados del ácido para amino salicílico", se ha descrito el proceso de fabricación del éster metílico del ácido 2-metoxi-4-ace-

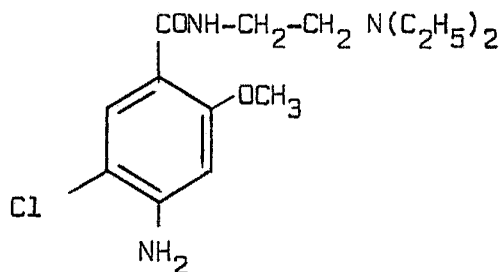


tilamino benzoico, como asimismo el de obtención del derivado clorado (o bromado) de dicho ácido en posición 5.

Los esteres metílicos de los mencionados ácidos son susceptibles de reaccionar con las aminas primarias, como asimismo con la hidracina o las hidracinas monosustituidas asimétricas, formando respectivamente amidas o hidracidas.

Objeto de la presente solicitud es la obtención de una amida con la siguiente estructura química:

10



15

Este compuesto denominado 2-metoxi-4-amino-5-cloro-aminoetil-N (dietilamino) benzamida, posee interesantes propiedades farmacológicas y en particular puede ser utilizado como antiemético.

20

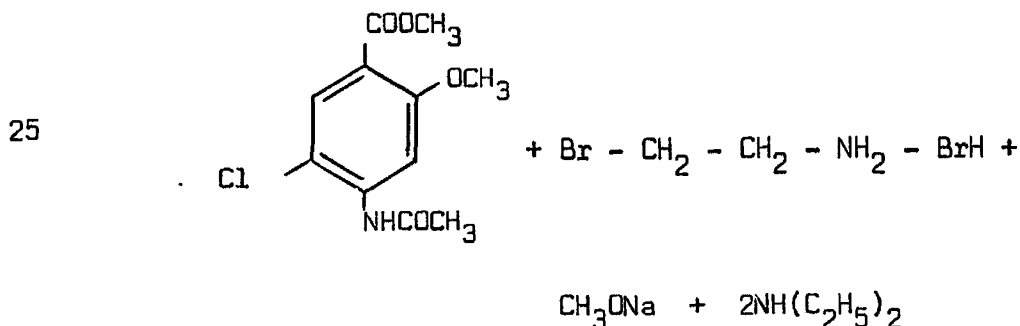
Para efectuar la preparación de esta amida hemos descubierto un proceso de fabricación fácil y económico, ya que nos permite prescindir de la 2-amino-etil-N (dietilamina) para la síntesis de la mencionada amida. Asimismo, la obtención de la citada amida puede efectuarse haciendo reaccionar al mismo tiempo la β -bromo-etilamina, la dietilamina y el ester metílico del ácido 5-cloro-2-metoxi-4-acetilamino-benzoico.

25



La β -bromo etilamina es una substancia muy barata y fácil de obtener a partir de la etanolamina. Para la preparación del mencionado compuesto, exactamente de su bromhidrato, nos hemos servido del óptimo método descrito en "Org.Synthesis (Tomo Coll. I., de la traducción -
 5 to en "Org.Synthesis (Tomo Coll. I., de la traducción - española, pag. 91) propuesto por Frank Cortese y comprobado por C.S.Marvel y C.L.Fleming.

Para conseguir el fin que nos hemos propuesto, en un autoclave de acero inoxidable provisto de agitación, hemos introducido el ester metílico del ácido 5-cloro-2-metoxi-4-acetilamino-benzoico disuelto en propilenglicol, y al mismo tiempo se ha introducido el doble de la cantidad teórica del bromhidrato de β -bromoetilamina, 4 equivalentes de dietilamina y 2 equivalentes de metilato sódico. El metilato sódico tiene como única finalidad liberar la bromo-etilamina de su bromhidrato, reacción que se produce casi al instante, en el momento -
 10 que el metilato entra en contacto con el bromhidrato de la β -bromo-etilamina. Se cierra el autoclave y se calienta agitando durante 12 horas a 120°C. La teoría nos hizo suponer, confirmándose luego en la práctica, que -
 15 tenían lugar las siguientes reacciones:





lución acuosa al 20% de ácido sulfúrico. Se enfría. Al calinizando con solución de sosa cáustica se separa la amida desacetilada que se recoge sobre filtro y se lava con agua. Una vez desecada, se puede preparar las correspondientes sales de las mismas, empleando los métodos generales de la química orgánica.

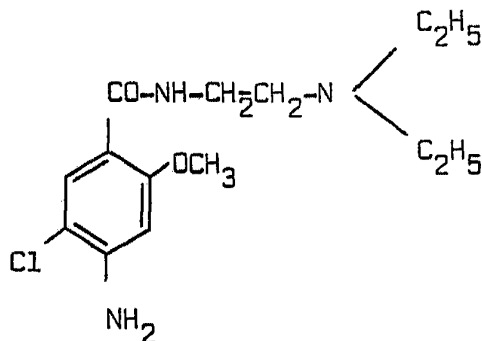
A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describe un ejemplo referido a los posibles caminos para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, naturalmente, empleando cantidades mayores a las expuestas.

Ejemplo nº1.- En un autoclave de 2 litros de capacidad, de acero inoxidable, con agitación mecánica, resistente a 50 Atmósferas de presión manométrica, se introducen 250 g (0,87 M) de 4-acetilamina-2-metoxi-5-cloro-benzoato de metilo y 1000 cc de propilenglicol. Se agregan seguidamente 415 g (2,02 M) de bromhidrato de β -bromoetilamina, 108 g de metilato sódico y 300 g (4,1 M) de dietilamina pura. Se cierra el autoclave. Se deja en agitación durante una hora a temperatura ambiente. Seguidamente se calienta en baño de aceite el autoclave paulatinamente alcanzando los 100°C al cabo de dos horas. Se aumenta la temperatura a 120°C y se mantiene durante diez horas más. Se enfría, se saca el producto de reacción y se acidifica con ácido acético hasta pH 5. Se filtra, se diluye el filtrado con doble -



volumen de agua y se alcaliniza con solución de sosa cáustica al 40%. Se deja que el precipitado, en un principio aceitoso, se cuaje en una masa sólida. Se desmenuza y se filtra, lavándolo con agua fría. El producto húmedo obtenido se pasa a un balón de 10 litros y se hidroliza con 5 litros de ácido sulfúrico al 20%, haciéndolo hervir durante un tiempo comprendido entre media y dos horas. Se enfría, se alcaliniza con solución de sosa y se separa el precipitado que se cristaliza del alcohol etílico. P.f.145°C.

El producto obtenido es el 2-metoxi-4-amino-5-cloro-aminoetil-N (dietilamino) benzamida de peso molecular 299,81, fórmula empírica $C_{14}H_{22}Cl N_3O_2$ y desarrollada:



Es un polvo cristalino, con punto de fusión 145°C, soluble en agua, metanol, poco soluble en etanol. Es estable en soluciones ácidas. Inestable en soluciones fuertemente alcalinas.

25 El compuesto del invento ha sido objeto de estu-

416209

- 7 -



dios farmacológicos y clínicos con el fin de determinar su toxicidad y actividad.

5 La toxicidad aguda, estudiada en ratones, muestra - que la DL50 es superior a 40 mg/kg. La administración - diaria de 80 mg/kg a gatos durante tres meses no provo- ca aumento de la morbilidad o mortalidad, no revelando los exámenes anatómo-patológicos la más mínima altera- ción.

10 Las investigaciones farmacológicas revelan que esta sustancia carece de efectos antihistamínicos, antisero- tonínicos y antiadrenalina poseyendo un ligero efecto - antinoradrenalina. Los efectos cardiovasculares son mo- destos o prácticamente nulos y su índice terapéutico ex- celente.

15 Esta sustancia está dotada de actividad neurotrópa. Su acción biológica se manifiesta a nivel del núcleo - del tronco cerebral, en el que desarrolla un efecto que tiende a mantener un equilibrio funcional, que en el - campo clínico se manifiesta por una intensa acción anti- emética y una normalización de la actividad gastro-duo- 20 denal.

25 Probablemente actúa a nivel central dando lugar a - una normalización del tránsito digestivo por resolución de los espasmos, hipercinesia gástrica y dilatación del tracto duodenal con aumento del peristaltismo eficaz.

Sus efectos se manifiestan tras la administración - por vía oral de 10 mg dentro de los 20 primeros minutos,



a los 10 minutos si se efectua por vía intramuscular y a los 2 minutos por vía intravenosa.

Sus indicaciones son múltiples empleándose en el campo de la gastroenterología, obstetricia, pedia-
5 tría, neuropsiquiatría, etc. Se utilizan también sus propiedades en los casos de intolerancia digestiva a algunos fármacos y para facilitar los exámenes radioscópicos del tubo digestivo.

La baja toxicidad del compuesto explica que no ha-
10 yan sido observadas manifestaciones importantes de intolerancia general o local durante los extensos ensayos clínicos realizados por diversos autores.

El compuesto obtenido según el proceso de la presente invención puede administrarse mezclándolo con
15 los excipientes adecuados, en las formas de comprimidos, grageas, cápsulas o soluciones inyectables a dosis comprendidas entre 500 y 3000 mg/día.

Habiéndose descrito convenientemente los detalles fundamentales del proceso y del compuesto obtenido a
20 que se refiere la presente patente de invención, debe hacerse constar que en el mismo se podrán efectuar cuantas variaciones de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ellas no se modifique su idea fundamental que se concreta y resume en
25 las siguientes reivindicaciones:

NOTA REIVINDICATORIA

1ª.-- Procedimiento caracterizado por preparar la 2-metoxi-4-acetilamino-5-cloro-2 etilamino-N (dietyl

Bz

416209

- 9 -



amino) benzamida, haciendo reaccionar el ester metílico del ácido 2-metoxi-4-acetilamino-5-cloro-benzoico con el bromhidrato de la bromoetilamina, la dietilamina y el metilato sódico en solución de propilenglicol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C durante 12 horas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por acidificar el producto de reacción obtenido con ácido acético, filtrarlo y precipitar la amida con solución de sosa cáustica en exceso.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hidrolizar el producto obtenido con solución de ácido sulfúrico al 20% durante media a 2 horas, obteniéndose de esta forma el producto desacetilado que se transforma en forma de base con solución de hidróxido sódico o potásico, con lo cual se obtiene el 2-metoxi-4-amino-5-cloro-aminoetil-N (dietilamino) benzamida.

4ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UNA AMIDA DEL ACIDO PARA AMINO SILICILICO".

Todo ello tal y conforme queda descrito y reivindicado en la memoria y nota que antecede y que consta en

= = =

= = =

= = =

= = =

= = =

pe

416209 - 10 -



conjunto de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 22 JUN 1913

PASCUAL ONDARO
E. P.
[Handwritten signature]
Firmado: Pascual Ondaro

[Handwritten initials]