



19 ES	11 21	NUMERO 446837	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 25 16 046.7	12 Abril 1975	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07 C // A 61 K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparaci3n de sales de 6ster dimetilaminoet6lico de 6cido para-clorofenoxiac6tico".
--

71 SOLICITANTE (S) BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Byk-Gulden-Strasse 2, D-775 Konstanz, (Alemania).
--

72 INVENTOR (ES) Dr. Gerhard Hackmack.

73 TITULAR (ES) BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH.
--

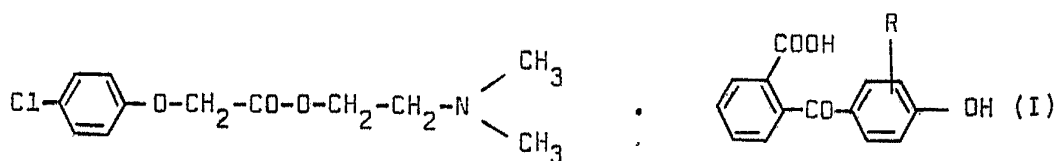
74 REPRESENTANTE Carlos Fern6ndez Candelas



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas sales del éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético para medicamentos que contienen estas sales.

5 El éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético o su clorhidrato son conocidos como psicofármacos. Además de su excelente efecto estimulador del sistema nervioso central, poseen, no obstante, un desagradable sabor amargo, que plantea grandes dificultades, especialmente en el caso de administración por vía oral, pudiendo llegarse en parte hasta el rechazo de las formas de administración correspondientes, por ejemplo tabletas o suspensiones. Además de ello, los compuestos mencionados no se manifiestan como especialmente apropiados para el tratamiento y el almacenamiento durante largo tiempo, ya que por ejemplo debido a vestigios de humedad experimentan reacciones de descomposición, que hacen necesarias medidas precautorias especiales en la preparación y el almacenamiento de las formas de administración por vía oral. Por lo tanto, existía la imperiosa necesidad de suprimir los defectos mencionados. De acuerdo con el invento esta misión se resuelve previendo para la administración sales del éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético con ácidos hidroxibenzoílbenczoicos, que tienen un sabor desde neutro hasta agradablemente dulzón, y además de ello poseen una sobresaliente estabilidad.

25 Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de sales del éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético de la fórmula general I



en donde R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo hidroxilo.

5 Como radicales alcohilo entran en consideración grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, de los cuales se mencionarán a modo de ejemplo los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo y ter.-butilo.

10 Compuestos preferidos de la fórmula general I son aquellos en los cuales R se encuentra en posición orto con respecto al grupo hidroxilo, y representa un grupo etilo o metilo. Es especialmente preferido el compuesto de la fórmula I, en la que R representa un átomo de hidrógeno.

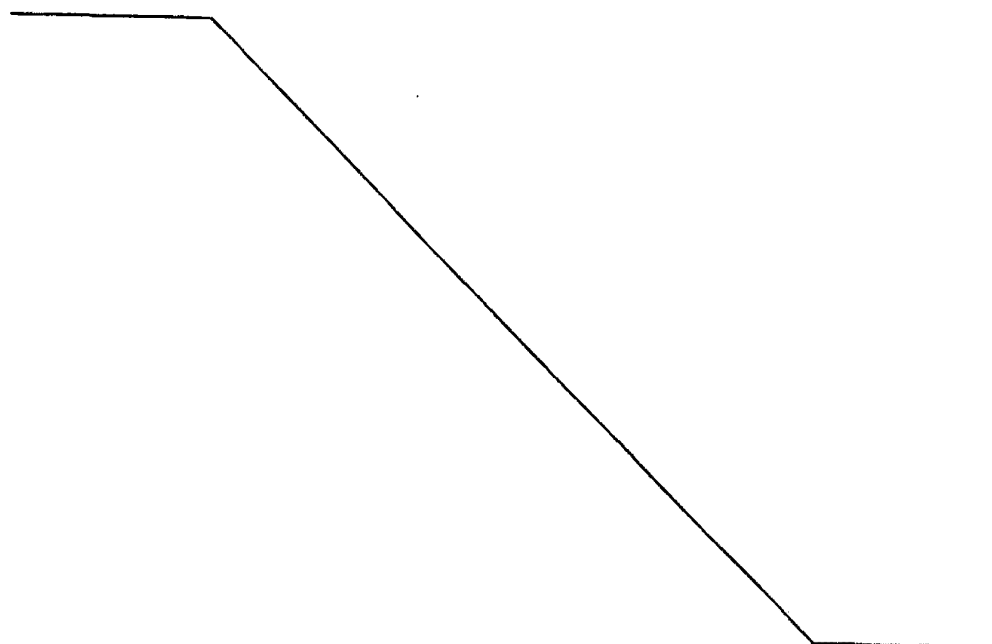
15 Ciertamente, de acuerdo con la memoria de publicación alemana DT-OS 21 56 056 se mejora el sabor amargo de una amina farmacológicamente activa por formación de sales con ácido para-hidroxibenzoílbenczoico.

20 Frente a ello, se hicieron reaccionar a título comparativo cualesquiera otros compuestos básicos nitrogenados con sabor amargo con ácido 2-(para-hidroxi-benzoílbenczoico para formar las correspondientes sales, y se determinaron sus puntos de fusión y su sabor. La siguiente tabla reproduce los resultados. Mientras que para las aminas dietilamina, diisopropilamina y pirrolidina se puede lograr mediante la formación de sales una modificación del sabor, pudiendo quedar como duda si un regústro o gustillo amargo constituye una mejora del sabor, en el

25



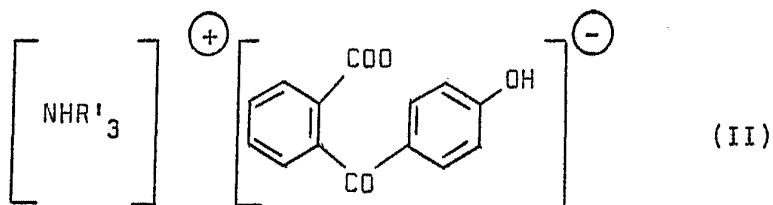
caso de las alcanolaminas 2-dimetilamino-etanol, 3-dimetilamino-
1-propanol y 1-dimetilamino-2-propanol, que son bien comparables
estructuralmente con el componente básico de las sales según el
invento, o que lo incluyen, no se pudo lograr ninguna modifica-
5 ción del sabor mediante la formación de sales. Especialmente, el
sabor de 2-dimetilamino-etanol, que es un constituyente estruc-
tural del éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacé-
tico, no es mejorado de ningún modo por la formación de sales;
la sal sintetizada continúa teniendo todavía un sabor amargo muy
10 desagradable. A diferencia de ello, el 2-(para-hidroxibenzoil)-
benzoato de éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofeno-
xiacético según el invento se caracteriza por un componente de
sabor débilmente dulce, especialmente agradable, lo cual ha de
ser considerado como sorprendente a la vista de los resultados
15 antedichos - véase también la siguiente tabla -.





T a b l a

Sabor de sales de la fórmula general II a partir de diferentes bases y ácido 2-(para-hidroxibenzoil)-benzoico.



Base	NR' ₃ en la fórmula II	Punto de fusión de la sal	Sabor de la sal
Dietilamina	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{HN} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	181-183°	Regusto amargo, dulzón
Diisopropilamina	$\begin{array}{l} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \\ \text{HN} \\ \diagup \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	221-223°	Gustillo amargo, dulzón
Pirrolidina		228-230°	Gustillo amargo, desagradablemente dulce
2-dimetilaminoetanol	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	114-115°	Sabor amargo, muy desagradable
3-dimetilamino-1-propanol	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	172-174°	Sabor amargo, desagradable
1-dimetilamino-2-propanol	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \qquad \text{OH} \\ \diagdown \qquad \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	156-158°	Sabor amargo, desagradable
Ester dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoacético		146-148°	Sabor agradable débilmente dulce



Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados según procedimientos en sí conocidos. Por lo tanto, un objeto adicional del invento es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, que está caracterizado porque se hace reaccionar éster dimetilaminoetílico de -
5 ácido para-clorofenoxiacético con un ácido 2-(para-hidroxi-benzoí)-benzoico adecuadamente sustituido.

La reacción se puede efectuar, por ejemplo, disolviendo el éster dimetilaminoetílico y el correspondiente ácido hidroxibenzoíbenzoico por separado en disolventes inertes, eventualmente con calentamiento, y luego reuniendo ambas soluciones. Como disolventes son apropiados, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, o éteres, tales como glima, diglima, tetrahidrofurano, o cetonas, tales como preferiblemente acetona. Después de efectuar la reunión, la sal cristaliza
10 casi cuantitativamente y luego puede ser, con facilidad, filtrada con succión, lavada y secada. Tal como se ha puesto de manifiesto, la sal resulta en forma pura también cuando se parte de productos de partida no totalmente puros, o teñidos. Impurezas
15 no disueltas pueden ser aisladas por filtración eventualmente antes de efectuar la separación por cristalización.

También puede partirse de una sal inorgánica fácilmente asequible del éster dimetilaminoetílico, por ejemplo del clorhidrato, haciéndose reaccionar ésta preferiblemente en solución acuosa con una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal
20 sódica, de los ácidos hidroxibenzoíbenzoicos. También en este caso cristaliza inmediatamente en forma pura la sal deseada de



la fórmula I.

Por medio de los efectos de purificación logrados -
adicionalmente durante la preparación de los compuestos según
el invento, se simplifican también esencialmente los requisi-
5 tos establecidos para la síntesis de los productos de partida.

Los compuestos de partida para la preparación de las
nuevas sales son conocidos. La preparación de éster dimetila-
minoetilico de ácido para-clorofenoxiacético y del clorhidrato
se describen en la DT-AS 1.300.955. Datos acerca de la prepara-
10 ción y de la utilización de los ácidos hidroxibenzoílbenczoicos
se encuentran, entre otras citas, en Ber. 26 (1893)2.263, Ann.
de Chimie 11 (1940) 317-99 y en la memoria de patente finlande-
sa 42.721 [a la que se hace referencia en C.A. 74 (1971) 14183r]

Por causa de la buena estabilidad, de las excelentes
15 propiedades farmacológicas y del agradable sabor, los compues-
tos de acuerdo con el invento son apropiados para el tratamien-
to de síntomas o enfermedades, que exigen el empleo de un psico-
fármaco. A modo de ejemplo se mencionarán la insuficiencia de
capacidad cerebral como consecuencia de alteraciones organico-
20 cerebrales debidas a la edad, consecuencias y consecuencias tar-
días después de un deterioro cerebral debido a causas traumáti-
cas, apoplégicas, tóxicas o infecciosas con perturbaciones de -
la consciencia y limitación de las capacidades psíquicas, per-
turbaciones del habla después de apoplegias y post-traumáticas,
25 y parálisis, perturbaciones del desarrollo intelectual en niños
y bebés, limitación de la capacidad de concentración y de la -
atención en la edad escolar.



Otro objeto más del invento es, por lo tanto, un procedimiento para el tratamiento de animales mamíferos, que tienen uno o varios síntomas del tipo precedentemente indicado. El procedimiento está caracterizado porque se administra al mamífero enfermo una cantidad terapéuticamente eficaz y farmacológicamente compatible de una o varias sales de la fórmula general I.

El invento abarca además también medicamentos, que están caracterizados por el contenido de una o varias de las nuevas sustancias activas. Eventualmente, los nuevos medicamentos, además de las nuevas sustancias activas, contienen sustancias excipientes farmacéuticas para estas sustancias activas. El contenido de sustancias activas de estos medicamentos es de 1 a 95, preferiblemente de 10 a 85, por cien en peso, referido al medicamento terminado.

Los medicamentos son administrados preferiblemente por vía oral, pero también son inyectados en forma de soluciones por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa. Ventajosamente, el preparado farmacéutico de la sustancia activa se presenta en forma de dosis unitarias, que están acomodadas a la administración deseada. Una dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una tableta, una cápsula o una cantidad volumétrica dosificada de un polvo, de un granulado, de una solución, de una emulsión o de una suspensión o bien de una pomada. Como "dosis unitaria" en el sentido del presente invento se entiende una unidad físicamente determinada, que contiene una cantidad individual del componente activo en mezcla con una sustancia excipiente farmacéutica. En tal caso la cantidad de la sustancia activa se escoge



de manera tal que para una única administración terapéutica se necesitan usualmente una o varias unidades. No obstante, también la dosis unitaria puede ser divisible, por ejemplo en el caso de tabletas provistas con entalladuras, cuando para una administración terapéutica individual sólo se necesita una -
5 fracción, tal como una mitad o una cuarta parte, de la unidad divisible.

Los preparados farmacéuticos según el invento, en el caso en que se presenten en forma de dosis unitaria, contienen
10 1 a 1000 mg., de modo especialmente ventajoso 50 a 750 mg., y especialmente aproximadamente 100 a 500 mg., de sustancia activa. La administración terapéutica de los preparados farmacéuticos puede efectuarse 1 a 4 veces por día, por ejemplo en cada caso después de las comidas y/o por la noche. La dosis admi
15 nistrada se ajusta a la frecuencia de la administración, a la duración del tratamiento, a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad, y al peso, la edad y el estado de salud del enfermo. La dosis diaria se encuentra, en general, para mamíferos entre 1 y 50 mg/kg de peso corporal.

Los preparados farmacéuticos constan en general de
20 las sustancias activas según el invento y de excipientes medicamentosos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que pasan a utilizarse como aditivo en forma sólida, semisólida o líquida, o como medio de revestimiento, por ejemplo en forma de una cápsula, de un revestimiento de tabletas, de una bolsa o de otro
25 recipiente, para el componente terapéuticamente activo. Una sustancia excipiente puede servir, por ejemplo, como inductor para



la absorción de medicamento a través del cuerpo, como agente auxiliar de formulación, como agente edulcorante, como agente saporífero, como colorante o como agente de conservación.

5 Para la administración por vía oral pueden presentarse, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas duras y blandas, por ejemplo a base de gelatina, polvos dispersables, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones o jarabes.

10 Las tabletas pueden contener agentes diluyentes inertes, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio o lactosa; agentes de granulación y de distribución, por ejemplo fécula de maíz o alginatos; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de aluminio o de magnesio, talco o aceite de silicona.

15 Las suspensiones acuosas pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto o goma acacia; agentes dispersantes y humectantes, por ejemplo estearato de polioxietileno, heptadecaetilenoicetanol, monooleato de polietilensorbita, monooleato de polietilensorbitán o lecitina; agentes de conservación, por ejemplo hidroxibenzoatos de metilo o propilo; agentes saporíferos; agentes edulcorantes, por ejemplo sacarosa, lactosa, dextrosa, jarabe de azúcar invertido.

25 Las suspensiones oleosas pueden contener, por ejemplo, aceite de cacahuete, de oliva, de sésamo, de coco o de parafina, y agentes espesantes, tales como por ejemplo cera de abejas, pa-



rafina dura o alcohol cetílico; además agentes edulcorantes, agentes saporíferos y antioxidantes.

5 Las emulsiones pueden contener, por ejemplo, aceite de olivas de cacahuete o de parafina, junto con agentes emulgentes, tales como por ejemplo goma acacia, goma tragacanto, fosfátidos, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, y agentes edulcorantes y saporíferos.

10 Para la administración por vía parenteral de los medicamentos sirven suspensiones acuosas inyectables estériles, soluciones isotónicas de sal u otras soluciones, que pueden contener agentes dispersantes o humectantes y/o agentes diluyentes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o -butilenglicol.

15 Además de las nuevas sales del éster dimetilaminoetilico de ácido para-clorofenoxiacético, los preparados farmacéuticos pueden contener uno o varios componentes farmacológicamente activos a base de otros grupos de medicamentos, por ejemplo sustancias que activan localmente la circulación sanguínea, tales como derivados de ácido nicotínico y dimetilsulfóxido; y vitaminas (tales como por ejemplo clorhidrato de cloruro de vitamina B₁, clorhidrato de vitamina B₆, complejo cianico y de vitamina B₁₂ y disulfuro de tiamina).

20 Los siguientes ejemplos explican el invento con mayor detalle, pero sin limitarlo. Las temperaturas indicadas se dan en °C (grados centígrados). La abreviatura p. de f. significa punto de fusión.



E J E M P L O S

EJEMPLO 1

Sal del éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético con ácido 2-(para-hidroxibenzofl)-benzoico

22,4 g de ácido 2-(para-hidroxibenzofl)-benzoico son disueltos en caliente en 100 ml de acetona y son reunidos con una solución de 24 g de éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético en 100 ml de acetona. Después de breve tiempo se efectúa la cristalización de la sal. Se filtra con succión, se lava con acetona y se seca a 70°C. Rendimiento 95% de la teoría; p. de f. 147-149°.

EJEMPLO 2

Sal del éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético con ácido 2-(para-hidroxi-meta-metilbenzofl)-benzoico

5,12 g de ácido 2-(4'-hidroxi-3'-metilbenzofl)-benzoico son disueltos a la temperatura ambiente en 25 ml de acetona y son reunidos con una solución de 5,14 g de éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético en 10 ml de acetona. Después de breve reposo se separa la sal por cristalización. Esta es separada por filtración, lavada con acetona y secada a 70°C. Rendimiento casi cuantitativo, p. de f. 140-142°.

EJEMPLO 3

Sal del éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético con ácido 2-(meta, para-dihidroxibenzofl)-benzoico

0,205 g de éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético son disueltos en 3 ml de acetona y mezclados --



con una solución de 0,206 g de ácido 2-(3',4'-dihidroxibenzoil)-benzoico en acetona. Inmediatamente se separa por cristalización la sal. Tras separar por filtración, lavar con acetona y secar a 70°C, se obtiene con rendimiento prácticamente cuantitativo el benzoato de p. de f. 164-166°.

EJEMPLO 4

Sal del éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético con ácido 2-(para-hidroxibenzoil)-benzoico

29,4 g de clorhidrato de éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético son disueltos en aproximadamente 80 ml de hielo/agua y son mezclados con una solución acuosa de 2-(4'-hidroxibenzoil)-benzoato de sodio, preparada a partir de 24,2 g de ácido 2-(4'-hidroxibenzoil)-benzoico y 4 g de hidróxido de sodio en 200 ml de agua. Después de breve tiempo precipita el benzoato. Se filtra con succión, se lava con agua y se seca a 90°. El rendimiento es de 45 g, p. de f. 144-146°.

EJEMPLO 5

Para la preparación de un granulado se someten a transformación de modo usual:

20	2-(4'-hidroxibenzoil)-benzoato de éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético (preparado según el Ejemplo 1)	340,00 mg
	Fecula de maíz EUAB I	784,50 mg
	Glucosa monohidratada DAB 7	1.000,00 mg
25	Sacarosa en polvo DAB 7	837,00 mg
	Vainillina DAB 7	37,50 mg
	Acido 4-(4-sulfo-1-fenilazo)-1-(4-sulfofenil)-5-hidroxipirazolon-3-carboxílico(sal trisódica)	1,00 mg
		<u>3.000,00 mg</u>
		=====



EJEMPLO 6

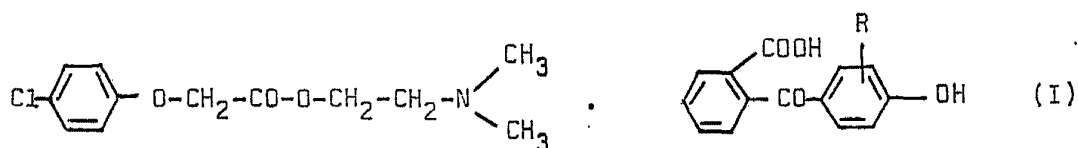
Para la preparación de una tableta se transforman de modo usual:

5	2-(4'-hidroxibenzoil)-benzoato de éster dimetil-aminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético (preparado según el Ejemplo 1)	340,00 mg
	Fécula de maíz EUAB I	160,00 mg
	Lactosa DAB 7	100,00 mg
	Talco DAB 7	40,00 mg
10	Estearato de magnesio USP XVIII	10,00 mg
		<hr/>
		650,00 mg

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de sales de éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético de la fórmula general I



en donde R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohólico con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo hidroxilo, o un grupo etilo o metilo que se encuentra en posición orto con respecto al grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar éster dimetilaminoetílico de ácido para-clorofenoxiacético con el correspondiente ácido 2-(para-hidroxibenzoil)-benzoico.



2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE
ESTER DIMETILAMINOETILICO DE ACIDO PARA-CLOROFENOXIACETICO".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 ABR. 1976

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS