

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

13 OCT 1977

PATENTE DE INVENCION

(1) ES	(11) NÚMERO	(10) A1
(2) 454931	(21) 454931	
(22) FECHA DE PRESENTACION		

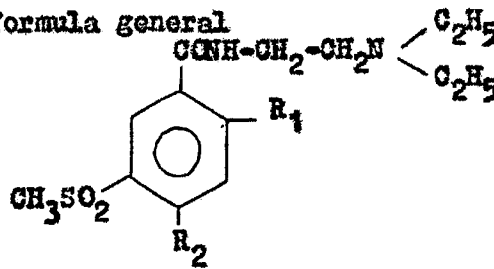
(30) PRIORIDADES	(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07C A61K		
(54) TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE AMINAS ALIFATICAS SUSTITUIDAS".			
(71) SOLICITANTE (S)			
LABORATORIOS LIADE, S.A.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
Joaquín Costa, 26 - MADRID-6.			
(72) INVENTOR (ES)			
1.- D. Antonio Alcalde Garcia - Dr. en Ciencias Químicas 2.- D. Juan Ramón Conde Ruis - Dr. en Farmacia 3.- D. Juan Bermejo Lozano - Dr. en Veterinaria, Todos de nacionalidad española.			
(73) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE			
D. Francisco GARCIA CABRERIZO			

POOR
QUALITY

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE ANINAS ALIFATI--CAS SUSTITUIDAS".

El objeto de la presente memoria es la obtención de compuestos de formula general

5.



donde R₁ y R₂ pueden ser

10.

R ₁	R ₂
H	H
H	CH ₃
OH	H
OCH ₃	H
CH ₃	H
Cl	H

15.

Los estudios farmacológicos de estos productos se han dirigido principalmente a SNC, SNV y aparato digestivo.

20.

En los resultados farmacológicos cabe destacar junto a una baja toxicidad aguda (DL₅₀ p.o. en ratón, muy superior a 1000 mg/kg), el alto poder antiemetizante central que llega a producir hasta el 100% de protección frente a las crisis inducidas por apomorfina a dosis comprendidas entre 0,15 y 0,5 mg/kg p.o. Estos resultados demuestran que estos

25.

productos son como antiemético varios cientos de veces superiores a la clorpromazina.

30.

La correlación existente entre la actividad antiapomorfina y la actividad neuroléptica ha llevado al estudio de la posible acción depresora central de los productos de esta serie. En este estudio, dosis que han llegado a 50 mg/kg p.o.

no han modificado la motilidad espontánea ni potencializado la hipnosis barbitúrica, fenómenos estos característicos de los efectos sedantes de los neurolépticos.

- Estos productos se comportan como potensísimos --
5. antieméticos de origen central con selectividad sobre centros bulbares y sustancia reticulada. Su acción inhibitoria frente a movimientos involuntarios, agitación por triptamina y convulsiones de mecanismo medular inducidas por estricina hacen que estos productos estén próximos a las benzodiazepinas con la particularidad de no potenciar la hipnosis ni modificar la conducta.

DESCRIPCION DEL PROCESO

El proceso para sintetizar este tipo de compuestos consta de seis etapas.

15. En la primera etapa se hace reaccionar el correspondiente derivado del ácido benzoico con ácido clorosulfónico obteniéndose el respectivo clorosulfonil derivado.

20. En la segunda etapa, la reducción de este clorosulfonil derivado de ácido benzoico con estaño y ácido clorhídrico suministra el tiol correspondiente.

En la tercera etapa, se obtiene el metiltioderivado mediante la metilación del tiol con sulfato de dimetilo.

25. En la cuarta etapa, la oxidación con permanganato del metiltioderivado conduce al metilsulfonil derivado del ácido benzoico sustituido.

En la quinta etapa el producto de la reacción anterior se trata con cloruro de tionilo, y se obtiene el cloruro del ácido correspondiente.

30. En la sexta etapa el cloruro de ácido obtenido reacciona con la N,N-diétiletilendiamina obteniéndose el pro-

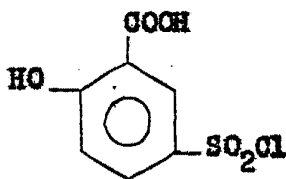
dueto final.

Ejemplo.-

Primera etapa:

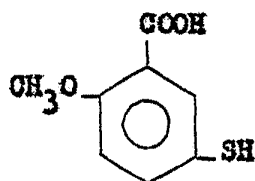
5. Sobre 350 cc de ácido clorosulfónico previamente --
enfriado, se añaden, lentamente y con agitación 138 g (1 M) -
de ácido salicílico. Finalizada la adición, se agita calentan-
do durante 1 hora. Se añade sobre hielo y se filtra. Se obtie-
ne un sólido de P.f. = 163-5^o, que reocrystalizado funde a --
168-70^o. Rto. 130 g (55% del teórico).

10.



Segunda etapa:

15. Se hacen reaccionar 130 g (0,55 M) de ácido 3-cloro-
sulfonilsalicílico con 160 g de estaño y 1500 cc. de ácido
clorhídrico (c). Finalizada la adición se calienta la mezcla
durante 4 horas. Se filtra para eliminar el exceso de metal,
y del filtrado inmediatamente empiezan a aparecer cristales
20. de ácido 3-tiosalicílico. P.f. = 152-4^o. Rto. 56,10 g (60% --
del teórico)



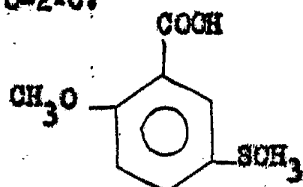
25.

Tercera etapa:

- Se disuelven 56,10 g (0,33 M) de ácido 5-tiosalicílico
en 450 ml de hidróxido sódico (3N), y se adicionan lentamen-
te 96 ml de sulfato de dimetilo. Se calienta durante 4 horas.
30. Se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico, y precipitan 40 g

de ácido 5-metiltio-2-metoxibenzoico. (51% del rendimiento teórico); P.f. = 70-2°C.

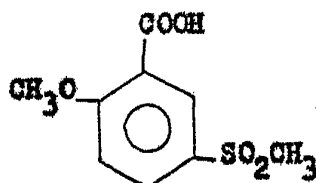
5.



Cuarta etapa:

Se disuelven 40 g de ácido 5-metiltio-2-metoxibenzoico en ácido acético glacial. Se adiciona un exceso de permanganato potásico. Se agrega bisulfito potásico hasta total decoloración. Se enfría la disolución acuosa hasta que precipita todo el ácido 5-metilsulfonil-2-metoxibenzoico. P.f. = 189-91°. Rto. 21,5 g (55% del teórico)

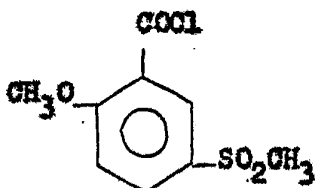
15.



Quinta etapa:

Se adicionan 10 ml de cloruro de tionilo sobre 21,5 g de ácido 5-metilsulfonil-2-metoxibenzoico. Se agita calentando a reflujo durante 2 horas, al final de los cuales se elimina el exceso de cloruro de tionilo, obteniéndose el cloruro del ácido que funde a 150-2°C. Rto. 18 g (78% del teórico).

25.

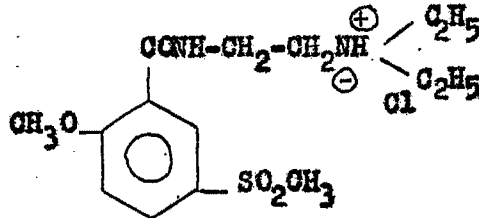


Sexta etapa:

30.

Se disuelven 18 g del cloruro de ácido, obtenido -

en la etapa anterior, en acetona anhidra, y se añaden 15 ml de N,N-diétiletilendiamina. Se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se forma un precipitado blanco de clorhidrato de N,N-diétilamino etil, 2^o metoxi, 5^o metilsulfonyl benzamida que funde a 202-4°C. Rto. 24,5 g (72% del teórico).



10.

El Solicitante se reserva el derecho de extender esta demanda a los países extranjeros, reivindicando la misma Prioridad de la presente solicitud al amparo del Convenio Internacional para la protección de la Propiedad Industrial.

15.

Igualmente el Solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente solicitud cuantos perfeccionamientos sobre la misma puedan derivarse mediante la solicitud de los correspondientes Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley.

20.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE AMINAS ALIFATICAS SUSTITUIDAS", según las características

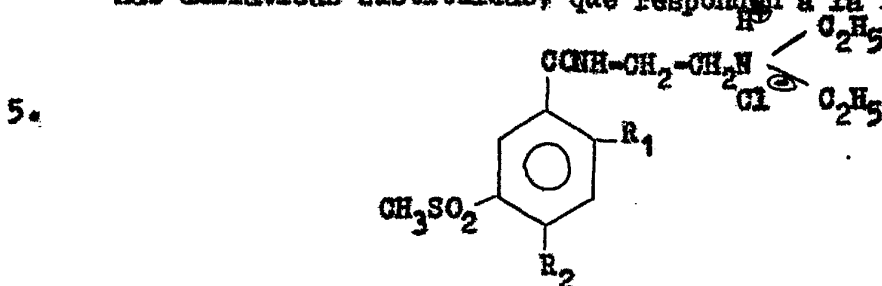
25.

esenciales de las siguientes:

30.

REIVINDICACIONES

13.- Procedimiento de obtención de derivados de am-
nas alifáticas sustituidas, que responden a la fórmula general



Siendo R₁ y R₂

10.	R ₁	R ₂
	H	H
	H	CH ₃
	OH	H
	OCH ₃	H
15.	CH ₃	H
	Cl	H

20. cuyo procedimiento se caracteriza porque la síntesis se rea-
liza en las siguientes etapas: inicialmente se hace reaccio-
nar el correspondiente derivado del ácido benzoico con ácido
clorofulónico obteniéndose el respectivo clorosulfonilderi-
vado, cuyo clorosulfonilderivado de ácido benzoico se reduce
con estaño y ácido clorhídrico obteniéndose el correspondien-
te tiol, a continuación se obtiene el metiltioderivado me-
diante la metilación del tiol con sulfato de dimetilo, oxi-
dándose a continuación con permanganato el metiltioderivado
con lo que se obtiene el metilsulfonil derivado del ácido --
25. benzoico sustituido que se trata con cloruro de tionilo ob-
teniéndose el cloruro del ácido correspondiente; por último,
el cloruro de ácido obtenido reacciona con la N,N-dietileti-
30. lendiamina, obteniéndose el producto final deseado.

2ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE --
AMINAS ALIFATICAS SUSTITUIDAS".

Según queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una

5. sola cara.

Madrid, 14 ENE. 1977

LABORATORIOS LIABE, S.A.

P.P.

MANUEL GARCIA CALVO
