

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

IN.--



ESPAÑA

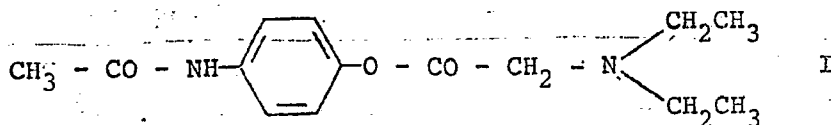
19	ES	11	458926	10	A1
21					
22	FECHA DE PRESENTACION		18-5-1.977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	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		
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIETIL-AMINOACETATO DE P-ACETA- MIDOFENILO.		
71 SOLICITANTE (S)		
HEXACHIMIE		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
128 rue Danton - 92500 RUEIL MAIMAISSON (Francia)		
72 INVENTOR (ES)		
Jean-Claude Cognaq, de nacionalidad francesa, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 El p-acetamidofenol es utilizado corrientemente en terapéutica por su acción analgésica pero presenta el inconveniente de ser prácticamente insoluble en el agua.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de un derivado del p-acetamidofenol, muy soluble en agua, que forma con éstas soluciones acuosas estables con el tiempo, liberando rápidamente este derivado el p-acetamidofenol en el organismo. Este derivado es el dietilaminoacetato de p-acetamidofenilo que responde a la fórmula I y se utiliza en particular en forma de sus sales de ácidos no tóxicos, principalmente en forma de su clorhidrato:



15 De acuerdo con la invención, el dietilaminoacetato de p-acetamidofenilo se prepara haciendo reaccionar un halógenoacetato de p-acetamidofenilo, principalmente el cloroacetato de p-acetamidofenilo, con un equivalente de dietilamina, en presencia de un aceptor del ácido halohídrico formado durante la reacción y después aislando el dietilaminoacetato de p-acetamidofenilo formado.

20 El aceptor de ácido puede ser ventajosamente un exceso de dietilamina o la trietilamina.

25 La reacción puede ser efectuada a una temperatura no superior a 50°C, preferiblemente comprendida entre 40 y 50°C.

1 El dietilaminoacetato de p-acetamidofenilo se transforma en sus sales de adición de ácidos, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, de manera conocida, por reacción con el ácido correspondiente.

5 En los ejemplos no limitativos siguientes se ilustra la preparación del derivado de p-acetamidofenol según la invención.

EJEMPLO 1

10 A 40 cm³ de dietilamina se agregan poco a poco y agitando 22,8 g de cloroacetato de p-acetamidofenilo, manteniendo si es necesario la temperatura entre 40 y 50°C mediante un baño de agua fría. Una vez pasado el efecto térmico, se continúa agitando durante 2 horas a 45°C, se enfría, se diluye con 250 cm³ de agua de hielo y después se extrae con
15 éter, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el éter a vacío para obtener el dietilaminoacetato de p-acetamidofenilo en forma de aceite espeso; la base así obtenida se utiliza en estado crudo para preparar las sales de adición de ácidos.

20 Para preparar el clorhidrato correspondiente, se disuelve el residuo en 150 cm³ de acetona, se acidula con éter clorhídrico a pH 1, se deja en reposo durante una hora y después se filtra, se lava con acetona y se seca para
25 obtener 13,2 g de cristales de clorhidrato de dietilaminoacetato de p-acetamidofenilo, p.f. 228°C.

EJEMPLO 2

1 A una solución de 7,5 g de dietilamina en 30 cm³
de trietilamina se añaden poco a poco y agitando 22,8 g
de cloroacetato de p-acetamidofenilo, manteniendo si es
5 necesario la temperatura entre 40 y 50°C mediante un baño
de agua fría. A continuación se trabaja como en el Ejem-
plo 1 para obtener 12 g de clorhidrato de dietilaminoace-
tato de p-acetamidofenilo, p. +. 228°C.

10 Las propiedades farmacológicas del derivado del
p-acetamidofenol según la invención están ilustradas a
continuación.

15 La actividad analgésica de dicho producto ha sido
determinada según el método siguiente: unos lotes de 6 ra-
tones macho (SPF, variedad OFI), con un peso de 19-20 g,
reciben el producto ensayado por vía intravenosa. Simultá-
neamente se inyectan por vía intraperitoneal 0,3 cm³ por
ración de una solución al 0,02 % de fenilbenzoquinona y,
del quinto al décimo minuto después de este último trata-
20 miento, se cuenta el número de reacciones dolorosas (tor-
siones abdominales).

La siguiente Tabla I da el porcentaje de inhibición
de estas reacciones.

1

TABLA I

<u>mg/kg I.V.</u>	<u>% de inhibi ción</u>
8	26
16	41
32	68
64	94

5

10

La actividad antihipertérmica del producto de la invención ha sido determinada por el método siguiente: unos lotes de 5 conejos machos Fauve de Bourgogne, de 2 a 3 kg, reciben por vía intravenosa 1 cm³/kg de una solución de endotoxina de Salmonella abortus equivalente a 1 Y/kg en el suero fisiológico.

15

Dos horas y media más tarde, el producto ensayado se administra en solución fisiológica por vía intravenosa.

Se registra la temperatura rectal a intervalos regulares mediante un par termoeléctrico Ellab. La sonda se hunde 80 mm.

20

La Tabla II da las temperaturas registradas en grados centígrados.

25

En conclusión, el producto estudiado presenta propiedades farmacológicas comparables a las del paracetamol. Puede ser administrado en píldoras o en comprimidos conteniendo 200 mg de principio activo y en ampollas conteniendo 100 mg de principio activo. La posología diaria es de 3 a 6 tomas orales y 100 a 300 mg por vía intravenosa.

TABLA II

mg/kg I.V.	T - 2 h 30 min.	T.O.	T + 1 h 30 min.	T + 1 h	T + 1 h 30 min.	T + 2 h
0	38,8° ± 0,10°	40,9° ± 0,15°	41,3° ± 0,08°	41,4° ± 0,06°	41,3° ± 0,11°	40,8° ± 0,13°
32	38,8° ± 0,06°	41,1° ± 0,19°	41,2° ± 0,16°	41,0° ± 0,22°	40,9° ± 0,21°	40,7° ± 0,50°
64	38,8° ± 0,12°	41,2° ± 0,24°	40,8° ± 0,24°	40,6° ± 0,19°	40,4° ± 0,22°	40,1° ± 0,28°
128	38,8° ± 0,21°	41,3° ± 0,34°	41,2° ± 0,07°	40,3° ± 0,22°	40,1° ± 0,26°	39,6° ± 0,22°

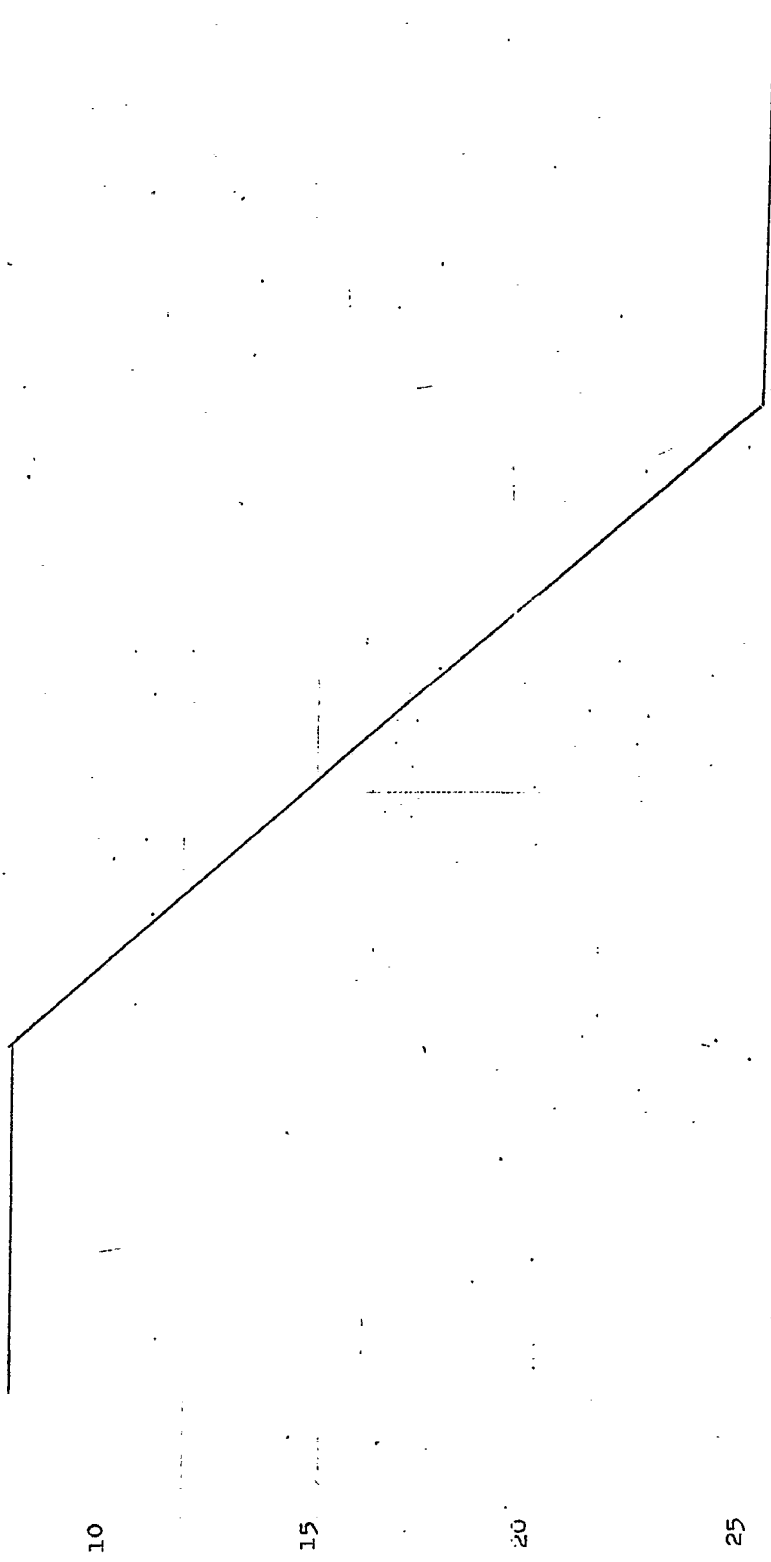


TABLA II

1

<u>mg/kg I.V.</u>	<u>T - 2 h 30 min.</u>	<u>T.O.</u>	<u>T + 1 h 30 min.</u>	<u>T + 1 h</u>
0	38,8° ± 0,10°	40,9° ± 0,15°	41,3° ± 0,08°	41,4° ± 0,1
5	38,8° ± 0,06°	41,1° ± 0,19°	41,2° ± 0,16°	41,0° ± 0,1
64	38,8° ± 0,12°	41,2° ± 0,24°	40,8° ± 0,24°	40,6° ± 0,1
128	38,8° ± 0,21°	41,3° ± 0,34°	41,2° ± 0,07°	40,3° ± 0,1

10

15

20

25

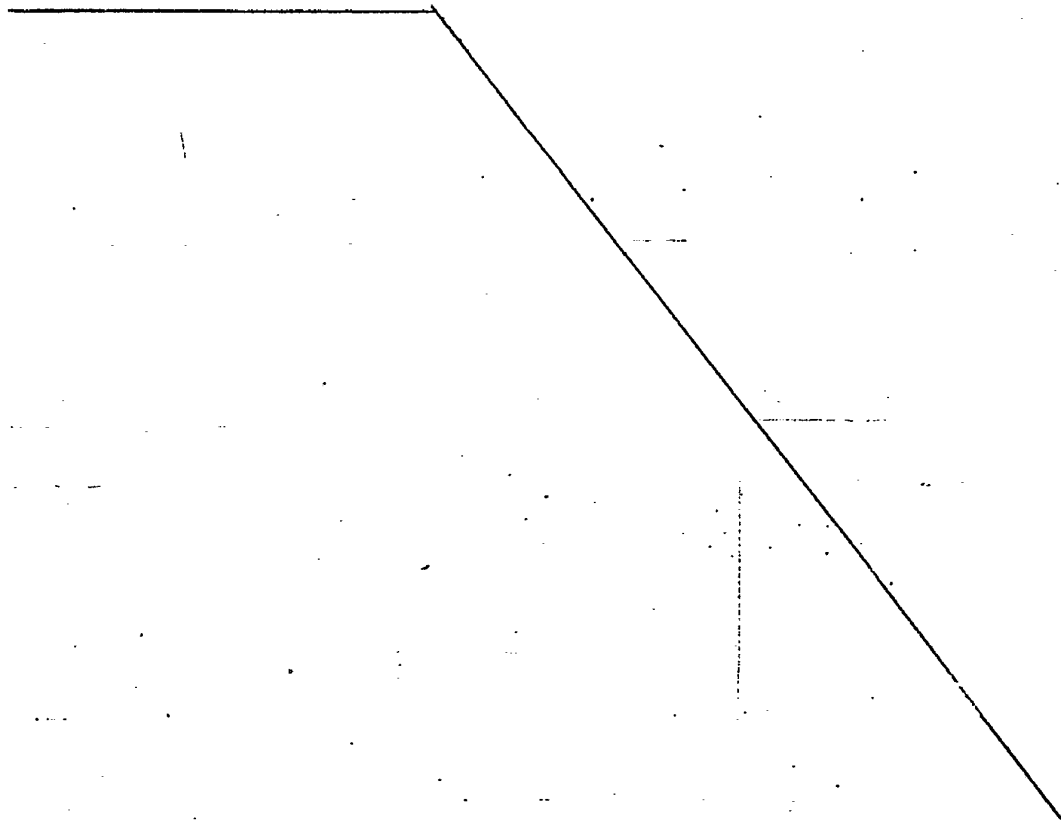
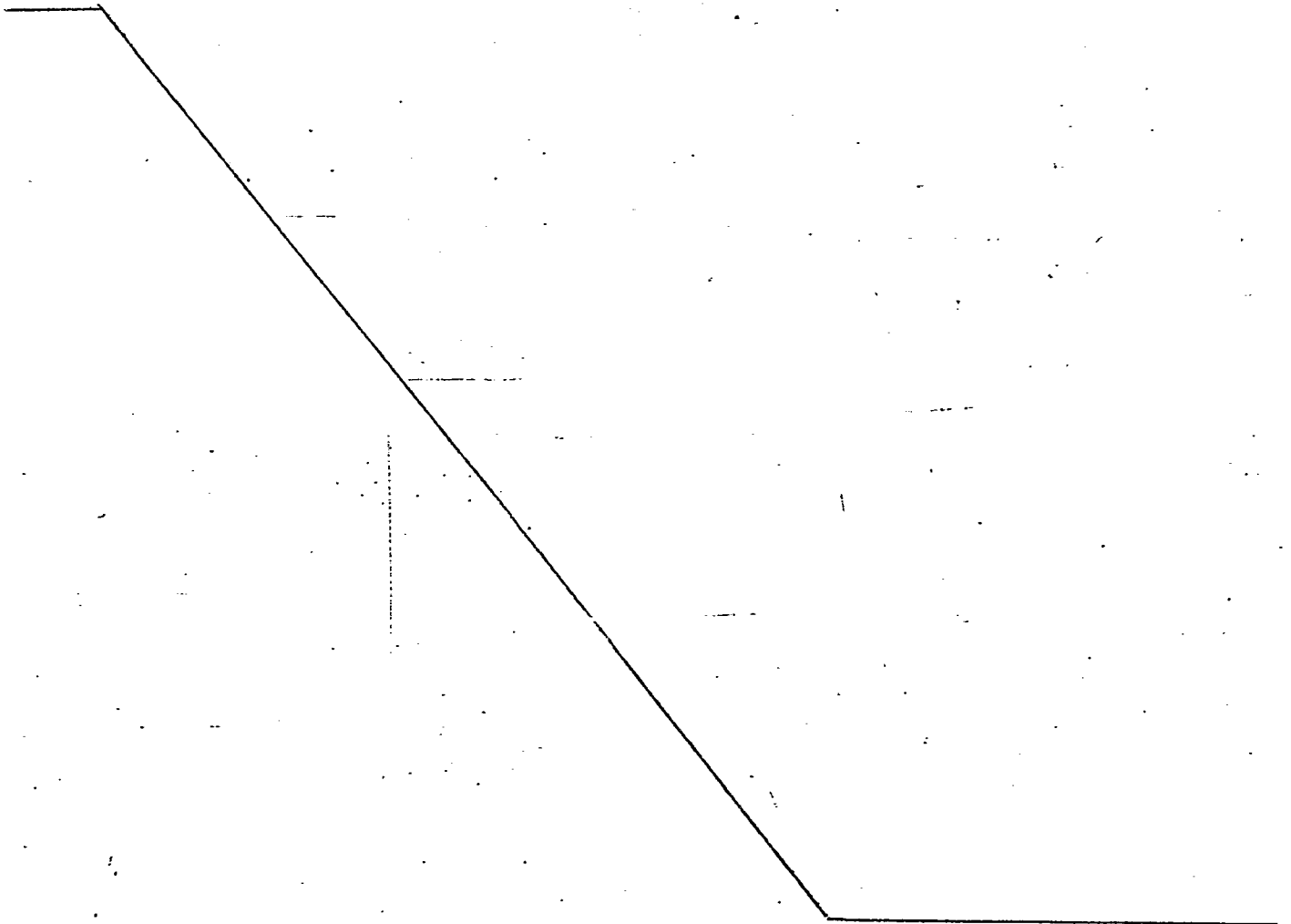


TABLA II

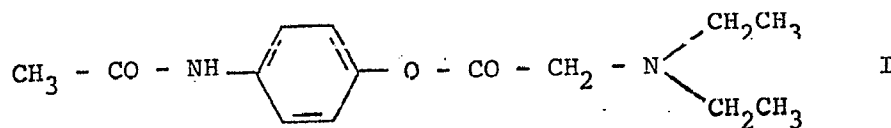
<u>h 30 min.</u>	<u>T.O.</u>	<u>T + 1 h 30 min.</u>	<u>T + 1 h</u>	<u>T + 1 h 30 min.</u>	<u>T + 2 h</u>
0,10°	40,9°± 0,15°	41,3°± 0,08°	41,4°± 0,06°	41,3°± 0,11°	40,8°± 0,13°
0,06°	41,1°± 0,19°	41,2°± 0,16°	41,0°± 0,22°	40,9°± 0,21°	40,7°± 0,50°
0,12°	41,2°± 0,24°	40,8°± 0,24°	40,6°± 0,19°	40,4°± 0,22°	40,1°± 0,28°
0,21°	41,3°± 0,34°	41,2°± 0,07°	40,3°± 0,22°	40,1°± 0,26°	39,6°± 0,22°



1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de preparación de dietilaminoacetato de p-acetamidofenilo



15 o de una sal de adición de ácido no tóxica y farmacológicamente aceptable de dicho compuesto, caracterizado por hacer reaccionar un halógenoacetato de p-acetamidofenilo con un equivalente de dietilamina, en presencia de un aceptor del ácido halohídrico formado durante la reacción y después

15 aislar el dietilaminoacetato de p-acetamidofenilo formado y eventualmente transformarlo en una sal no tóxica de adición de ácido, por acción del ácido correspondiente.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el aceptor de ácido es un exceso de dietilamina.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el aceptor de ácido es la trietilamina.

25 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una tempera-

pg

1 tura no superior a 50°C, preferiblemente comprendida entre 40 y 50°C.

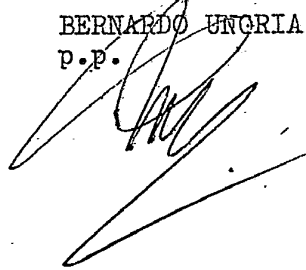
5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIETIL-AMINOACETATO DE P-ACETAMIDOFENILO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas - mecanografiadas.

10

Madrid, 18 de Mayo de 1.977

BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

