

172524



23 ABR. 1946

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

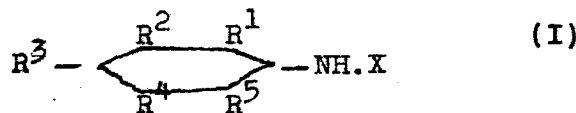
por VEINTE años

a nombre de AKTIEBOLAGET ASTRA, APOTEKARNES KEMISKA FABRIKER, entidad sueca, establecida en 24, Turingeaögen, Södertälje, Suecia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR ANESTESICOS LOCALES".

Se ha descubierto que las anilidas que en el núcleo benzolico contienen sustituyentes por lo menos en las posiciones 2 y 6, de los cuales sustituyentes cada uno de ellos se compone de un resto de hidrocarburos aciclico, aliciclico o isociclico, o de un resto heterocilico, y cuyo grupo acilico contiene por lo menos un resto aminico primario o secundario, lo mismo que las sales de dicha anilidas tienen propiedades especialmente valiosas como anestésicos locales.

Las combinaciones de que aquí se trata tienen, pues, la siguiente fórmula general:



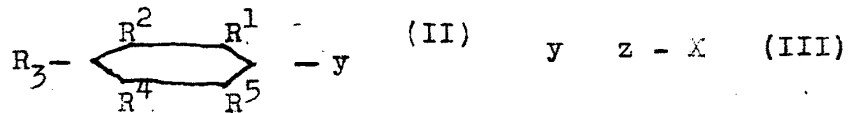
en la cual por lo menos R1 y R5 y en su caso uno o más de R2



a R4 designan cada uno un resto de una de las citadas clases, y las demás hidrógeno, y en la cual X es un grupo aminoacilico de la clase arriba mencionada. Propiedades de especial valor tienen, como se ha comprobado las combinaciones que tienen sustituyentes de la mencionada clase en las posiciones 2 y 6 o en las posiciones 2, 4 y 6.

Las nuevas combinaciones según el presente invento tienen una toxicidad relativamente baja en proporción con el grado de eficiencia. Tienen además una acción muy rápida y pueden emplearse sin la adición de vasoconstringencia. Las soluciones acuosas de sus sales son especialmente duraderas, y las combinaciones con adrenalina dan soluciones muy duraderas.

El procedimiento según el invento para la preparación de estas anilidas de ácido aminocarbónico o sales de las mismas consiste esencialmente en hacer reaccionar entre sí dos combinaciones de las fórmulas generales



en las que R1 y R5 designan sendos restos hidrocarburoados aciclicos, aliciclicos o isociclicos o un resto heterociclico, y R2, R3 y R4 hidrógeno o un resto de esta clase y en las cuales X designa un grupo acilico que por lo menos contiene un resto aminico primario o secundario, y donde y y z son átomos o grupos de átomos que juntos pueden formar un resto amídico, de tal manera que por dicha reacción se forme una combinación de la fórmula general (I) arriba indicada. En su caso la combinación así obtenida se convierte luego en una sal.



El procedimiento puede realizarse poniendo en reacción una fenilamina, por lo menos bisustituida, de la fórmula (II) o una sal de esta fenilamina con un ácido aminocarbónico, que contiene el deseado o los deseados grupos amínicos, o con un derivado de este ácido aminocarbónico. Así en este caso y es un grupo amínico por ejemplo, el radical  $\text{NH}_2$ , y la combinación (II) es una anilina por lo menos bisustituida o una sal, por ejemplo un hidrocloreto de la misma al paso que la combinación (III) es un ácido aminocarbónico o un ester o una amida del mismo, y  $z$  es por tanto  $\text{OH}$  o un grupo alcoxi o  $\text{NH}_2$ . En el caso últimamente citado cuando la combinación (III) es una amida de ácido aminocarbónico, es adecuado que la combinación (II) se componga del hidrocloreto de la fenilamina.

El procedimiento puede también realizarse poniendo en reacción un halogenuro fenílico, por lo menos bisustituido de la fórmula (II) con una amida de ácido aminocarbónico, que contenga el grupo o grupos amínicos deseados. En este caso, es, pues,  $y$  en la combinación (II) un átomo halógeno y  $z$  en la combinación (III) un grupo amidico, por ejemplo,  $\text{NH}_2$ .

En lugar de hacer reaccionar la combinación (II) directamente con un ácido aminocarbónico o un derivado de este ácido según una realización modificada del procedimiento del invento se puede primero hacer reaccionar la combinación (II), por lo menos bisustituida con un ácido carbónico o un derivado del mismo, que contenga uno o más de dichos sustituyentes adecuados, de manera que la anilida de ácido carbónico así formada, que contiene el mismo sustituyente o sustituyentes en el grupo acílico, se ponga en reacción en el sustituyente o sustituyentes mencionados con una o más aminas primarias o



172524

secundarias, con lo cual se consigue la deseada combinación de la fórmula I.

5 El procedimiento del invento puede, pues, realizarse de manera que una fenilamina, por lo menos bisustituída de la fórmula (II), o una sal de la misma se ponga en reacción con un ácido halogenocarbónico, un anhídrido de ácido halogenocarbónico, un halogenuro de ácido halogenocarbónico o una amida de ácido halogenocarbónico y luego la anilida de ácido halogenocarbónico así formada se trata con una amina  
10 primaria o secundaria de manera que se obtenga la combinación (I).

Si para la preparación de la anilida de ácido halogeno carbónico se emplea una fenilamina (II) y un ácido halogenocarbónico, por ejemplo, ácido cloroacético o ácido cloropropionico, esta reacción puede realizarse sin empleo de  
15 agentes condensantes, pero se realiza adecuadamente en presencia de un agente de condensación, por ejemplo, pentóxido fosfórico, cloruro tionílico o un halogenuro de fósforo como el pentacloruro, el tricloruro o el oxiclорuro de fósforo.

20 En vez de la denilamina (II) puede hacerse reaccionar una sal de la misma (por ejemplo, su hidrocлoruro) con el ácido halogenocarbónico adecuadamente en presencia de un agente de condensación de la clase arriba citada. La transformación entre la fenilamina (II) o su sal y el ácido halogenocarbónico tiene lugar adecuadamente por reacción directa entre los compo-  
25 nentes sin la presencia de disolventes. Si la fenilamina (II) se transforma con un anhídrido del ácido halogenocarbónico por ejemplo anhídrido de ácido cloroacético, esta reacción se realiza en presencia de un disolvente. Si para preparar la ani-



lida de ácido halogenocarbónico se emplea una fenilamina (II) y un halogenuro halogenoacílico, como el cloruro cloroacético, el bromuro  $\alpha$ -bromopropionílico, el cloruro  $\beta$ -cloropropionílico, el cloruro  $\alpha$ ,  $\beta$ -dibromopropionílico, el bromuro de ácido  $\alpha$ -bromofenilacético etc., esta transformación se realiza en presencia de un disolvente, por ejemplo, ácido acético glacial, acetona, dioxano, éter, cloroformo, benzol etc. Si para formar la anilida de ácido halogenocarbónico se transforma una sal, especialmente hidrocloreto de la fenilamina (II) por lo menos bisustituida con una amida halogenoacética, por ejemplo, cloroacetamida, la reacción se realiza adecuadamente por fusión de los componentes de la misma.

Otra realización del procedimiento modificado arriba citado según el invento consiste en que una fenilamina por lo menos bisustituida de la fórmula (II) se pone en reacción con un ácido oxicarbónico o con un anhídrido del mismo y luego la anilida de ácido oxicarbónico así formada se convierte en la correspondiente anilida de ácido halogenocarbónico, que luego se trata con una amina primaria o secundaria, de manera que se obtiene la combinación (I).

De las aminas primarias o secundarias que interesan para convertir la anilida de ácido halogenocarbónico en la combinación (I), puede mencionarse las aminas alifáticas, como la metilamina, dimetilamina, dietilamina, butilamina, alilamina, y aminas alicíclicas, como ciclohexilamina, así como aminas isocíclicas como anilinas, bencilamina, 1, 2, 3, 4, -tetrahidro-2-naftilamina y demás aminas heterocíclicas como piperidina, tetrahidrohisquinolina, aminiquinolinas y aminotiazoles. La transformación se realiza adecuadamente en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo, benzol o xilol.



Las combinaciones preparadas según el invento se emplean adecuadamente en forma de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido tártrico, ácido cítrico o ácido clorhídrico. Son especialmente adecuados los hidrocioruros.

El procedimiento de preparar anestésicos locales según el invento se explicará con los siguientes ejemplos aunque no se limita a los mismos.

Ejemplo 1. Obtención de 2,4-dimetil-6-etil-(N-alilaminoacetil)-anilida.

1 mol. de 2,4-dimetil-6-etil-anilina se mezcla con 2 moles de ácido N-alilaminoacético en un matraz redondo provisto de tubos de entrada y de salida. Por el matraz, que se calienta durante 20 horas en un baño de aceite a una temperatura de 115° C se hace pasar una débil corriente de gas nitrógeno. Después de enfriar, el producto de reacción se extrae con ácido acético diluido. Luego se filtra y el filtrado se sobresatura de amoníaco. El producto separado que es, 2,4-dimetil-6-etil-(N-alilaminoacetil)-anilida, se recoge en éter. La solución etérea se seca con potasa calcinada, después de lo cual se expulsa el éter y la sustancia restante se purifica por destilación en vacío.

Ejemplo 2. Obtención de 2,4,6-trimetil-( $\beta$  (N-dietilamino)-propionil)-anilida.

1 mol. de mesidina se mezcla en un matraz redondo con 1,5 a 2 moles de ester etílico del ácido  $\beta$ -(N-dietilamino)-propionico. La mezcla se calienta cuatro horas en el baño de aceite. La temperatura se mantiene al comienzo de la reacción a 80-90° C pero sube gradualmente y se mantiene a



5

un máximo de 120° C. Se extrae durante 15 minutos de ebullición con ácido acético diluido, se filtra y el filtrado se sobresatura de amoníaco. El precipitado se recoge en éter. La solución etérea se seca con potasa, después de lo cual se expulsa el éter y el residuo se cristaliza de éter de petróleo.

Ejemplo 3. Obtención de 2, 3, 4, 5, 6-pentametil-(N-dibencilaminoacetil)-anilida.

10

1 mol. de cloruro 2, 3, 4, 5, 6-pentametil-anilínico y 1 mol de amida del ácido N-dibencilamino acético se mezclan en el crisol y se calientan lentamente a 120° C. Después de calentar 1 hora a esta temperatura se deja enfriar la masa, después de lo cual se extrae con ácido acético diluido. La solución filtrada se sobresatura con amoníaco, después de lo cual el precipitado se recoge en éter. La solución etérea se seca con potasa, el éter se expulsa y el residuo se cristaliza de benzol.

15

Ejemplo 4. Obtención de 2, 3, 5, 6,-tetrametil-(N-( $\beta$ -fenilmetil)-aminoacetil)-anilida.

20

1 mol. de N-feniletilaminoacetamida se calienta con 1 mol. de amida sódica en toluol. Cuando ha cesado el desarrollo de amoníaco, se añade 1 mol de 2, 3, 5, 6-tetrametil-1-bromobenzol, y el conjunto se calienta en el autoclave durante 2 horas a 200° C. La base se extrae con ácido acético diluido y precipita con álcali de la solución acuosa. El producto separado se recoge en éter. La solución etérea se seca con potasa calcinada, después de lo cual se expulsa el éter. El producto bruto obtenido se purifica por recristalización, por ejemplo, de benzol.

25



Ejemplo 5. Obtención de M-xilidina vecinal-2,6.

1 mol. de m-xilidina vecinal se disuelve en 800 ml. de ácido acético glacial. La mezcla se enfria a 10° C, después de lo cual se añade de una vez 1,1 mol. de cloruro clo-  
5 roacetilico. La mezcla se agita vigorosamente durante unos momentos, y después se añaden de una vez 1.000 mol. de soluciones de acetato sódico semisaturada u otra sustancia neu-  
tralizante o alcalinizante. La mezcla de reacción se agita durante media hora. El precipitado formado se separa por fil-  
10 tración, se lava con agua y se seca. El producto es lo bastante puro para su ulterior tratamiento. El rendimiento llega al 70-80% de la teoría.

1 mol. de xilidina de ácido cloroacético obtenida, y 2,5-3 moles de dietilamina se disuelven en 1.000 ml de ben-  
15 zol seco. La mezcla se hierve 4-5 horas con refrigerador de reflujo. El hidrocloreuro dietilamínico separado se filtra. La solución de benzol se agita dos veces con ácido clorhídri-  
co 3-N. La primera vez con 800 ml., la segunda con 400 ml. Los extractos ácidos unidos se proveen de lejía sódica al  
20 30% aproximadamente hasta que el precipitado no aumenta. El precipitado, que temporalmente es un aceite, se recoge en éter. La solución eterea se seca con potasa y después se ex-  
pulsas el éter. El aceite restante se purifica por destilación al vacío. En la destilación casi toda la cantidad de  
25 sustancia se transforma dentro de un intervalo de temperatura de 1-2°. El rendimiento es aproximadamente el teórico.

Ejemplo 6. Obtención de N-dietilaminopropionil-xilidina-2,6.

1 mol. de M-xilidina vecinal, se disuelve en cinco



veces su volumen de un disolvente orgánico soluble en agua, por ejemplo, acetona, dioxano etc. La solución se enfria hasta 10° C, y se añaden 1,2 moles de cloruro  $\beta$ -cloro-propionilico. Luego se añade la solución de acetato sódico del ejemplo 5 u otra sustancia neutralizadora o alcalinizante, y luego se procede de igual modo que en el ejemplo 5. La xilidida de ácido  $\beta$ -cloropropionico obtenida se trata en lo esencial como en el ejemplo 5. En vez de cloruro  $\beta$ -cloro-propionilico puede emplearse también bromuro  $\alpha$ -bromo-propionilico. El rendimiento es de 70-80% del teórico.

Ejemplo 7. Obtención de N-dietilaminoacetilxilidida-2,6.

A 2 moles de M-xilidina vecinal, disueltas en 600 ml. de éter seco, cloroformo, benzol u otros disolventes orgánicos, se añade con precaución y con enfriamiento 1 mol. de cloruro cloroacético disuelto en el doble volumen de un disolvente orgánico de la misma clase. La precipitación de sal xilidinica formada se filtra, después de lo cual se expulsa el disolvente. La xilidida del ácido cloroacético obtenida es lo bastante pura para su ulterior elaboración y se trata después según el ejemplo 5. El rendimiento es aproximadamente el teórico.

Ejemplo 8. Obtención de N-dietilaminoacetilxilidida-2,6.

1 mol. de M-xilidina vecinal se mezcla con 1,5 mol. de ácido cloroacético. Con intenso desprendimiento de calor se forma una papilla cristalina amarilla. La masa se calienta en el baño de aceite a 130° C durante 3 horas. El producto de reacción se hierve con agua a la que se añade algo de ácido acético y carbón animal. De la solución filtrada cristaliza al enfriarse una sustancia cristalizada en copos finos,



que se puede recristalizar de ácido acético glacial, ligroina, xilol o alcohol. El rendimiento alcanza hasta 50-60%. El tratamiento ulterior de la xilidida del ácido cloroacético se realiza según el ejemplo 5.

5 Ejemplo 9. Obtención de N-dietilaminoacetilxilidida-2,6.

1 mol. de m-xilidina vecinal se mezcla con 1,5 mol. de ácido cloroacético. Con fuerte desarrollo de calor se forma una papilla cristalina amarilla. La masa se mezcla con 1/4 mol. de pentóxido fosfórico y se calienta 15 minutos al baño de agua. El producto de reacción se hierve con agua a la que se ha añadido algo de ácido acético y carbón animal. De la solución filtrada ~~crystaliza~~ por enfriamiento una sustancia que cristaliza en copos finos, y que se puede recristalizar de ácido acético glacial, ligroina, xilol o alcohol. El rendimiento es de 60-70%. El tratamiento ulterior de la xilidida de ácido cloroacético se realiza según el ejemplo 5.

15 Ejemplo 10. Obtención de N-dietilaminoacetil xilidida-2,6.

En un recipiente provisto de agitador y refrigerador de reflujo se funden juntos 100-110° C, 1,5 mol. de hidrocloreuro de m-xilidina vecinal y 2,1 mol. de ácido cloroacético, después de lo cual se añade gradualmente 0,74 mol. de tricloreuro fosfórico o una cantidad equivalente de pentacloreuro fosfórico, oxicleuro fosfórico o cloruro tionílico. La reacción se realiza con fuerte desprendimiento de clorhídrico y termina cuando el desarrollo de gas cesa y la masa empieza a solidificarse. Ahora se calienta durante breve tiempo a 150-160° C se deja enfriar y se deriva el producto de reacción a agua. El producto separado se filtra, se lava con agua y se



946

1 7 2 5 2 4

seca. La sustancia puede recristalizar de ácido acético glacial, xilol, ligroina o alcohol. El rendimiento alcanza hasta el 70% del teórico. El ulterior tratamiento de la xilidida de ácido cloroacético tiene lugar según el ejemplo 5.

5 Ejemplo 11. Obtención de N-dietilaminoacetilxilidida-2,6.

1 mol. de hidrocloreuro de m-xilidina-vecinal se mezcla con 1 mol. de cloroacetamida y se calienta lentamente en el baño de aceite a 120-130° C. La mezcla se funde al principio pero vuelve a solidificarse de sal amoniaco separada el calentamiento se continua durante 1 hora. La masa de reacción se lava con agua. De la solución filtrada cristaliza al enfriarse una sustancia cristalizable en copos finos que se puede recristalizar de ácido acético glacial, ligroina, xilol o alcohol. El rendimiento es hasta del 70% de la teoría. El ulterior tratamiento de la xilidida de ácido cloroacético se realiza según el ejemplo 5.

15 Ejemplo 12. Obtención de  $\alpha$ -piperidinopropionil-xilidida-2,6.

20 En 1.000 ml. de benzol seco u otro disolvente orgánico anhidro se disuelven 1 mol. de  $\alpha$ -bromopropionil-xilidida-2,6, obtenida en analogía con uno de los ejemplos anteriores y 2-2,5 moles de piperidina. La mezcla se hierve con refrigerador de reflujo durante 4-5 horas. El hidrocloreuro de piperidina separado se filtra. Por lo demás se procede como en el ejemplo 5. Pero aquí el producto bruto obtenido puede adecuadamente purificarse por recristalización de eter de petróleo, por ejemplo, en lugar de destilación al vacio como en el ejemplo 5.

25 Ejemplo 13. Obtención de N-ciclohexilaminoacetilxilidida-2,6.



16 1 72524

En 1.000 ml. de benzol seco u otro disolvente orgánico anhídrido se disuelven 1 mol. de xilidida-2,6 de ácido cloroacético, obtenida según uno de los ejemplos 5, 7, 8, 9, 10 u 11, y 2,5-3 moles de aminociclohexano. La mezcla se hierve durante 4-5 horas con enfriador de reflujo. El hidrocioruro de aminociclohexano separado se filtra. Por lo demás el tratamiento se ajusta al ejemplo 5. La sustancia puede depurarse por recristalización de ester de petróleo.

Ejemplo 14. Obtención de 2,4,6-trimetil-(N-dietil-aminoacetil-anilida).

1 mol. de mesidina (2,4,6-trimetilanilina) se disuelve en 800 ml. de ácido acético glacial se enfria la mezcla a 10° C, y luego se añade de una vez 1,1 mol de cloruro cloroacético. La mezcla se agita unos momentos vigorosamente, después de lo cual se añaden de una vez 1.000 ml. de solución de acetato sódico semisaturada u otra sustancia neutralizante o alcalinizante. La mezcla de reacción se agita durante media hora. El precipitado de mesidina de ácido cloroacético formado se filtra, se lava con agua y se seca. El producto es lo bastante puro para su elaboración ulterior. El rendimiento es de 70-80% del teórico.

1 mol. de la mesidina de ácido cloroacético obtenida y 2,5-3 moles de dietilamina se disuelven en 1.000 ml. de benzol seco. La mezcla se hierve 4-5 horas con refrigerador de reflujo. El hidrocioruro de dietilamina separado se filtra. La solución de benzol se agita dos veces con ácido clorhídrico 3-n, la primera vez con 800 ml. y la segunda con 400. Los extractos ácidos unidos se proveen de lejía sódica al 30% aproximadamente hasta que la precipitación no aumenta. El pre-



5  
cipitado se recoge en éter. La solución etérea se seca con potasa calcinada, después de lo cual se expulsa el éter. La sustancia restante se purifica por destilación al vacío. En la destilación casi toda la cantidad de sustancia se transforma dentro de un intervalo de temperatura de 1-2° C. El rendimiento es aproximadamente el teórico.

Ejemplo 15. Obtención de 2,4,6-trimetil-( $\beta$  (N-dietil-amino)-propionil)-anilida.

---

10  
1 mol. de mesidina se disuelve en cinco veces su volumen de un disolvente orgánico soluble en agua, por ejemplo, acetona, dioxano etc. La solución se enfría a 10° C y se añade 1,1 mol. de cloruro  $\beta$ -cloropropionílico. Luego, como en el ejemplo 14 se añade solución de acetato sódico u otra sustancia neutralizadora o alcalinizante, después de lo  
15  
cual se procede de igual modo que en el ejemplo 14. La medida del ácido  $\beta$ -cloropropiónico obtenida se sigue tratando en coincidencia en lo esencial con el ejemplo 14.

En lugar de cloruro  $\beta$ -cloropropionílico puede también emplearse bromuro  $\alpha$ -bromo-propionílico, obteniéndose en  
20  
tal caso 2,4,6-trimetil-( $\alpha$ -(dietilamino)-propionil)-anilida. En ambos casos el rendimiento es del 70 al 80% del teórico.

Ejemplo 16. Obtención de 2,4-dimetil-6-etil-(N-dietilamino-acetil)-anilida.

---

25  
A 2 moles de 2,4-dimetil-6-etilanilida disueltas en 1.000 ml. de éter seco, cloroformo, benzol u otro disolvente orgánico, se añade cuidadosamente agitando con enfriamiento 1 mol. de cloruro cloroacético disuelto en el doble de su volumen de un disolvente orgánico de la misma clase. El



5

precipitado formado de sal 2,4-dimetil-6-etil-anilínica se filtra, y luego se expulsa el disolvente. La 2,4-dimetil-6-etil-(cloroacetil)-anilida obtenida es lo bastante pura para el tratamiento ulterior, luego se trata de igual manera que en el ejemplo 14. El rendimiento es aproximadamente el teórico.

Ejemplo 17. Obtención de 2,6-dietil-4-metil-(N-dietil-aminoacetil)-anilida.

---

10

1 mol. de 2,6 dietil-4-metilamllina se mezcla con 1,5 moles de ácido cloroacético. Con fuerte desarrollo de calor se forma una papilla cristalina amarilla. La masa se calienta tres horas al baño de aceite a 130° C. El producto de reacción se hierve con xilol, al que se ha añadido algo de carbón animal. De la solución caliente filtrada cristaliza por enfriamiento una sustancia que en su caso puede recristalizarse de xilol. El tratamiento ulterior de la 2,6-dietil-4-metil-(cloroacetil)-anilida obtenida se realiza en forma análoga que en el ejemplo 14.

15

20

Ejemplo 18. Obtención de 2,3,6-trimetil-(N-dietil-aminoacetil)-anilida.

---

25

1 mol. de cloruro 2,3,6,trimetil-anilínico se mezcla íntimamente con 1 mol. de cloroacetamida y se calienta lentamente en el baño de aceite a 120-130° C. La mezcla se funde al principio, pero vuelve a solidificarse a consecuencia de la sal amoniaco separada. El calentamiento se prosigue durante 1 hora. Luego la masa de reacción se hierve con xilol al que se ha añadido algo de carbón animal. De la solución filtrada cristaliza al enfriarse una sustancia que en



su caso se puede recrystalizar de xilol. El ulterior tratamiento de la 2,3,6-trimetil-(cloroacetil)-anilida así obtenida se hace con arreglo al ejemplo 14.

Ejemplo 19. Obtención de 2,4,6-trimetil-(N-dimetil-aminoacetil)-anilida.

1 mol. de mesidina se disuelve en 200 ml. de benzol seco. A la solución se añade con enfriamiento 1 mol. de anhídrido de ácido cloroacético. La mezcla se deja en reposo durante la noche y luego la 2,4,6-trimetil-(cloroacetil)-anilida formada se filtra y se lava con ligroina fría. 1 mol. de la combinación así obtenida se disuelve en 1.000 ml. de benzol seco u otro disolvente orgánico anhidro y se añaden 2,5-3 moles de dimetilamina. La mezcla se calienta 4-5 horas a 70° C en recipiente cerrado. El hidrocioruro de dimetilamina separado se filtra. El tratamiento por lo demás corresponde al ejemplo 14.

Ejemplo 20. Obtención de 2,6-dietil-4-metil-(N-bencilaminoacetil)-anilida.

1 mol. de glicolida se calienta cuatro horas al baño de agua con 1 mol. de 2,6-dietil-4-metil-anilina. El producto obtenido, que es una anilida de ácido 2,6-dietil-4-metil-glicólico, se recrystaliza de benzol o de agua. 1 mol. de la sustancia así obtenida se provee de oxicloriguro de fósforo en tal cantidad que se obtenga una solución clara, y luego de 1 mol. de pentacloriguro de fósforo finamente pulverizado. La masa se deja en reposo 12 horas al cabo de las cuales todo el pentacloriguro de fósforo ha pasado a solución y ha cesado el desprendimiento de clorhídrico. La máxima parte de oxicloriguro



de fósforo se destila y a la masa se añade cuidadosamente agua fría hasta que cesa el desarrollo de clorhídrico. La masa que contiene agua se hierve con ligroina. Al enfriarse cristaliza 2,6-dietil-4-metil-(cloroacetil)-anilida que se filtra y se seca. 1 mol. de esta combinación se disuelve en 1.000 ml. de benzol seco u otro disolvente orgánico anhidro, y luego se añaden 3 moles de bencilamina. La mezcla se hierve 4-5 horas con refrigerador de reflujo. El hidrocloreuro de bencilamina separado se filtra. El resto del tratamiento es como en el ejemplo 14. La sustancia puede purificarse por recristalización de benzol o alcohol.

Ejemplo 21. Obtención de 2,4,6-trimetil-( $\alpha$ -N-dietilamino)- $\beta$ -(N-dietilamino)-propionil-anilida.

1 mol. de mesidina se disuelve en 800 ml. de ácido acético glacial. La mezcla se enfria a 10° C añadiéndose luego de una vez 1,1 mol. de cloruro  $\alpha$ - $\beta$ -dibromopropionílico. La mezcla se agita fuertemente durante unos momentos y luego se añaden de una vez 1.000 ml. de solución de acetato sódico semisaturada u otra sustancia neutralizadora o alcalinizante. La mezcla de reacción se agita durante 1/2 hora. El precipitado que se produce se filtra, se lava con agua y se seca. El producto es lo bastante puro para su ulterior tratamiento.

1 mol. de la 2,4,6-trimetil-( $\alpha$ ,  $\beta$ -dibromopropionil)-anilida así obtenida y 5-6 moles de dietilamina, se disuelven en 1.000 ml. de benzol seco, procediéndose luego como en el ejemplo 14.

Ejemplo 22. Obtención de  $\omega$ -butilamino-2,6-dietil-4-metil-acetanilida.



1 mol. de 2,6 dietil-4-metil-anilina se disuelve en 800 ml. de ácido acético glacial. La mezcla se enfría a 10° C, añadiéndose luego de una vez 1,1 moles de cloruro cloracético. La mezcla se agita lentamente unos momentos, y luego se añaden de una vez 1.000 ml. de una solución de acetato sódico semisaturada u otra sustancia neutralizante o alcalinizante. La mezcla de reacción se agita durante media hora. El precipitado producido se filtra, se lava con agua y se seca. El producto, que es  $\omega$ -cloro-2,6-dietil-4-metil-acetanilida, es lo bastante puro para ulterior tratamiento. El rendimiento es de 70-80% del teórico.

1 mol. de la combinación así obtenida se disuelve en 1.000 ml. de xilol caliente. La solución caliente se divide en tres porciones a las que con intervalo de media hora se añade una solución hirviendo de 3 moles de butilamina normal o isobutilamina en 200 ml. de xilol, que se encuentran en un matraz provisto de refrigerador de reflujo. En conjunto la mezcla de reacción se hierve 4-5 horas. El hidrocloreuro de butilamina separado se filtra, y el filtrado se agita varias veces con ácido acético, 4-n. Los extractos ácidos Unidos se proveen de lejía sódica al 30% hasta que el precipitado no aumenta y luego se procede como en el ejemplo 14.

Ejemplo 26. Obtención de  $\omega$ -ciclohexilamino-2,6-dimetil-acetanilida.

El método de obtención es el mismo que el indicado para  $\omega$ -butilamino-2,6-dietil-4-metil-acetanilida en el ejemplo 22, con la diferencia de que en vez de 2,6-dietil-4-metil-anilina, se emplea M-xilidina vecinal y en vez de butilamina se emplea ciclohexilamina como material de partida. En vez de



destilar al vacío la sustancia bruta se purifica aquí más sencillamente por recristalización de bencina.

Ejemplo 24. Obtención de  $\omega$ -bencilamino-2,6,-dimetil-acetanilida.

5 El procedimiento de obtención es exactamente el mismo que para obtener  $\omega$ -ciclohexilamino-2,6-dimetil-acetanilida según el ejemplo 23, con la diferencia de que en vez de ciclohexilamina se emplea bencilamina como material de partida. El producto bruto obtenido se recristaliza adecuadamente de benzol.

-10 Ejemplo 25. Obtención de  $\alpha$ -dietilamino- $\beta$ -dietilamino-2,6-dimetil-propionilánilida.

Esta combinación se obtiene con arreglo al procedimiento indicado en el ejemplo 21 empleando m-xilidina vecinal y bromuro  $\alpha, \beta$ -dibromopropiónico.

15 Ejemplo 26. Obtención de  $\alpha$ -piperidino-2-terc-butil-6-metil-acetanilida.

De 1, 5 moles de cloruro 2-terc.-butil-6-metil-anilínico, y 2,1 mol. de ácido cloroacético se prepara, por el procedimiento descrito en el ejemplo 10 la combinación  $\omega$ -cloro-2-terc-butil-6-metil-acetanilida que se puede cristalizar adecuadamente de xilol. De 1 mol. de esta combinación y 2,5-3 moles de piperidina, se obtiene en consonancia con la última parte del ejemplo 5 la combinación  $\omega$ -piperidino-2-terc-butil-6-metil-acetanilida, que adecuadamente puede purificarse por recristalización, por ejemplo, de alcohol o benzol.

25 Ejemplo 27. Obtención de  $\omega$ -dimetilamin-2,6-dimetilacetanilida.



1946

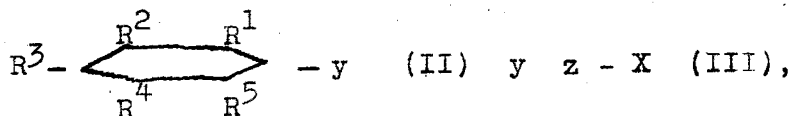
1 7 2 5 2 4

De cloruro m-xilidínico-vecinal y cloroacetamida se obtiene, por ejemplo, por el procedimiento indicado en el ejemplo 18, la combinación  $\omega$ -cloro-2,6-dimetil-acetanilida. 1 mol. de esta combinación se disuelve en 1.000 ml. de benzol seco, y luego se añaden 2,5-3-moles de dimetilamina. La mezcla se calienta 4-5 horas a 70° C en recipiente cerrado. El hidrocioruro de dimetilamina separado se filtra. El tratamiento ulterior se realiza con arreglo a los ejemplos 5 o 14, pero en este caso el producto final bruto obtenido se obtiene del modo más sencillo por cristalización de xilol en vez de destilación en el vacío.

-----  
 ----- N O T A -----  
 -----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1º. Un procedimiento de preparar anestésicos locales, caracterizado por que dos combinaciones de las fórmulas generales



(en las que de R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup>, por lo menos R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup>, y en su caso uno o más de R<sup>2</sup> a R<sup>4</sup>, designan sendos restos hidrocarburoados acíclico, alicíclico o isocíclico o sendos restos heterocíclicos y los demás hidrógeno, y donde X designa un grupo acílico, que contiene por lo menos un resto amínico primario o secundario, y en las cuales y y z designan átomos o grupos de átomos que



juntos pueden formar un resto amínico), se ponen en reacción entre sí de tal manera que se forme con ello una combinación, de la fórmula general

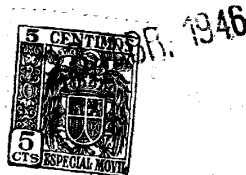


5 después de lo cual la combinación así obtenida en su caso se convierte en una sal.

2º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por que una fenilamina, por lo menos bisustituida, de la fórmula II indicada en el punto 1º., o una sal de una fenilamina de esta clase se ponen en reac-  
10 ción con un ácido aminocarbónico que contiene el grupo o grupos amínicos deseados, o con un derivado de este ácido aminocarbónico.

3º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por que un fenilhalogenuro por lo menos bisustituido de la fórmula II mencionada en el punto 1º., y  
15 en la cual y designa un átomo halógeno, se pone en reacción con una amida del ácido aminocarbónico que contiene el grupo o grupos amínicos deseados.

20 4º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., en una modificación caracterizada por que una combinación, por lo menos bisustituida, de la fórmula II indicada en el punto 1º., se pone en reacción con un ácido carbónico o un derivado del mismo, que contienen uno o más de sustituyentes adecuados, tales que poniendo la amida del ácido carbónico que  
25 así se forma y que contiene el mismo sustituyente o sustituyentes en el grupo acílico, en reacción junto al sustituyente



172524

o sustituyentes con una o más aminas primarias o secundarias, se obtiene la combinación deseada de la fórmula I.

5º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 4º., caracterizado por que una fenilamina por lo menos bisustituida de la fórmula II, donde  $y$  designa  $NH_2$ , o un hidrohalegeno de una fenilamina de esta clase, se pone en reacción con un ácido halógeno carbónico o con un anhídrido, un halegeno o una amida de un ácido halógeno carbónico, y luego la anilida del ácido halógeno carbonico así formada se trata con una amina primaria o secundaria.

6º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 4º., caracterizado por que una fenilamina, por lo menos bisustituida, de la fórmula II, donde  $y$  designa  $NH_2$ , se pone en reacción con un ácido oxicarbonico o con un derivado de un ácido oxicarbonico, después de lo cual la anilida de ácido oxicarbonico formada se convierte en la correspondiente anilida del ácido halógenocarbonico que después se trata con una amina primaria o secundaria.

7º. Un procedimiento de preparar anestésicos locales.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 23 ABR. 1946

P. A.  
Alberto de Eizaburu  
Per Botar  
*[Handwritten Signature]*

M/L/L.