

179383

17 9 383

MEMORIA DESCRIPTIVA

SHARP & DOHME, Incorporated.- PHILADELPHIA (Pennsylvania, Estados Unidos de America del Norte).

PATENTES DE INVENCION

por 20 años

17 9383


por "Un procedimiento para la producción de un éster de ácido benzoico o un éster de ácido p-aminobenzoico" - - - - -

A favor de: SHARP & DOHME, Incorporated, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en: 640, North Broad Street, PHILADELPHIA (Pennsylvania, Estados Unidos de América del Norte.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a los ésteres de ácido benzoico de

secundario-alkil (secundario) amino-propanoles y -butanoles, cuyos ésteres son útiles en la industria, y también eficaces como anestésicos locales, en lo general, combinando una elevada eficacia y una toxicidad relativamente baja, y los cuales son relativamente no irritantes.

Los compuestos de la invención están representados por la fórmula general  COOR₁NHR, en la cual R representa un grupo alquilo secundario anadido al nitrógeno amino, y R₁ representa el grupo alquilo que tiene cuando menos tres o cuatro átomos de carbono, o, en otras palabras, el residuo alifático divalente del propanol o del butanol.

Así pues, se verá que ambos, el sustituyente alquilo, en el grupo amino, y el grupo amino mismo son secundarios, y que el grupo amino secundario es derivado del amonio, substituyendo uno de sus hidrógenos por el sustituyente alquilo secundario, y un segundo hidrógeno por el grupo alquilo. Por lo consiguiente, en esta especificación y en las cláusulas finales, la expresión "secundario-alkil (secundario) amino" es empleada para describir el grupo alquil-amino, en la porción propanol- y butanol-amino, de los compuestos de la invención, y para mostrar que el grupo amino es siempre secundario, y que el sustituyente alquilo, en el grupo amino, es también siempre secundario.

El sustituyente alquilo secundario, en el grupo - amino de la porción alquilaminoalcohol, de los compuestos de la invención, contiene cuando menos tres átomos de carbono, y puede ser una cadena abierta como isopropil, secundario-butil, -pentil, -hexil, -heptil, -octil, -nonil, y similares, o cíclico, como los grupos alicíclicos, tales como ciclopentil, ciclohexil, y similares, y las diversas cadenas abiertas o los grupos cíclicos, pueden ser insubstituidos, como los ya mencionados, o ser mono- o poli-sustituidos, como son otros grupos alquilo, tales como en grupos como 4-metilpentil, 2,6-dimetilheptil (o diisobutilmetil) y similares, así como de 3-etilciclopentil, 4-metilciclohexil, 4-etilciclohexil, y similares.



Los esteres benzoicos, de la invencion, son preparados por una reaccion adecuada entre anhídrido de acido benzoico o un benzoil halido, tal como cloruro o bromuro de benzoil, con el secundario-alquilamino-propanol o -butanol adecuado. Al preparar los esteres, principiando con un alquilaminoalcohol, que contenga un grupo de alcohol no terciario, el benzoil halido o el anhídrido de acido benzoico es reaccionado con una sal de adiccion, del alquilaminoalcohol conveniente, que contenga el substituyente alquilo secundario adecuado, en su grupo amino. Un procedimiento provechoso, para condensar el compuesto de benzoil con la sal del aminoalcohol, es disolver el aminoalcohol en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo parafinico inferior clorinado, como el cloroformo o el cloruro metileno, y similares, y convertirlo a su sal de adiccion, tal como el clorhidrato, saturando la solucion con acido clorhidrico gaseoso seco, con enfriamiento, y despues agregar a la solucion una cantidad molecular igual del benzoil halido, como cloruro de benzoil, disuelto en una cantidad igual del mismo disolvente, y calentar la mezcla de reaccion, bajo reflujo, entre 50° y 60°C., o mas arriba, pero, de preferencia en la escala inferior de temperatura; despues, enfriar la mezcla de reaccion, y retirar el disolvente, al vacio, y si se desea la base libre, entonces tratar el producto de reaccion, suspendido en agua, con un alcali adecuado suficiente, como monohidrato de carbonato de sodio, para liberar el ester amino libre.

Los esteres de acido benzoico, de la invencion, pueden ser ilustrados por, pero no restringidos a, los siguientes ejemplos :

Ejemplo 1 - 2-isopropilamino-1-butil benzoate clorhidrato: Una solucion de 13.1 grms. (0.1 mol.) de 2-isopropilamino-1-butanol, en 30 grms. de cloroformo, fue saturada con cloruro de hidrogeno gaseoso seco, con enfriamiento. Una solucion de 14.0 grms. (0.1 mol.) de cloruro de benzoil, en 30 grms. de cloroformo, fue agregada, y la solucion fue calentada en un bano, entre 50-55°C., durante cuatro dias, en un condensador de reflujo, protegida de la humedad atmosferica. Despues, el disolvente

fue retirado por destilación al vacío, mientras que la mezcla fue calentada en un baño de agua. Después se agregó bencina al residuo de jarabe, y el producto de reacción cristalizó, después que la bencina fue retirada por destilación al vacío. El residuo sólido cristalizado, fue lavado con éter anhidro, para retirar cualquier cloruro de benzilo no reaccionado. El 2-isopropilamino-1-butil benzoato clorhidrato obtenido fue purificado mediante dos recristalizaciones con alcohol absoluto. Fundió a 144-145°C.

Ejemplo 2 - 1-ciclopentilamino-2-propil benzoato clorhidrato, con punto de fusión de 151-152°C. fue obtenido substituyendo el alquilaminoalcohol, del Ejemplo 1, por el equivalente molecular de 1-ciclopentilamino-2-propanol.

Ejemplo 3 - 2-ciclopentilamino-1-propil benzoato clorhidrato, con punto de fusión de 165.5°-166.5°C., fue obtenido substituyendo el alquilaminoalcohol, del Ejemplo 1, por el equivalente molecular de 2-ciclopentilamino-1-propanol.

Ejemplo 4 - 2-ciclohexilamino-1-butil benzoato clorhidrato, con punto de fusión de 166-167.5°C., fue obtenido substituyendo el alquilaminoalcohol, del Ejemplo 1, por el equivalente molecular de 2-ciclohexilamino-1-butanol.

Ejemplo 5 - 2-ciclohexilamino-1-propil benzoato clorhidrato, con punto de fusión de 195-196°C., fue obtenido substituyendo el alquilaminoalcohol, del Ejemplo 1, por el equivalente molecular de 2-ciclohexilamino-1-propanol.

Ejemplo 6 - 1-ciclohexilamino-2-propil benzoato clorhidrato, con punto de fusión de 177-178.5°C., fue obtenido substituyendo el alquilaminoalcohol, del Ejemplo 1, por el equivalente molecular de 1-ciclohexilamino-2-propanol.

Ejemplo 7 - 2-diisobutilmetilamino-1-propil benzoato clorhidrato, con punto de fusión de 108-109.5°C., fue obtenido substituyendo el alquilaminoalcohol, del Ejemplo 1, por el equivalente molecular de 2-diisobutilmetilamino-1-propanol.

Ejemplo 8 - 2-diisobutilmetilamino-1-butil benzoato clorhidrate,
 con punto de fusion de 125-126°C., fue obtenido substituyendo el alquilaminoalcohol, del Ejemplo 1, por el equivalente molecular de 2-diisobutilmetilamino-1-butanol.

Al preparar los ester, principiando con un alquilaminoalcohol, que contenga un grupo de alcohol terciario, el secundario-alquilaminoalcohol adecuado, teniendo el grupo de alcohol terciario, y conteniendo el substituyente alquilo secundario adecuado, en su grupo amino, es reaccionado con un exceso substancial, tal como un exceso de 50%, de benzoyl halide o del anhidrido de acido benzoico, para formar la correspondiente benzamida, es decir el derivado N-benzoyl del alquilaminoalcohol seleccionado, la cual amida es despues transformada al correspondiente clorhidrate de ester, como, por ejemplo, hirviendo en alcohol absoluto con un exceso de acido clorhidrico concentrado. Tal procedimiento puede ser ilustrado por, pero no restringido a, los siguientes ejemplos :

Ejemplo 9 - 1-ciclohexilamino-2-metil-2-propil benzoato clorhidrate :
 0.15 mol. de cloruro de benzoyl, en 100 cc. de cloruro de metileno, fueron agregados rapidamente a una suspension fuertemente agitada de 0.1 mol. de 1-ciclohexilamino-2-metil-2-propenol, en 200 cc. de hidroxido de sodio acuoso al 5%. La mezcla, fuertemente agitada, mecanicamente, fue calentada en un bano de agua, de manera que el cloruro de metileno estuvo al reflujo durante una hora. La mezcla de reaccion fue enfriada y separada en dos capas. La capa acuosa fue extraida una vez con cloruro de metileno, y el extracto fue combinado con la capa de cloruro de metileno, y la combinacion fue lavada dos veces con agua, y concentrada, al vacio, a sequedad.

La benzamida seca, de 1-ciclohexilamino-2-metil-2-propenol, fue recristalizada una vez con eter y pentano, y fundida a 77.5-78°C. En seguida, fue transformada a su correspondiente clorhidrate de benzoato, hirviendo una solucion de 0.05 mol. de la benzamida en 250 cc. de alcohol absoluto, con un exceso molecular de 60% de acido clorhidrico concentrado,

durante cinco minutos. En seguida, la solución fue enfriada y destilada, al vacío, a sequedad. El residuo fue secado aun mas. agregando bencina y reconcentrando al vacío, y despues recristalizado con acetona. El 1-ciclohexilamino-2-metil-2-propil benzoato clorhidrato, asi purificado, fundio a 162-163°C.

Ejemplo 10 - 1-ciclopentilamino-2-metil-2-propilbenzoato clorhidrato. con punto de fusion a 154-155°C., fue obtenido substituyendo el alquilaminoalcohol, del Ejemplo 9, por el equivalente molecular de 1-ciclopentilamino-2-metil-2-propanol.

Entre los otros secundario-alquil (secundario) amino-propil y-butyl benzoatos incluidos en la invencion, y que tienen usos anestésicos locales, se encuentran los benzoatos obtenidos con otros secundario-alquilaminoalcoholes, que contienen un grupo de alcohol no terciario, de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 1 a 8, inclusivos, talos como ;

2-ciclopentilamino-1-butyl benzoato clorhidrato, con punto de fusion de 115,5-117°C.

2-(4-metilciclohexil)amino-1-butyl benzoato.

2-(3-pentilamino)-1-butyl benzoato.

2-(4-heptilamino)-1-butyl benzoato.

2-(5-nonilamino)-1-butyl benzoato.

2-ciclohexilamino-2-metil-1-butyl benzoato.

2-(3-pentilamino)-1-propil benzoato.

2-(4-heptilamino)-1-propil benzoato.

2-(5-nonilamino)-1-propil benzoato.

2-sec.-butilamino-2-metil-1-propil benzoato.

2-(2-heptilamino)-2-metil-1-propil benzoato.

2-ciclohexilamino-2-metil-1-propil benzoato.

2-isopropilamino-2-metil-1-propil benzoato.

2-ciclopentilamino-2-metil-1-propil benzoato.

3-ciclopentilamino-1-propil benzoato.



3-ciclohexilamino-1-propil benzoato.
 3-(3-pentilamino)-1-propil benzoato.
 3-(2-heptilamino)-1-propil benzoato.
 3-(4-heptilamino)-1-propil benzoato.
 3-(2-octilamino)-1-propil benzoato.
 3- $\sqrt{4}$ -(2,6-dimetilheptil)-amino-1-propil benzoato.
 1-(4-metilciclohexil)amino-2-propil benzoato.
 1-(3-etilciclopentil)amino-2-propil benzoato.
 1-(4-etilciclohexil)amino-2-propil benzoato.
 1- $\sqrt{4}$ -(2,6-dimetilheptil)-amino-2-propil benzoato.

Estan tambien incluidos los benzoatos obtenidos con otros secundario-alkuilamino-alcnoles, que tienen un grupo de alcohol terciario, de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 9 y 10, tales como :

1-isopropilamino-2-metil-2-propil benzoato.
 1-(3-pentilamino)-2-metil-2-propil benzoato.
 1-(2-heptilamino)-2-metil-2-propil benzoato.
 1-(2-octilamino)-2-metil-2-propil benzoato.
 1-isopropilamino-2-metil-2-butil benzoato.
 1-isopropilamino-2-etil-2-butil benzoato.

Los esterres de la invencion son, por lo tanto, preparados con una variedad de secundario-alkuil(secundario)amino-alcnoles, seleccionados de los -propanoles y los -butanoles, los cuales alcnoles incluyen entonces una amplia variedad de tales como los 2-secundario-alkuil-(secundario)amino-1-alcnoles, y 3-secundario-alkuil(secundario)amino-1-alcnoles, y tambien 1-secundario-alkuil(secundario)amino-2-alcnoles, en todos los cuales el grupo alcohol es seleccionado de los grupos propanol y butanol, cuyos grupos alcnoles pueden contener el grupo secundario-alkuilamino como el unico substituyente, o pueden contener substituyentes adicionales en los carbonos de alcohol, tales como un radical alquilo, de preferencia un radical alquilo inferior, en los atomos 2 y 3 de carbon.

Los diversos secundario-alkil(secundario)amino propanoles y -butanoles, adecuados, pueden ser provechosamente preparados condensando una cetona con un alcohol amino primario, con reduccion simultanea o subsiguiente, el mecanismo de la cual es la formacion de un alcohol amino alkilideno intermedio, o la formacion de una oxazolidina, o la formacion de una mezcla intermedia de ambos. Tal procedimiento provechoso es descrito en articulo, Arthur C. Cope con Evelyn M. Hancock, intitulado "Synthesis of 2-Alkylamino Ethanols from Ethanolamine", Journal of the American Chemical Society, Vol. 64, p. 1505 (1942), al cual se hace referencia para detalles de tal procedimiento.

Si bien los diversos Ejemplos 1 a 10, inclusivos, muestran la preparacion del clorhidrato de benzoato, si en vez de este se desea la base libre, esta es preparada disolviendo o suspendiendo el clorhidrato en un pequeno volumen de alcohol, diluyendo con agua, y tratando con un exceso, sobre la cantidad estequiometrica, de carbonato de sodio. La base libre liberada, es extraida con bencina y recuperada de la misma en forma conocida. Si se desea una sal de un acido que no sea el acido clorhidrico, entonces, a una solucion de la base libre, como por ejemplo, en bencina, se agrega la cantidad estequiometrica del acido particular, del cual se desea la sal de adiccion, y el disolvente es retirado por evaporacion, al vacio, si se desea, y la sal de adiccion deseada es obtenida por cristalizacion.

Los compuestos anesteticos de la invencion son las aminas libres, es decir, las bases libres. Ordinariamente, son empleadas en forma de sales de adiccion, como por ejemplo, como un clorhidrato, sulfato, sulfamato, tartrato, glicolato, u otra sal de adiccion, ya que las aminas o bases libres son mas bien insolubles en agua. La sal seleccionada debe tener suficiente solubilidad en agua, para que sea enteramente soluble en las concentraciones empleadas, comunmente del orden de 1% o menor. Los clorhidratos y los glicolatos se encuentran entre los particularmente eficaces terapenticamente. Los esteres, en los cuales

el sustituyente secundario-alquilo, en el grupo amino, contiene menos de 11 átomos de carbón, son particularmente eficaces.

Si bien estas diversas ilustraciones individuales, de los esteres del ácido benzoico, de la invención, han sido nombrados separadamente como un determinado benzoato butílico, o como un determinado benzoato propílico, según se ejemplifican al principiar con 2-isopropilamino-1-butil benzoato, como en el ejemplo 1, y continuando después a través de la revelación, terminando con 1-4-(2,6-dimetilheptil)-amino-2-propil benzoato, en cuanto concierne a la nomenclatura, cada uno de los diversos esteres individuales, comprendidos en la invención, es, o bien un ester de ácido benzoico, de un secundario-alquil (secundario) amino-propanol, o de un secundario-alquil(secundario) amino-butanol.

NOTA

Por la patente de invención a que se refiere la presente memoria descriptiva se REIVINDICA la propiedad y la explotación exclusiva de:

1. Un procedimiento de producción de un éster de ácido benzoico de un secundario-alquil-(secundario) amino-propanol o de un secundario-alquil-(secundario) amino-butanol de la fórmula general $\langle \rangle \text{COOR}_1\text{NHR}$, en la cual R representa un grupo alquilo secundario añadido al nitrógeno amino, que contiene al menos tres átomos de carbono, y R_1 representa el grupo alquileno divalente, residuo del propanol o el butanol, que tiene un total de tres a seis átomos de carbono enlazado

en serie entre el nitrógeno y el oxígeno, el cual procedimiento consiste en hacer reaccionar anhídrido de ácido benzoico o un benzoil hálido tal como cloruro o bromuro de benzoilo con un alquilamino-propanol secundario o un alquilamino-butanol secundario o con una sal adicional del requerido alquilaminoalcanol que contenga el sustituyente alquilo secundario en su grupo amino, cuando el alquilaminoalcanol contiene un grupo de alcohol no terciario.

5
10
2.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho de que el sustituyente alquilo secundario en el grupo amino de la porción alquilaminoalcanol de la molécula es un sustituyente de cadena abierta que tiene menos de 11 átomos de carbono.

15
3.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho de que el sustituyente alquilo secundario en el grupo amino de la porción del alquilaminoalcanol de la molécula es un sustituyente cíclico que tiene menos de 11 átomos de carbono.

20
4.- Un procedimiento tal como el especificado en 2 y 3, caracterizado por el hecho de que el sustituyente de cadena abierta o el sustituyente cíclico es el mismo mono o poli-sustituído.

25
5.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 para la preparación de un benzoato partiendo de un propanol o un butanol que tenga un sustituyente alicíclico del grupo amino del alquilaminoalcanol, caracterizado por el hecho de que dicho sustituyente alicíclico tiene de 5 a 10 átomos de carbono.

6.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 5, según el cual el éster de ácido benzoico es obtenido por con-

densación de un compuesto de benzoilo con una sal del amino-
alcohol, caracterizado por el hecho de que el amino-alcohol
es disuelto en un disolvente inerte y convertido en clorhi-
drato por saturación de la solución con ácido clorhídrico ga-
5 seoso seco, con enfriamiento, y agregando después a la solu-
ción una cantidad molecular igual del benzoil hálido disuelto
en igual cantidad del mismo disolvente, calentando la mezcla
bajo reflujo entre 50 y 60 grados centígrados o más, enfrian-
do la mezcla de reacción y separando el disolvente al vacío.

10 7.- Un procedimiento tal como el especificado en 6, ca-
racterizado por el hecho de que el disolvente es hidrocarburo
parafínico inferior clorinado.

8.- Un procedimiento tal como el especificado en 7, ca-
racterizado por el hecho de que el disolvente es el cloro-
15 formo o el cloruro de metileno.

9.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 8,
caracterizado por el hecho de que la base libre es obtenida
por suspensión del producto de la reacción en agua con un
exceso sobre la cantidad estequiométrica de un álcali tal
20 como el carbonato de sodio monohidratado, siendo el éster
libre de amino extraído subsiguientemente con bencina.

10.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 8,
caracterizado por el hecho de preparar una sal de un ácido
diferente del clorhídrico adicionando a una solución de la
25 base libre, por ejemplo en benceno, la cantidad estequiomé-
trica del ácido requerido, siendo eliminado el disolvente
por evaporación.

11.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 10,
caracterizado por el hecho de que, si los ésteres son prepara-



dos con un alquilamino-alcohol que contenga un grupo de alcohol terciario, el alquilamino-alcohol secundario, que tiene el grupo de alcohol terciario y contiene el sustituyente alquilo secundario adecuado en su grupo amino, se hace reaccionar con un exceso substancial de un 50 por 100 del benzoil hálido o del anhídrido del ácido benzoico para formar la correspondiente benzamida con subsiguiente transformación en el correspondiente clorhidrato de éster.

5
10
12.- Un procedimiento tal como el especificado en 11, caracterizado por el hecho de que la transformación de la amida en el correspondiente clorhidrato de éster se efectúa haciéndola hervir en alcohol absoluto con un exceso de ácido clorhídrico concentrado.

15
13.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, 3 y 6 a 12, caracterizado por el hecho de que el sustituyente alquilo secundario del grupo amino de la porción alquilamino alcohol secundario de la molécula es el radical ciclohexil.

20
14.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, 3, y 6 a 10, caracterizado por el hecho de que la porción amino alcohol secundario de la molécula es derivada del 1-ciclohexilamino-2-propanol.

25
15.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, 3 y 6 a 12, caracterizado por el hecho de que el sustituyente alquilo secundario del grupo amino de la porción alquilamino alcohol secundario de la molécula es el radical ciclopentil.

16.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, 3, y 6 a 10, caracterizado por el el hecho de que la porción amino alcohol secundario de la molécula es derivada del 1-ciclo-

pentilamino-2-propanol.

17.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, 2, y 6 a 10, caracterizado por el hecho de que el reactivo alquilamino-alcohol secundario es el isopropilamino-butanol.

18.- La propiedad y la explotación exclusiva del objeto de la patente, sean cuales fueren las circunstancias que concurren con su esencialidad definida en las anteriores reivindicaciones, cual objeto es:

"Un procedimiento para la producción de un éster de ácido benzoico o un éster de ácido p-aminobenzoico".

Consta la presente memoria de doce hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 7 de Agosto de 1947.

P. p. de: SHARP & DOHME, Incorporated.

