

P - 9778

202132

202132



1952

25 FEB. 1952

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AKTIEBOLAGET ASTRA, APOTEKARNES KEMISKA
FABRIKER, entidad sueca, establecida en 22, Strängnäsavagen,
Södertälje, Suecia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
AMINOACETIL-ANILIDAS QUE TIENEN SUSTITU-
YENTES ALCOHILICOS EN EL NITROGENO AMINICO".

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

Desde hace algunos años, se sabe bien en la
técnica que, por lo general, las aminoacetil-anilidas que

202132



estén monoalcohol- o dialcohol-sustituidas en el nitrógeno amínico, y cuyo núcleo bencénico contiene sustituyentes, y particularmente aquellos compuestos de este tipo que contienen sustituyentes metálicos en las posiciones 2 y 6 en el núcleo, poseen propiedades anestésicas, y que varios de estos compuestos poseen propiedades en otros aspectos tales que son capaces de usarse como anestésicos locales para usos clínicos.

El presente invento se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación de aminoacetil-anilidas, cuyo núcleo bencénico contiene sustituyentes metálicos en las posiciones 2 y 6 y o no está sustituido o está sustituido con un grupo metálico en la posición 4, y el grupo amino de las cuales contiene dos sustituyentes alcohólicos que tienen un total de cuatro átomos de carbono, a lo sumo, o un sustituyente alcohólico que tiene tres átomos de carbono.

El procedimiento de acuerdo con el presente invento consiste en condensar una aminoacetil-anilida cuyo núcleo bencénico contiene sustituyentes de la clase antes mencionada y cuyo grupo amínico, o no está sustituido, o, cuando se prepara un compuesto dialcohol-sustituido, contiene un sustituyente alcohólico que tiene tres átomos de carbono a lo sumo, con un agente de alcoholación que contiene el grupo alcohol que ha de incorporarse en el grupo amino de dicha aminoacetil-anilida.

El procedimiento de acuerdo con este in-

202132

2 FEB.



5 vento es ventajoso desde un punto de vista económico porque, en muchos casos, hace posible una producción menos costosa del producto final deseado que cuando se usan los procedimientos hasta ahora empleados, y porque proporciona también la ventaja de que se forman menos impurezas durante el proceso y de que cualesquiera impurezas formadas pueden separarse más fácilmente, de manera que puede obtenerse con más facilidad un producto final en un estado tan puro que sea capaz de ser empleado para fines clínicos.

10 Como ejemplos de agentes de alcoholación adecuados pueden mencionarse los siguientes, a saber: haluros y sulfatos de alcoholes inferiores, tales como cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, yoduro de
15 n-propilo, yoduro de isopropilo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, y ester metílico del ácido toluen-sulfónico.

 La reacción puede llevarse a cabo a diversas temperaturas y en presencia o ausencia de disolventes.
20 Disolventes adecuados son, entre otros, el alcohol metílico, el alcohol etílico, el alcohol propílico, la acetona, el benceno, el nitrobenceno.

 El procedimiento de acuerdo con el presente invento se ilustrará por los ejemplos siguientes a los
25 cuales, sin embargo, no queda restringido el invento.

Ejemplo 1.- Preparación de N-distilaminoacetil-xilidida-2,6.

Un mol de aminoacetil-xilidida-2,6 se di-

202132



suelve en alcohol y se mezcla con dos moles de sulfato de dietilo después de lo cual la mezcla se somete a reflujo durante 5 horas. Después de expulsar el alcohol por destilación, se obtiene un aceite que se agita con una cantidad
5 en exceso de lejía de sosa cáustica diluida y éter. La solución etérea se separa y se mezcla con ácido clorhídrico y éter, con lo cual se obtiene un producto cristalizado. Se disolverá en acetona como 80% de esta sustancia y consiste en hidrocioruro de N-dietilaminoacetil-xilidida. La
10 solución en acetona se evapora a sequedad en el vacío. El residuo se agita con lejía de sosa cáustica y éter. La solución etérea se separa y se evapora a sequedad. La masa de cristales obtenida consiste, después de reocrystalización desde éter de petróleo, en N-dietilaminoacetil-xilidida-2,6 pura. El producto puede también purificarse por
15 destilación al vacío. La sustancia funde a 67-69°C.

Ejemplo 2.- Preparación de N-dietilaminoacetil-/2,4,6-trimetil/-anilida.

Por alcoholación, en una forma análoga a la
20 descrita en el ejemplo 1, de aminoacetil-/2,4,6-trimetil/-anilida con yeduro de etilo en acetona, se prepara el compuesto N-dietilaminoacetil-/2,4,6-trimetil/-anilida. Punto de fusión, 48-49°C.

Ejemplo 3.- Preparación de N-dietilaminoacetil-xilidida-2,6.

25 Un mol de N-monoetilaminoacetil-xilidida-2,6 (preparada de acuerdo con Löfgren y Widmark, Svensk Kem. Tidskr. 58, 323, /1946/) se disuelve en alcohol y se mez-

202132



5
10
15
20
25

cia con dos moles de sulfato de dietilo después de lo cual la mezcla se somete a reflujo durante 5 horas. Después de expulsar el alcohol por destilación se obtiene un aceite que se agita por una cantidad en exceso de lejía de sosa cáustica y éter. La solución en éter se separa y se mezcla con ácido clorhídrico y éter con lo cual se obtiene un producto cristalizado. Como 80% de esta sustancia se disolverá en acetona y consiste en hidrocloreto de N-dietilaminoacetil-xilidida. La solución en acetona se evapora a sequedad en el vacío. El residuo se agita con lejía de sosa cáustica y éter. La solución etérea se separa y se evapora a sequedad. La masa de cristales obtenida consiste, después de recristalización desde éter de petróleo, en N-dietilaminoacetil-xilidida- 2,6 pura. El producto puede purificarse también por destilación al vacío. La sustancia funde a 67-69°C.

Ejemplo 4.- Preparación de N-/n-propil/-aminoacetil-xilidida-2,6.

20
25

Este compuesto se prepara por alcoholación de amino-acetil-xilidida-2,6 con una cantidad equivalente de yoduro de n-propilo en una solución alcohólica. Después de tratamiento y purificación de la mezcla de reacción como en el ejemplo 1, el producto se aísla en forma de su hidrocloreto que funde a 273°C, con descomposición. La base producida a partir del hidrocloreto en la forma usual funde a 32°C.

Usando yoduro de isopropilo como agente de

202132



alcoholación, puede prepararse en forma análoga el compuesto N-isopropilaminoacetil-xilidida-2,6. Punto de fusión, 82°C. Su hidrocioruro funde a 205°C.

Ejemplo 5.- Preparación de N-metil-propilaminoacetil-xilidida-2,6.

5

Este compuesto se prepara metilando N-/n-propil/-aminoacetil-xilidida-2,6 preparada de acuerdo con el ejemplo 4 (o de acuerdo con Löfgren y Widmark, Svensk Kem. Tidskr. 58, 323 /1946/) con sulfato de dimetilo. Después de purificación, la sustancia tiene un punto de ebullición de 170°C a 3 mm. de mercurio.

10

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Suecia el 26 de Febrero de 1951, bajo el número 1656/51, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- O - N O T A - O -

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

20

1º. - Un procedimiento para la preparación de aminoacetil-anilidas cuyo núcleo bencénico contiene sustituyentes metílicos en las posiciones 2 y 6 y o está



202132

sin sustituir, o sustituido con un grupo metílico en la posición 4, y cuyo grupo amínico contienen dos sustituyentes alcohólicos con un total de cuatro átomos de carbono a lo sumo, o un sustituyente alcohólico que tiene tres átomos de carbono, que consiste en condensar una aminoacetil-anilida cuyo núcleo bencénico contiene sustituyentes de la clase antes mencionada, y cuyo grupo amínico, o no está sustituido o, cuando se prepara un compuesto dialcohol-sustituido, contiene un sustituyente alcohólico que tiene tres átomos de carbono a lo sumo, con un agente de alcoholación que contiene el grupo alcohólico que ha de incorporarse en el grupo amínico de dicha aminoacetil-anilida.

2a. - Un procedimiento para la preparación de N-dietilaminoacetil-xilidida-2,6, según se reivindica en el punto 1, que consiste en condensar aminoacetil-xilidida-2,6 con sulfato de dietilo.

3a. - Un procedimiento para la preparación de N-dietilaminoacetil-xilidida-2,6, según se reivindica en el punto 1, que consiste en condensar N-monoetilaminoacetil-xilidida-2,6 con sulfato de dietilo.

4a. - Un procedimiento para la preparación N-dietilaminoacetil-2,4,6-trimetil/-anilida, según se reivindica en el punto 1, que consiste en condensar aminoacetil-/2,4,6-trimetil/-anilida con yoduro de etilo.

5a. - Un procedimiento para la prepara-

202132



ción de N-/n-propil/-aminoacetil-xilidida-2,6 según se reivindica en el punto 1, que consiste en condensar aminoacetil-xilidida-2,6 con yoduro de n-propilo.

5 6º. - Un procedimiento para la preparación de N-isopropilaminoacetil-xilidida-2,6, según se reivindica en el punto 1, que consiste en condensar aminoacetil-xilidida-2,6 con yoduro de isopropilo.

10 7º. - Un procedimiento para la preparación de N-metil-propilaminoacetil-xilidida-2,6 según se reivindica en el punto 1, que consiste en condensar N-/n-propil/-aminoacetil-xilidida-2,6 con sulfato de dimetilo.

8º. - Un procedimiento para la preparación de aminoacetil-anilidas que tienen sustituyentes alcohólicos en el nitrógeno amínico.

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

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

20 FEB. 1952

P. A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder,

DG/.