

205305



PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANESTESICOS", a favor de Aktiebolaget Bofors, de nacionalidad sueca, domiciliada en Bofors (Suecia). Con prioridad de la patente sueca nº 11.038/1951, presentada el 28 de diciembre de 1951.

=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

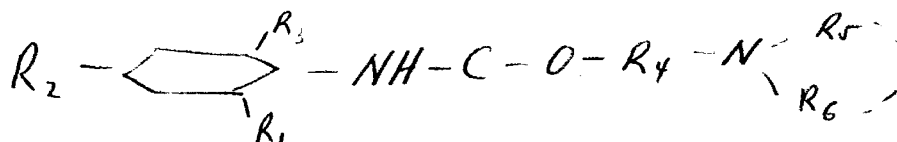
Los ésteres del ácido carbanílico con grupos alkilo y/o alkioxi en el grupo fenilo del ácido carbanílico estando dichas sustituciones en las posiciones 2,6 o 2,4,6, y siendo el radical alcohólico un aminoalcohol, muestran excelentes propiedades como anestésicos. Entre estas propiedades pueden destacarse el elevado grado de actividad con toxicidad relativamente baja y buena estabilidad en forma de sales en solución todo lo cual hace a estos ésteres apropiados para ser utilizados en preparaciones aplicables tanto a anestesia superficial como por inyección. Un factor

5.
10.



15. decisivo para la eficacia y estabilidad de los ésteres es el agrupamiento simétrico de los sustituyentes en el fenilo del ácido carbanílico; y recientes investigaciones han demostrado que cumplen especialmente el cometido los ésteres de los ácidos carbanílicos sustituidos, cuya parte alcohólica conste, por ejemplo, de grupos como piperidino-alkanol y dialkilaminoalkilo.

La composición de los productos referidos corresponde a la fórmula general:



20. donde R₁ y R₃ son grupos alkilo o alkioxi, R₂ es hidrógeno, grupo alkilo o grupo alkioxi, R₄ es un hidrocarburo de cadena, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, con un máximo de 6 átomos de carbono, y R₅ y R₆ son hidrógenos o grupos alkilo. R₅ y R₆ también pueden constituir con el nitrógeno un anillo heterocíclico saturado.

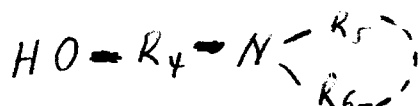
25.

La preparación de anestésicos por el procedimiento inventado es como sigue:

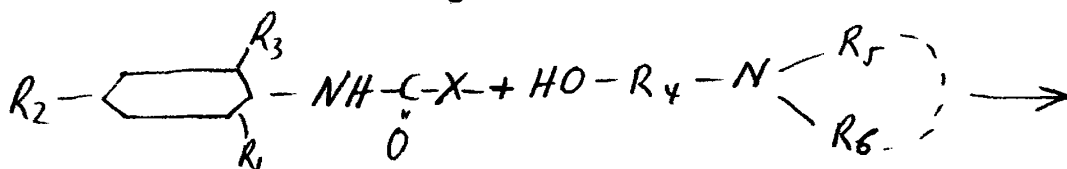
Un halogenuro del ácido carbanílico de fórmula general:

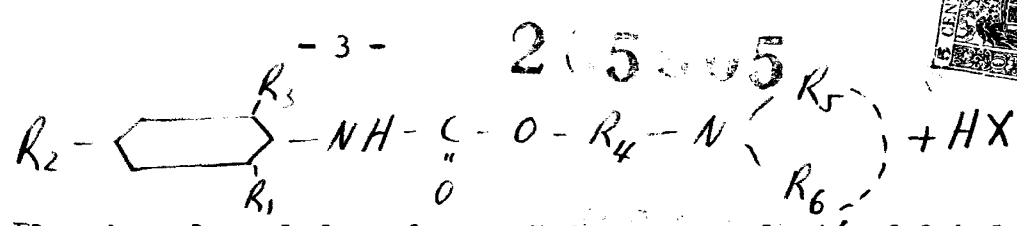


se hace reaccionar con un amino alcohol de fórmula general



30. donde X es halógeno y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado ya indicado. El amino alcohol también puede substituirse por su sal o su alcoholato. La reacción se desarrolla de acuerdo con la siguiente ecuación





35. El amino alcohol deseado se añade a una solución del halogenuro de ácido carbanílico que se haya escogido para la reacción, en un disolvente indiferente. El amino alcohol puede disolverse en parte del disolvente indiferente antes de mezclar el halogenuro. El hidruro de halógeno formado en la reacción es absorbido, bien por la base que se forma, bien por un exceso de amino alcohol o por un absorbente de hidruros de halógeno, como son los carbonatos.
40. También puede utilizarse un exceso del amino alcohol que se emplea, cuando actúa simultáneamente como agente neutralizante. Terminada la reacción, se separan de la solución los halogenuros precipitados y el exceso de amino alcohol, por filtración y/o lavando con amoníaco y agua. El éster amino alcohol del ácido carbanílico substituído se obtiene entonces por extracción con ácido clorhídrico diluído y precipitación subsiguiente con amoníaco hasta pH9. Es conveniente no obstante tratar la solución antes de la precipitación, y a un pH de 6,5, con carbón activado e hiposulfito sódico.
- 50.

Los siguientes ejemplos se indican para ilustrar el modo de proceder referido en la presente.

55. **Ejemplo 1.**
A una solución de 184 partes de cloruro de ácido 2,6 dimeticarbanílico en 500 partes de benceno, se añaden 255 partes de 3-dimetilaminopropanol-1.
60. La solución se hierve a reflujo durante dos horas. Se enfría hasta temperatura ambiente y se neutraliza con amoníaco, se lava con agua y se extrae con ácido clorhídrico diluído. Se ajusta el pH a 6,5 y se trata luego con 5 partes de carbón activado y 1 parte de hiposulfito sódico. El



65. éster β -dimetilaminopropanol del ácido 2,6 -dimetil carbanílico se separa por precipitación con amoníaco hasta pH9.

Temperatura de reacción 80°C. Rendimiento 90% aproximadamente.

Ejemplo 2.

70. A una solución de 275 partes de cloruro de ácido 2,4, dimetil-6-n-butoxicarbanílico en 500 partes de benceno se añaden 80 partes de sosa anhidra. Luego se añaden bajo violenta agitación 300 partes de β -piperidino-etilol y se hace hervir a reflujo durante 2 horas. Enfriada luego la solución a temperatura ambiente, se separa por filtración el exceso de sosa y la sal común formada. La solución se lava primeramente con agua amoniacal y luego con agua pura continuándose luego las operaciones como queda indicado en el ejemplo 1.

80. Temperatura de reacción unos 20°C. Rendimiento 90% aproximadamente.

Ejemplo 3.

85. 23 partes de sodio metálico se disuelven en 250 partes de dietilaminoetilol. Bajo enfriamiento y agitación se añaden 184 partes de cloruro del ácido 2,6 dimetil carbanílico en 500 partes de benceno. Terminada la reacción exotérmica se lleva a ebullición a reflujo durante una hora y enfriado luego a temperatura ambiente, se le separa por filtración de la sal común precipitada.

90. Se desplaza el exceso de dietilaminoetilol y el benceno, y el residuo se disuelve en benceno, continuando luego las operaciones como se indica en el ejemplo 1.

Temperatura de reacción unos 20°C. Rendimiento 90% aproximadamente.

95. Ejemplo 4.

A una solución de 200 partes de cloruro de ácido 2,4,6,



trimetilcarbanílico en 600 partes de tolueno se añaden 155 partes clorhidrato de dietilaminoetilol.

100. La mezcla se mantiene en continua agitación a 100°C durante 4 horas.

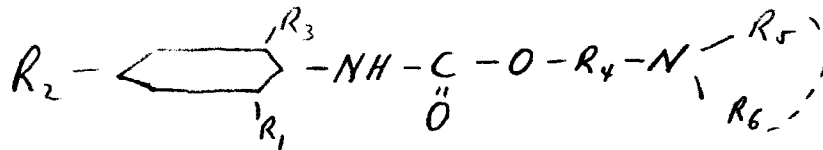
El clorhidrato que se forma del éster dietilamino-etílico del ácido 2,4,6, trimetilcarbanílico se recupera por extracción con agua y se purifica como queda descrito en el ejemplo 1.

105. Rendimiento 85% aproximadamente. Las sustancias no se conocían antes.

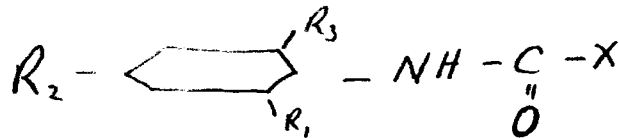
N O T A.

Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

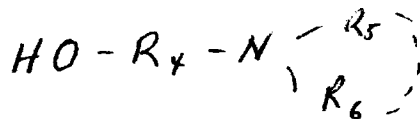
110. 1.- Un procedimiento para la preparación de anestésicos, de fórmula general:



115. donde R₁ y R₃ son grupos alkilo o alkioxi, R₂ es hidrógeno, grupo alkilo o alkioxi, R₄ es un hidrocarburo de cadena, saturada o no, ramificada o no, con un máximo de 6 átomos de carbono, y R₅ y R₆ son hidrógenos o grupos alkilo, los cuales con el nitrógeno también pueden constituir un anillo heterocíclico saturado, caracterizado por el hecho de que éste compuesto se obtiene por reacción entre un halogenuro del ácido carbanílico de fórmula general



y otro de fórmula general



120. en los cuales X significa halógeno y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el mismo significado que arriba.



2.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el amino alcohol se introduce bajo forma de alcoholato.

125. 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el amino alcohol se introduce bajo forma de sal.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad de la Patente de invención definida en las anteriores reivindicaciones, cual objeto es:

130.

4.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANESTESICOS".

Consta la presente memoria de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

135.

Barcelona diez de julio de mil novecientos cincuenta y dos.

P. A. de Aktiebolaget Bofors,

L. DURÁN
P. A.
[Handwritten signature]