



207772

207772

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANESTESICOS",
a favor de Aktiebolaget Bofors, de nacionalidad sueca, do-
miciliada en Bofors (Suecia). Con prioridad de la patente
sueca nº 4573/1952, presentada en 20 de mayo de 1952.

=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los ésteres del ácido carbanílico con grupos alquilo
y/o alkioxi en el grupo fenilo del ácido carbanílico, es-
tando dichas sustituciones en las posiciones 2,6 o 2,4,6,
y siendo el radical alcohólico un aminoalcohol, muestran ex-
celentes propiedades como anestésicos. Entre estas propie-
dades 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 fac-
tor decisivo para la eficacia y estabilidad de los ésteres

5.
10.

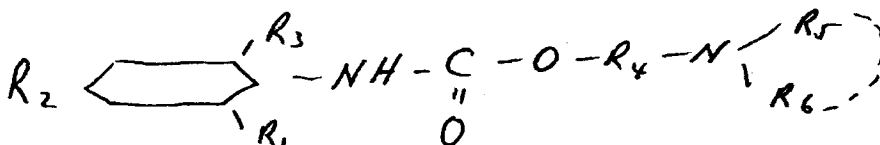
207772-5F



es el agrupamiento simétrico de los substituyentes en el fenilo del ácido carbanílico, y recientes investigaciones han demostrado que cumplen especialmente este cometido los ésteres de los ácidos carbanílicos substituidos, cuya parte alcohólica conste, por ejemplo, de grupos como piperidino-alkanol y dialkilaminoalkilo.

15.

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

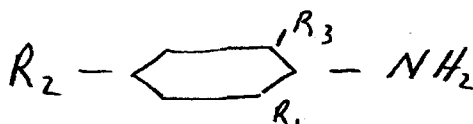


20.

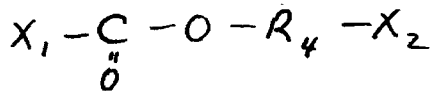
donde R_1 y R_3 son grupos alkilo o alkioxi, R_2 es hidrógeno, grupo alkilo o grupo alkioxi, R_4 es un hidrocarburo de cadena, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, con un máximo de 6 átomos de carbono, y R_5 y R_6 son hidrógenos o grupos alkilo. R_5 y R_6 también pueden constituir con el nitrógeno un anillo heterocíclico saturado.

25.

La preparación de anestésicos por el procedimiento inventado es como sigue: Una amina aromática de fórmula general

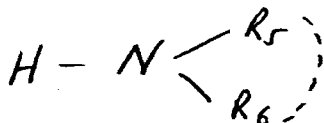


se hace reaccionar con un éster de ácido halógeno fórmico, de fórmula general



30.

donde X_1 y X_2 son halógenos y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación antes indicada. El éster cloroalkílico del ácido carbanílico sustituido, que se obtiene en esta reacción, se hace luego reaccionar con una amina de fórmula general

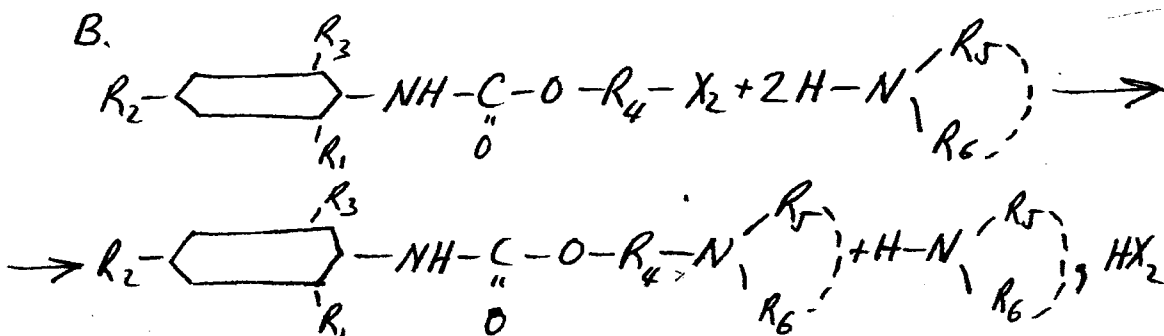
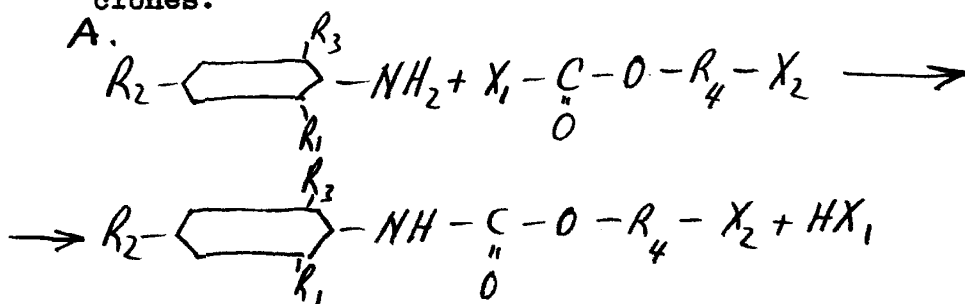


35.

donde R_5 y R_6 tienen el significado arriba indicado. Las reacciones tienen lugar de acuerdo con las siguientes ecua-



aciones:



En la reacción A la amina aromática se hace reaccionar bajo refrigeración con el éster cloralkílico del ácido clorofórmico en el seno de un disolvente indiferente. El hidruro de halógeno formado se neutraliza añadiendo otra cantidad equivalente de la amina aromática o efectuando la reacción en presencia de agentes neutralizantes de hidruros de halógeno como, por ejemplo, carbonatos alcalinos.

45. El éster cloralkílico del ácido clorofórmico solo, o disuelto en el disolvente indiferente, se añade entonces bajo violenta agitación y enfriamiento a la solución de la amina aromática. La mezcla de reacción se filtra y los residuos se lavan en el filtro con el disolvente utilizado en la reacción. El filtrado se lava varias veces con agua y se seca con alguno de los agentes secantes corrientes. Después del secado, se efectúa la reacción B añadiendo un exceso de la amina deseada. El aminó éster del ácido carbanílico obtenido se separa entonces de los demás componentes lavando con agua. El éster del ácido carbanílico se extrae de la solución con ácido clorhídrico diluido y se precipita con amoníaco. Si es
- 55.



necesario se obtiene una buena purificación del éster del ácido carbanílico tratando el extracto clorhídrico con carbón activado e hiposulfito sódico.

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

60.

Ejemplo 1.

242 partes de 2,6 xilidina disueltas en 1200 partes de benceno se tratan en fuerte refrigeración con 143 partes de éster β cloretílico del ácido clorofórmico en 300 partes de

65.

benceno. El clorhidrato de 2,6 xilidina que se forma en la transformación se separa al terminar la reacción y se lava con benceno. Las aguas madres se lavan con agua, se secan con 50 partes de cloruro cálcico, se filtran y tratan con 300 partes de dietilamina a temperatura ambiente y final-

70.

mente se mantiene en ebullición a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla se lava entonces tres veces con agua y el éster dietilaminoetílico del ácido 2,6 dimetilcarbanílico formado se separa de la solución bencénica por extracción con una cantidad equivalente de ácido clorhídrico diluido.

75.

Se ajusta el pH del extracto a 6,5 y se trata con 20 partes de carbón activado y 1 parte de hiposulfito sódico precipitando luego con amoníaco hasta pH 9. El éster se separa fácilmente de las aguas madres por filtración.

80.

Temperatura de reacción inferior a 20°C. Rendimiento 85% aproximadamente.

Ejemplo 2.

270 partes de mesidina disueltas en 1200 partes de benceno se tratan bajo refrigeración con 143 partes de éster β cloretílico del ácido clorofórmico en 300 partes

85.

de benceno como se indica en el ejemplo 1. El éster de cloralcanol del ácido carbanílico, se trata con 300 partes de piperidina a temperatura ambiente y finalmente se hier-



207772

ve a reflujo durante 4-6 horas. El éster ⁽³⁾ piperidino etílico del ácido 2,4,6 trimetil carbanílico se separa y purifica como queda indicado en el ejemplo 1.

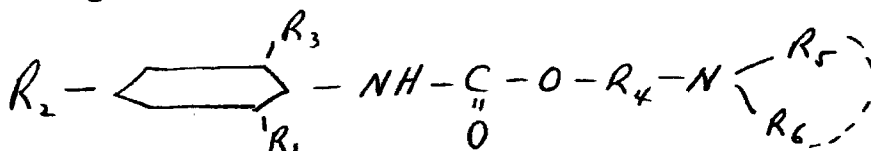
90.

Temperatura de reacción inferior a 20°C. Rendimiento 85% aproximadamente. Las sustancias no se conocían antes.

N O T A.

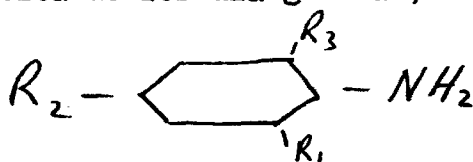
Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

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

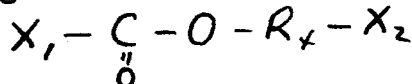


donde R₁ y R₃ son grupos alkilo o alkioxi, R₂ es hidrógeno, grupo alkilo o alkioxi, R₄ es un hidrocarburo de cadena, saturada o no, ramificada o no, con un máximo de 6 átomos de carbono, y R₅ y R₆ son hidrógenos o grupos alkilo, los cuales junto con el nitrógeno también pueden constituir un anillo heterocíclico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

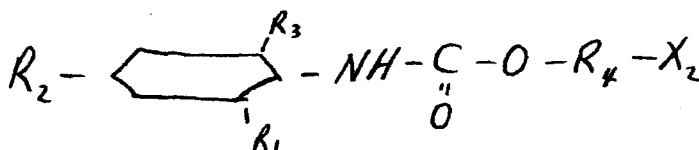
100.



105. y un éster cloralkílico de ácido halógeno fórmico, de fórmula general



donde R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado arriba indicado y X₁ y X₂ son halógenos y que el producto de reacción entre ambos, de fórmula general

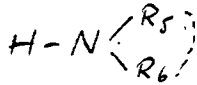


110. se hace reaccionar primero a temperatura ambiente y luego

207772



calentando, con una amina de fórmula general



donde R_5 y R_6 tienen el significado indicado anteriormente.

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

115.

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

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

Barcelona cinco de febrero de mil novecientos cincuenta y tres.

120.

P. A. de Aktiebolaget Bofors,

L. DURÁN
P. P.