



207773

207773

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 4574/1952, presentada el 20 de mayo de 1952.

=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los ésteres del ácido carbanílico con grupos alkilo
y/o alkioxi en el grupo fenilo del ácido carbanílico, estan-
do dichas sustituciones en las posiciones 2,6 o 2,4,6, y
siendo el radical alcohólico un aminoalcohol, muestran ex-

5. 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
10. apropiados para ser utilizados en preparaciones aplicables
tanto a anestesia superficial como por inyección. Un factor

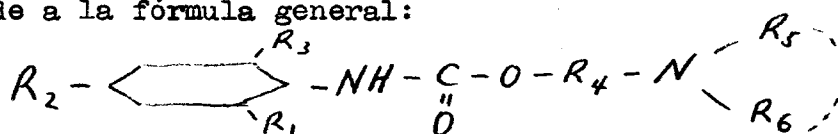


207773

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.

15.

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

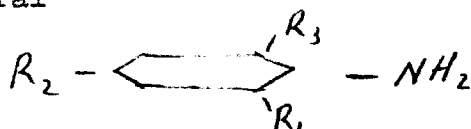


20.

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.

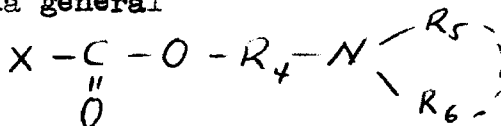
25.

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



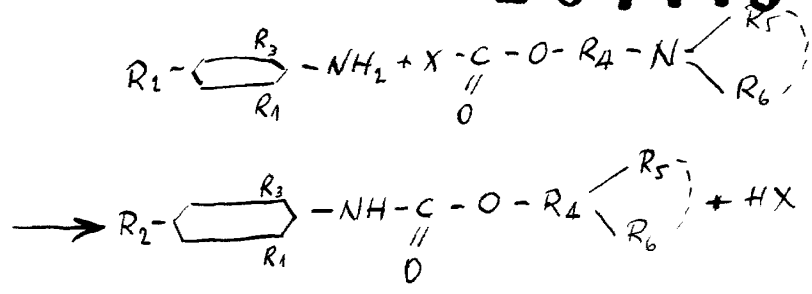
se hace reaccionar con un ester de ácido halógeno fórmico, de fórmula general

30.



donde X significa halógeno. En lugar del ester del ácido clorofórmico se utiliza su sal. Es conveniente que la reacción entre la amina aromática y el ester amino-alkilo del ácido halogenofórmico tenga lugar en el seno de un disolvente indiferente a los reactantes. Entonces, la reacción se desarrolla de acuerdo con la ecuación siguiente:

35.



Además, se procede de manera que el éster del ácido halogenofórmico, ya sea sólo o disuelto en un disolvente indiferente, sea vertido sobre la solución de la amina aromática. Para el curso de la reacción es indiferente cual de los componentes se añada al otro.

A fin de neutralizar el ácido halogenhídrico formado en la reacción, puede llevarse a cabo ésta en presencia de dos moles de la respectiva amina aromática u otro agente neutralizante adecuado, pero la reacción también puede llevarse a cabo sin otro neutralizante que el propio éster carbanílico formado.

Terminada la reacción se separa el éster libre del ácido carbanílico previo tratamiento con un agente neutralizante, lavándolo repetidas veces con agua y desplazando luego el disolvente utilizado en la reacción. El éster del ácido carbanílico se purifica luego por procedimientos corrientes de purificación, tales como tratamiento con carbón activado y recristalización.

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

Ejemplo 1.

135 partes de mesidina disueltas en 700 partes de benceno se mezclan con 80 partes de sosa finamente pulverizada, llevada a suspensión en esta solución mediante agitación violenta, El aparato de reacción ha de disporsarse de manera que permita refrigeración. Los productos utilizados han de estar bien secos. Se añade a la suspensión, mientras se va refrige-



- 4 - 207773

65. rando, una solución de 170 partes de éster dietilaminoetílico del ácido clorofórmico y 300 partes de benceno. Terminada la reacción exotérmica, se hace hervir la mezcla a reflujo durante una hora. La mezcla reaccionante se refrigera entonces hasta temperatura ambiente y se separa por filtración la sal común formada y el exceso de sosa. Estos residuos se lavan en el filtro con 100 partes de benceno. Los filtrados se extraen en frío con ácido clorhídrico diluido. Se ajusta el pH del extracto a 6,5 aproximadamente, y se trata con 20 partes de carbón activado y una de hiposulfito sódico. Una vez separado el carbón el éster dietilaminoetílico del ácido 2,4,6, -trimetil carbanílico se obtiene por precipitación con amoníaco hasta un pH-9 aproximadamente.

Temperatura de reacción unos 20°C. Rendimiento aproximadamente cuantitativo.

80. Ejemplo 2.

193 partes de 2,6 dimetil-4-n-butoxianilina se disuelven en 900 partes de benceno. Los aparatos de reacción deben disponerse de manera que permitan refrigeración. Los productos utilizados deben estar bien secos. Se añade entonces a la solución y refrigerando, una solución de 205 partes de éster

85. piperidino-n-propílico del ácido clorofórmico en 400 partes de benceno. Una vez terminada la reacción exotérmica, se hace hervir la mezcla durante seis horas a reflujo. Se enfría luego hasta temperatura ambiente y se separa por filtración el clorhidrato formado. El producto obtenido se disuelve en
90. agua y se purifica tal como queda descrito en el ejemplo 1.

Temperatura de reacción unos 20°C. Rendimiento aproximadamente cuantitativo.

Ejemplo 3.

95. 200 gr. de mesidina se disuelven en 600 gr. de benceno y se añaden 216 gr. de clorhidrato de éster dietilaminoetíli-



207773

co del ácido clorofórmico. Se inicia una reacción con elevación lenta de temperatura. Cuando cesa la reacción se hace hervir la mezcla a reflujo durante seis horas. Finalmente se enfría a temperatura ambiente y se extrae con agua el clorhidrato de éster de ácido carbanílico formado y se purifica como se indica en el ejemplo 1.

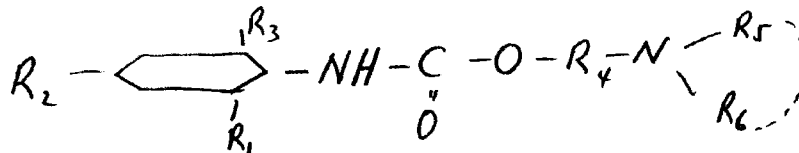
Temperatura de reacción unos 20°C. Rendimiento aproximadamente cuantitativo.

105.

N O T A.

Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

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

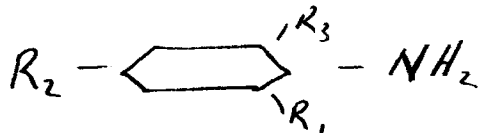


110.

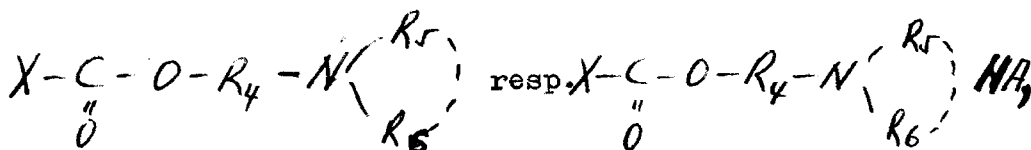
donde R₁ y R₃ son grupos alkilo o alkioxi, R₂ es hidrógeno, grupo alkilo o alkioxi, R₄ es un hidrocarburo de cadena saturado o no, saturado, ramificado o no ramificado, con un máximo de 6 átomos de carbono, R₅ y R₆ son hidrógenos o grupos alkilo los cuales pueden también formar con el nitrógeno un

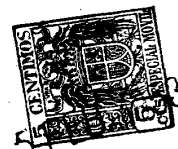
115.

anillo heterocíclico saturado, caracterizado por el hecho de que éste compuesto se obtiene por reacción entre una amina aromática de fórmula general,



y un ester aminoalkílico de ácido halogenofórmico, o su sal de acuerdo con las fórmulas generales





207773

120. en las que X representa el halógeno, HA un ácido y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen el significado arriba expuesto.

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

125. 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.

P. A. de Aktiebolaget Bofors,

L. DORÁN
P. P.