

PATENTE DE INVENCION

Cas. 5571/5-JP.



224019

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados  
"de ésteres y de amidas del ácido para-amino benzóico".

SOLICITANTES: LES LABORATOIRES DAUSSE entidad francesa y  
RECHERCHES ET TECHNIQUES APPLIQUEES ,entidad  
marroquí, con domicilio respectivamente en 4 Rue  
Aubriot, PARIS, Francia y Allée des Dahlias,  
AIN ES SEBAA, Marruecos.

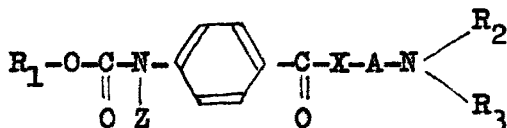
- Entre los compuestos utilizados como anestésicos locales se encuentran en particular, los ésteres para-amino benzóicos de alcoholes alifáticos inferiores de grupos de amina terciaria; estos ésteres se administran en forma
5. de sales, frecuentemente en forma de clorhidratos; se utilizan, además, en terapéutica como medicamentos para las arritmias cardiacas o las taquicardias, cuerpos muy débilmente anestésicos locales que se derivan de los precedentes y en los que el grupo de éster se reemplaza
  10. por un grupo amido.

778  
224019  
5 CENTIMOS  
ESPANOLA

15. Ahora bien, la sociedad solicitante ha descubierto que por transformación del grupo de amina yuxtannuclear en grupo de uretano, se podía aumentar considerablemente el poder anestésico local de las sales, en particular de los clorhidratos de las bases de función de éter-sal o de amida definidas anteriormente.

La presente invención se relaciona, más particularmente, con la preparación de bases que responden a la fórmula:

20.



así como de sus sales, particularmente sus sales de ácidos y más especialmente sus clorhidratos.

En la fórmula precedente:

25.

$R_1$  indica un radical alcohílico o alcoholénico que puede tener sustituyentes, particularmente un radical fenílico o un átomo de cloro.

X indica -O- ó -NH-,

30.

A indica un radical alifático saturado y bivalente, que tiene, por lo menos dos átomos de carbono y en el que la cadena es recta o ramificada.

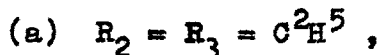
$R_2$  y  $R_3$  designan unos grupos alcohólicos inferiores o forman un heterociclo con N, y

35.

Z designa el hidrógeno o un sustituyente tal como un grupo alcohílico inferior.

Entre los compuestos que responden a la fórmula precedente, los más importantes son aquellos para los cuales:

40.





224019

X = 0

A = CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>

R<sub>1</sub> = CH<sup>3</sup>, CH<sup>3</sup>-CH<sup>2</sup>, ClCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>, (CH<sup>3</sup>)<sup>2</sup>CH<sup>3</sup>, (CH<sup>3</sup>)<sup>2</sup>CH-CH<sup>2</sup>,  
(b) R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = C<sup>4</sup>H<sup>9</sup>, CH<sup>3</sup>-(CH<sup>2</sup>)<sup>3</sup>CH<sup>2</sup>, CH<sup>3</sup>-(CH<sup>2</sup>)<sup>4</sup>-CH<sup>2</sup> y C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>-CH<sup>2</sup>,

45.

X = 0

A = CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>

R<sub>1</sub> = CH<sup>3</sup>, CH<sup>3</sup>-CH<sup>2</sup>, ClCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>, CH<sup>3</sup>-(CH<sup>2</sup>)<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>,  
CH<sup>3</sup>-(CH<sup>2</sup>)<sup>3</sup>-CH<sup>2</sup>, CH<sup>3</sup>-(CH<sup>2</sup>)<sup>4</sup>-CH<sup>2</sup> y C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>CH<sup>2</sup>,

(c) R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = C<sup>2</sup>H<sup>5</sup>

50.

X = NH

A = CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>

R<sub>1</sub> = CH<sup>3</sup>, CH<sup>3</sup>-CH<sup>2</sup>, ClCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>, CH<sup>3</sup>-(CH<sup>2</sup>)<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>,  
(CH<sup>3</sup>)<sup>2</sup>CH-CH<sup>2</sup> y C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>-CH<sup>2</sup>.

Los compuestos más importantes para la terapéutica

55.

en razón del poder anestésico local considerablemente exaltado (5 a 20 veces mayor según los casos, efectuándose la medición según el ensayo Regnier sobre la cornea del conejo), con relación al del compuesto correspondiente al grupo de amida primaria no transformada en grupos de

60.

uretano, son los clorhidratos de los para-(carbo-butoxi, carbo-isobutoxi y carbo-benciloxi-amino) benzoatos de β-dietilamino etilo y de los para-carbobutoxi, carbo-

isobutoxi y carbo-benciloxi-amino) benzoatos γ-dibutilamino propilo. Además, las β-dietilo-amino etilamidas de los

65.

ácidos para-(carbo-carbo-butoxi y carbo-benciloxi-amino) benzóicos tienen una acción anestésica local superior a la de la procaina mientras que la procaina-amida de la que se derivan está casi desprovista de esta propiedad.

De un modo general, los clorhidratos son unos

70.

compuestos blancos, bien cristalizados, de punto de

224019 17



fusión definido. Los que se derivan del clorhidrato de procaina por reemplazo del grupo yuxtenuclear  $NH^2$  por el grupo  $R_1OOCNH$  tienen una solubilidad en el agua y en el alcohol que aumenta con la pesadez del radical  $R_1$ . Así,

75.

pues, para  $R_1 = CH^3$ , el compuesto es poco soluble en agua y en alcohol, mientras que el compuesto correspondiente a  $R_1 = CH^3-(CH^2)^4CH^2$  es soluble en agua y en alcohol en cualesquiera proporciones. Los que se derivan de la

80.

"Butelline" (clorhidrato del para-amino benzoato de  $\beta$ -dibutilamino propilo) son poco solubles en agua en frío y muy soluble en caliente. Por último, para los clorhidratos que se derivan de modo similar del clorhidrato

85.

de procaina-amida (clorhidrato de la  $\beta$ -dietilamino etilamida del ácido p-amino benzóico), la solubilidad en agua, muy débil para  $R_1 = CH^3$ , aumenta rápidamente con la pesadez del radical  $R_1$ ; en el caso de estos últimos compuestos, debe hacerse observar que el poder anestésico local, muy disminuido durante el paso de la procaina a la procaina-amida, vuelve a tomar un valor por lo menos

90.

igual y con mucha frecuencia superior al de la procaina durante la transformación del grupo yuxtenuclear de amina primaria en grupo de uretano.

Según el procedimiento que constituye el objeto de la presente invención, para la preparación de nuevos derivados de bases anestésicas locales, se hace reaccionar en solución acuosa, un cloro-carbonato de alcoholo  $R_1-O-C(=O)-Cl$  con una sal soluble en agua, de preferencia el clorhidrato o el sulfato de la base

95.



a continuación de lo cual producto de reacción el clorhidrato

100.



de la base que responde a la fórmula dada al principio de la presente memoria. También se puede ejecutar esta reacción en presencia de un disolvente orgánico (tal como el benceno químicamente inerte respecto a los reactivos y del producto de reacción.)

105.

También se puede fijar, de un modo parecido, el radical  $R_1\text{OCO}$  sobre el ácido para-amino benzóico no esterificado y esterificar después el ácido benzóico de función uretana así obtenido.

110.

En los dos casos, se puede transformar el grupo  $-\text{NH}^2$  (o  $\text{NHZ}$ ) en grupo de isocianato  $-\text{NCO}$  y hacer reaccionar después el alcohol  $R_1-\text{OH}$ .

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1 -

115.

Clorhidrato del para-(carbobotoxi-amino) benzoato de  $\beta$ -dietilamino etilo.

A una solución de 11 g. (0,04 molécula-gramo) de clorhidrato de precaina en 40 cm<sup>3</sup> de agua caliente a 45-50°, se añaden 5,5 g. (0,04 molécula-gramo) de cloro-carbonato de butilo.

120.

Se agita esta solución mecánicamente durante dos horas. La solución límpida se deja dos horas en la heladora: se separa un precipitado blanco, cristalizado.

Después de oreado, se lava con agua, y se seca en anhídrido fosfórico, se recogen 12,6 g. de un compuesto cristalizado y blanco, que después de una sola recristalización en agua, funde a 157°.

125.

Análisis :	% Cl calculado	=	9,53
	% Cl hallado	=	9,29

130.

EJEMPLO 2 -

Clorhidrato del para-(carbometoxi-amino)



benzoato de  $\gamma$ -ditubilamino propilo.

135. A una solución de 7,1 g. (0,01 molécula-gramo) de sulfato de "Butelline" en 30 cm<sup>3</sup> de agua caliente a 50<sup>o</sup>, se añade 1,9 g. (0,02 molécula-gramo) de clorocarbonato de metilo.

140. Se agita mecánicamente durante dos horas. Al cabo de 20 minutos de agitación, aparece en el seno de la solución, un compuesto blanco. Después de reposar una hora en la heladora, se orea el compuesto formado, se le lava con agua y se le seca sobre anhídrido fosfórico. Se recogen 7,1 g. de una substancia cristalizada, ligeramente amarillenta y que, después de una sola recristalización en agua, funde a 179<sup>o</sup>.

Análisis :  
% Cl calculado : 8,86  
% Cl hallado : 8,90

150. El ácido clorhídrico desprendido en el curso de la reacción desplaza el ácido sulfúrico por una reacción de doble descomposición, siendo el clorhidrato muy poco soluble en agua fría, siendo, por el contrario, el sulfato muy soluble en ella.

EJEMPLO 3. -

155. Clorhidrato de la  $\beta$ -dietilamino-etilamida del ácido para-(carbo - $\beta$ -cloretoxi-amino) benzóico

160. A una solución de 2,75 g. (0,01 molécula-gramo) de clorhidrato de procaina-amida en 15 cm<sup>3</sup> de agua caliente a 50<sup>o</sup>, se añaden 1,5 g. (0,01 molécula-gramo) de clorocarbonato de  $\beta$ -cloretilo; se agita mecánicamente durante dos horas y media.

La solución que se hace límpida se deja dos horas en la heladora sin que se produzca precipitación alguna.



165. Se elimina entonces el agua al baño Maria, en vacío.

El aceite restante, triturado en algunos  $\text{cm}^3$  de alcohol absoluto, se solidifica en una masa cristalizada y blanca; se la orea, se la lava con alcohol y se la seca sobre anhídrido fosfórico.

170. Se recogen 2,7 g. del compuesto que, después de una sola recristalización en alcohol absoluto, funde a  $154^{\circ}$ .

175.  $\% \text{ Cl (ionizable) calculado} = 9,64$   
Análisis :  $\% \text{ Cl (ionizable) hallado} = 9,53$

180. Del mismo modo, pueden prepararse los clorhidratos cuyos puntos de fusión se indican en la tabla siguiente: caracterizándose en ella los clorhidratos por las significaciones de las letras de la primera fórmula del principio de la descripción:



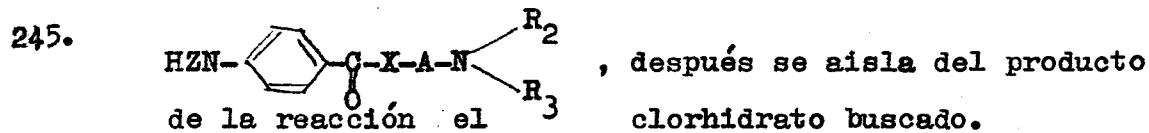
	$R_1$	X	A	$R_2 = R_3$	Punto de fusión
	$-\text{CH}^3$	-O-	$-\text{CH}^2.\text{CH}^2-$	$-\text{C}^2\text{H}^5$	199 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	171 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{CH}^2\text{Cl}$	-id-	-id-	-id-	159 <sup>o</sup>
185.	$-(\text{CH}^2)^3\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	157 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{CH}(\text{CH}^3)^2$	-id-	-id-	-id-	144 <sup>o</sup>
	$-(\text{CH}^2)^4.\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	144 <sup>o</sup>
	$-(\text{CH}^2)^5.\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	133 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{C}^6\text{H}^5$	-id-	-id-	-id-	158 <sup>o</sup>
190.	$-\text{CH}^3$	-id-	$-\text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{CH}^2-$	$-\text{C}^4\text{H}^9$	179 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	154-155 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{CH}^2\text{Cl}$	-id-	-id-	-id-	147 <sup>o</sup>
	$-(\text{CH}^2)^3\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	152 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{CH}(\text{CH}^3)^2$	-id-	-id-	-id-	163 <sup>o</sup>
195.	$-(\text{CH}^2)^4.\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	145 <sup>o</sup>
	$-(\text{CH}^2)^5.\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	129 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{C}^6\text{H}^5$	-id-	-id-	-id-	131 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^3$	-NH-	$-\text{CH}^2.\text{CH}^2-$	$-\text{C}^2\text{H}^5$	223 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	174-175 <sup>o</sup>
200.	$-\text{CH}^2.\text{CH}^2\text{Cl}$	-id-	-id-	-id-	154 <sup>o</sup>
	$-(\text{CH}^2)^3.\text{CH}^3$	-id-	-id-	-id-	144 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{CH}(\text{CH}^3)^2$	-id-	-id-	-id-	157 <sup>o</sup>
	$-\text{CH}^2.\text{C}^6\text{H}^5$	-id-	-id-	-id-	173-174 <sup>o</sup>

205. Se puede, a partir de los clorhidratos, liberar las bases, por ejemplo, mediante tratamiento con carbonato de sodio, pero se presentan en forma de productos no destilables.



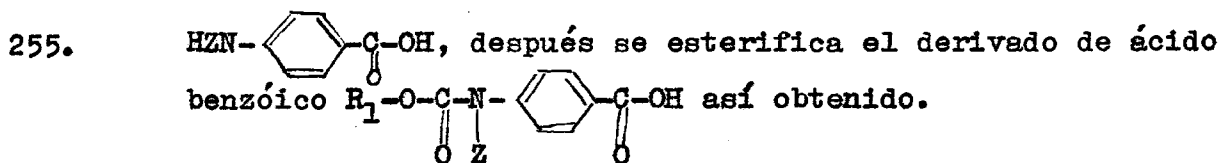


235. particular los clorhidratos de los para-(carbo-butoxi, carbo-isobutoxi y carbo-benciloxi-amino) benzoatos de  $\beta$ -dietilamino etilo, de los para-(carbo-butoxi, carbo-isobutoxi y carbo-benciloxi-amino) benzoatos de  $\gamma$ -dibutil-amino propilo y de los  $\beta$ -dietilamino etilamidas de los
240. ácidos para-(carbo-butoxi y carbo-benciloxi-amino) benzóicos, caracterizándose por el hecho de que se hace reaccionar, en solución acuosa, un clorocarbonato de alcoholo  $R_1O-C-Cl$  con una sal soluble en agua, de preferencia el  $O$  clorhidrato o el sulfato de la base



2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose, porque, según una variante se opera en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como el benceno.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup>, caracterizándose porque según otra variante, se hace reaccionar primero el cloro-carbonato  $R_1-O-C(=O)-Cl$  con el ácido para amino benzóico



4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizándose por el hecho de que en lugar de hacer reaccionar el cloro-carbonato  $R_1-O-C-Cl$ , se transforma primero el grupo  $NH^2$  o  $NHZ$  en grupo de isocianato  $NCO$  según

260.



un método conocido, después se hace reaccionar el fenil isocianato obtenido con alcohol  $R_1-OH$ .

265.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose por el hecho de que se hace reaccionar el clorhidrato obtenido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con carbonato sódico.

270.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de derivados de ésteres y de amidas del ácido para-amino benzóico; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 de septiembre de 1955.

LES LABORATOIRES DAUSSE y  
RECHERCHES ET TECHNIQUES APPLIQUÉES.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.