

PARTE DE INVENCIÓN

227622



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

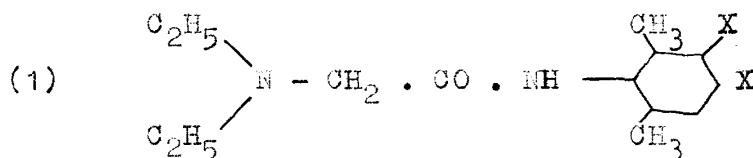
"Procedimiento de obtención de nuevos compuestos anestésicos".

====

Solicitantes : FELIX SCHILD y RONALD JAMES VICKER,  
ambos de nacionalidad inglesa, residentes  
en 73 Clare Court, Judd Street, Londres,  
Inglaterra y 93 Woodside, Leigh-on-Sea,  
Essex, Inglaterra, respectivamente.

====

Este invento proporciona, como compuestos nuevos  
dotados de propiedades anestésicas locales, dietilamino-  
acetil-2:6-dimetilanilidas monohalogenadas, de la fórmula



5. -en la que una X representa un átomo de cloro o bromo, y la otra X un átomo de hidrógeno-, y sales solubles de las mismas, tales como sales del tipo empleado para administrar

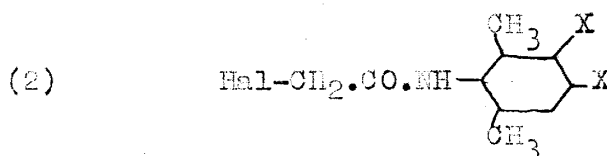


227622

anestésicos locales por inyección, por ejemplo, sus cloruros o acetatos.

- 10. Son especialmente útiles, la dietilaminoacetil-4-bromo-2:6-dimetilanilida; la dietilaminoacetil-3-bromo-2:6-dimetilanilida, y la dietilaminoacetil-4-cloro-2:6-dimetilanilida.

- 15. Este invento proporciona también un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula anterior (1), en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



- 20. -en la que una X representa un átomo de cloro o bromo, y la otra X un átomo de hidrógeno, y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo- con dietilamina. La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente, por ejemplo benceno, tolueno o acetona, o en un exceso de la dietilamina.

- 25. Las halogeno-acetil-3- ó -4-cloro-2:6-dimetilanilidas, y las halogeno-acetil-3- ó -4-bromo-2:6-dimetilanilidas, de la fórmula anterior (2) empleadas como materiales de partida pueden obtenerse haciendo reaccionar 3- ó 4-cloro-2:6-dimetilanilina ó 3- ó 4-bromo-2:6-dimetilanilina con un cloruro o bromuro de ácido acético halogenado. La
- 30. reacción puede verificarse en presencia de un disolvente, por ejemplo ácido acético glacial, acetona, benceno o tolueno, y en presencia de un agente de trabazón del ácido, por ejemplo un compuesto inorgánico de reacción alcalina, tal como un carbonato de metal alcalino, o una base orgánica
- 40. terciaria, o en presencia de un exceso de la halógeno-

227622



45. 2:6-dimetilanilina. Como variante, puede añadirse un agente de trabazón del ácido, por ejemplo acetato sódico, después de la reacción. La reacción del halógeno-acetil compuesto resultante con dietilamina puede llevarse a cabo aislando o no, primeramente, el compuesto halógeno-acetílico de la mezcla de reacción.

50. La 3-cloro- ó 3-bromo-2:6-dimetil-anilina, a reaccionar con el cloruro o bromuro de ácido halógeno-acético, puede obtenerse clorando o bromando una acil-, preferiblemente acetil-, 2:6-dimetilanilida e hidrolizando la acil-3-cloro- ó -3-bromo-2:6-dimetil-anilida, para romper el grupo acilo (ver Dadswell y Kenner, Journal of the Chemical Society, 1927, págs. 1102-1108). La 4-bromo- ó 4-cloro-2:6-dimetilanilina, puede obtenerse por cloración o bromación directa de 2:6-dimetilanilina (ver Dadswell y Kenner, revista citada).

55. Cuando como material de partida se emplea una halógeno-acetil-3-cloro-2:6-dimetilanilida, un método distinto para su obtención es clorar una halógeno-acetil-2:6-dimetilanilida.

60. Ligado con su estado de pureza, pueden obtenerse, muestras de cada uno de los cuatro compuestos de la fórmula anterior (1), que funden respectivamente a temperatura superior a 49°C. Por ejemplo a 53-55°C. (dietilaminoacetil-3-cloro-2:6-dimetilanilida); superior a 45°C, por ejemplo a 49-50°C (dietilaminoacetil-4-cloro-2:6-dimetilanilida); superior a 39°C, por ejemplo, a 44°C (dietilaminoacetil-3-bromo-2:6-dimetilanilida); y superior a 47°C, por ejemplo a 51,5-53°C (dietilaminoacetil-4-bromo-2:6-dimetilanilida).

65. Para emplearse como anestésicos locales, estos compuestos

70.



pueden usarse solos o es posible utilizar una mezcla de dos o más cualesquiera de ellos.

Los ejemplos aclaran este invento.

EJEMPLO 1.

75. Se mezclaron 12,4 g. de cloruro de cloracetilo a -10°C, con una solución de 15,5 g. de 3-cloro-2:6-dimetilanilina en 50 ml de ácido acético glacial; la última solución tenía una temperatura de 10°C. La mezcla se agitó en 80 ml. de una solución acuosa de 32 g. de acetato sódico.
80. Después de agitar la muestra durante una hora, se separó por filtración el precipitado de cloracetil-3-cloro-2:6-dimetilanilida, que se lavó con agua, y se secó.
85. Se suspendieron 23,2 g. de cloracetil-3-cloro-2:6-dimetilanilida en 100 ml. de dietilamina; la suspensión se calentó sometida a reflujo, hasta que la reacción fué completa. El exceso de dietilamina se separó por destilación, y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluído. La solución se decoloró con carbón vegetal, y la dietilaminocetil-3-cloro-2:6-dimetilanilida resultante
90. se precipitó mediante una solución de amoníaco. Después de recristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo el producto fundía a 53-55°C.
95. En lugar de preparar la cloracetil-3-cloro-2:6-dimetilanilida del modo descrito en el primer párrafo de este ejemplo, puede prepararse como sigue: Se hicieron pasar 17,8 g. de cloro gaseoso al interior de una solución de 50 g. de cloracetil-2:6-dimetilanilida en 500 ml. de ácido acético glacial. Después de dejar reposar la mezcla
100. durante una hora, se vertió en agua y se separó por filtra-



ción el precipitado de cloracetil-3-cloro-2:5-dimetilanilida, que se lavó con agua y se secó.

EjemPlo 2.

105. A una solución de 15,5 g. de 3-cloro-2:5-dimetilanilina en 75 ml. de benceno seco, se añadieron, con agitación, 12,4 g. de cloruro de cloracetilo. La mezcla se hizo hervir sometida a reflujo, con exclusión de humedad, hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. A la suspensión enfriada, se añadieron 5,3 g. de carbonato sódico anhidro, finamente pulverizado, y luego 7,3 g. de dietilamina, y se calentó la mezcla sometida a reflujo. A continuación se filtró la solución, se separó por decantación una parte del benceno, y al enfriarse cristalizó dietilaminocetil-3-cloro-2:5-dimetilanilida.

115.  EjemPlo 3.

120. Se mezclaron 12,4 g. de cloruro de cloracetilo, a -10°C, con una solución de 15,5 g. de 4-cloro-2:5-dimetilanilina en 50 ml. de ácido acético glacial; la última solución tenía una temperatura de 10°C. La mezcla se agitó en 50 ml. de una solución acuosa de 30 g. de acetato sódico. Después de agitar la mezcla durante una hora, se separó por filtración el precipitado de cloracetil-4-cloro-2:5-dimetilanilida, que se lavó con agua y se secó.

125. Se suspendieron 23,2 g. de cloracetil-4-cloro-2:5-dimetilanilida en 100 ml. de dietilamina, y la suspensión se calentó, sometida a reflujo, hasta que la reacción fue completa. El exceso de dietilamina se separó por filtración y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluido. La solución se decoloró con carbón vegetal y la dietilaminocetil-4-cloro-2:5-dimetilanilida resultan-

130.



227622

te se precipitó mediante una solución de amoníaco. Después de recristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo, el producto fundió a 49-50°C.

EjemPlo 4.

135. A una solución de 15,5 g. de 4-cloro-2:6-dimetilanilina en 75 ml. de benceno deshidratado, se añadieron, con agitación, 12,4 g. de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se hizo hervir sometida a reflujo con exclusión de humedad hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno.
140. A la suspensión enfriada, se añadieron 5,3 g. de carbonato sódico anhídrido finamente pulverizado, y a continuación 7,3 g. de dietilamina, y la mezcla se calentó sometida a reflujo. La solución se filtró luego, se separó por destilación una parte del benceno, y por enfriamiento cristalizó dietilaminocetil-4-cloro-2:6-dimetilanilida.
145. cristalizó dietilaminocetil-4-cloro-2:6-dimetilanilida.

EjemPlo 5.

- Se mezclaron 12,4 g. de cloruro de cloroacetilo, a -10°C, con una solución de 20 g. de 3-bromo-2:6-dimetilanilida en 50 ml. de ácido acético glacial; la
150. última solución tenía una temperatura de 10°C. La mezcla se agitó en 80 ml. de una solución acuosa de 32 g. de acetato sódico. Después de agitar la mezcla durante una hora, se separó por filtración el precipitado de cloroacetil-3-bromo-2:6-dimetilanilida, que se lavó con agua y
155. se secó.

- Se suspendieron 27,7 g. de cloroacetil-3-bromo-2:6-dimetilanilida en 100 ml. de dietilamina, y la suspensión se calentó sometida a reflujo, hasta que la reacción fué completa. Se separó por destilación el exceso de dietilamina, y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico
- 160.



227622

diluido. La solución se decoloró con carbón vegetal, y la dietilaminoacetil-3-bromo-2:6-dimetilanilida resultante, se precipitó por medio de una solución de amoníaco. Después de recristalización en eter de petróleo el producto fundía a 44°C.

165.

EJEMPLO 6.

Se añadieron 12,4 g. de cloruro de clorotilo a una solución de 20 g. de 3-bromo-2:6-dimetilanilina en 75 ml. de benceno deshidratado, con agitación. La mezcla se hizo hervir sometida a reflujo, con la exclusión de humedad hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. A la suspensión enfriada, se añadieron 5,3 g. de carbonato sódico anhidro, finamente pulverizado, y a continuación 7,3 g. de dietilamina, y la mezcla se calentó sometida a reflujo. Se filtró la solución, una parte del benceno se separó por destilación, y por enfriamiento cristalizó la dietilaminoacetil-3-bromo-2:6-dimetilanilida.

170.

175.

EJEMPLO 7.

A una solución de 121 g. (1 mol) de 2:6-dimetilanilina en cloroformo, y que contenía una pequeña cantidad de alambre de hierro puro como catalizador, se añadieron 150 g. (1 mol) de bromo. Se dejó que la reacción prosiguiera a la temperatura ambiente durante 18 horas, al cabo de las cuales se retiró el alambre de hierro, y el disolvente se separó por destilación. El residuo constituido por 4-bromo-2:6-dimetilanilina, se recristalizó en alcohol etílico.

180.

185.

Se mezclaron 12,4 g. de cloruro de cloracetilo, a -10°C, con una solución de 20 g. de 4-bromo-2:6-dimetilanilina en 50 ml. de ácido acético glacial; la

190.



227622

última solución tenía una temperatura de 10°C. La mezcla se agitó en 80 ml. de una solución acuosa de 32 g. de acetato sódico. Después de agitar la mezcla durante una hora, se separó por filtración el precipitado de  
195. cloracetil-4-bromo-2:6-dimetilanilida, que se lavó con agua y se secó.

Se suspendieron 27,7 g. de cloracetil-4-bromo-2:6-dimetilanilida en 100 ml. de dietilamina, y la suspensión se calentó sometida a reflujo, hasta que la  
200. reacción fué completa. Se separó por destilación el exceso de dietilamina, y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluido. La solución se decoloró con carbón vegetal y la dietilaminoacetil-4-bromo-2:6-dimetilanilida resultante se precipitó por medio de una  
205. solución de amoníaco. Después de la cristalización en éter de petróleo, el producto fundía a 51,5-53°C.

EJEMPLOS.

Se añadieron 12,4 g. de cloruro de cloracetilo a una solución de 20 g. de 4-bromo-2:6-dimetilanilina  
210. en 75 ml. de benceno deshidratado, mientras se agitaba. La mezcla se sometió a ebullición bajo reflujo, con exclusión de humedad hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. La suspensión enfriada se le añadieron 5,3 g. de carbonato sódico anhidro finamente  
215. pulverizado, y a continuación 7,3 g. de dietilamina, y la mezcla se calentó bajo reflujo. La solución se filtró a continuación, se separó por destilación una parte del benceno, y por enfriamiento cristalizó la dietilaminoacetil-4-bromo-2:6-dimetilanilida.

220.

N O T A

Describe suficientemente la naturaleza del

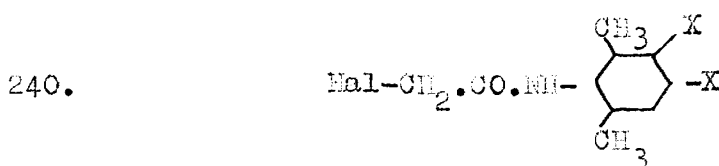


227622

invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También

225. se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra con fecha 1<sup>a</sup> de abril de 1955, n<sup>o</sup> 9.644/55, acogiendo se por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento
230. y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de nuevos compuestos anestésicos"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de nuevos compuestos anestésicos, caracterizado por proporcionar
235. dietilaminocetil-2:6-dimetilanilidas monohalogenadas, o sales de las mismas solubles en agua, y por hacerse reaccionar con dietilamina una halógeno-acetil-2:6-dimetilanilida de la fórmula



- en la que una X representa un átomo de cloro o bromo, y la otra X un átomo de hidrógeno, y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo, y, si se desea, el compuesto así obtenido se convierte en una sal, soluble en
245. agua, del mismo.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque como material



227622

de partida se utiliza una halógeno-acetil-4-bromo-2:6-dimetilanilida.

250. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque como material de partida se utiliza una halógeno-acetil-3-bromo-2:6-dimetilanilida.

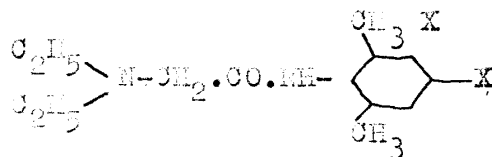
255. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por emplearse como material de partida una halógeno-acetil-4-cloro-2:6-dimetilanilida.

260. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque la halógeno-acetil-2:6-dimetilanilida usada como material de partida se obtiene haciendo reaccionar un cloruro o bromuro de ácido halógeno-acético con una amina de la fórmula



en la que una X representa un átomo de cloro o bromo, y la otra X un átomo de hidrógeno.

270. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento, de obtención de nuevos compuestos anestésicos, caracterizado por permitir la preparación de un compuesto de la fórmula



275. en la que una X representa un átomo de cloro o bromo,



227622

y la otra  $X$  un átomo de hidrógeno, o una sal soluble de los mismos, de acuerdo con lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª.

7ª.- Procedimiento de obtención de nuevos  
280. compuestos anestésicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

6 ABR. 1956

TELEX SCHILD y RONALD JAMES VICKER.

J. GÓMEZ AGEBO Y MODET  
P. P.