



97 228697

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de LABORATOIRE SAPOS, entidad suiza y del Prof. Dr. D. EDOUARD FROMMEL, de nacionalidad suiza, domiciliados ambos en Ginebra (Suiza), 5, rue Gustave-Moynier y Plateau de Frontenex 5, respectivamente, por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE ESTERES DE ACIDOS META-DIALCOILAMINOETOXIBENZOICOS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Es conocido el poder anestésico de los ésteres orto- y paradiacilaminoetoxibenzoicos.

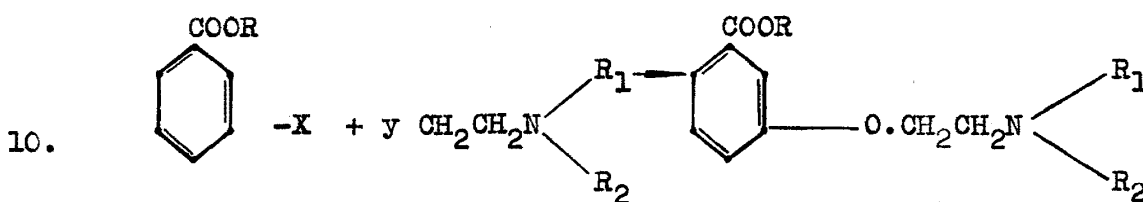
Los ésteres correspondientes de los ácidos meta-diacilaminoetoxibenzoicos son nuevos; su toxicidad es menor y su poder anestésico sensiblemente mayor que los de los isómeros orto y para.

La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevos ésteres de los ácidos meta-diacilaminoetoxibenzoicos que tienen propiedades anestésicas locales notables.



18
228697

Los diferentes procedimientos de preparación de tales ésteres son ya conocidos, Consisten en hacer reaccionar una substancia de fórmula (1) con una substancia de fórmula (2) en las que R, R₁ y R₂ son restos alcoilos, siendo X e Y dos radicales diferentes que se eliminan en el curso de la reacción, a excepción de un átomo de oxígeno presente en uno de ellos.



Los restos alcoilos R, R₁ y R₂ pueden ser en parte o en su totalidad idénticos o diferentes; pueden particularmente ser restos metilo, etilo, propilo.

15. Los dos radicales X e Y que deben ser diferentes en las substancias llevadas a reaccionar una con otra pueden ser ya sea un grupo -OH, -ONa, ya sea un átomo de alógeno. Por ejemplo, cuando X es -OH, Y es un alógeno tal como el cloro y viceversa.

20. La reacción se realiza preferentemente en medio alcalino, particularmente en presencia de un alcoholato alcalino, pero tambien en presencia de una sal alcalina o de una base.

25. Entre los ésteres que pueden ser preparados por el procedimiento de la invención, resulta especialmente interesante, vistas sus propiedades, el meta-dietilamiocto-xibenzoato de etilo. Este éster posee efectivamente un



18

228007

- poder anestésico por contacto superior al de la dietil-amino-2,6-dimetil-acetanilida (lignocaína) y de la cocaína, pero inferior al del clorhidrato de α -butiloxicinonato de dietilenodiamina (cincocaína). Su poder anestésico por inyección es superior al del clorhidrato de p-amine-benzoil-dietil-aminoetanol (procaína) y de la dietil-amino-2,6-dimetil-acetanilida, no adicionada de adrenalina, pero inferior al de la cincocaína (sin adrenalina) y de la lignocaína con adición de adrenalina. Su poder
5. anestésico es potencializado por la adrenalina, como es
10. el caso de los anestésicos locales clásicos. Este nuevo éster permite también preparar un anestésico eficaz sin adrenalina, lo que resulta interesante en el caso en que exista una hipersensibilidad neurovegetativa (taquicardia extrasístoles síncope) a la adrenalina.
- 15.

Véase como puede ser realizado el procedimiento de la invención para la preparación del metadietilaminooxibenzatoato de etilo;

EJEMPLO I.

20. Se disuelven por una parte 0,46 gr. de sodio metálico en 20 cc. de alcohol etílico absoluto y por otra parte 3,32 gr. de m-oxibenzatoato de etilo en la misma cantidad de alcohol etílico absoluto. Se mezclan en frío las dos soluciones obtenidas. Se añaden al conjunto 2,71 gr.
25. de cloretildietilamina destilada en fresco. Después de algunos instantes, la solución se turbia y se vuelve lechosa. Se calienta entonces al baño maría durante varias horas. Se deja enfriar y luego se filtra el cloruro de sodio formado. El filtrado es evaporado a presión reducida y de-

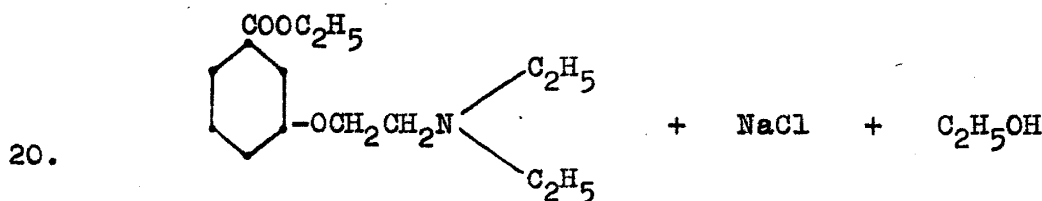
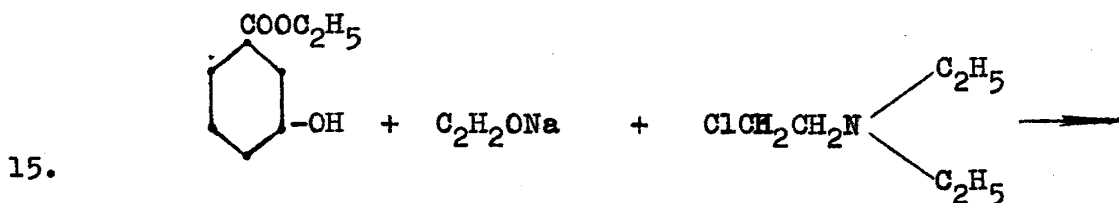


18 M 5

220097

ja un residuo en forma de un aceite amarillo pálido. Se lava este último con agua y luego se extrae con éter y se seca la solución etérea: Después de la eliminación del éter se obtiene el meta-dietilaminoetoxibenzoato de etilo que se transforma en su clorhidrato. Este último es un polvo blanco, soluble en agua y en alcohol e insoluble en éter; su punto de fusión es de 121 a 122° C., según el método de la Farmacopea Helvética y de 122 a 123° C. con el aparato eléctrico "Culatti".

5. 10. La reacción indicada puede escribirse de la siguiente manera:



EJEMPLO II.

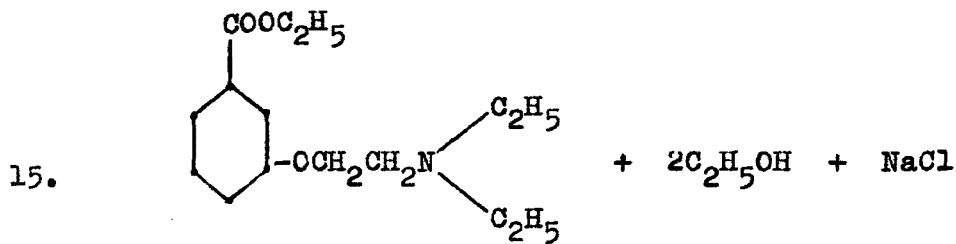
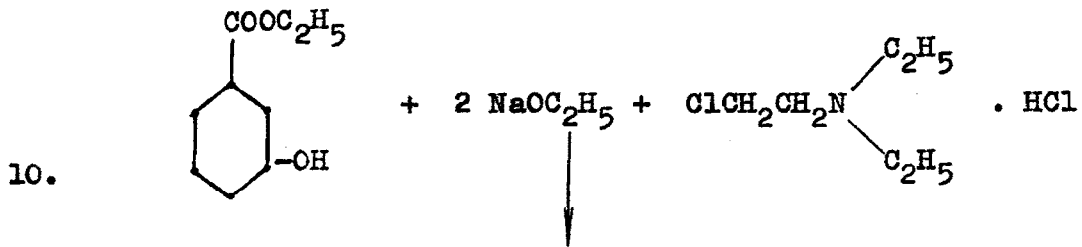
25. Se disuelven por una parte 0,92 gr. de sodio metálico en 40 cc. de alcohol etílico absoluto, y, por otra parte 3,32 gr. de meta-oxibenzoato de etilo igualmente en 40 cc. de alcohol etílico absoluto. Se añaden a esta solución 3,44 gr, de clorhidrato de cloretildietilamina seco. Después de su disolución se mezclan las dos solu-



18 M
228697

ciones; se produce un enturbiamiento lechoso. Se calienta al baño maría durante varias horas. Se deja enfriar y luego se filtra el cloruro de sodio formado. Se procede a continuación como en el ejemplo I.

5. La reacción de este segundo ejemplo puede describirse de la siguiente manera:

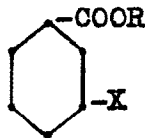


- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:-

20. 1. Procedimiento de preparación de ésteres de ácidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una substancia de fórmula

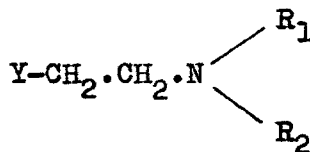


18



228627

con una substancia de fórmula



5. en las que R, R₁ y R₂ son restos alcoilos, siendo X e Y dos radicales diferentes que se eliminanen el curso de la reacci3n, con excepci3n de un 1tomo de ox3geno presente en uno de ellos.

10. 2. Procedimiento de preparaci3n de esteres de 1cidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, seg3n la reivindicaci3n 1, caracterizado por el hecho de que la reacci3n se lleva a cabo en medio alcalino.

15. 3. Procedimiento de preparaci3n de 1steres de 1cidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, seg3n las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que la reacci3n se lleva a cabo en presencia de un alcoholato alcalino.

20. 4. Procedimiento de preparaci3n de 1steres de 1cidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, seg3n la reivindicaci3n 1, caracterizado por el hecho de que en la substancia indicada, en primer lugar X representa el grupo -OH, el grupo -ONa o un hal3geno.

25. 5. Procedimiento de preparaci3n de 1steres de 1cidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, seg3n la reivindicaci3n 1, caracterizado por el hecho de que en la substancia indicada en segundo lugar Y representa el grupo -OH, el grupo -ONa o un hal3geno.

6. Procedimiento de preparaci3n de 1steres de

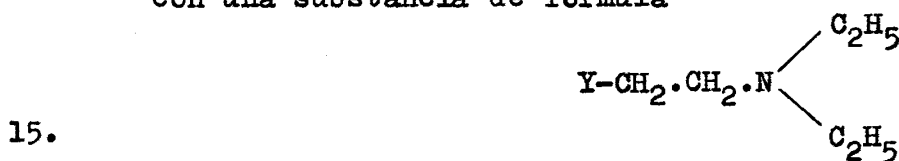
228007 18 

ácidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en las sustancias indicadas, R, R₁ y R₂ son restos idénticos o diferentes.

- 5. 7. Procedimiento de preparación de ésteres de ácidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una sustancia de fórmula



con una sustancia de fórmula



- 20. 8. Procedimiento de preparación de ésteres de ácidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 7, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar meta-oxi-benzoato de etilo con cloro-1-dietil-amino-2-etano, en presencia de etilato sódico.

- 25. 9. Procedimiento de preparación de ésteres de ácidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos, según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 7, caracterizado por el hecho de que hace reaccionar, en medio alcohólico, una molécula de meta-oxibenzoato de etilo con una molécula de clorhidrato de cloro-1-dietil-amino-2-etano, en presencia de dos mo-



228697

lécúlas de etilato sódico.

10. Procedimiento de preparación de ésteres de ácidos meta-dialcoilaminoetoxibenzoicos".

La presente memoria consta de ocho hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, a 18 de mayo de 1956.

LABORATOIRE SAPOS
Eduard FROMMEL

p.a.

I. PONTI

P. R.