

229701

PATENTE DE INVENCION

Le. A.3255



229701

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

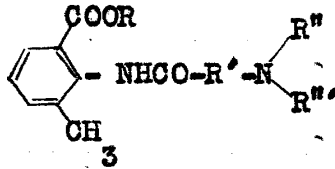
"Procedimiento para la obtención de N-alquiloaminoácido-anilidas".

SOLICITANTES: ~~FARBENFABRIKEN~~ BAYER, Aktiengesellschaft, entidad alemana, domiciliada en Leverkusen Bayerwerk, Alemania.

5. La utilización de derivados N-alquiloaminoacetilicos de ácidos carbónicos amino y aminoxi aromáticos, como anestésicos locales ya se conoce, por ejemplo, por las patentes alemanas Nos. 106.502, 108.027 y 108.071. El hidrocioruro del 4-carbometoxi-3-oxi-N-diethylaminoacetanilida se ha estado utilizando por ejemplo, durante un cierto tiempo en la medicina. Sin embargo, estos compuestos no se han acreditado, debido a su mala compatibilidad local.

10. Se ha descubierto ahora que se pueden obtener valiosos anestésicos locales, transformando 2-amino-3-metilo

ácido benzóico o sus ésteres, en forma conocida, en aminoaciloanilidas de la fórmula



5.

o bien en sus correspondientes sales.

En esta fórmula significan R un resto metílico o etílico, R' una cadena alquilénica recta o ramificada con 1 - 3 átomos de C, R'' un alquilo y R''' hidrógeno o alquilo. En este caso R'' y R''', que juntos no deben contener mas de 5 átomos de C, podrán pertenecer con el átomo de nitrógeno a un anillo heterocíclico.

10.

Estos compuestos se destacan de las materias hasta ahora conocidas por su excelente compatibilidad local y por un comienzo del efecto extraordinariamente rápido. Del 2,6-dimetilo-N-dietiloaminoacetiloanilida, con la que se pueden comparar respecto a su rapidez de eficacia, se diferencia ventajosamente por su mejor compatibilidad y reducida influencia sobre la circulación, como se ha podido demostrar por investigación electrocardiográfica.

15.

Al efectuar la comprobación en la vejiga seminfera de ratas se vió que la 2-carboxi-etoxi-6-metilo-N-dietiloaminoacetiloanilida tiene un efecto adrenolítico inferior a la 2,6-dimetilo-N-dietiloaminoacetanilida. Para obtener las mencionadas 2-carbalcoxi-6-metilo-N-alquilo-aminoaciloanilidas se puede reaccionar un éster correspondiente del

20.

ácido 2-amino-3-metilo-benzóico o una sal de este éster, como por ejemplo un hidrohalegenuro con un ácido alquilo-amino-alquilcarbónico correspondiente o con un derivado de este ácido reaccionable en el grupo carboxílico, como

25.

30.

22970-9 JUL



- 3 -

su anhídrido, uno de sus halogenuros o su amida. En este ultimo caso se utiliza convenientemente el hidrocioruro de un éster de ácido 2-amino-3-metilobenzóico correspondiente.

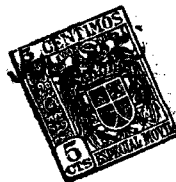
5. La obtención se puede lograr asimismo reaccionando un 2-carbacoxi-6-metilo-N-aciloanilida correspondiente, obtenido en forma usual, y que en el grupo N-acílico contiene un sustituyente reaccionable, como por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alquiloxi, aralquiloxi o ariloxi, o bien una doble unión, con la correspondiente amina primaria- o secundariamente sustituida o bien con una amina bencilalquílica y en caso dado se disocia el grupo bencílico ulteriormente según métodos ya conocidos.

10. Tambien se puede efectuar este procedimiento reaccionando un 2-carbalcoxi-6-metilo-N-aminoaciloanilida correspondiente o N-benciloaminoaciloanilida con un éster reaccionable, como por ejemplo el éster del ácido sulfúrico, ácido sulfónico arílico o alquílico o éster del ácido halogeno-hidrogénico de un alcohol alifático correspondientemente bajo; convenientemente en presencia de un agente de condensación alcalino y, en caso dado, disociando a continuación el resto bencílico.

15. Finalmente, se puede proceder tambien utilizando en lugar del éster metílico o éster etílico del ácido 2-amino-3-metilobenzóico o los mencionados derivados N-acílicos de estos ésteres los correspondientes ácidos libres y efectuando la esterificación en una etapa intermedia o al final.

20. Los nuevos 2-carbalcoxi-6-metilo-N-alquilo-aminoaciloanilidas son materias cristalizadas incoloras

25.
30.



o aceitosas, destilables en vacío, que forman con ácidos minerales u orgánicos sales de buena solubilidad en agua,

EJEMPLO 1 -

5. Se disuelven 16,5 g. de éster metílico del ácido 2-amino-3-metilobenzóico en 80 cm³ de ácido acético se enfria a 10° y de una sola vez se agregan 12 g. de cloruro cloroacetílico con lo que se inicia un calentamiento de la mezcla de reacción. Terminada esta reacción se vierte agitando en 200 cm³ de una solución acuosa que contenga
10. 20% de acetato de sodio exento de agua, de donde, después de aspirar y secar se obtienen 21,8 g. de 2-carbometoxi-6-metilo-N-cloroacetoanilida que, después de disolver y precipitar de una mezcla de ácido acético/ligroina funde a 86-87,5°. 16 g. de este N-cloroacetoanilida se suspenden
15. en 100 cm³ de benzol seco. Después de añadir 10 g. de dietiloamina se hierve durante 5 horas al reflujo y después de enfriar se aspira del hidrocioruro dietiloamínico precipitado. La solución benzólica se agita con ácido clorhídrico de aproximadamente 2-n, y de la solución ácida
20. se precipita la base con solución de carbonato potásico. Se recibe en éter, se seca sobre carbonato potásico y, después de expulsar el disolvente, se destila el residuo en vacío con lo que se obtienen 12 g. de 2-carbometiloxi-6-metilo-N-dietiloaminoacetoanilida del Kp₅ 190-192°.F, del
25. hidrocioruro 139-140,5°.
- En forma análoga se obtienen:
- de 2-carbometoxi-6-metilo-cloroacetoanilida y piperidina la 2-carbometoxi-6-metilo-(1'-piperidina)-acetoanilida del Kp₅ 215-217°. Hidrocioruro F=182-184°:
30. de 2-carbometoxi-6-metilo-cloroacetoanilida y pirrolidina

-9 JUL 1952

- 5 - 229701

- la 2-carbometoxi-6-metilo-(1'-pirrolidina)-acetoanilida del Kp₅ 203-205°. Hidrocloruro F = 164-165°. de 2-carbometoxi-6-metilo-cloroacetoanilida y n-butiloamina la 2-carbometoxi-6-metilo-N-n-butilcaminoacetoanilida del Kp₅ 210-212°. Difosfato: F = 148-149,5°.

EJEMPLO 2 -

10. 10 g. de éster metílico del ácido 2-amino-3-metilbenzónico y 5 g. de éster etílico del ácido N-dietiloaminoacético se calientan durante 20 horas a 150-160°. Después de enfriar se recibe con solución de carbonato potásico y éter, se separa la solución etérica y se extrae con ácido clorhídrico de aproximadamente 2-n. De la solución ácida se precipita la base con solución de carbonato potásico. Se recibe en éter, se seca con carbonato potásico y después de expulsar el disolvente se destila el residuo en vacío con lo que se obtiene la 2-carbometoxi-6-metilo-N-dietiloaminoacetoanilida descrita en el ejemplo 1, del Kp₅ 190-193°. Punto de fusión del hidrocloruro: F = 139-140,5°.

EJEMPLO 3 -

20. A una solución de 50 g. de éster metílico del ácido 2-amino-3-metilbenzónico en 200 ml. de etileno triclorico se gotean enfriando a 0-5°, 38,5 g. de cloruro β-cloropropiónico calentándose la solución, hasta la ebullición, hasta que termina el desprendimiento del ácido clorhídrico. Para retirar el restante ácido clorhídrico se sigue calentando aún durante media hora introduciendo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente se gotean 45 g. de dietilamina y a continuación se calienta durante 3 horas, hasta hervir, en el enfriador de reflujo. La mezcla de reacción enfriada se agita primera-



- mente con agua y a continuación con 200 ml. de ácido clorhídrico de aproximadamente 2-n. Después de separar la capa tricloretilénica se precipita la base de la solución acuosa con solución de carbonato potásico, se recibe en éter y la
5. solución etérica se seca con carbonato potásico. Después de destilar el disolvente se obtienen 60 g. de un aceite amarillo que se disuelve en 250 ml. de acetona seca. Después de tratar esta solución con carbón se neutraliza la base con ácido clorhídrico al 20% de alcohol absoluto
10. y se mezcla con tanto éter seco hasta que no se forme ningún enturbiamiento constante. Después de reposar algo cristaliza el hidrocioruro del 2-carbometoxi-6-metilo- β -N-dietiloamino-ácido propiónico-anilida. Después de disolver y precipitar de acetona-éter tiene un punto de fusión de
15. 90-92°. Rendimiento 50 g.
- EJEMPLO 4 -
- A una solución de 50 g. de éster metílico del ácido 2-amino-3-metilobenzóico en 200 ml. de tricloroetileno se gotean, enfriando a 0-5°, 52,0 g. de cloruro de ácido
20. α -bromopropiónico y a continuación se calienta, hasta la ebullición, hasta que termina la producción de ácido clorhídrico. Para retirar el ácido clorhídrico restante se calienta aún durante media hora introduciendo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura de ambiente se gotean
25. 45 g. de dietiloamina y a continuación se calienta durante 3 horas en el refrigerador de reflujo hasta hervir. La mezcla de reacción enfriada se agita primeramente con agua y a continuación con 200 ml. de ácido clorhídrico de
30. aproximadamente 2-n. Después de separar la capa tricloroetilénica se precipita la base de la solución acuosa-ácida.



- 7 - 229701

con solución de carbonato potásico, se recibe ésta en éter y la solución etérica se seca con carbonato potásico.

Después de destilar el disolvente se destila el residuo en vacío y se obtienen 75 g. de 2-carbometoxi-6-metilo- α -N-dietiloamino-ácido propiónico-anilida del Kp $172-174^{\circ}$.
Hidrocloruro: F = $166-167^{\circ}$.

5.

En forma análoga se obtienen de 50 g. de éster metílico del ácido 2-amino-3-metilo-benzóico y 56,2 g. de cloruro de ácido α -bromobutírico 47,8 g. de 2-carbometoxi-6-metilo- α -N-dietiloamino-ácido butírico-anilida del Kp 172° . Hidrocloruro: F = 181° .

10.

EJEMPLO 5 -

40 g. de ácido 2-amino-3-metilo-benzóico se disuelven en 240 ml. de alcohol y se conduce ácido clorhídrico gaseoso hasta la saturación. La mezcla obtenida se hierve a continuación durante 24 horas en el enfriador de reflujo y finalmente se vaporiza hasta secar. El residuo finamente pulverizado se suspende en 125 ml. de benzol.

15.

Después de agregar 125 ml. de solución de acetato de sodio saturada se gotean a $0-5^{\circ}$, 37 g. de cloruro cloroacetílico y se sigue agitando durante una hora a temperatura de ambiente.

20.

A continuación se aspira del residuo sin disolver, se separan ambas capas, se lava la capa benzólica con solución de carbonato potásico al 10% y agua y se seca con clorocalcio. Después de destilar el disolvente se destila el residuo en vacío con lo que se obtienen 15 g. de 2-carbometoxi-6-metilo-cloro-acetoanilida. Kp $178-180^{\circ}$. F = $65-67^{\circ}$.

25.

12,8 g. de esta cloroacetoanilida se disuelven en 125 ml. de benzol y después de añadir 7,5 g. de



5. dietiloamina se calientan durante 3 horas hasta hervir. Se sigue trabajando en la misma forma indicada en el ejemplo 1 y se obtienen 11,5 g. de 2-carboetoxi-6-metilo-N-dietiloaminoacetanilida del Kp₅ 176-178°. Hidrocloruro F = 142-143,5°.

N O T A

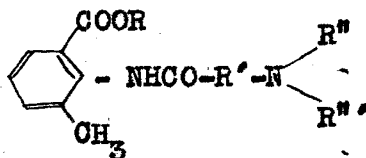
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con fecha 26 de Septiembre de 1955, n° F 18514 IVc/12qu, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de n-alquiloaminoaciloanilidas"; caracterizándose por lo siguiente:

15.

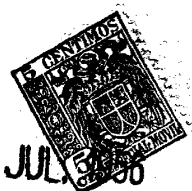
20.

1°. - Procedimiento para la obtención de N-alquiloaminoaciloanilidas, de derivados N-alquiloaminoacílicos, de ácidos aminocarbónicos aromáticos, caracterizándose porque los ácidos 2-amino-3-metilobenzóicos o sus ésteres se transforman en N-aminoalquiloanilidas o sus sales de la fórmula

25.



30. donde R significa un resto metílico o etílico, R' una



- 9 - 229701⁹ JUL 1956

5. cadena alquilénica saturada, recta o ramificada con 1-3 átomos de C. R" alquilo y R" "hidrógeno o alquilo y donde R" y R" ", que juntos no deben contener más de cinco átomos de C. podrán formar , junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico.

2ª.- Procedimiento para la obtención de n-alquiloaminoaciloanilidas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 9 JUL 1956

FABRICA FABRIKEN BAYER Aktiengesellschaft.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. P.