

AÑO 1958

Expediente núm.



23 9680
239680

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España

a favor de

J. R. GEIGY, A.G., de nacionalidad

suiza domiciliado en Basilea (Suiza)

calle de núm.

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARILIDAS DEL ACIDO AMINOACETICO".

Nº 5436

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES.

239680



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVAS ARILIDAS DEL ÁCIDO AMINOACÉTICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY., A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

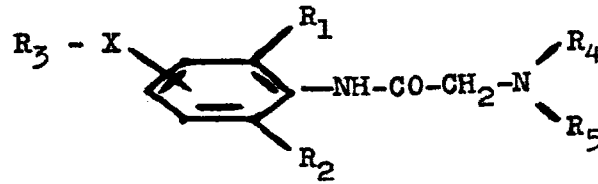
- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas arilidas de ácido aminoacético, farmacológicamente valiosas, así como a procedimientos para su preparación.

5. Es sabido que ciertas arilidas de ácido aminoacético presentan propiedades de anestesia local. Particularmente la 2,6-dimetil-anilida de ácido dietilaminoacético ha logrado importancia práctica como anestésico local.

Ahora bien, se ha encontrado sorprendentemente que las arilidas de ácido aminoacético de fórmula general



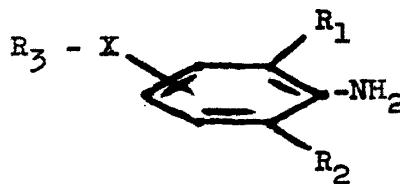
I

en la que significan

- R₁ y R₂ radicales alkilo de bajo peso molecular,
- R₃ un radical fenilo, naftilo, bencilfenilo o fenoxi fenilo, eventualmente substituído por grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, o átomos de halógeno,
- R₄ un radical alkilo de bajo peso molecular,
- R₅ hidrógeno, o un radical alkilo de bajo peso molecular, o
- R₄ y R₅ juntamente con el átomo de nitrógeno, un radical alquilenimino con 5-6 eslabones de anillo, o el radical morfolino, y
- X oxígeno, o azufre,

presentan una eficacia de anestesia local considerablemente más intensa, es decir que producen efecto ya en dosis esencialmente más pequeñas. A consecuencia de su elevada estabilidad pueden ser combinadas bien con otras materias medicamentosas para la preparación de soluciones inyectables, por ejemplo, también, en las de débil reacción básica.

- 20. Los compuestos antes definidos pueden ser preparados, transponiendo una anilina substituída de fórmula general



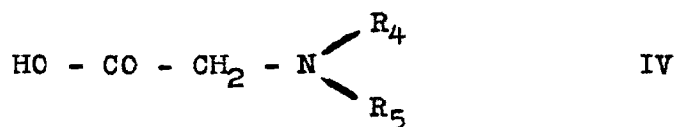
II



en la que R_1 , R_2 , R_3 y X tienen la significación antes indicada, con un halogenuro de halogenoacetilo, y haciendo reaccionar con la halogenoaceto-anilida substituída así obtenida, una amina de fórmula general

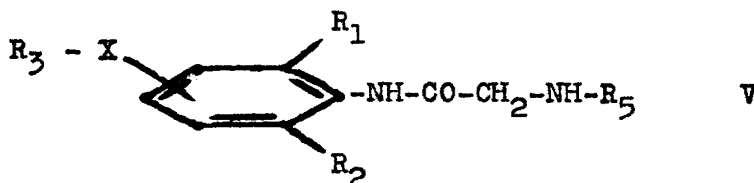


5. o transponiendo una anilina substituída de fórmula general II con un derivado apto para reaccionar de un ácido aminoacético de fórmula general



10. en la que R_4 y R_5 tienen la significación antes indicada, particularmente con un hidrohalegeno de un halogenuro de ácido, en presencia de un agente fijador de ácidos, o con un éster cianometílico.

Finalmente, se puede transponer también una arilida de ácido aminoacético de fórmula general



15. en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y X tienen la significación antes indicada, con un mol, o si R_5 es hidrógeno, en caso deseado, asimismo con dos moles, de un medio de alquilación de bajo peso molecular, particularmente un sulfato de dialkilo o

239680



halogenuro de alquilo.

- Según el procedimiento indicado en primer lugar, se puede transponer, por ejemplo, cloruro de cloroacetilo, cloruro de bromoacetilo, o bromuro de bromoacetilo, con 2,6-dimetil-3-fenoxi-anilina, 2,6-dimetil-4-fenoxi-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-metilfenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-amilo terciario-fenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-etoxi-fenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-cloro-fenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-bromo-fenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(beta-naftoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-bencil-fenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-fenoxi-fenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-(4'-(4''-cloro-fenoxi)-fenoxi)-anilina, 2,6-dietil-4-fenoxi-anilina, 2,6-dietil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-anilina, 2,6-dietil-4-(4'-cloro-fenoxi)-anilina, 2,6-dietil-4-(4'-fenoxi)-anilina, 2,6-dimetil-4-fenil-mercapto-anilina, o 2,6-dimetil-4-(4'-metil-fenil-mercapto)-anilina, haciendo reaccionar con las halogenoacetanilidas substituídas, así obtenidas, por ejemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, di-n-propilamina, metil-isopropilamina, di-n-butilamina, di-isobutilamina o metil-n-butilamina.

- Materias de partida para el procedimiento de preparación, citado en último lugar, son, por ejemplo, los derivados de N-aminoacetilo, derivados de N-etilaminoacetilo, y derivados de N-n-propilaminoacetilo de las anilinas substituídas antes indicadas, por una parte, y sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo,

289680

21 E



5. yoduro de etilo, yoduro de n-propilo, yoduro de isopropilo y metiléster toluensulfónico, por la otra. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de disolventes. Es conveniente, por ejemplo, la transposición en metanol, etanol, propanol, acetona, benceno o nitrobenceno, debajo de, o a su temperatura de ebullición, así como eventualmente en el autoclave a temperaturas superiores al punto de ebullición del medio de alquilación, y/o del disolvente.

10. Los siguientes ejemplos dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En los mismos, las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

15. 30 partes de 2,6-dimetil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-anilina y 90 partes en volumen de tolueno son hervidas bajo reflujo con 14 partes de cloruro de cloroacetilo durante unas 4 horas hasta que ya no se desprende ácido clorhídrico. Se enfría y se filtra por aspiración la cloroaceto-2,6-dimetil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-anilida segregada por cristalización. Es lavada con tolueno frío y secada al vacío a 80°; punto de fusión 140°.

25. 35 partes del cloroacetilcompuesto anterior son hervidas bajo reflujo con 100 partes en volumen de dietilamina durante 15 horas. Entonces el exceso de dietilamina es destilado y el residuo es extraído con agua para eliminar el clorhidrato de dietilamina. El aceite remanente es recogido en éter, lavado a fondo con agua, secado sobre carbonato potásico y concentrado. Por adición de poco pentano hasta el permanente enturbiamiento débil se cristaliza la 2,6-dimetil-4-(4'-meto-

30.

239680

21



xi-fenoxi)-anilida del ácido dietilaminoacético; punto de fusión 93-94°.

5. Por adición de la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico a la base en isopropanol y enfriamiento es obtenido el clorhidrato; punto de fusión 178-179°.

E J E M P L O 2.

10. 37 partes de 2,6-dietil-4-(4'-cloro-fenoxi)-anilina son disueltas en 120 partes en volumen de tolueno y mantenidas bajo reflujo durante 4 horas con 15.5 partes de cloruro de cloroacetilo. Al cabo de este tiempo se enfría intensamente y se filtra por aspiración la cloroaceto-2,6-dietil-4-(4'-cloro-fenoxi)-anilida, segregada por cristalización, lavándola con poco tolueno; punto de fusión 135-136°.

15. 40 partes del cloroacetilcompuesto anterior son hervidas bajo reflujo con 120 partes en volumen de dietilamina durante 16 horas. Después de la destilación de la dietilamina en exceso se extrae el residuo mediante éter. Se lava a fondo con agua la solución etérea y se seca sobre carbonato potásico.
20. Por adición de ácido clorhídrico alcohólico es obtenido el clorhidrato de la 2,6-dietil-4-(4'-cloro-fenoxi)-anilida del ácido dietilaminoacético que puede ser recrystalizado de alcohol absoluto-éter; punto de fusión 168-170°.

25. De modo análogo se puede preparar numerosas materias de partida ulteriores de fórmula general II y, a base de las mismas, compuestos de fórmula general I. A continuación están relacionados sucesivamente los puntos de fusión de las cloroacetarilidas, de las arilidas de ácido dietilaminoacético correspondientes y de los clorhidratos de estos últimos.

239680



- 2,6-dimetil-3-fenoxi-anilida; 110°, 64-65°, --;
- 2,6-dimetil-4-(4'-metil-fenoxi)-anilida; 162-163°, 41-42°, --;
- 2,6-dimetil-4-(3',5'-dimetil-fenoxi)-anilida; 167-168°, 80-81°, 172°;
- 2,6-dimetil-4-(4'-amilo terciario-fenoxi)-anilida; 119-120°, 62-63°, 160°;
- 5. 2,6-dimetil-4-(4'-cloro-fenoxi)-anilida; 153-154°, 70°, 166°;
- 2,6-dimetil-4-alfa-naftoxi-anilida; 170°, 90°, 201°;
- 2,6-dimetil-4-beta-naftoxi-anilida; 182°, 63°, 204-210°;
- 2,6-dimetil-4-(4'-bencil-fenoxi)-anilida; 121°, --, 166-170°;
- 2,6-dimetil-4-(4'-fenoxi-fenoxi)-anilida; 139°, 82°, 160°;
- 10. 2,6-dietil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-anilida; 146-148°, 84-85°, --;
- 2,6-dietil-4-alfa-naftoxi-anilida; 150°, --, 208-210°;
- 2,6-dietil-4-(4'-fenoxi-fenoxi)-anilida; 168°, 110-111°, --;
- 2,6-dimetil-4-(4'-metil-fenilmercapto)-anilida; , 144-145°, 74-75°, --;

15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más convenientes, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

20.

239030

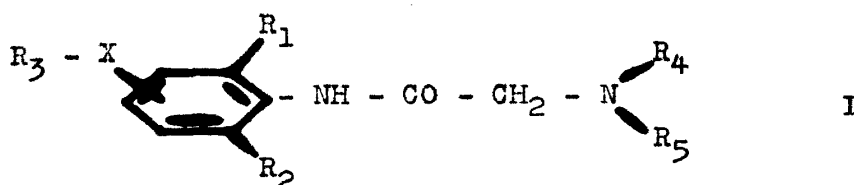
218



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 41.873 del 22 de Enero de 1.957:

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas arilidas de ácido aminoacético, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general

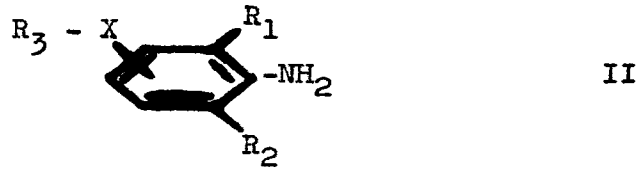


en la que significan

10. R_1 y R_2 radicales alkilo de bajo peso molecular,
 R_3 un radical fenilo, naftilo, bencilfenilo o fenoxifenilo eventualmente substituído por grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, o átomos de halógeno,
 R_4 un radical alkilo de bajo peso molecular,
 R_5 hidrógeno, o un radical alkilo de bajo peso molecular,
15. R_4 y R_5 juntamente con el átomo de nitrógeno un radical alquilenimino con 5-6 miembros de anillo, o el radical morfolino, y
 X oxígeno o azufre,



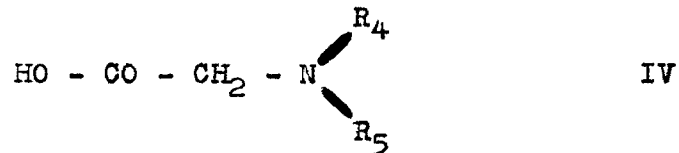
transponiendo una anilina substituída de fórmula general



con un halogenuro de halogenoacetilo y haciendo reaccionar con la halogenoacetanilida substituída así obtenida, una amina de fórmula general

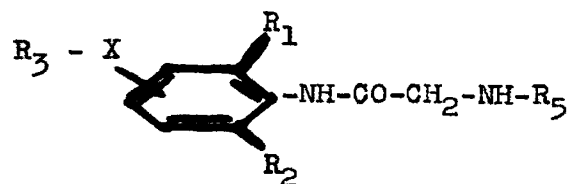


5. o transponiendo una anilina substituída de fórmula general II con un derivado apto para reaccionar de un ácido aminoacético de fórmula general



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone una arilida de ácido aminoacético de fórmula general

10.



en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y X tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un mol o en el caso de que R_5 sea

288330

21



hidrógeno en caso deseado, asimismo con dos moles de un medio de alquilación de bajo peso molecular.

3. Procedimiento para la preparación de nuevas arilidas del ácido aminoacético.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Enero de 1.958.

J.R. GEIGY, A.G.

10.

p. a.

SECRETARIA GENERAL

tra:jpt
Mem:mr
Not:m.m.