

PATENTE DE INVENCION

Le A 7778-Sp.

293 977



Memoria Descriptiva

sobre:

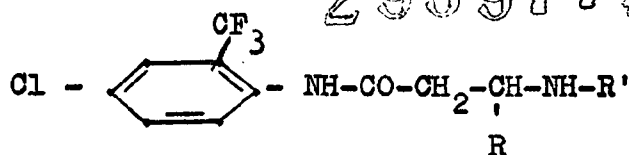
"Procedimiento para la obtención de aniluros del ácido β -amínico que contienen grupos trifluorometílicos".

Solicitante: **FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

Se ha descubierto que los aniluros del ácido β -amínico, que contienen grupos trifluorometílicos, de fórmula general



293977



- donde R significa hidrógeno o un grupo metílico y R' un resto n-butílico, ciclohexílico o bencílico, son buenos anestésicos de superficie. Los compuestos, que se pueden emplear como bases o en forma de sus sales solubles en agua con ácidos orgánicos o inorgánicos de aplicación farmacológica, son de poca toxicidad y de buena compatibilidad local.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



293977

en recipiente de presión.

- En lugar de los aniluros de ácido insaturados mencionados se pueden emplear también aquellos 2-trifluorometilo-4-cloroaniluros del ácido N-carbónico que, al calentar con aminas, se transformen en 2-trifluorometilo-4-cloroaniluros del ácido N-acrílico o N-crotónico, tal como por ejemplo éster reaccionable del ácido halogenohidrogénico o alquilo-ó arilosulfónico del 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N(β -hidroxipropiónico) y del ácido N(β -hidroxibutírico). Al calentar tales ésteres con aminas se presenta primeramente una disociación del resto de ácido formador del éster bajo desarrollo de una doble unión, a la que se suma el amina. Como el ácido disociado en la primera etapa consume una molécula del amina se deben emplear en esta forma de ejecución de la reacción por lo menos dos moléculas de amina por cada molécula de éster. No es necesario un aislamiento del 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-arílico o ácido N-crotónico formado intermedariamente.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los aniluros del ácido β -amínico obtenidos no se pueden destilar sin descomposición, tampoco bajo presión reducida. Su aislamiento se efectúa por lo tanto convenientemente en forma de sales cristalizantes, por ejemplo con ácido clorohidrogénico o metanosulfónico. Las sales se pueden limpiar fácilmente por solución y precipitación. Se pueden transformar por ejemplo con lejías en las correspondientes bases aceitosas o cristalizadas, de las cuales,
- 25.
- 30.

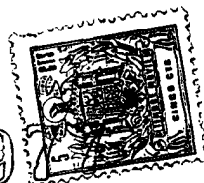


293977

en caso deseado, se pueden obtener las sales correspondientes con otros ácidos orgánicos o inorgánicos.

Ejemplo 1

5. 100 g. de 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-crotónico y 400 ml de amina n-butílica se calientan durante 10 horas en el autoclave a 140-150°. Después de enfriar se evapora en vacío y el residuo se recibe en cloroformo. De la solución cloroformica se extraen los componentes básicos con ácido fosfórico al 10 % y, de la solución ácido fosfórica, previamente tratada con carbón, se precipita la base con solución de carbonato potásico. Se recibe en benzol, se seca el carbonato potásico y a continuación se expulsa el benzol en vacío. El residuo aceitoso se disuelve en igual cantidad de isopropanol y la solución se neutraliza en una solución aproximadamente al 15 % de ácido metanosulfónico en isopropanol. Después de agregar éter, cristalizan 90,3 g. de la sal ácido metanosulfónica del 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-(2-n-butiloaminobutírico) del punto de fusión 152-153°.
- El igual modo de trabajo se obtiene:
de 60 g. de 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-crotónico y 200 ml de ciclohexamina 71,5 g. de sulfonato metánico del 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-(β -ciclohexilaminobutírico) del punto de fusión 145-146°;
de 100 g. de 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-crotónico y 350 ml de amina bencílica
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



2939

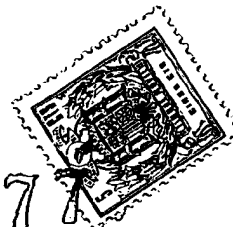
112,6 g. de sulfonato metánico del 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-(β -bencilaminobutírico) del punto de fusión 165-167°. Base: Punto de fusión 58-59,5°.

5. El 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-crotónico (Punto de fusión 152-153°) se puede obtener mediante reacción de 2-trifluoro-4-cloroanilina con cloruro del ácido crotónico en acetona en presencia de carbonato sódico anhidro.

10. Ejemplo 2

- 49 g. de 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-(β -bromopropiónico) y 150 ml de amina bencílica se calientan durante 10 horas en el autoclave a 150°. Después de enfriar se aspira del hidrobromuro bencilamínico separado y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recibe en cloroformo y la solución clorofórmica se extrae con ácido fosfórico al 10 %. De la solución ácido fosfórica se precipita la base con solución de carbonato potásico, se recibe en benzol y se seca con carbonato potásico. Después de expulsar el disolvente (en vacío) se disuelve el residuo que queda en isopropanol. De la solución neutralizada con ácido metanosulfónico cristalizan, después de agregar éter, 34,7 g. de sulfonato metánico del 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-(β -bencilaminopropiónico), que después de disolver y precipitar de una mezcla de alcohol-éter funden a 183-185°.

20. El 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-(β -bromopropiónico) (Punto de fusión 120-
- 30.



29397A

121,5^o) se puede obtener por reacción de 2-trifluoroanilina con cloruro del ácido β -bromopropiónico en acetona en presencia de carbonato sódico anhidro.

Ejemplo 3

5. 49 g. de 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N- β -bromopropiónico y 160 ml de amina n-butílica se calientan en el autoclave durante 10 horas a 150^o. La ulterior elaboración se efectúa como indicado en el ejemplo 2. El residuo que aquí se obtiene se disuelve en alcohol, la solución se neutraliza con ácido clorhídrico alcohólico y se mezcla con éter. Se obtienen 22 g de hidrocloreto del 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-(β -n-butilaminopropiónico) que después de disolver y precipitar de una mezcla de alcohol-éter funde a 218-219^o.
- 10.
- 15.

N O T A

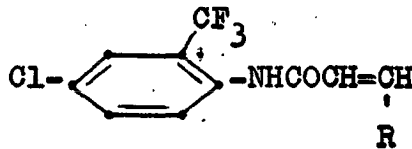
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de Patente presentada en Alemania, con fecha 30 de Noviembre de 1.962, número F 38431 IVb/12p, 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, sobre :
30. " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANILU-



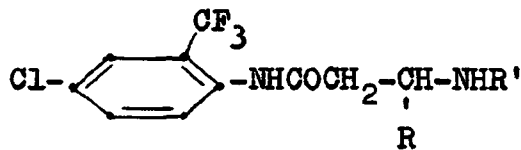
293977

ROS DEL ACIDO β -AMINICO, QUE CONTIENEN GRUPOS TRI-
FLUOROMETILICOS " ; caracterizándose por lo siguien-
te:

- 1^a.- Procedimiento para la obtención de
5. aniluros del ácido β -amínico, que contienen grupos trifluorometílicos, caracterizado porque los aniluros de ácido insaturados de fórmula general



- donde R significa hidrógeno o metilo, se hacen reac-
10. cionar con amina n-butílica, amina ciclohexílica o amina bencílica a temperatura más elevada, de la mezcla de reacción se aíslan los compuestos de fórmula general



- donde R tiene el significado arriba indicado y R' re-
15. presenta el resto de n-butilo, ciclohexilo o bencilo, y estos se transforman en caso dado en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente adecuados.

- 2^a.- Procedimiento, según lo especificado
20. en la reivindicación 1^a, caracterizado porque en lugar de los aniluros de ácido insaturados mencionados, como



293977

material de partida se emplean compuestos que bajo las condiciones de reacción se transforman en dichos aniluros de ácido insaturados.

5. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean 2-trifluorometilo-4-cloroaniluro del ácido N-(β -halogenopropiónico) ó ácido N-(β -halogenobutírico).

10. 4ª.- "Procedimiento para la obtención de aniluros del ácido β -amínico, que contienen grupos trifluorometílicos", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 NOV. 1953

FARBENFABRIKEN BAYER A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODA