

425626

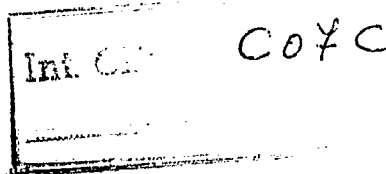


425626

P.- 57.395

LU 277-2
SPA.
Div.

F.E. 19-1-76



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC.

entidad norteamericana

establecida en Neponset Street, Worcester, Mass.,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE
ACIL-XILIDIDA"

(Clase Internacional C07c)

28.5.74

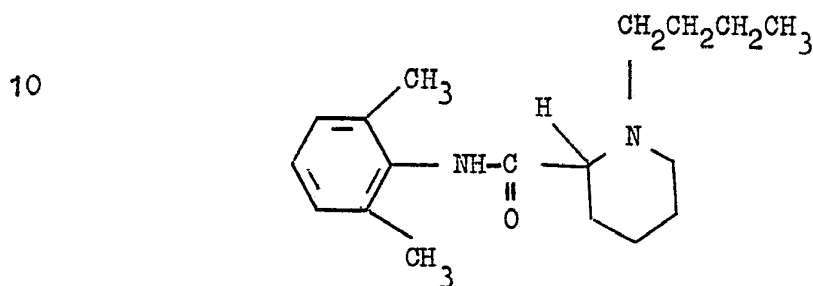
- 1 -



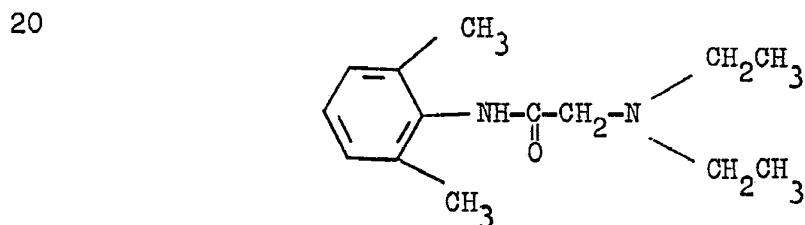
425626

La presente invención se refiere a compuestos anestésicos locales de 2-alcohol-2-alcoholamino-2', 6'-acetoxilidida.

5 Los compuestos anestésicos locales de acil xilidida que pueden adquirirse comercialmente son la N-n-butilpípecolil-2,6-xilidida o bupivacaína, que se vende bajo la marca registrada "Marcaine" y tiene la fórmula estructural



15 y la dietilaminoaceto-2,6-xilidida u ω-dietilamino-2,6-dimetil-acetanilida o lidocaína, que se vende bajo la marca registrada "Xylocaine" y tiene la fórmula estructural



25 Sin embargo, mientras que la bupivacaína o "Marcaine" es

425626



5 un anestésico local de acción prolongada, tiene el inconveniente de que irrita los tejidos, y mientras que la lidocaina o "Xylocaine" no irrita a los tejidos, tiene el inconveniente de que no es un anestésico de acción prolongada.

10 Otros anestésicos locales que pueden adquirirse comercialmente incluyen la α -propilaminopropiono-2-toluidida o prilocaina, que se vende bajo la marca registrada "Citanest"; la α -pirrolidinoaceto-2,6-xilidida o pirrocaina que se vende bajo las marcas registradas "Endocaine" y "Dynacaine"; y la N-metilpipercolil-2,6-xilidida o mepivacaína, que se vende bajo la marca registrada "Carbocaine". Sin embargo, estos anestésicos locales son de acción corta.

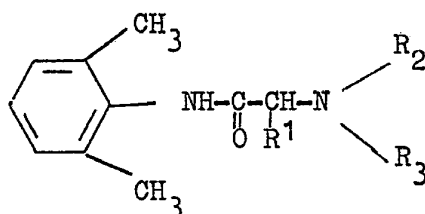
15 Por consiguiente, constituye el objeto principal de la presente invención proporcionar compuestos que en general tienen las propiedades combinadas de efecto anestésico local de acción prolongada o elevada actividad anestésica local, de un bajo nivel de irritación de los tejidos, satisfactorio, y de una baja toxicidad aguda, satisfactoria.

20 Los compuestos de la presente invención son los compuestos anestésicos locales de 2-alcohol-2-alcoholamino-2',6'-acetoxilidida que tienen la fórmula estructural

25

28.5.74

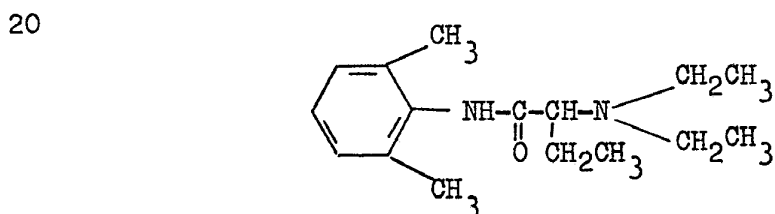
425626



5 en la que R¹ es etilo, propilo o butilo; R² y R³ pueden ser radicales alcohilo iguales o diferentes y son metilo, etilo, propilo o butilo; R² junto con R³ es tetrametileno; el número de átomos de carbono en R¹, R² y R³ es en total, por lo menos de seis; y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos son compuestos racémicos y por tanto los isómeros ópticos dextrógiro o levógiro, anestésicos locales, se encuentran incluidos dentro del alcance de la presente invención.

10 Compuestos representativos incluyen los siguientes:

15 2-dietilamino-2',6'-n-butiroxilidida, que puede denominarse alternativamente 2-etil-2-dietilamino-2',6'-acetoxilidida, que tiene la fórmula estructural



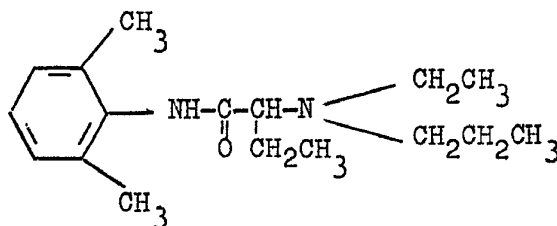
25 2-(N-etil-n-propilamino)-2',6'-n-butiroxilidida,

425626



que puede denominarse alternativamente 2-etil-2-(N-
-etil-n-propilamino)-2',6'-acetoxilidida, que tiene
la fórmula estructural

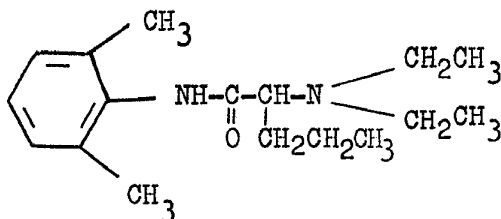
5



10

2-dietilamino-2',6'-n-valeroxilidida, que
puede denominarse alternativamente 2-n-propil-2-dieti-
lamino-2',6'-acetoxilidida, que tiene la fórmula es-
tructural

15

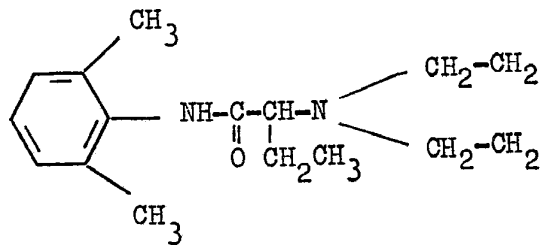


20

2-pirrolidino-2',6'-n-butiroxilidida, que
puede denominarse alternativamente 2-etil-2-pirrolidi-
no-2',6'-acetoxilidida, que tiene la fórmula estructu-
ral

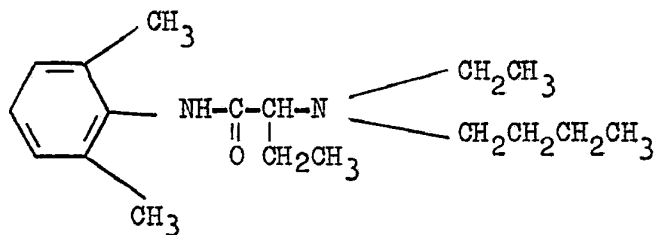
28.5.74

425626



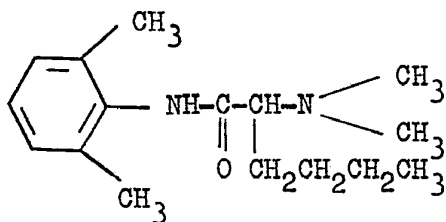
5 2-(N-etil-n-butilamino)-2',6'-n-butiroxili
 dida, que puede denominarse alternativamente 2-etil-
 -2-(N-etil-n-butilamino)-2',6'-acetoxilidida, que tie-
 ne la fórmula estructural

10



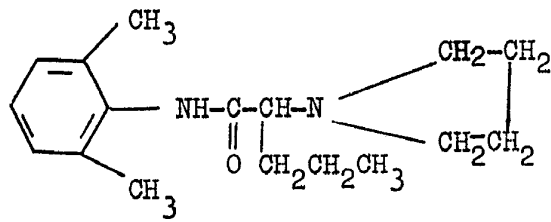
15 2-dimetilamino-2',6'-caproilxilidida, que pue-
 de denominarse alternativamente 2-n-butil-2-dimetilamino-
 -2',6'-acetoxilidida, que tiene la fórmula estructural

20

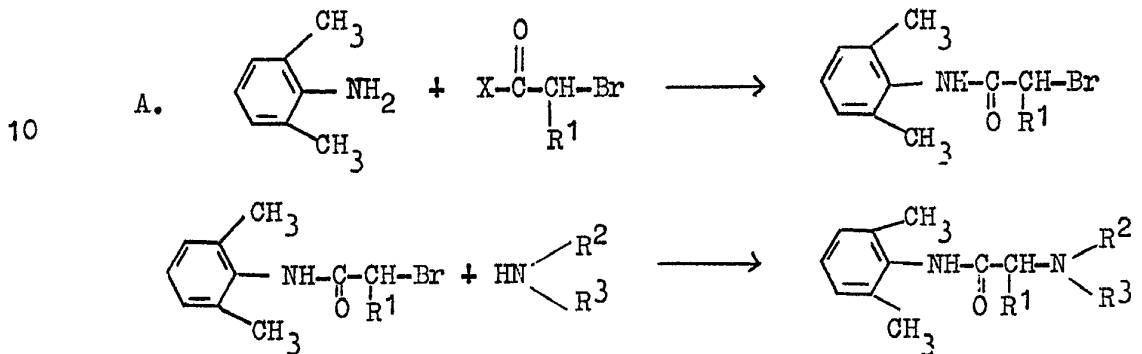


25 y 2-pirrolidino-2',6'-n-valeroxilidida, que puede deno-
 minarse alternativamente 2-n-propil-2-pirrolidino-2',6'-
 -acetoxilidida, que tiene la fórmula estructural

425626



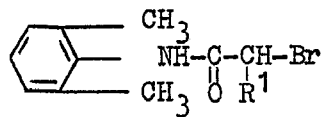
5 Los compuestos de la invención pueden prepararse según las reacciones parciales siguientes:



15

en las que R¹, R² y R³ son como se han indicado anteriormente, y X es un átomo de bromo o de cloro. El átomo de

20



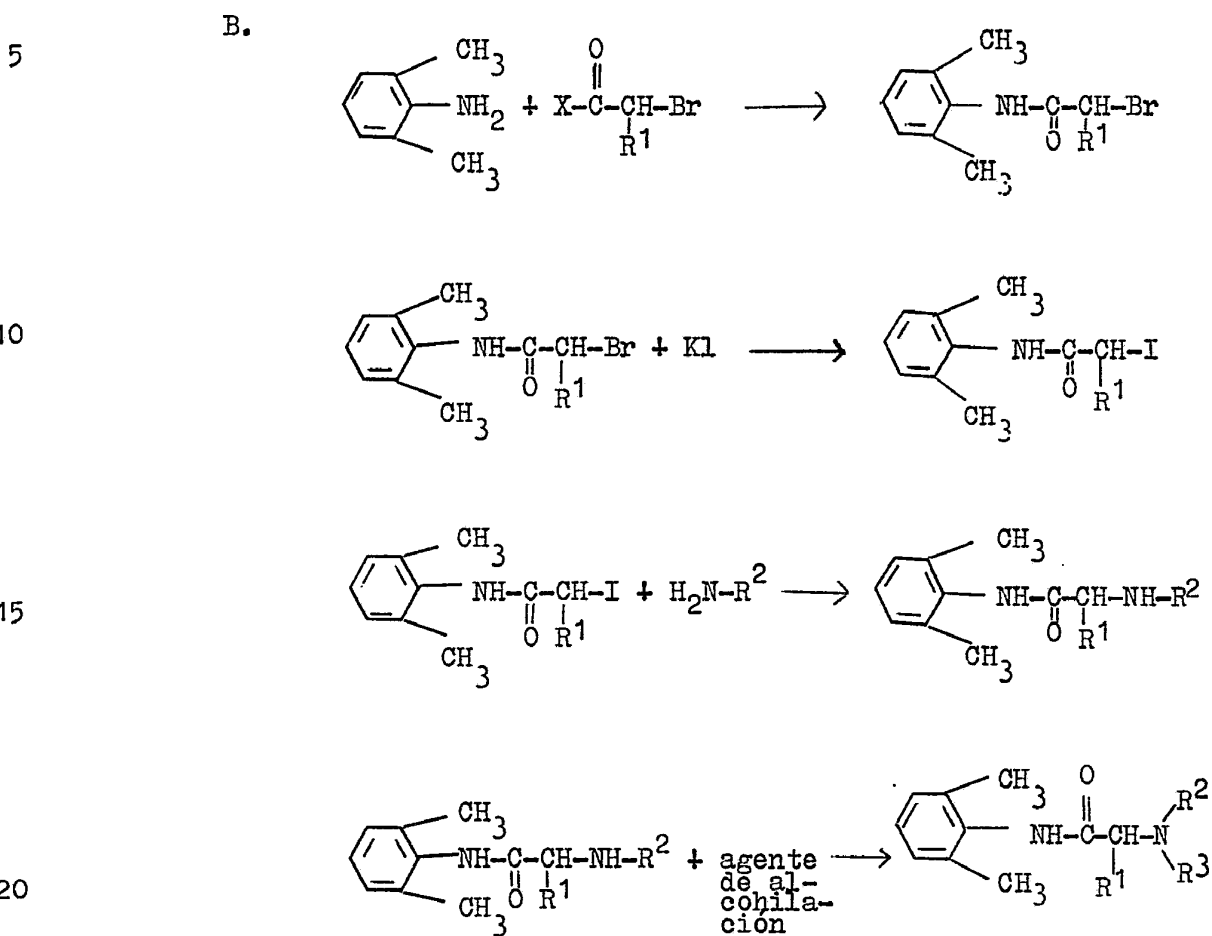
25

puede convertirse también en un átomo de yodo antes de

425626



utilizar el compuesto en la etapa dos de la serie de reacciones anterior.



en las que R¹, R², R³ y X son como se ha indicado ante-

25

28.5.74

425626



riormente.

En lugar de KI pueden emplearse otros agentes de halogenación, por ejemplo NaI.

5 Como agentes de alcoholación pueden emplearse, por ejemplo, $(C_2H_5)_2SO_4$ y C_2H_5I .

Los compuestos racémicos pueden desdoblarse en sus isómeros ópticos dextrógiro y levógiro por tratamiento con ácido l- y d-tartárico.

10 Los compuestos de la invención son útiles como anestésicos locales en la manera convencional y empleando dosis convencionales de los mismos. Estas bases pueden emplearse convencionalmente en forma de soluciones de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los clorhi-
dratos, tartratos o citratos.

15 Las soluciones parenterales pueden administrarse por vía peridural, subaracnoidal o por infiltración. Pueden administrarse tópicamente a membranas de mucosas y piel dañada, por ejemplo escoriada, soluciones, jaleas, pomadas, y pulverizaciones preparadas a partir de las bases o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos pueden emplearse en concentraciones de 0,25 - 2% y en dosis de 75 - 300 mg. Las concentraciones y dosis no quedan restringidas, sin embargo, a estos márgenes, sino que han de ser determinadas indi-
25 vidualmente tomando en cuenta factores tales como la edad

425626



y el peso corporal del paciente, la indicación clínica y la vía de administración.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos que figuran a continuación:

5

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-dietilamino-2',6'-n-butiroxilidida o α -(dietilamino)-n-butiro-2,6-xilidida.

10

(Cloruro de α -bromo-n-butirilo).-- Se añadió cloruro de tionilo redestilado (2,40 moles) a ácido α -bromo-n-butírico (1,20 moles) en un matraz de 1000 ml conectado con un condensador de reflujo y un tubo de desecación. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas.

15

El exceso de cloruro de tionilo se destiló, con la temperatura del baño hasta 120°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 25-30°C durante una hora al vacío de la trompa de agua, después de lo cual la temperatura del baño se subió lentamente a 80°C, en cuyo momento comenzó a destilar el cloruro de α -bromo-n-butirilo; punto de ebullición 48-50°C; rendimiento: 1,10 moles (92%). Se obtuvo un producto suficientemente puro para emplear en la reacción siguiente omitiendo la destilación en vacío y dejando pasar una corriente de argón anhidro (o nitrógeno anhidro) a través del cloruro de α -bromo-n-butirilo a 80-100°C durante 1,5 - 2 horas después de haberse

20

25

425626



destilado la mayor parte del cloruro de tionilo.

5 (α -Bromo-n-butiril-2,6-xilidida).-- Se añadió cloruro de α -bromo-n-butirilo (1,005 moles) a una mezcla fría (a 5-10°C) de 2,6-xilidina (0,92 moles) y ácido acético glacial (814 ml) en un frasco de cuatro litros, se mezcló rápidamente y se continuó, rápidamente, con una solución fría de acetato sódico trihidratado (315,6 g) en agua (1610 ml). El frasco se cerró y se agitó durante 30 minutos. Se filtró el precipitado y se lavó varias

10 veces suspendiendo en agua para eliminar el ácido acético tan eficazmente como fuera posible. Después se secó al aire o en vacío; punto de fusión 198-200°C; rendimiento: 0,74 moles (80%).

Calculado para $C_{12}H_{16}BrNO$: C, 53,3, H, 5,97, Br, 29,6.

15 Encontrado: C, 53,3, H, 5,79, Br, 29,7.

[α -(Dietilamino)-n-butiro-2,6-xilidida].-- Se calentaron α -bromo-n-butiril-2,6-xilidida (0,0148 moles), dietilamina (0,0444 moles), y benceno anhidro (25 ml), a 100°C durante 15 horas en un recipiente a presión. Después de

20 enfriar, se filtró el bromuro de dietilamonio y la solución bencénica se extrajo con tres porciones de 25 ml de ácido clorhídrico 1 M. El extracto ácido se lavó con 25 ml de éter, se llevó a pH 10 con hidróxido sódico 7 M y se extrajo con cuatro porciones de éter de 25 ml. El

25 extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro, se

28.5.74

425626



5 filtró y se evaporó el éter en vacío, obteniéndose α -(dietilamino)-n-butiro-2,6-xilidida (0,00499 moles, 33,7%) en forma de un sólido céreo. Esta se convirtió en su sal de clorhidrato con cloruro de hidrógeno etéreo, y la sal se recristalizó tres veces en una mezcla de etanol absoluto y éter; punto de fusión 224,5 - 226°C (descompone).

Calculado para $C_{16}H_{27}ClN_2O$; C, 64,3, H, 9,11, N, 9,37
Encontrado : C, 64,4, H, 9,12, N, 9,39.
10 I.R. (En pastilla de KBr; clorhidrato) ν 3175 (s, NH, amida), 2980 y 2938 (meseta) (s, CH_3 y CH_2), 2577 (s, NH^+), 2490 (s, NH^+), 1685 (s, amida I) 1599 (w, fen.), 1530 (s.amida II), 1479 (s), 1232 (s, amida III); 787 (s, 3 hidrógenos adyacentes de fen. fuera del plano) cm^{-1} .
15 R.M.N. ($CDCl_3$, base), δ 1,10 (t, 9H, CH_2-CH_3), 1,60 - 2,10 (m, 2H, $CHCH_2CH_3$), 2,18 (s, 6H, fen. $-CH_3$), 2,68 (q. 4H, $N-CH_2CH_3$), 3,25 (t, 1H, COCH), 6,98 (s, 3H, fen.), 8,73 (s ancho, 1H, NHCO). Un análisis por cromatografía de gas del compuesto mostró la presencia de un sólo pico.

20

EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(N-etil-n-propilamino)-2',6'-butiroxilidida o α -(N-etil-n-propilamino)-n-butiro-2,6-xilidida.

25

(α -Bromo-n-butiril-2,6-xilidida). Este compuesto se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1.

425626



5 (α -yodo-n-butiril-2,6-xilidida).- Se mezclaron α -bro-
mo-n-butiril-2,6-xilidida (224,7 g, 0,832 moles), yodu-
ro potásico pulverizado (191,2 g, 1,15 moles) y metanol
anhidro (1200 ml) en un matraz de 3000 ml provisto de con-
10 densador de reflujo, agitador mecánico y envolvente de
calefacción. Después de calentar a reflujo durante 3 ho-
ras, se dejó enfriar la mezcla durante 30 minutos agitan-
do continuamente, se transfirió con agitación a un vaso
que contenía 2,5 litros de agua destilada y se dejó du-
15 rante una hora. Se filtró el precipitado y se comprimió
para dejarle tan seco como fuera posible. Se transfirió
de nuevo al vaso y se agitó cuidadosamente con 1,5 litros
aproximadamente de agua destilada y se volvió a filtrar.
Este procedimiento se repitió hasta que el filtrado no
15 acusó la presencia de iones bromuro y yoduro. El preci-
pitado se secó después al aire y/o en un desecador.
Rendimiento: 243 g; punto de fusión 220-222°C (con des-
composición).

20 El compuesto obtenido era casi incoloro.
Recristalizado en etanol al 95%, el producto fundía a
223,5°C con descomposición.

 El producto sin recristalizar contenía
algo del compuesto bromado, pero era lo suficientemente
puro para emplearle en la etapa siguiente.

25 [α -(n-propilamino)-n-butiro-2,6-xilidide].-

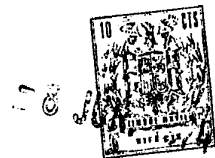
425626



Método a. Se mezclaron n-propilamina (67,9 g, 1,15 moles) y α -yodo-n-butiril-2,6-xilidida (121,5 g, 0,383 moles), con benceno anhidro (1220 ml) en un matraz provisto de condensador de reflujo, agitador mecánico y envolvente de calefacción, y se calentó a reflujo durante 8 horas. La solución de color amarillo claro, se separó por filtración de un precipitado de color amarillo que se lavó a fondo con éter. El precipitado (que no mostraba la banda correspondiente a C=O en el I.R.) se desechó. El filtrado y los líquidos de lavado se reunieron y se evaporaron, dejando un residuo de color amarillo (143,4 g).

El residuo se trató con 380 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se filtró un sólido insoluble y se lavó con éter. El filtrado ácido se extrajo con éter, se filtró un sólido precipitado adicional y se combinó con el sólido insoluble obtenido en primer lugar. El peso de las fracciones sólidas reunidas era de 156,2 g (I). El filtrado ácido (II) se lavó con cuatro porciones adicionales de éter. La fracción sólida I se calentó a reflujo con benceno anhidro, se filtró, y se lavó con benceno caliente y éter. Los extractos en benceno y éter reunidos procedentes de estas operaciones contenían 6,8 g de residuo y se desechó. La fracción sólida I y la solución ácida II se reunieron y se alcalinizaron con NaOH 7 M, extrayendo la base libre con éter. Después de secar so-

425626



bre sulfato sódico anhidro se filtró el extracto etéreo y se evaporó, obteniéndose 93 g de un residuo de color castaño, parcialmente solidificado.

5 Este residuo se disolvió en 80 ml de éter en un embudo de separación y se equilibró con 200 ml de solución tampón de fosfato de modo que el pH en el equilibrio fuera de 7,3. Manteniendo el pH en 7,3 la solución tampón se extrajo tres veces más con porciones de 80 ml de éter.

10 Los extractos etéreos produjeron 79,2 g de una base que contenía principalmente el compuesto deseado y que era suficientemente pura para su empleo en la siguiente etapa.

15 De la solución tampón se pudieron obtener 6,3 g de un aceite haciendo subir el pH a 11 y extrayendo con éter. Esta fracción contenía, principalmente, el isómero sustituido en β , y se desechó.

Método b. Se calentaron a reflujo durante 6,5 horas α -bromo-n-butiril-2,6-xilidida (63,1 milimoles), n-propilamina (254 milimoles), yoduro sódico (63,1 milimoles) y etanol absoluto (180 ml). Se evaporó el alcohol en vacío y el residuo se mezcló con HCl 0,5 M (200 ml). La suspensión se lavó con dos porciones de 100 ml de éter, se ajustó el pH a 11 con NaOH 7 M y la mezcla se extrajo tres veces con porciones de 100 ml de éter. Después

20

25

28.5.74



425626

de secar sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó el éter dejando un residuo de la amina. Rendimiento: 51,0 milimoles (81%). El hidrato del clorhidrato se preparó partiendo de la base con cloruro de hidrógeno etéreo y adición de agua. Recristalizado en etanol/éter fundía a 199-199,5°C.

Calculado para la base (C₁₅H₂₄N₂O): C, 72,5, H, 9,74, N, 11,3.
 Encontrado : C, 72,5, H, 9,81, N, 11,2.

α-(N-etil-n-propilamino)-n-butiro-2,6-xilidida7.-

Se mezclaron en un matraz provisto de condensador de reflujo, tubo de desecación y agitador, α-(n-propilamino)-n-butiro-2,6-xilidida (0,243 moles) y sulfato de dietilo recién destilado (1,6 moles). La mezcla se agitó durante 5 horas a 90°C. Después de enfriar, se añadió agua (110 ml) agitando, durante quince minutos, seguida de HCl 4 M (110 ml). La solución se lavó con éter (3 x 100 ml) y se alcalinizó con NaOH 7 M hasta pH 10-11. La base liberada se recogió en éter (3 x 100 ml); los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron. El residuo se disolvió en éter absoluto (200 ml) y se preparó el clorhidrato añadiendo cloruro de hidrógeno etéreo. Se filtró el precipitado, se lavó con éter y se recristalizó dos veces en etanol absoluto/éter y en isopropanol/éter isopropílico; punto de fusión 203-203,5°C; rendimiento: 0,126 moles (52%).

425626



Calculado para $C_{18}H_{31}ClN_2O$: C, 65,3, H, 9,34, Cl, 11,3.

Encontrado : C, 65,2, H, 9,29, Cl, 11,3.

I.R. (en pastilla de KBr; clorhidrato) ν 3175 (s, NH amídico), 2970 y 2940 (s, CH_3 y CH_2), 2580 (s, NH^+),

5 2505 (s, NH^+), 1680 (s, amida I), 1595 (w, fen.), 1531

(s, amida II), 1474 (s), 1227 (s, amida III), 778 (s, 3 hidrógenos adyacentes de fen. fuera del plano) cm^{-1} .

R.M.N. ($CDCl_3$, base) δ 1,06 (t, CH_2CH_3), 1,26 (t, CH_2CH_3)

10 \int 9H para los dos tripletes \int , 1,58 - 2,48 (m, 4H, CH_2CH_3),

2,53 (s, 6H, fen. CH_3), 2,82 - 3,30 (m, 4H, NCH_2), 3,72

(t, 1H, COCH), 7,98 (s, 3H, fen.).

Un análisis por cromatografía de gas mostró un sólo pico.

EJEMPLO 3

15 Se desdobló el compuesto racémico del Ejemplo 2 en sus isómeros ópticos dextrógiro y levógiro mediante el procedimiento siguiente:

20 Se disolvió el racemato de α -(N-etil-n-propilamino)-n-butiro-2,6-xilidida base (9,73 g, 0,3519 moles) en una mezcla de ácido l-tartárico (5,28 g, 0,3519 moles) y 19,5 ml de agua, calentando suavemente. Después de filtrar, la solución se enfrió y se dejó a 4°C. Los cristales formados se filtraron en frío. Las aguas madres se concentraron a aproximadamente la mitad de su volumen, y

25 se obtuvo una segunda tanda. Las tandas reunidas (I) se



425626

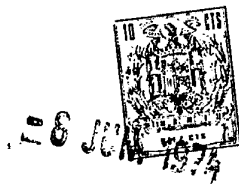
recristalizaron repetidamente en agua hasta que se obtuvo rotación óptica constante, $[\alpha]_D^{25} = -8,3^\circ$. Las aguas madres se alcalinizaron con hidróxido sódico 7 M y se extrajeron con éter. El éter se evaporó y se obtuvieron 3,18 g (0,0115 moles) de base residual, que se disolvieron en una solución de ácido d-tartárico (1,73 g, 0,0115 moles) en 6,4 ml de agua, calentando. De la solución fría (a 4°C) se obtuvieron cristales (II) que se recristalizaron repetidamente en agua hasta obtenerse rotación óptica constante, $[\alpha]_D^{25} = +8,6^\circ$. Las bases se liberaron de los dos tartratos con hidróxido sódico en agua. Las bases procedentes de (I) y (II) tenían una rotación específica de +34,1° y -32,8°, respectivamente. Las rotaciones de sus clorhidratos eran +6,2° y -6,2°, respectivamente, después de recristalizar en etanol absoluto-éter. Sus puntos de fusión eran idénticos, 184-185°C.

Los compuestos racémicos de los Ejemplos 1 y 4-8 pueden desdoblarse en sus isómeros ópticos dextrógiro y levógiro mediante un procedimiento semejante al del Ejemplo 3.

EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-dietilamino-2',6'-n-valeróxilidida.
2-Bromo-2',6'-n-valeróxilidida. - En un frasco de 2 litros

425626

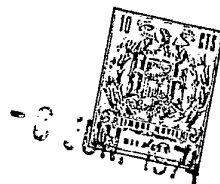


se mezclaron 2,6-xilidina (0,347 moles) y ácido acético glacial (310 ml). La mezcla se enfrió a 12°C y se añadió rápidamente cloruro de 2-bromo-n-valerilo (0,349 moles). Después de mezclar con rapidez se añadió inmediatamente una solución de acetato sódico trihidratado (85 g) en agua (340 ml), enfriada previamente (a 5°C), y la mezcla se agitó durante unos 30 minutos. Se filtró el sólido y se lavó cuidadosa- y repetidamente con agua hasta que el filtrado mostró ausencia de bromuros. Después de secar en un desecador sobre hidróxido de potasio en forma de escamas, el sólido (0,345 moles) fundía a 189-190,5°C. Después de recrystalizar en etanol al 95% el punto de fusión de los cristales incoloros era de 190-190,5°C. Rendimiento: 65-78%.

Calculado para $C_{13}H_{18}BrNO$: C, 54,9, H, 6,38, Br, 28,1
Encontrado : C, 54,9, H, 6,33, Br, 28,2.

2-Dietilamino-2',6'-n-valeróxilidida.- Se colocó en un recipiente a presión una mezcla de 2-bromo-2',6'-n-valeróxilidida (0,176 moles), dietilamina (0,528 moles) y benceno (125 ml), y se calentó a 100°C durante 35 horas. Después de enfriar, se filtró el contenido de color pardo oscuro y el sólido (23,2 g de bromuro de dietilamonio) se lavó cuidadosamente con benceno. El filtrado se extrajo con ácido clorhídrico 4N (3x50 ml) se lavó el extracto ácido con éter (3 x 50 ml) y se alcalinizó con hidróxido sódico 7 N, enfriando y agitando, y en presencia

425626



de éter (100 ml). Después de otras dos extracciones con éter (2x50 ml) los extractos etéreos reunidos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporó el éter, quedando 16,5 g de residuo. Se preparó el clorhidrato partiendo del residuo, disolviéndole en éter y añadiendo cloruro de hidrógeno etéreo. El clorhidrato se recrystalizó dos veces en etanol absoluto: éter (3:5); punto de fusión 205-206°C.

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 65,3, H, 9,34, N, 8,95

Encontrado : C, 65,2, H, 9,49, N, 9,15

10 Por cromatografía de gas de la sal se obtuvo solamente un pico claramente señalado. I.R. (En pastilla de KBr; clorhidrato) 3170 (mw, NH amídico); 2968 y 2930 (m, CH_3 y CH_2); 2560 (m, NH^+); 1677 (s, amida I); 1593 (w, fen.); 1528 (s, amida II); 1472 y 1433 (ms); 1230 (mw, amida III); 775
15 (m, 3 hidrógenos adyacentes de fen. fuera del plano).

EJEMPLO 5

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-pirrolidino-2',6'-n-butiroxilidida.

2-Pirrolidino-2',6'-n-butiroxilidida.- Se calentó a reflujo durante 21 horas una mezcla de 2-bromo-2',6'-butiroxilidida (0,0463 moles), pirrolidina (0,13 moles) y benceno (100 ml). Se evaporaron en vacío el disolvente y el exceso de pirrolidina quedando un residuo parcialmente solidificado que se disolvió en ácido clorhídrico 1 N (125 ml).
20
25 La solución ácida se lavó con éter (2 x 50 ml), después

425626



de lo cual se alcalinizó con hidróxido sódico 7 N y se extrajo con éter (3,50 ml). El extracto etéreo se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó en vacío. El clorhidrato se preparó disolviendo el residuo en éter y añadiendo una cantidad suficiente de cloruro de hidrógeno gaseoso; rendimiento 0,0414 moles. Después de dos recristalizaciones en etanol al 95%: acetato de etilo (1:1) los cristales incoloros fundían a 238 - 240°C.

5

10 Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OCl}$: C, 64,7, H, 8,49, Cl, 11,9
Encontrado : C, 64,9, H, 8,59, Cl, 12,1.
I.R. (En pastilla de KBr; clorhidrato) 3450 (m, ancha); 3175 (ms, NH amídico); 2965 y 2927 (ms, CH_3 y CH_2); 2670, 2630 y 2600 (ms); 2475 (mw, NH^+); 1680 (s, amida I); 1529 (w, fen.); 1525 (s, amida II); 1469 (ms); 1227 (m, amida III); 781 (ms, 3 hidrógenos adyacentes de fen. fuera del plano).

15

EJEMPLO 6

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(N-
-etil-n-butilamino)-2',6'-n-butirolidida.

20 2-n-Butilamino-2',6'-butirolidida.- Se calentó a reflujo durante 5 horas una mezcla de 2-yodo-2',6'-butirolidida (0,0315 moles), n-butilamina (0,0945 moles) y benceno anhidro (100 ml). Después de enfriar, el benceno y el exceso de n-butilamina se evaporaron en vacío. El re-

25

425626



síduo se recogió en ácido clorhídrico 1 N, se lavó con éter (3 x 25 ml), se filtró, se alcalinizó hasta pH 9 con hidróxido sódico 7 N y se extrajo con éter (4 x 25 ml). El extracto etéreo se secó (Na_2SO_4) y se evaporó luego el éter en vacío, quedando un aceite incoloro (0,0153 moles). (Este aceite es suficientemente puro para la etapa de etilación descrita más adelante). Se preparó un clorhidrato partiendo de la base oleosa en éter anhidro añadiendo una solución de cloruro de hidrógeno en éter. El producto formado no cristalizaba fácilmente en un cierto número de disolventes. Disolviéndolo en agua, aparecieron cristales al reposar. El clorhidrato hidratado formado se recrystalizó en acetato de etilo acuoso; punto de fusión 92-95°C.

5

10

15

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$: H_2O , 5,71
Encontrado : 5,73 (Karl Fischer).

Se secó una muestra a alto vacío y temperatura elevada.

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 64,3, H, 9,11, Cl, 11,9
20 Encontrado : C, 64,1, H, 9,26, Cl, 11,8.

2-(N-etil-n-butilamino)-2',6'-n-butiroxilidida.- Se calentó a 90°C durante 5 horas una mezcla de 2-n-butilamino-2',6'-butiroxilidida [la base oleosa sin purificar (0,0153 moles) antes citada] y sulfato de dietilo (0,0996 moles). Después de enfriar, la solución de color

25

425626



ámbar claro se mezcló con 10 ml de agua, se agitó durante 15 minutos y se mezcló con 10 ml de ácido clorhídrico 4 N. La solución ácida se lavó con éter y se dejó que las fases se separasen completamente, desechándose cada vez la capa etérea superior. Se ajustó el pH a 11 con hidróxido sódico 7 N y la base que se separó se recogió con éter (4 x 30 ml). Después de secar (Na_2SO_4) se evaporó el éter, quedando un residuo de base bruta (0,0395 moles). Se preparó el clorhidrato disolviendo el residuo en éter anhidro y añadiendo a la solución cloruro de hidrógeno etéreo. Por recristalización en alcohol absoluto:éter, se obtuvieron cristales incoloros que fundían a 202,5-204,5°C.

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 66,1, H, 9,56, Cl, 10,8
Encontrado : C, 66,1, H, 9,71, Cl, 11,1

I.R. (En pastilla de KBr; clorhidrato): 3160 (ms, NH amídico); 2960 (s) y 2890 (ms) (CH_3 y CH_2); 2615-2595 (m, ancha); 2505 (m, NH^+); 1680(s, amida I) 1594 (w, fen.); 1530 (s, amida II); 1470 (s); 1228 (m, amida III); 781 (m, 3 hidrógenos adyacentes de fen. fuera del plano).

EJEMPLO 7

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-dimetilamino-2',6'-caproilxilidida.

25 2-Bromo-2',6'-caproilxilidida.- Se enfrió a 10°C en un

425626



frasco de 1 litro, una mezcla de 2,6-xilidina (0,125 moles) y ácido acético glacial (115 ml), y se añadió y mezcló rápidamente bromuro de 2-bromocaproilo (0,136 moles).

5 Tan rápidamente como fue posible se siguió con una solución fría (5°C) de acetato sódico trihidratado (45 g) en agua (190 ml). La mezcla se agitó durante 45 minutos y se filtró. El precipitado se lavó cuidadosa- y repetidamente con agua hasta ausencia de iones bromuro. Después se secó en un desecador sobre hidróxido de potasio en forma de escamas y se recristalizó dos veces
10 en metanol : agua (aproximadamente 15:1); punto de fusión 167 - 169°C. Rendimiento: 67%. Este producto fue suficientemente puro para la reacción subsiguiente. El compuesto puro (otra recristalización más) tenía un
15 punto de fusión de 168,5-169°C.

Calculado para $C_{14}H_{20}BrNO$: C, 56,4, H, 6,76, Br, 26,8

Encontrado : C, 56,2, H, 6,40, Br, 25,9.

2-Dimetilamino-2',6'-caproilxilidida.- Se calentó en un recipiente a presión una mezcla de 2-bromo-2',6'-caproilxilidida (0,119 moles), dimetilamina (0,356 moles) y benceno (177 ml), durante 22 horas a 100°C. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción. El peso del bromuro de dimetilamonio obtenido indicó que el 97% del compuesto bromado había reaccionado. El filtrado se extrajo
20 con ácido clorhídrico 4 N (1x50+2x25 ml), la solución áci-
25

28.5.74

425626



5 da se alcalinizó a pH 11 con hidróxido sódico 7 N y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Los extractos etéreos reunidos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron en vacío. Partiendo del residuo se preparó el clorhidrato con cloruro de hidrógeno etéreo. Se recristalizó dos veces en alcohol absoluto:éter (1:8), obteniéndose cristales incoloros (0,0992 moles) que fundían a 193,5 - 194,5°C.

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 64,3, H, 9,10, N, 9,37, Cl 11,9
Encontrado : C, 64,2, H, 9,04, N, 9,52, Cl 12,0

10 I.R. (En pastilla de KBr; clorhidrato): 3185 (m, NH amídico); 2950 y 2920 (ms-m, CH_3 y CH_2); 2450 (ms, NH^+); 1682 (s, amida I); 1591 (w, fen.); 1530 (s, amida II); 1470 (s); 1236 (mw, amida III); 776 (m, 3 hidrógenos adyacentes de fen. fuera del plano).

15

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-pirrolidino-2',6'-n-valeroxilidida.

20 2-yodo-2',6'-n-valeroxilidida.- Se calentó a reflujo con agitación, durante 3 horas, una mezcla de 2-bromo-2',6'-n-valeroxilidida (0,137 moles), yoduro potásico (0,274 moles) y metanol anhidro (375 ml). Después de enfriar, se añadió 1 litro de agua a la mezcla de reacción coloreada de amarillo y se dejó con agitación durante 15 minutos. Se filtró el precipitado, se lavó repetidamente con agua hasta que el filtrado estuvo libre de haluros, y se secó.

25



425626

Después de recrystalizar en etanol al 95% fundía a 196,5-197,5°C; rendimiento 0,105 moles de un producto suficientemente puro para la siguiente etapa de la síntesis. Otra recrystalización hizo subir el punto de fusión a 197-198°C.

Calculado para $C_{13}H_{18}INO$; C, 47,1, H, 5,48, I, 36,3;

Encontrado : C, 47,3, H, 5,36, I, 38,2.

2-Pirrolidino-2',6'-n-valeroxilidida.- Se calentó en un recipiente de presión durante 24 horas a 100°C una mezcla de 2-yodo-2',6'-n-valeroxilidida (0,0754 moles), pirrolidina (0,226 moles) y benceno (65 ml). Después de enfriar, el benceno y el exceso de pirrolidina se evaporaron en vacío. El residuo se agitó con agua (150 ml) durante 30 minutos y se filtró. Al filtrado se añadió hidróxido sódico 7 N (pH 11) con agitación y después de 30 minutos se filtró la base sólida, se lavó cuidadosa- y repetidamente con agua y se secó en vacío. La base bruta (14 g) se recrystalizó en etanol acuoso hasta punto de fusión constante (126-127,5°C); rendimiento 4,9 g. De las aguas madres se obtuvieron otros 2,7 g. Rendimiento total: 37%.

Calculado para $C_{17}H_{26}N_2O$: C, 74,4, H, 9,55, N, 10,2

Encontrado : C, 74,1, H, 9,66, N, 10,4.

I.R. (En pastilla de KBr; base): 3210 (s, NH amídico); 2933 (s), 2915 (ms) (CH_3 y CH_2); 1645 (s, amida I); 1593 (w, fen.); 1529 (s, amida II); 1478 y 1465 (ms);

425626



770 (s, 3 hidrógenos adyacentes de fen. fuera del plano).

Nota: s significa fuerte

w " débil

5 m " media

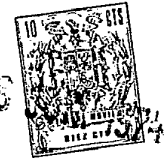
EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra composiciones farmacéu-
ticas.

10 Soluciones que contienen 0,25, 0,50, 0,75 y 1,0% de
clorhidrato de 2-(N-etilpropilamino)-2',6'-butiroxilidida,
sin añadir vasoconstrictor. pH 3,5-4,5

Componente	Cantidad (g)			
	0,25%	0,50%	0,75%	1,0%
15 Clorhidrato de 2-(N-etilpropilamino)-2',6'-butiroxilidida	2,50	5,00	7,50	10,00
20 Cloruro sódico, USP XVIII	8,53	8,07	7,70	7,10
Acido clorhídrico, 2 N	Si es necesario para ajustar el pH			
Hidróxido sódico, 2N	"			
25 Agua para inyección, USP XVIII	Cantidad suficiente para hacer 1000 ml.			

425626



El ingrediente activo de las soluciones anteriores puede reemplazarse por el clorhidrato de 2-dietilamino-2',6'-n-valeróxilidida.

EJEMPLO 10

5 Este ejemplo ilustra composiciones farmacéuticas.

Soluciones que contienen 0,25, 0,50, 0,75 y 1,0% de clorhidrato de 2-(N-etil-propilamino)-2',6'-butiroxilidida con epinefrina 1:200.000 pH 3,5 - 4,5

10

Componente	Cantidad (g)			
	0,25%	0,50%	0,75%	1,0%
15 Clorhidrato de 2-(N-etilpropilamino)-2',6'-butiroxilidida	2,50	5,00	7,50	10,00
Cloruro sódico, USP XVIII	8,53	8,07	7,70	7,10
Epinefrina, USP XVIII	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050
Metabisulfito sódico	0,50	0,50	0,50	0,50
20 Hidróxido sódico, 2 N	Si es necesario para ajustar el pH			
Acido clorhídrico, 2N	"			
Agua para inyección, USP XVIII	Cantidad suficiente para hacer 1000 ml			

25

El ingrediente activo de las soluciones anterio-

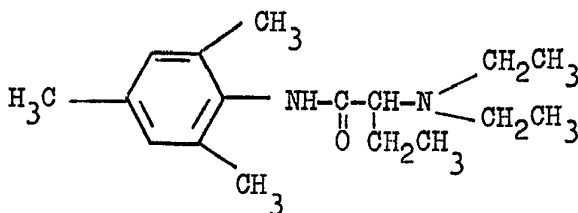
425626



res puede reemplazarse por clorhidrato de 2-dietilamino-
-2',6'-n-valeroxilidida.

En las tablas que figuran a continuación se
han utilizado las siguientes denominaciones en código:

- 5 A es 2-dietilamino-2',6'-n-butiroxilidida.
B es 2-(N-etil-n-propilamino)-2',6'-n-butiroxilidida.
C es el isómero óptico dextrógiro del compuesto B racémico.
D es el isómero óptico levógiro del compuesto B racémico.
E es 2-dietilamino-2',6'-n-valeroxilidida.
- 10 F es 2-pirrolidino-2',6'-n-butiroxilidida.
G es 2-(N-etil-n-butilamino)-2',6'-n-butiroxilidida.
H es 2-dimetilamino-2',6'-caproilxilidida.
I es 2-pirrolidino-2',6'-n-valeroxilidida.
- 15 X es el compuesto de la técnica anterior N-n-butílpiper-
colil-2,6-xilidida, es decir bupivacaina o "Marcaine"
Y es el compuesto de la técnica anterior dietilaminoaceto-
-2,6-xilidida, es decir lidocaina o "Xylocaine"
Z es el compuesto de la técnica anterior α -(dietilamino)-
-n-butiromesidida que tiene la fórmula estructural si-
guiente:



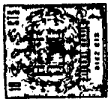
25

28.5.74

425626



5 Las Tablas I a V contienen datos comparativos sobre la duración de varios de estos compuestos anestésicos locales, la Tabla VI contiene datos comparativos sobre el grado de irritación de los tejidos de varios de estos compuestos anestésicos locales, las Tablas VII y VIII contienen datos comparativos sobre la toxicidad aguda de varios de estos compuestos anestésicos locales, mientras que las Tablas IX a XI contienen datos acerca de ensayos clínicos del compuesto B en el hombre.



425626

TABLA I

Bloqueos del Nervio Ciático en la Rata #

Duración en minutos \pm desviación típica

425626

% de concen- tración como base	A	B	C	D	E	F	G	H	X	Y	Z
0,125	156 \pm 32	156 \pm 41	81 \pm 22	111 \pm 5	117 \pm 11	96 \pm 5	131 \pm 16	96 \pm 22	121 \pm 32	-	101 \pm 15
0,25	235 \pm 12	222 \pm 54	96 \pm 16	148 \pm 19	123 \pm 19	116 \pm 9	179 \pm 18	117 \pm 11	175 \pm 16	102 \pm 15	114 \pm 14
0,5	297 \pm 6	279 \pm 16	114 \pm 23	150 \pm 27	140 \pm 12	135 \pm 18	236 \pm 38 ^{***}	126 \pm 13	212 \pm 34	123 \pm 10	118 \pm 15
1,0	308 \pm 5	313	97 \pm 6	191 \pm 57	179 \pm 27	178 \pm 18	> 3 días	146 \pm 19	213	162 \pm 39	126 \pm 21
2,0	-	-	172 \pm 37	287 \pm 86	268 \pm 36	180 \pm 43 ^{***}	-	280 \pm 42 ^{***}	-	185 \pm 23	146 \pm 18

Todas las soluciones contenían 1:100.000 de epinefrina

#Método de ensayo especificado en Truant, A.P.: Arch.Int.Pharmacodyn.115:483-497(1958), que se incluye aquí como referencia.

***Algunos animales bloqueados > 12 horas.



425626

TABLA I
Bloqueos del Nervio Ciático

Duración en minutos \pm desvia

<u>% de concen</u> <u>tración como</u> <u>base</u>	A	B	C	D	E
0,125	156 \pm 32	156 \pm 41	81 \pm 22	111 \pm 5	117 \pm
0,25	235 \pm 12	222 \pm 54	96 \pm 16	148 \pm 19	123 \pm
0,5	297 \pm 6	279 \pm 16	114 \pm 23	150 \pm 27	140 \pm
1,0	308 \pm 5	313	97 \pm 6	191 \pm 57	179 \pm
2,0	-	-	172 \pm 37	287 \pm 86	268 \pm

Todas las soluciones contenían 1:100.000 de epinefrina

*Método de ensayo especificado en Truant, A.P.: Arch.Int.Pharmacodyn.

**Algunos animales bloqueados > 12 horas.



425626

I
io Ciático en la Rata H

os \pm desviación típica

E	F	G	H	X	Y	Z
117 \pm 11	96 \pm 5	131 \pm 16	96 \pm 22	121 \pm 32	-	101 \pm 15
123 \pm 19	116 \pm 9	179 \pm 18	117 \pm 11	175 \pm 16	102 \pm 15	114 \pm 14
140 \pm 12	135 \pm 18	236 \pm 38 ^{REC}	126 \pm 13	212 \pm 34	123 \pm 10	118 \pm 15
179 \pm 27	178 \pm 18	> 3 días	146 \pm 19	213	162 \pm 39	126 \pm 21
268 \pm 36	180 \pm 43 ^{REC}	-	280 \pm 42 ^{REC}	-	185 \pm 23	146 \pm 18

Pharmacodyn. 115:483-497(1958), que se incluye aquí como referencia.

425626



TABLA II

Ronchas intradérmicas en el cobaya*

Duración en minutos \pm desviación típica

% de con- centración como base					
	A	B	X	Y	Z
0,125	-	-	156 \pm 11	-	-
0,25	95 \pm 8	154 \pm 15	182 \pm 4	78 \pm 9	96 \pm 12
0,5	110 \pm 4	174 \pm 12	252 \pm 5	110 \pm 13	101 \pm 12
1,0	196 \pm 8	232 \pm 11	314 \pm 10	117 \pm 6	117 \pm 14
2,0	-	-	-	121 \pm 12	166 \pm 19

Todas las soluciones contenían 1:100.000 de epinefrina

*Método de ensayo especificado en Bulbring, E. y Wajda, I.:
J.Pharmacol.Exp.Therap. 85: 78-84 (1945), que se incluye
aquí como referencia.

425626



TABLA III

Anestesia peridural en el gato ^{##}

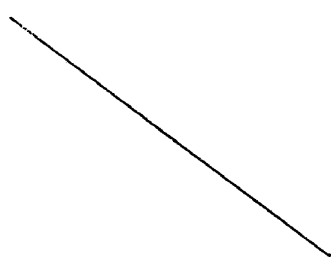
Duración del bloqueo de soporte de peso en minutos
 \pm desviación típica

% de concentración como base	A	B	X	Y
0,5	-	209 \pm 23	136 \pm 30	-
1,0	143 \pm 24	308 \pm 21	296 \pm 77 ^{###}	-
2,0	236 \pm 26	-	-	88 \pm 10

Todas las soluciones contenían 1:100.000 de epinefrina

^{##}Método de ensayo especificado en Duce, B.R., Zelechowski, K., Camougis, G. y Smith, E.R.: Brit.J.Anaesth. 41: 579-587 (1969), que se incluye aquí como referencia.

^{###}Observados efectos tóxicos con esta concentración.



425626



TABLA IV

Anestesia peridural en el cobaya*

Duración del bloqueo de soporte de peso en minutos
± desviación típica

% de con- centración como base	E	G	X	Y
0,25	39 ± 7	46 ± 8	38 ± 7	10
0,5	55 ± 7	101 ± 21	59 ± 12	14 ± 2
1,0	68 ± 5	33	89 ± 8	21 ± 6

Todas las soluciones contenían 1:100.000 de epinefrina

*Método de ensayo especificado en Tan y Snow, Am.J.Vet.Res.,
29, 487 (1968), que se incluye aquí como referencia.

~~***~~
Tres animales murieron 5 minutos después de la inyec-
ción y un animal no se recuperó del bloqueo.

425626



TABLA V

Anestesia peridural en el perro [#]

Duración del bloqueo de soporte de peso en minutos

% de con- centración como base	E	X	Y
0,5	-	304	-
1,0	417	-	-
2,0	-	-	137

Todas las soluciones contenían 1:100.000 de epinefrina

~~***~~ Perros sabuesos machos adultos se prepararon quirúrgicamente por implantación de una cánula en una vértebra lumbar para poder administrar las soluciones medicamentosas de droga (5 ml) en el espacio peridural. Después de administración de soluciones anestésicas locales, los animales fueron examinados a intervalos para comprobar la duración del bloqueo motor (soporte de peso).

425626

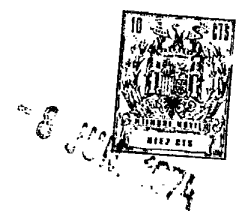


TABLA VI

Estudios de irritación: Ronchas intradérmicas en el conejo*

Indice de irritación

% de con- centración como base	A	B	X	Y	Z
0,5	2,2	1,6	5,3	0	3,1
1,0	2,7	4,4	6,3	0	4,4
2,0	8,2	7,5	9,0	2,0	10,0

Las soluciones no contenían epinefrina

* Método de ensayo especificado en Truant, A.P.: Arch. Int. Pharmacodyn. 115:483-497 (1958) que se incluye aquí como referencia.

425626



TABLA VII

Toxicidad aguda en ratones hembra

Compuesto	DL ₅₀ y límites de confianza de Fieller del 95%: mg/kg como base	
	Intraperitoneal	Intravenosa
A	54(46-117)	9,4(8,2-11)
B	62(53-82)	5,8(5,1-6,5)
C	--	15,9(14,0-18,6)
D	--	6(5,4-6,7)
E	51(41-58)	--
G	37(28-49)	--
H	--	11,3(9,2-13,9)
X	40(28-56)	6,4(5,5-7,3)
Y	102(73-142)	25(22-33)
Z	93(81-110)	9,4(8,3-10,6)

Las soluciones no contenían epinefrina

425626



TABLA VIII

Toxicidad subcutánea aguda en ratas macho y hembra

DL₅₀ y límites de confianza de Fieller del
95%:mg/kg como base

Sexo	A	B	X
Macho	-	136(102-172)	71(53-90)
Hembra	94(73-120)	124(98-160)	74(58-98)

Las soluciones contenían 1:200.000 de epinefrina



425626

425626

TABLA IX

Anestesia peridural en el hombre. Compuesto B

Epinefrina 1:200.000. Tiempos de iniciación y de duración en minutos \pm D. T.

Concen- tración %	Volumen ml.	Dosis mg.	Iniciación sensorial		Iniciación motora		Recuperación completa		Número de pacientes*
			Inicial	Completa	Inicial	Completa	Sensorial	Motora	
0,5	20	100	4,6 \pm 1,1	17,1 \pm 3,8	10,5 \pm 2,5	17,4 \pm 2,3	189,7 \pm 51,0	147,8 \pm 31,6	10-16
0,5	30	150	4,7 \pm 0,8	15,8 \pm 4,1	10,8 \pm 5,4	18,7 \pm 4,6	242,1 \pm 43,2	165,0 \pm 31,5	4-7
0,75	20	150	4,4 \pm 0,9	16,3 \pm 2,0	10,3 \pm 1,8	17,6 \pm 2,1	256,4 \pm 52,2	181,6 \pm 39,2	7-8
0,75	30	225	4,7 \pm 0,8	15,8 \pm 3,4	9,8 \pm 2,1	14,5 \pm 2,7	243,5 \pm 28,1	195,5 \pm 31,3	11-12
1,0	20	200	4,4 \pm 1,1	18,4 \pm 3,3	9,9 \pm 2,6	17,5 \pm 3,2	285,7 \pm 53,0	220,3 \pm 57,8	16-21
1,0	30	300	4,0 \pm 0,6	16,7 \pm 3,1	9,8 \pm 2,1	17,0 \pm 5,1	319,4 \pm 62,8	261,3 \pm 66,3	20-23

*Número de pacientes: El intervalo indica que los datos son incompletos.

425626

TABLA IX

Anestesia peridural en el hc

Epinefrina 1:200.000. Tiempos de iniciación y de durac

Concen tración %	Volumen ml.	Dosis mg.	Iniciación sensorial		Iniciae
			Inicial	Completa	Inicial
0,5	20	100	4,6±1,1	17,1±3,8	10,5±2,5
0,5	30	150	4,7±0,8	15,8±4,1	10,8±5,4
0,75	20	150	4,4±0,9	16,3±2,0	10,3±1,8
0,75	30	225	4,7±0,8	15,8±3,4	9,8±2,1
1,0	20	200	4,4±1,1	18,4±3,3	9,9±2,6
1,0	30	300	4,0±0,6	16,7±3,1	9,8±2,1

*Número de pacientes: El intervalo indica que los datos son incomple

425626



en el hombre. Compuesto B

de duración en minutos \pm D. T.

Iniciación motora		Recuperación completa		Número de pacientes [≠]
Inicial	Completa	Sensorial	Motora	
10,5 \pm 2,5	17,4 \pm 2,3	189,7 \pm 51,0	147,8 \pm 31,6	10-16
10,8 \pm 5,4	18,7 \pm 4,6	242,1 \pm 43,2	165,0 \pm 31,5	4-7
10,3 \pm 1,8	17,6 \pm 2,1	256,4 \pm 52,2	181,6 \pm 39,2	7-8
9,8 \pm 2,1	14,5 \pm 2,7	243,5 \pm 28,1	195,5 \pm 31,3	11-12
9,9 \pm 2,6	17,5 \pm 3,2	285,7 \pm 53,0	220,3 \pm 57,8	16-21
9,8 \pm 2,1	17,0 \pm 5,1	319,4 \pm 62,8	261,3 \pm 66,3	20-23

incompletos.



425626

425626

TABLA X

Bloqueos intercostales en el hombre. Compuesto B

Epinefrina 1:200. Tiempos de iniciación de duración en minutos \pm D.T.

Concentración %	Volumen ml.	Dosis mg.	Iniciación sensorial		Recuperación Completa		Número de pacientes
			Inicial	Completa	Inicial	Completa	
0,25	60	150	3,4 \pm 0,7	6,8 \pm 5,0	348,0 \pm 77,7	723,0 \pm 113	10
0,5	30	150	3,6 \pm 1,4	14,3 \pm 12,0	366,8 \pm 87,0	590,5 \pm 115,5	11
0,5	60	300	3,4 \pm 0,8	5,7 \pm 1,3	432,0 \pm 161	790,5 \pm 106	10

425628

TABLA X

Bloqueos intercostales en el hombro

Epinefrina 1:200. Tiempos de iniciación y de dur

Concentración %	Volumen ml.	Dosis mg.	Iniciación sensorial		Recuperación (s) Inicial
			Inicial	Completa	
0,25	60	150	3,4±0,7	6,8±5,0	348,0±77
0,5	30	150	3,6±1,4	14,3±12,0	366,8±87
0,5	60	300	3,4±0,8	5,7±1,3	432,0±16



425626

X

en el hombre. Compuesto B

ión de duración en minutos \pm D.T.

Recuperación Completa (serial)		Número de pacientes
Inicial	Completa	
348,0 \pm 77,7	723,0 \pm 113	10
366,8 \pm 87,0	590,5 \pm 115,5	11
432,0 \pm 161	790,5 \pm 106	10



425620

425620

TABLA XI

Hicoques del plexo braquial en el hombre. Compuesto B

Epinefrina 1:200.000. Tiempos de iniciación y de duración en minutos \pm D.T.

Concentración %	Volumen ml.	Dosis mg.	Iniciación sensorial		Iniciación motora		Recuperación completa		Número de pacientes
			Inicial	Completa	Inicial	Completa	Sensorial	Motora	
0,5	20	100	3,7 \pm 1,4	9,1 \pm 3,1	3,1 \pm 1,7	10,3 \pm 4,2	606,7 \pm 135	571,7 \pm 173	6-8
0,5	30	150	3,2 \pm 2,1	7,2 \pm 2,4	2,9 \pm 0,6	8,6 \pm 2,1	516,0 \pm 155	475,7 \pm 140	7-10

425620

TABLA XI

Bloqueos del plexo braquial en el h

Epinefrina 1:200.000. Tiempos de iniciac:

Concentración %	Volumen ml.	Dosis mg.	Iniciación sensorial		Iniciac:
			Inicial	Completa	Inicial
0,5	20	100	3,7±1,4	9,1±3,1	3,1±1,7
0,5	30	150	3,2±2,1	7,2±2,4	2,9±0,6



425626

1974

I

1 en el hombre. Compuesto B

e iniciación y de duración en minutos \pm D.T.

1	Iniciación motora		Recuperación completa		Número de pacientes
	Inicial	Completa	Sensorial	Motora	
	3,1 \pm 1,7	10,3 \pm 4,2	606,7 \pm 135	571,7 \pm 173	6-8
	2,9 \pm 0,6	8,6 \pm 2,1	516,0 \pm 155	475,7 \pm 140	7-10

425626



Los índices de irritación expuestos en la Tabla VI se determinan de la siguiente manera:

5 Se crean ronchas sobre los lomos afeitados de conejos albinos inyectando por vía intradérmica soluciones acuosas de los agentes. Veinticuatro horas más tarde cada roncha se clasifica según : presencia y gravedad de eritema, presencia y gravedad de edema, y presencia o ausencia de tejido necrótico en la roncha. La clasificación se lleva a cabo según una escala numérica arbitraria, y se calcula un "índice de irritación" promedio para todas las ronchas producidas con una concentración dada.

10

El método de ensayo empleado para los estudios de toxicidad aguda expuestos en las Tablas VII y VIII fué el siguiente:

15

Se emplearon animales adultos, machos o hembras.

Los animales se dividen en grupos de 10 y se les administra solución medicamentosa o excipiente. Después de la administración, los animales se observan a intervalos durante varias horas para apreciar los efectos adversos y las muertes. Los supervivientes se acomodan en grupos según el nivel de dosis y se comprueban una vez al día durante el tiempo de estudio al objeto de determinar si ocurren o no muertes retardadas.

20

25

425626



5 Las DL_{50} y los límites de confianza de Fieller del 95% (o límites aproximados del 95%) se calculan por el Método del Mínimo Cuadrado "Logit Chi" (Minimum Logit Chi Square Method) de Berkson, J.Am.Stat.Assoc.48:565 (1953).

10 Los procesos quirúrgicos han sido llevados a cabo en pacientes a los que se administró el compuesto B bien sea por vía epidural (Tabla IX), bien sea por vía intracostal (Tabla X), bien sea en la región del plexo braquial (Tabla XI). Particularmente notables fueron los tiempos de iniciación sorprendentemente cortos obtenidos, la profundidad y extensión satisfactorias de la anestesia y la ausencia completa de efectos secundarios, tanto sistémicos como locales. Se observó un efecto beneficioso insospechado de relajación muscular, lo que facilitó los procesos quirúrgicos, por ejemplo en

15 operaciones abdominales.

20 Los datos comparativos presentados en las Tablas I-VIII anteriores, ponen de manifiesto que los compuestos racémicos de la invención son, en general, anestésicos locales de acción apreciablemente más prolongada en particular con concentraciones de 1% ó 2%, que los compuestos homólogos comparativos Y y Z y todavía tienen un bajo nivel de irritación de los tejidos satisfactorio y una toxicidad aguda baja satisfactoria.

25

425626



5 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 22 de Diciembre de 1970, bajo el Nº 100.777 y 19 de Julio de 1971, bajo el Nº 164.022, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

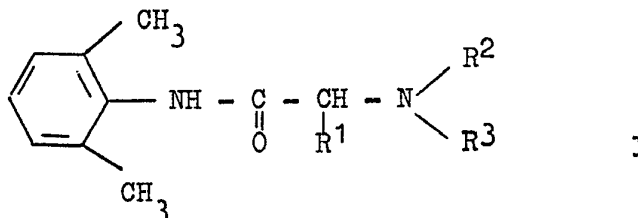
10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de acil-xilidida de la fórmula estructural

20



25

en forma ópticamente activa o racémica, en la cual

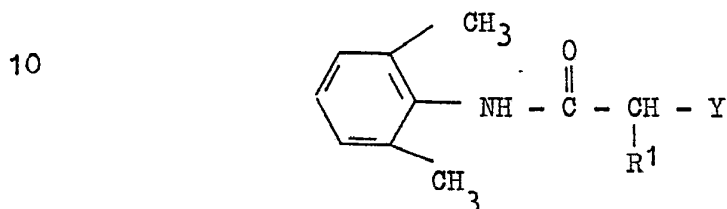
28.5.74

mle

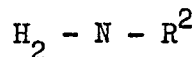
425626



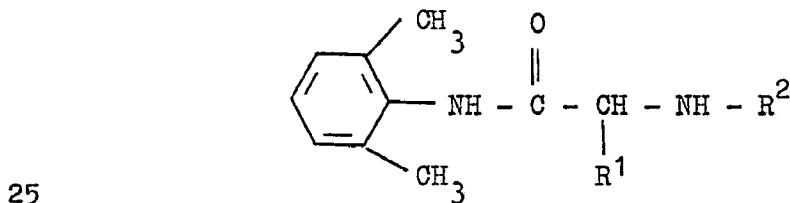
5 fórmula R¹ es etilo, propilo o butilo; R² y R³ se seleccionan, cada uno, del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y butilo; R² junto con R³ es tetrametileno; la suma total de átomos de carbono en R¹, R² y R³ es, por lo menos, de seis; y sus sales farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



15 en la que R¹ e Y tienen el significado antes expuesto, con un compuesto de fórmula



20 en la que R² tiene el significado antes expuesto, para la formación de un compuesto de fórmula



28.5.74

MCE

425626



5 después de lo cual este compuesto se hace reaccionar con un agente de alcoholación para formar un compuesto de fórmula I, y el compuesto de fórmula I así formado se hace reaccionar, si se desea, con un ácido farmacéuticamente aceptable.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de fórmula I se desdobra en sus antípodas ópticos.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se prepara el compuesto anestésico local 2-(N-etil-n-propilamino)-2',6'-n-butiroxilidida.

4ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de acil-xilidida.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 8 JUN 1974

P.A. Alberto de Elzaburu
[Handwritten signature]

28.5.74

IAG/

[Handwritten initials]