

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		21-5-74

PATENTE DE INVENCION

P.- 57.128

LU 281-2 Spa.  
Div.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
230.114	28-2-72	EE.UU.
325.378	22-1-73	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, A61K	Nº 412.068

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ANESTESICOS LOCALES DE ALCOHILO TERCIARIO-AMINO-ACILO INFERIOR-XILIDIDA"

71 SOLICITANTE (S)
ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Neponset Street, Worcester, Mass 01606, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)
Herbert John Frederick Adams, Jon C Anderson, Murray R Blair, Jr., Robert L di Rubio y Bertil Herbert Takman

73 TITULAR (ES)

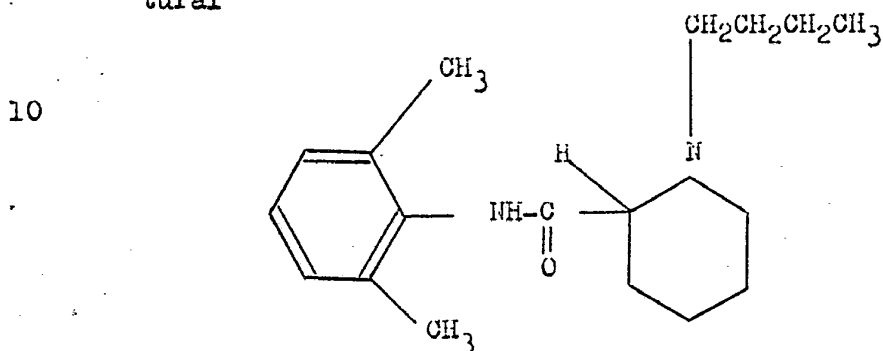
74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

MCG.

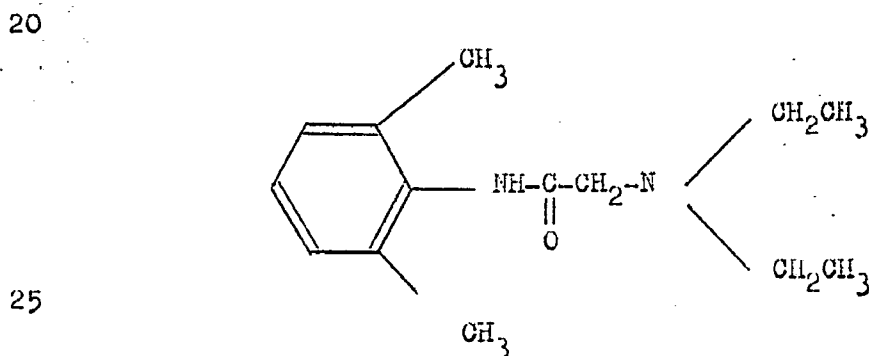
**POOR  
QUALITY**

El presente invento se refiere a compuestos anestésicos locales de alcoholo terciario-amino-acilo inferior-xilidida.

Los dos compuestos anestésicos locales de acil  
5 xilidida que están disponibles en el comercio son la N-n-  
-butilpipecolil-2,6-xilidida o bupivacaína vendido con la  
marca registrada "Marcaina" que tiene la fórmula estruc-  
tural



15 y la dietilaminoaceto-2,6-xilidida u omega-dietilamino-  
-2,6-dimetil-acetanilida o lidocaína vendida con la mar-  
ca registrada "Xilocaina" que tiene la fórmula estructu-  
ral



Sin embargo, aunque la bupivacaína o "Marcaina" es un anestésico local de larga duración, tiene el inconveniente de ser más irritante para los tejidos que la lidocaína y aunque la lidocaína o "Xilocaina" no es irritante para los tejidos, tiene el inconveniente de no ser un anestésico local de larga duración.

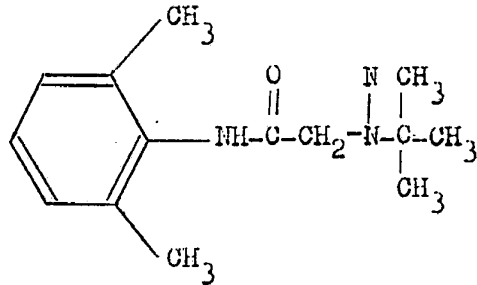
Otros anestésicos locales que están disponibles en el comercio incluyen la alfa-propilaminopropionato-2-toluidida o prilocaína vendida con la marca registrada "Citanest"; la alfa-pirrolidinoacetato-2,6-xilidida o pirrocaina vendida con la marca registrada "Endocaina" y "Dinacaina"; y la N-metilpipercolil-2,6-xilidida o mepivacaína vendida con la marca registrada "Carbocaina". Sin embargo, estos anestésicos locales son de acción corta.

Por consiguiente el principal objeto del presente invento es crear compuestos que tengan un efecto anestésico local inusualmente de larga duración o una actividad anestésica local alta y que también posean un nivel satisfactoriamente bajo de irritación para los tejidos y una toxicidad aguda satisfactoriamente baja.

Los compuestos anestésicos locales del presente invento son alcoholo terciario-amino-acetoxilididas ó -propionoxilididas. Más específicamente estos compuestos son los siguientes:

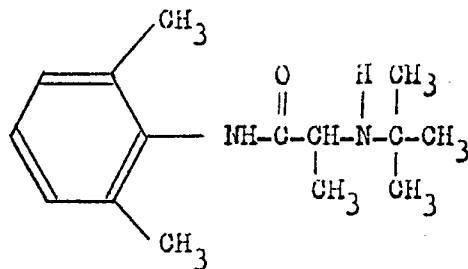
A. 2-(terc-butilamino)-2',6'-acetoxilidida

5



B. 2-(terc-butylamino)-2',6'-propionoxilidida

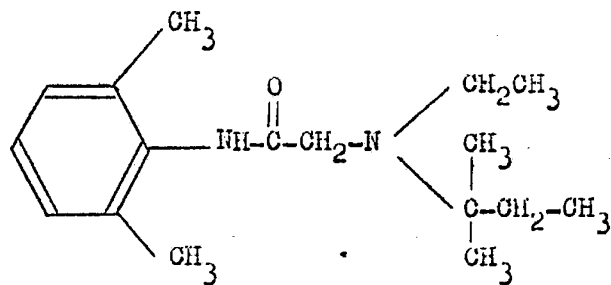
10



15

C. 2-(N-etil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida

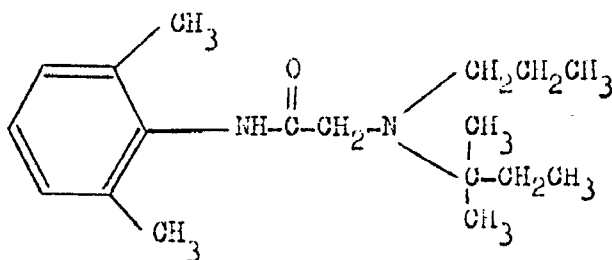
20



25

D. 2-(N-n-propil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida

5



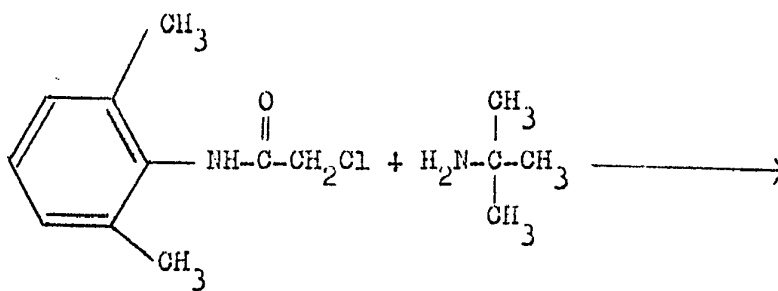
10

Estos compuestos pueden ser sintetizados o preparados de acuerdo con los métodos dados en los ejemplos e ilustraciones que se dan a continuación.

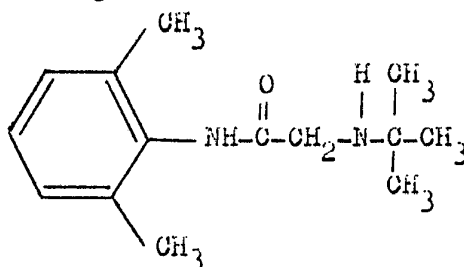
Estos métodos o procedimientos pueden ilustrarse con las siguientes ecuaciones parciales:

IA. Preparación de 2-(terc-butilamino)-2',6'-acetoxilida.

15



20



25

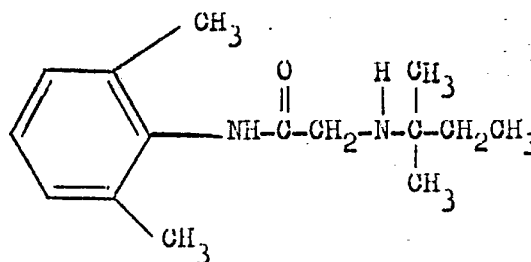
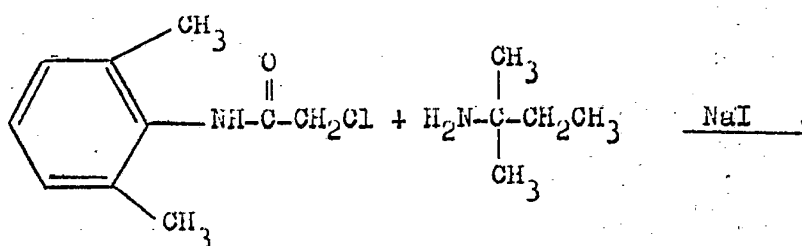
Puede usarse en lugar de la cloro-acetil-xilidida, el correspondiente compuesto bromado o yodado. Si se desea puede estar presente durante la reacción NaI, KI ó un yoduro de amonio cuaternario adecuadamente elegido cuando se emplea el compuesto clorado o bromado.

5  
IB. Preparación de 2-(terc-butilamino)-2',6'-propionoxilidida

Este compuesto puede prepararse por el procedimiento descrito en IA, empleando la correspondiente 2-halo-propionoxilidida, en lugar de la 2-halo-acetoxilidida, como material de partida.

10  
II. Preparación de 2-(N-etil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida

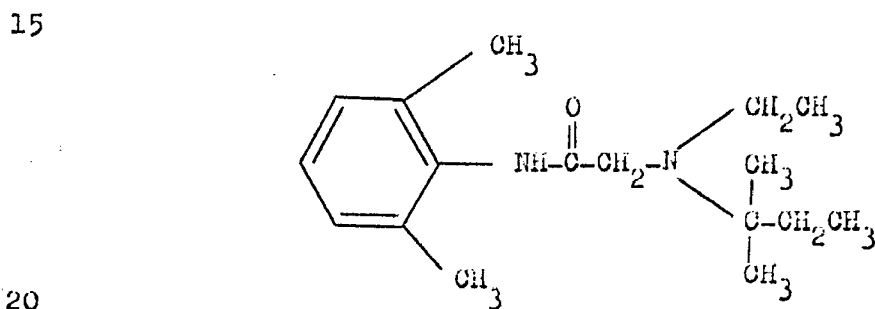
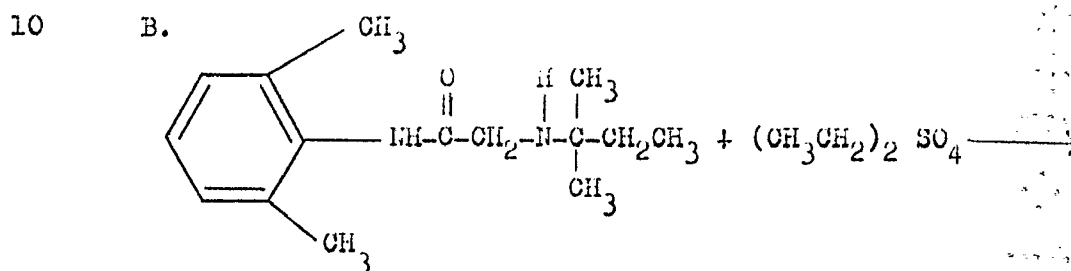
A.



25

En lugar de la cloro-acetilxilidida, puede emplearse el correspondiente compuesto bromado. También, puede emplearse en lugar de NaI, KI ó un yoduro de amonio cuaternario adecuadamente elegido.

5 Si, en lugar de la cloro o bromo-acetilxilidida, se emplea la yodo-acetilxilidida como material de partida, no será necesario emplear el yoduro de metal alcalino o el yoduro de amonio cuaternario.



En lugar del sulfato de dietilo, pueden emplearse otros agentes de etilación, tal como yoduro de etilo o bromuro de etilo.

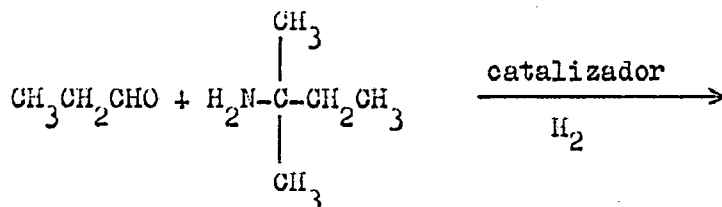
25 El compuesto también puede prepararse mediante la reacción descrita a continuación (III A), emplean

do  $\text{CH}_3\text{CHO}$  como material de partida en lugar de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ .

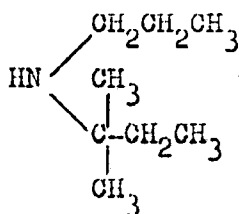
III. Preparación de 2-(N-n-propil-terc-amilamino)-2',6'-  
-acetoxilidida.

5

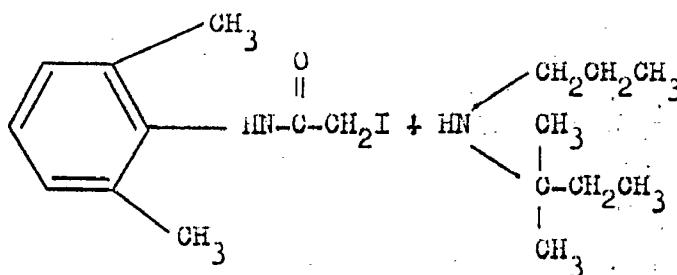
A.



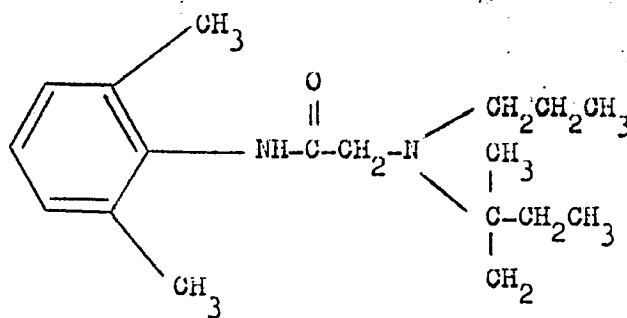
10



15



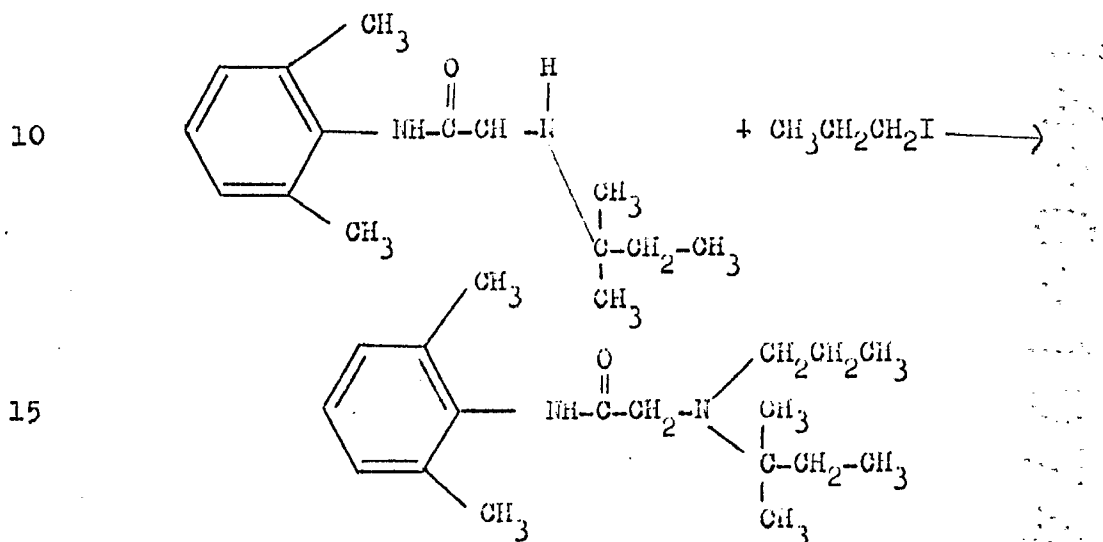
20



25

En lugar de la yodo-acetilxilidida, puede emplearse el correspondiente compuesto clorado o bromado como material de partida, en cuyo caso se empleará para favorecer la reacción un yoduro de metal alcalino o de amonio cuaternario adecuado, como en el caso de II anterior.

B.

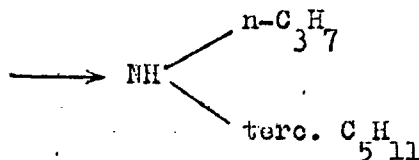
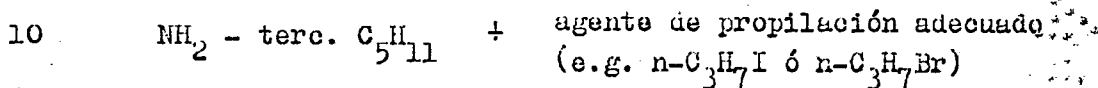
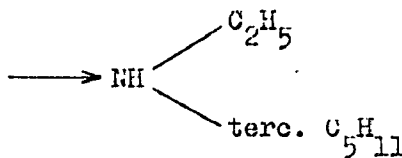
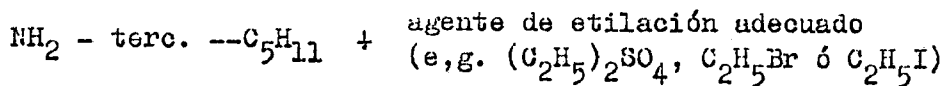


preferiblemente con un aceptor de ácido adecuado. En lugar del yoduro de n-propilo, puede emplearse el bromuro de n-propilo.

Preparación de la sec-aminas, N-etil-terc-amil-  
-amina, y N-n-propil-terc-amil-amina.

Además de los métodos descritos anteriormente, estos compuestos, que son compuestos intermedios en la

preparación de los compuestos anestésicos locales del invento, pueden ser preparados como siguen.



15

20

25

Los compuestos A, B, C y D del invento antes descritos son útiles como anestésicos locales de la manera convencional y empleando dosis convencionales de los mismos. Las bases pueden ser empleadas convencionalmente en forma de soluciones de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los clorhidratos, tartratos y citratos. Los compuestos anestésicos C y D anteriormente descritos proporcionan anestesia de duración significativamente más larga que los compuestos A y B.

Los compuestos A y B pueden ser empleados para operaciones breves en cirugía, por ejemplo, tales como las que requieren anestesia de infiltración, bloqueo de los nervios menores, y ciertas formas de anestesia regional. Los compuestos C y D pueden emplearse en cirugía cuando se desee larga duración de la anestesia. Debido a la posibilidad de variar la concentración y dosis de los agentes es sin embargo posible obtener niveles de anestesia satisfactorios fuera del margen ilustrado anteriormente con ambos grupos de agentes.

El invento se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos:

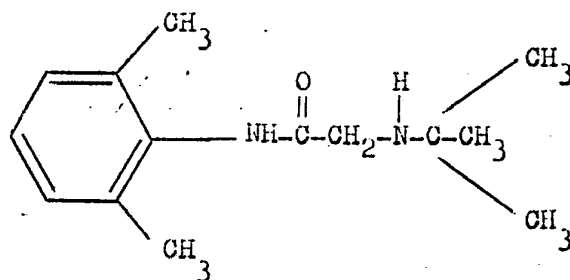
#### Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(terc-butilamino)-2',6'-acetoxilidida.

A 1 litro de alcohol absoluto, se añadieron 120 g (0,608 moles) de 2-cloro-2',6'-acetoxilidida y 272,2 g (3,108 moles) de terc-butilamina. La mezcla de reacción se calentó a 100°C. durante 18 horas en un autoclave. Después de enfriar el disolvente se evaporó a vacío. El residuo coloreado de color crema se secó (en un desecador a vacío) y luego se agitó en benceno durante 30 minutos. El material no disuelto (cloruro de terc-butilamonio) fue recogido y desechado. El líquido sobrena-

dante se evaporó a vacío dejando un residuo amarillento que se recogió, secó, y recristalizó dos veces en éter de petróleo (punto de ebullición 60-110°C). Se obtuvo un rendimiento del 85,9% de un material cristalino blanco, p. de f. 87-88,5°C.

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{22}N_2O$ : C, 71,75; H, 9,46. Encontrado. C, 71,62; H, 9,43. IR (Disco de KBr base) 3318 (M; sec-amina), 3255 (m; amida, tensión de NH), 1673 (f; amida I), 1592 (d; aromático), 1495 (f; amida II), 1385 (d) y 1370 (d) (flexión de CH metílico), 778 (f; 3 adyacentes fuera del plano de H aromático)  $cm^{-1}$ .



### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(N-etil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida a partir de 2-(terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida.

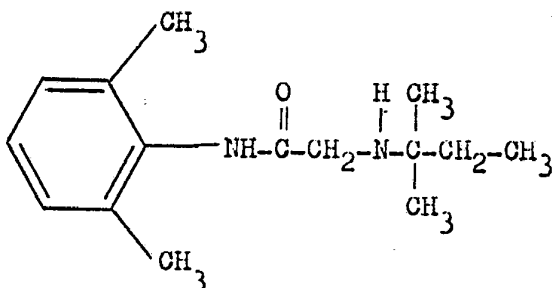
2-(terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida - A 400 ml de benceno anhidro, se añadieron 18,9 g (0,0956 moles) de

2-cloro-2',6'-acetoxilidida, 20 g (0,2295 moles) de terc-  
-amilamina y 1 g de yoduro de sodio. La mezcla de reac-  
ción se calentó a 100°C durante 36 horas en un autocla-  
ve. Se recogió y desecho un precipitado. El filtrado  
5 resultante se separó del disolvente y el residuo amari-  
llo aceitoso se disolvió en éter, siendo recogido y de-  
sachado el material no disuelto. Después de secar  
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) el éter se separó por destilación a vacío de-  
jando un líquido aceitoso amarillo que se recogió en  
10 ácido clorhídrico diluido (pH final = 2). La fase acu-  
sa ácida se lavó varias veces con éter, se alcalinizó  
hasta pH 9,5 con amoníaco concentrado, y la base preci-  
pitada se extrajo con éter (4 veces con 100 ml). El ex-  
tracto etéreo se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío de-  
15 jando un residuo aceitoso amarillento que se destiló  
a vacío (p. de eb. 150°C, 0,05 mm) dando bajo refrige-  
ración, 16,6 g de un sólido blanco, p. de f. 54-55,5°C.  
(También se preparó el clorhidrato y se recristalizó en  
acetónitrilo, p. de f. 209-211°C).

20 Análisis: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O: C, 72,54;  
H, 9,74; N, 11,28. Encontrado: C, 72,32; H, 9,98; N,  
11,34. I.K. (disco de KBr, clorhidrato) 3150-3120 (m-f;  
amida, tensión de NH); 2710 (f), 2620 (m), 2580 (m),  
2440 (m), y 2417 (m-d) tensión de NH<sup>+</sup>); 1665 (f; ami-  
25 da I), 1590 (m-d; aromático), 1542 (f; amida II), 1393

y 1375 (f-m; flexión de CH metílico), 775 (f-m; 3 adyacentes fuera del plano de H aromático)  $\text{cm}^{-1}$ .

5



10

2-(N-etil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida - A 46,52

g (0,3017 moles) de sulfato de dietilo, se añadieron

10,7 g (0,0431 moles) de 2-(terc-amilamino)-2',6'-ace-

toxilidida, y la mezcla se calentó durante 4 horas y

20 minutos a 100°C. Después de enfriar la mezcla de reac-

15

ción se recogió en ácido clorhídrico (pH final = 2). La

mezcla se lavó con éter (2x100 mL) y la solución acuosa

se alcalinizó a pH 9 con amoníaco concentrado seguida

por extracciones con éter (5x75 mL). Los extractos

etéreos reunidos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el éter se elimi-

20

nó a vacío dejando un residuo sólido blanco. El residuo

se recrystalizó tres veces en etanol/ $\text{H}_2\text{O}$ . Se obtuvo un

rendimiento de 37,1% de un material cristalino blanco,

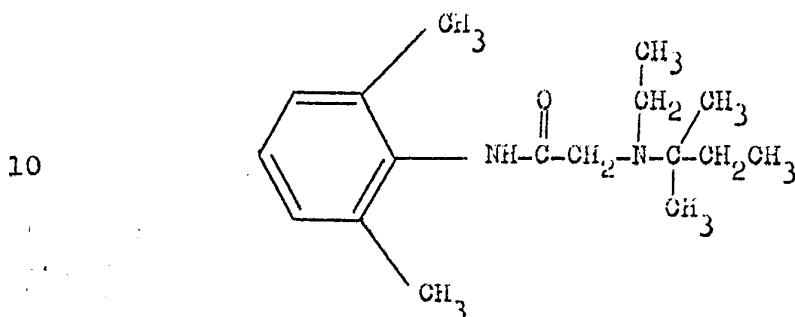
p. de f. 111,5-113,5°C.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ : C, 73,87;

25

H, 10,21; N, 10,14. Encontrado: C, 73,94; H, 9,94; N,

10,21. I.R. (Disco de KBr, base) 3262 (f; amida, tensión de NH), 1655 (f; amida I) 1590 (d; aromático), 1498 (f; amida II), 1385 y 1375 (d, flexión de CH metílico), 766 (f; 3 adyacentes fuera del plano de H aromático)  $\text{cm}^{-1}$ .



### Ejemplo 3

15 Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(N-n-propil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida a partir de N-n-propil-terc-amilamina.

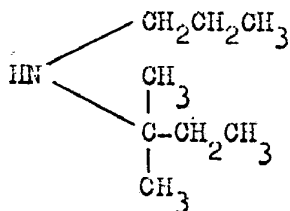
N-n-propil-terc-amilamina - Una suspensión de 1,0 g de paladio al 10% sobre carbón en 100 ml de alcohol absoluto se agitó con hidrógeno hasta que no absorbió más hidrógeno. A continuación se añadieron a la mezcla del catalizador, 30 g (0,3442 moles) de terc-amilamina seguidos por una solución de 18 g (0,3098 moles) de propionaldehído en 50 ml de alcohol absoluto. Todos los

20

25 ingredientes anteriores se enfriaron en un baño de hie

lo antes de mezclarlos. Después de calentar suavemen-  
 te a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se  
 agitó con hidrógeno a una presión inicial de 4,13 kg/cm<sup>2</sup>  
 durante 10 horas, tiempo en el cual se absorbió la can-  
 5 tidad teórica de hidrógeno. El catalizador se separó  
 por filtración, se lavó con etanol, y se añadieron 40  
 ml de ácido clorhídrico concentrado al filtrado reuni-  
 do. La solución se llevó a sequedad por evaporación  
a vacío. El producto secado se disolvió en 250 ml de  
 10 agua destilada y se añadieron lentamente con enfriamien-  
 to 160 g de hidróxido de sodio al 50% para liberar la  
 amina. La mezcla se extrajo con éter (3x200 ml) y los  
 extractos etéreos reunidos se secaron sobre sulfato de  
 sodio anhidro. El extracto secado se destiló a través  
 15 de una columna de 300 mm. rellena de hélices de vidrio  
 de 3,17 mm de DI produciendo 26,7 g (66,7%) de N-n-pro-  
 pil-terc-amilamina, p. de eb. 136,5-137,5°C. (presión  
 atmosférica),  $n_D^{22} = 1,4106$ .

Análisis: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N: C, 74,34;  
 20 H, 14,82; N, 10,84. Encontrado: C, 74,76; H, 15,16;  
 N, 10,96.



2-(N-n-propil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida - A

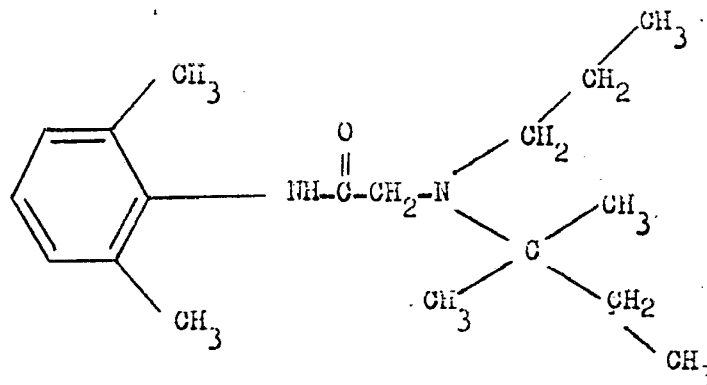
150 ml de benceno se añadieron 10 g (0,0346 moles) de 2-yodo-2',6'-acetoxilidida y 11,18 g (0,0865 moles) de N-n-propil-terc-amilamina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 29 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se separó por destilación a vacío del benceno y de la amina que no había reaccionado. El material semisólido resultante se trató con éter anhidro. El material no disuelto se separó por filtración y se desechó y el éter se evaporó a vacío. El material amarillo céreo se recristalizó dos veces en etanol/agua y dos veces en acetona/agua. Se obtuvo un rendimiento del 49,4% de un material cristalino blanco, p. de f. 96,5-97,5°C.

15 Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{30}N_2O$ : C, 74,43; H, 10,41; N, 9,65. Encontrado: C, 74,4; H, 10,35; N, 9,59. I.R. (disco de KBr, base) 3240 (m; distancia de NH amídico), 1665 (f; amida I), 1495 (f; amida II), 1385 y 1370 (d; inflexión de CH metílico), 766(f; 3 adyacentes fuera del plano de H aromático)  $cm^{-1}$ . Se preparó un clorhidrato a partir de la base. Se obtuvo un monohidrato estable que fundía a 181,2-182,8°C.

20 Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{31}ClN_2O \cdot H_2O$ :  $H_2O$ , 5,22. Encontrado: (Karl Fischer)  $H_2O$ , 5,21.

25

5



10

#### Ejemplo 4

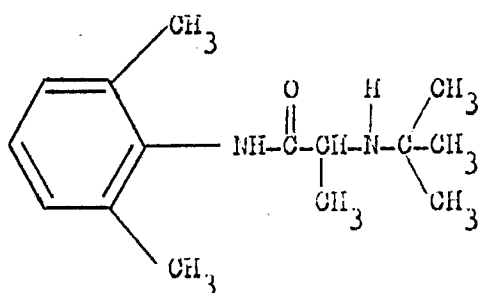
Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(terc-butilamino)-2',6'-propionoxilidida

A 300 ml de alcohol absoluto se añadieron 38,42 g (0,15 moles) de 2-bromo-2',6'-propionoxilidida y 54,85 g (0,75 moles) de butilamina terciaria. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 horas en un autoclave. Después de enfriar, el alcohol y la amina que no había reaccionado se separaron por destilación a vacío. El residuo se disolvió en éter y se añadió NH<sub>4</sub>OH concentrado. El material no disuelto (bromuro de butilo terciario-amonio) se recogió y se desechó. Se separaron las dos fases sobrenadantes y se desechó la fase acuosa básica. La fase etérea se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y subsiguientemente se separó a vacío. El residuo de color crema se agitó en benceno durante 30 minutos. El material no di-

25

suelto (bromuro de butilo terciario-amonio) se recogió y desechó. La evaporación del benceno a vacío dió un residuo de color crema que se recogió, secó y recristalizó tres veces en éter de petróleo (p. de eb. 60-110°C).  
5 Se obtuvo un rendimiento del 54,1% de un material cristalino blanco, p. de f. 124,5-126°C.

Análisis: Calculado para :  $C_{15}H_{24}N_2O$   
Calculado : C, 72,54; H, 9,74; N, 11,28  
Encontrado : C, 72,62; H, 9,83; N, 11,34



#### Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la preparación de N-n-propil-terc-amilamina

20 Una mezcla de 2 moles de terc-amilamina y 1 mol de 1-bromo-propano se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se mantuvo a + 4°C durante una hora. Después de filtración el filtrado se fraccionó en una columna de destilación y se  
25 recogió la fracción transparente e incolora que hervía

entre 136°C y 138°C.

#### Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(N-  
5 -etil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida

Una mezcla de 0,170 moles de 2-(terc-amilami-  
no)-2',6'-acetoxilidida (véase Ejemplo 2), 0,187 moles  
de bromuro de etilo, 0,085 moles de carbonato de pota-  
sio y 300 ml de metil-etil-cetona se calienta a refluj-  
10 jo con agitación mecánica durante 36 horas. Después de  
la evaporación de los ingredientes de bajo punto de ebu-  
llición el residuo se disuelve en ácido clorhídrico di-  
luido, se filtra y la solución ácida se extrae dos ve-  
ces con éter. El extracto etéreo se desecha y la fase  
15 acuosa se alcaliniza por adición de amoníaco concentra-  
do hasta un pH de 9-10 después de lo cual se extrae va-  
rias veces con éter. El extracto etéreo se seca ( $K_2CO_3$ )  
y, después de filtrar, se separa a vacío el éter. El  
residuo se recristaliza en etanol/agua.

20

#### Ejemplo 7

De una manera similar a la preparación de  
2-(terc-amilamino)-2',6'-acetoxilidida del Ejemplo 2,  
la 2-cloro-2',6'-acetoxilidida se hace reaccionar con  
25 N-n-propil-terc-amilamina en presencia de yoduro de so

dio para formar la 2-(N-n-propil-terc-amilamino)-2',6'-  
-acetoxilidida. La mezcla de reacción resultante se tra  
ta como se ha descrito en el Ejemplo 3 para éste compues  
to.

5 En las tablas presentadas más adelante se han  
empleado las siguientes designaciones:

A es 2-(terc-butilamino)-2',6'-acetoxilidida.

B es 2-(terc-butilamino)-2',6'-propionoxilidida.

10 C es 2-(N-etil-terc-amilamino)-2',6'-acetoxi-  
lidida.

D es 2-(N-n-propil-terc-amilamino)-2',6'-aceto  
xilidida.

15 X es el compuesto de la técnica anterior la  
N-n-butilpipecolil-2,6-xilidida, es decir la bupivacaí-  
na o "Marcaina".

Y es el compuesto de la técnica anterior die-  
tilaminoaceto-2,6-xilidida, es decir, la lidocaína o  
"Xilocaina".

20 Las Tablas I, II y III contienen datos compa-  
rativos sobre la duración de varios de estos compuestos  
anestésicos locales, la Tabla IV contiene datos compa-  
rativos al efecto sobre la acción potencial de la pre-  
paración del nervio ciático de la rana aislado, de al-  
gunos de estos compuestos anestésicos locales, mientras  
25 que la Tabla V contiene datos comparativos de la toxi-

cidad aguda de varios de estos compuestos anestésicos.

Los índices de irritación citados en la Tabla VII se determinan de la siguiente manera:

Se hacen cardenales en los lomos afeitados de conejos albinos por inyección intradérmica de soluciones acuosas de los agentes. Veinticuatro horas más tarde de cada cardenal se clasifica según: Presencia y gravedad del eritema, presencia y gravedad del edema, y presencia o ausencia de tejido necrótico en el cardenal. La graduación se hace en una escala numérica arbitraria, y se calcula un índice de irritación medio para todos los cardenales a una concentración dada.

5  
10  
15  
20  
25

Tabla I

El efecto del nervio ciliático de la retina\*

% Concentración como base	Duración en minutos ± Desviación típica			X	Y
	a	b	c		
0,125	68 ± 11	115 ± 16	124 ± 50	121 ± 32	---
0,25	173 ± 20	159 ± 30	157 ± 30	175 ± 16	102 ± 15
0,5	184 ± 37	160 ± 10	217 ± 25***	212 ± 34	123 ± 10
1,0	250 ± 32	208 ± 35	8-27 días	213	162 ± 39
2,0	276 ± 28***	1-8 días	13-30 días	---	185 ± 23

Todas las soluciones contenían epinefrina 1:100.00

\* Método de ensayo dado en Gruent, A.P.: Arch Int. Pharmacodyn. 115: 483-497 (1956), que se incorpora como referencia en esta memoria descriptiva.

\*\* Valor medio de 3 ensayos; 7 bloqueados entre 5 y 22 horas.

\*\*\* Valor medio de 8 ensayos; 2 bloqueados 10-13 días.

Tabla I

% Concentración como base	<u>Bloqueo del nervio ciático de la Pa</u>			ta *
	Duración en minutos ± Desviación tip			
	C	D		
0,125	88 ± 11	115 ± 16	124 ± 50	121 :
0,25	173 ± 20	159 ± 30	157 ± 30	175 :
0,5	184 ± 37	160 ± 10	217 ± 25***	212 :
1,0	250 ± 32	208 ± 35	8-27 días	213
2,0	276 ± 28**	1-8 días	13-30 días	

Todas las soluciones contenían epinefrina 1:100.00

\* Método de ensayo dado en Gruant, A.P.: Arch Int. Pharmacodyn. 1  
que se incorpora como referencia en esta memoria descri  
tiva.

\*\* Valor medio de 3 ensayos; 7 bloqueados entre 5 y 22 horas.

\*\*\* Valor medio de 8 ensayos; 2 bloqueados 10-13 días.

D	ta *	
	X	Y
4 ± 50	121 ± 32	---
7 ± 30	175 ± 16	102 ± 15
7 ± 25 <del>XXX</del>	212 ± 34	123 ± 10
-27 días	213	162 ± 39
-30 días	---	185 ± 23
0		

nt. Pharmacia  
 ria descrip  
 5 y 22 h  
 días.

odyn. 115: 483-497 (1958),  
 tiva.  
 s.

TABLA II

Cardinales intradérmicos en sobaya  
duración en minutos  $\pm$  Desviación tí-  
pica

Concentración en % como base	A	C	D	X	Y
0,25	129 $\pm$ 14	158 $\pm$ 49	171 $\pm$ 26	182 $\pm$ 4	78 $\pm$ 9
0,5	148 $\pm$ 20	230 $\pm$ 32	227 $\pm$ 21	252 $\pm$ 5	110 $\pm$ 13
1,0	186 $\pm$ 17	301 $\pm$ 11	253 $\pm$ 16	314 $\pm$ 10	117 $\pm$ 6
2,0	197 $\pm$ 14	---	303 $\pm$ 19	---	121 $\pm$ 12

Todas las soluciones contenían epinefrina 1:100.000

Método de ensayo en Hulbring, E. y Vajda, I.: J. Pharmacol. Exp. Therap. 85 78-84 (1945),  
que se incorpora como referencia en la presente memoria de  
scriptiva.

TABLA II

Cardenales intradérmicos en cobaya <sup>\*</sup>  
 Duración en minutos  $\pm$  Desviación tip ica

Concentración en % como base	A	C	D	
0,25	129 $\pm$ 14	158 $\pm$ 49	171 $\pm$ 26	1
0,5	148 $\pm$ 20	230 $\pm$ 32	227 $\pm$ 21	2
1,0	186 $\pm$ 17	301 $\pm$ 11	253 $\pm$ 16	3
2,0	197 $\pm$ 14	---	303 $\pm$ 19	

Todas las soluciones contenían epinefrina 1:100.000

\*Método de ensayo en Bulbring, E. y Wajda, I.: J. Pharmacol . Exp. scripti  
 que se incorpora como referencia en la presente memoria de

cos en cobaya  
 desviación tip.

S\*  
 ica

D	X	Y
171 ± 26	182 ± 4	78 ± 9
227 ± 21	252 ± 5	110 ± 13
253 ± 16	314 ± 10	117 ± 6
303 ± 19		121 ± 12

0.000

J. Pharmacol  
 te memoria de

. Exp. Therap. 85 78-84 (1945),  
 scriptiva.

Tabla III

Analgesia peridural en el gato  
 Duración del bloqueo de soporte de peso en minutos ± Desviación típica

Concentración en %	A	C	X	Y
0,5	---	---	13 6 ± 30	---
1,0	54 ± 9	220 ± 64	29 6 ± 77 <sup>***</sup>	---
2,0	104 ± 29	298 ± 56 <sup>**</sup>	---	88 ± 10

Todas las soluciones contenían epinefrina 1:100.000

<sup>\*</sup>Método de ensayo dado en Luce, J.K., Zeloehowski, L., Cummings, G. y Smith, E.K.:

Brit. J. Anaesth. 41: 579-587 (1969), que se incorpora como referencia en esta memoria descriptiva.

<sup>\*\*</sup>Directos tóxicos observados a esta concentración.

<sup>\*\*\*</sup>Valor medio de 3 animales, 1 bloqueado > 7 horas.

TABLA III

<u>anestesia peridural en el gato</u>			
Duración del bloqueo de soporte de peso en m			* inutos
Concentración en %	A	C	X
0,5	---	---	13 6 ± 30
1,0	54 ± 9	220 ± 64	29 6 ± 77 <sup>2</sup>
2,0	104 ± 29	298 ± 56 <sup>**</sup>	--

Todas las soluciones contenían epinefrina 1:100.00

-----  
<sup>\*</sup>Método de ensayo dado en Duce, B.R., Zeloehowski, K., Goumougis, Brit. J. Anaestr. 41: 579-587 (1969), que se incorpora como referencia descriptiva.

<sup>\*\*</sup>Efectos tóxicos observados a esta concentración.

<sup>\*\*\*</sup>Valor medio de 3 animales, 1 bloqueado > 7 horas.

l en el gato \*  
 de peso en m inutos  $\pm$  Desviación típica

	X	Y
13	6 $\pm$ 30	--
29	6 $\pm$ 77**	--
**	--	88 $\pm$ 10

00

wski, R., Ca mougis, G. y Smith, E.R.:  
 incorpora e omo referencia en esta me-

ión.

oras.

TABLA IV

Estudios in vitro en el bloque

del nervio ciático de la rana

Compuerto	Concentración	Intensidad de bloqueo ción Potenci	Grande e ac-	Tiempo medio para 80% de recuperación de ac ción potencial (min)
G	20	77		29
D	5	96		163
X	5	64		65
Y	20	46		14

Tabla IV

Estudios in vitro en el bloq

del ner

<u>Compuesto</u>	<u>Concentración</u> <u>µg/ml</u>	<u>Intensidad</u> <u>de bloqueo</u> <u>ción potenc</u>	<u>grande</u> <u>e ac-</u>
C	20	77	
D	5	96	
X	5	64	
Y	20	46	

IV

bloq

del nervio ciático de la rana

dad ueo tenc	grande e ac-	Tiempo medio para 80% de recuperación de ac ción potencial (min)
77		29
96		163
64		65
46		14

Tabla V

Toxicidad aguda en ratones hembras

LD<sub>50</sub> y límites de confianza de Meller al 95% mg/kg como base

Compuesto	Intraperitoneal (I.P.)	Intravenosa	Subcutánea
A	119(92-136)	35,4(31,2-41)	141(121-162)
C	61(62-132)	7,4(6,5-8,4)	---
D	39(10-62)	6,8(6,0-7,8)	109(78-143)
X	40(28-56)	6,4(5,5-7,3)	45(38-54)
Y	105(93-132)	19,5(18-24)	211(183-256)

Las soluciones no contenían epinefrina.

TABLA V

Toxicidad aguda en ratones hembras

LD<sub>50</sub> y límites de confianza de Fieller al 95% mg/kg

<u>Compuesto</u>	<u>Intraperitoneal (I.P.)</u>	<u>Intravenosa</u>	<u>Dosis</u>
A	119(92-136)	35,4(31,2-41)	140
C	81(62-132)	7,4(6,5-8,4)	
D	39(10-62)	6,8(6,0-7,8)	100
X	40(28-56)	6,4(5,5-7,3)	40
Y	105(93-132)	19,5(18-24)	210

Las soluciones no contenían epinefrina.

embras

al 95% mg/kg como base

<u>nosa</u>	<u>Subcutánea</u>
31,2-41)	141(121-162)
6,5-8,4)	--
6,0-7,8)	109(78-143)
5,5-7,3)	45(38-54)
18-24)	211(183-256)

TABLA VI

Anestesia peridural en el perro<sup>#</sup>

Compuesto D

Concentración (%)	Volumen (ml)	Duración (min)	
		Dolor digital	Dolor escrotal
1,0	10	298 (130-446)	218 (192-251)
2,0	5	338 (104-575)	226 (110-445)

Epinefrina 1:100.000 usada en todas las soluciones.

Los valores para las duraciones son valores medios y los márgenes se dan entre paréntesis.

<sup>#</sup>Método: Se preparan quirúrgicamente sabuesos machos maduros por implantación de una cánula en una vértebra lumbar de modo que las soluciones de los fármacos puedan ser administradas al espacio peridural. Después de la administración de las soluciones de anestésico local, los animales se examinan a intervalos en cuanto a la duración de la pérdida del dolor en la zona escrotal y en los dedos de sus miembros traseros. La respuesta a los estímulos dolorosos y la certeza de la existencia de los mis-

mos en las zonas escrotales es un ensayo para el bloqueo anestésico en las raíces espinales L 3-4 y S 1-2-3. Estas raíces son las más apartadas del punto de inyección (L 6) y, por consiguiente, las que probablemente se afectan menos por la acción del anestésico. El retorno de la respuesta al dolor en el escroto es frecuentemente el primer signo de recuperación e indica la recesión o retirada de la anestesia a al menos las zonas L 4 anterior y S 2 posterior.

10

TABLA VII

Compuesto B: 2-(terc butilamino)-2',6'-propionoxilidida

Ensayo de anestesia local y toxicidad aguda

Nervio ciático de ratas<sup>\*\*</sup>

<u>Concentración %</u>	<u>Duración minutos</u>	<u>Frecuencia</u>
0,125%	98 ± 7	8/10
0,25%	106 ± 8	10/10
0,5%	124 ± 5	10/10
1,0%	144 ± 9	10/10
2,0% <sup>***</sup>	164 ± 10	10/10

Cardenal en cobayas<sup>\*</sup>

<u>Concentración %</u>	<u>Duración minutos</u>	<u>Frecuencia</u>
0,25%	139 ± 24	12/12
0,5%	160 ± 43	12/12
1,0%	184 ± 36	12/12

Irritación del lomo del conejo

<u>Concentración %</u>	<u>Indice de irritación</u>
0,5%	0
1,0%	1,0
2,0%	0,5

Toxicidad aguda

DL<sub>50</sub> ratones

61 (45-78) mg/kg I.P.

<sup>\*</sup>Las soluciones contenían epinefrina 1:100.000

<sup>\*\*\*</sup>Depresión, ataxia, y pérdida del reflejo de enderezamiento en algunos animales a esta concentración.



TABLA VIII

Se dan a continuación formulaciones para soluciones de 0,25%, 0,50%, 1,00%, 1,50%, y 2,00% para inyección que corresponden a un volumen de 1.0 ml. de cada una de ellas.

	<u>mg./ml.</u>			<u>1,50</u>
	<u>0,25%*</u>	<u>0,50%</u>	<u>1,00%</u>	
Compuesto D:HCl H <sub>2</sub> O	2,64	5,28	10,55	15,8
Cloruro de sodio USP XVIII	8,60	8,20	7,30	6,4
Epinefrina, USP XVIII	0,005	0,005	0,005	0,0
Metabisulfito de sodio	0,50	0,50	0,50	0,5
Agua para inyección	c.s. 1.0 ml.			

\*Indica tanto por ciento de compuesto D:HCl anhidro

USP = Farmacopea de EE.UU.

L

para soluciones de del compuesto D:HCl al  
para inyección que contiene epinefrina

<u>mg./ml.</u>	<u>1,50%      2,00%</u>	
10,55	15,82	21,10
7,30	6,40	5,60
0,005	0,005	0,005
0,50	0,50	0,50

c.s. 1:0 ml.

idro

Los resultados descritos en la Tabla IV en los estudios in vitro sobre el nervio ciático de la rana se obtuvieron empleando el siguiente método, esencialmente como se ha descrito por A.P. Truant, Arch. Int. Pharmacodyn. 115: 483-497 (1958).

Se prepararon troncos de nervios ciáticos de Rana pipiens diseccionando el nervio de su raíz en la cuerda espinal hasta el tobillo y colocándolo en electrodos de plata-cloruro de plata, de modo que la estimulación y el registro puedan efectuarse durante el transcurso de la aplicación de los compuestos de ensayo y durante el período de recuperación. La solución del baño es la de Tasaki Ringer, y para cada bloqueo y recuperación eran idénticos los valores de pH de la solución del fármaco y de la solución de recuperación.

El riesgo de irritación de los compuestos se determinó de acuerdo con un método de ensayo dado por A.P. Truant Arch. Int. Pharmacodyn. 115: 483-497 (1958). A las concentraciones que son de importancia clínica, los compuestos C y D no fueron más irritantes que la bupivacaína a una concentración de 0,5%.

El método de ensayo empleado para los estudios de toxicidad aguda citados en la Tabla V fue como sigue:

Se emplearon animales hembras sexualmente maduros.

Los animales se dividen en grupos de 10 y se les administran dosis con la solución del fármaco o vehículo. Después de haber sido administrados con las dosis, los animales se observaron a intervalos durante varias horas en cuanto a los efectos evidentes y las muertes. Los supervivientes se clasificaron en grupos según el valor de la dosis y se examinaron una vez al día durante la duración del estudio con el fin de determinar si se producían o no muertes retardadas.

Las  $DL_{50}$  y los límites de confianza de Fieller al 95% (ó los límites aproximados del 95%) se calculan por Minimum Logit Chi Square Method de Berkson, J. Am. Stat, Assoc, 48: 565 (1953).

Los compuestos de amilo terciario-amino-acetoxilidida del invento (compuestos C y D) tienen un efecto anestésico de larga duración no usual y una actividad anestésica local elevada, un nivel satisfactoriamente bajo de irritación de los tejidos y una toxicidad aguda satisfactoriamente baja comparados con la bupivacaína (compuesto X). El compuesto de butilo terciario-amino-acetoxilidida del invento (el compuesto A) tiene un efecto anestésico local de larga duración no usual y una toxicidad intravenosa inusualmente baja comparados con los de su isómero estructural la lidocaína (compuesto Y). Su riesgo de irritación es también completamente satisfacto

rio.

Generalmente, los compuestos del invento se emplearan en solución acuosa al 0,25%-2% con o sin adición de un vasoconstrictor en anestesia de infiltración, anestesia peridural y anestesia subaracnoidea. Sin embargo, su empleo no está restringido a este margen de concentración y la dosis y concentración empleadas deben determinarse en cada caso, teniendo en consideración factores tales como la edad y el peso corporal del paciente, así como la vía de administración y las necesidades clínicas de anestesia.

Los compuestos del invento pueden también aplicarse de modo tópico a las membranas de las mucosas y la piel dañada, por ejemplo, descarnada, en forma de soluciones, ungüentos, jaleas, o aerosoles. Ejemplos de composiciones farmacéuticas adecuadas que pueden ser usadas como anestésicos locales se dan en la Tabla VIII, usando el compuesto D en calidad de ingrediente activo. Las composiciones similares, que emplean los compuestos A, B ó C en calidad de ingrediente activo pueden formularse de una manera conocida en la técnica, posiblemente ajustando el contenido de NaCl para obtener isotonicidad.

El compuesto 2-(terc-butilamino)-2',6'-propioxilidida contiene un átomo de carbono asimétrico y

5 existe en formas ópticamente activas. Los isómeros ópticos puros del compuesto pueden prepararse de una manera conocida per se y se debe entender que los isómeros ópticos puros así como la forma racémica de la 2-(terc-butilamino)-2',6'-propionoxilidida están includos en el alcance de este invento.

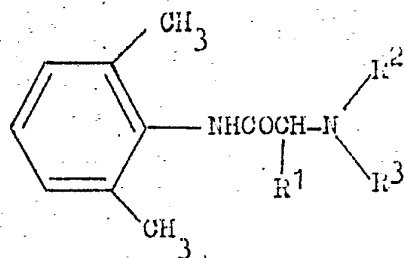
10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 28 de Febrero de 1972, bajo el N° 230.114 y el 22 de Enero de 1973, bajo el N° 325.378, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15 REIVINDICACIONES

20 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:

25 1ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos anestésicos locales de alcohol terciario-amino-acilo inferior-xilidida de la fórmula:

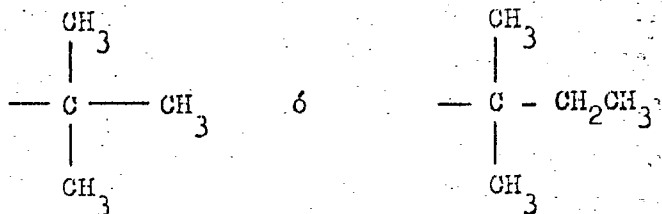
5



I

10

y sus sales farmacéuticamente aceptables, fórmula en la cual  $R^1$  es H ó  $-CH_3$ ,  $R^2$  es H,  $-C_2H_5$  ó  $-CH_2CH_2CH_3$  y  $R^3$  es



15

con la condición de que los radicales  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en la fórmula I están combinados como sigue:

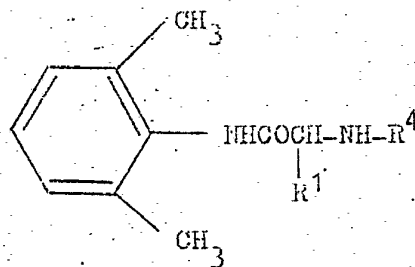
20

$R^1$	$R^2$	$R^3$
H	H	$  \begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -C-CH_3 \\   \\ CH_3 \end{array}  $
$-CH_3$	H	$  \begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -C-CH_3 \\   \\ CH_3 \end{array}  $

25



5  
10 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



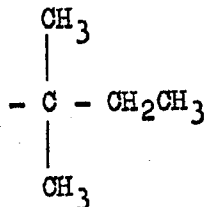
en donde R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
,

20 
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
 ó 
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
 con un agente de al-

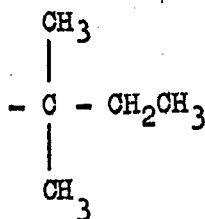
25 cofilación hasta la formación de un compuesto de la fórmula I; después de lo cual si se desea el compuesto de la fórmula I así obtenido se hace reaccionar con un áci-

do farmacéuticamente aceptable y/o se desdobra en sus isómeros ópticos.

2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup> es



3a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup> es



4a.- Un procedimiento para la preparación de compuestos anestésicos locales de alcohol terciario-amino-acilo inferior-xilidida.

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27. ABR. 1976

P.A.

Alberto de El...  
Por Poste.