



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 653 010 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 103/82
C 12 F 5/00**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑳ Numéro de la demande: 2613/82

㉔ Date de dépôt: 29.04.1982

㉓ Priorité(s): 30.04.1981 GB 8113416
14.08.1981 GB 8124864

㉔ Brevet délivré le: 13.12.1985

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 13.12.1985㉓ Titulaire(s):
Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)㉓ Inventeur(s):
Grew, Edward Leon,
Fenstanton/Huntingdon/Cambs (GB)
Wilson, Nigel David Vaughan,
Dalkeith/Midlothian/Scotland (GB)㉓ Mandataire:
Moinas & Cie, Genève㉔ **Hydrate de benzoate de benzyl-lignocaïne.**

㉔ On décrit un hydrate de benzoate de benzyl-lignocaïne cristallin qui peut être préparé en agitant une solution de benzoate de benzyl-lignocaïne dans l'eau à une concentration d'au moins 5% en poids et une température de 10 à 35°C.

Du benzoate de benzyl-lignocaïne anhydre peut être préparé à partir de l'hydrate, par chauffage.

Le benzoate de benzyl-lignocaïne anhydre résultant, ou l'hydrate lui-même, peut être utilisé pour dénaturer des substances organiques telles que l'alcool éthylique.

REVENDICATIONS

1. Hydrate de benzoate de benzylignocaïne cristallin.
2. Hydrate de benzoate de benzylignocaïne cristallin selon la revendication 1, caractérisé par les données infrarouges suivantes: $\nu_{\max}$ (disques de KBr) 1688 ($>C=O$), 1535, 1475, 1270, 865 et 808 cm^{-1} .
3. Hydrate de benzoate de benzylignocaïne cristallin selon la revendication 1, caractérisé par les données infrarouges suivantes: $\nu_{\max}$ (Nujol) 3436 f, 2770 f, 1694 f, 1648 fa, 1608 f, 1596 f, 1574 f, 1568 e, 1538 f, 1498 fa, 1408 fa, 1312 m, 1288 m, 1272 m, 1252 m, 1160 fa, 1030 fa, 782 f, 758 m, 724 f, 704 f et 676 f cm^{-1} , et les données de diffraction aux rayons X suivantes:

Tableau *

d(Å)	Intensité	d(Å)	Intensité
13,92	m	3,30	fa
10,83	m	3,19	tfa
9,71	f	3,11	m
7,70	m	2,93	fad
7,02	f	2,79	fad
5,82	m	2,72	fa
5,45	f	2,58	tfa
5,21	m	2,47	tfa
4,82	mf	2,41	tfa
4,71	fa	2,37	tfa
4,33	m	2,30	fa
4,21	fa	2,12	tfa
3,90	tf	2,04	fa
3,73	fa	1,99	tfa
3,63	m	1,94	tfa
3,54	m	1,86	tfa
3,37	m	1,84	fa

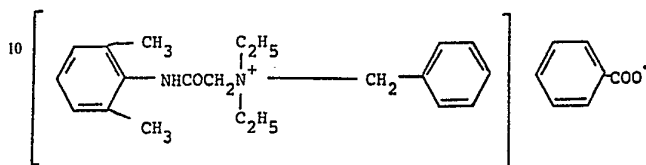
* f = fort m = moyen fa = faible
t = très d = diffus e = épaulement

4. Procédé de préparation de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne cristallin, selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on agite une solution de benzoate de benzylignocaïne dans de l'eau, à une concentration d'au moins 5% en poids et à une température de 10 à 35° C, et qu'on recueille les cristaux d'hydrate de benzoate de benzylignocaïne ainsi formés.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que la solution dans de l'eau de benzoate de benzylignocaïne est une solution de 10 à 50% en poids.
6. Procédé selon l'une des revendications 4 ou 5, caractérisé par le fait que la température est maintenue entre 20 et 25° C.
7. Procédé de préparation de benzoate de benzylignocaïne anhydre, caractérisé en ce qu'on chauffe de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne selon la revendication 1.
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on chauffe l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne à une température comprise entre 75 et 110° C.
9. Benzoate de benzylignocaïne anhydre obtenu par le procédé selon la revendication 7.
10. Utilisation de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne selon la revendication 1 pour la dénaturation des substances minérales ou organiques.
11. Utilisation selon la revendication 10 pour la dénaturation de l'alcool éthylique.
12. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée par un pourcentage pondéral dans les substances organiques ou minérales compris entre 0,01 et 0,001%.

L'invention se rapporte à un hydrate cristallin de benzoate de benzylignocaïne.

La lignocaïne est le nom officiel du N,N-diéthylamino-2,6-diméthylacétanilide.

- 5 Le benzoate de benzylignocaïne [benzyl-diéthyl-(2,6-xylylcarbamoylethyl)ammonium benzoate], aussi connu sous le nom de benzoate de dénatonium, a la formule:



15

et est décrit dans le brevet britannique N° 955309. C'est la substance la plus amère connue de l'homme et elle est ainsi utilisée quand un goût amer intense est recherché dans les buts médicaux et industriels. Elle peut être utilisée dans des substances toxiques pour en prévenir l'ingestion accidentelle, ou comme dénaturant pour l'alcool.

Dans l'étape finale de préparation, le brevet britannique ci-dessus décrit dans son exemple 1 l'addition d'une solution alcoolique d'acide benzoïque à une solution alcoolique d'hydroxyde de benzyl-
25 lignocaïne. Après concentration et trituration avec l'éther diéthylique, le produit, c'est-à-dire le benzoate de benzylignocaïne, est recristallisé, de mélanges d'acétate d'éthyle et d'isopropanol ou de chloroforme, ou d'un mélange d'éthanol et d'éther diisopropylique ou de méthyléthylcétone. Une autre préparation est décrite dans
30 l'exemple 3, où une solution aqueuse d'hydroxyde de benzylignocaïne est neutralisée avec l'acide benzoïque, la solution est évaporée jusqu'à siccité, et le benzoate de benzylignocaïne est recristallisé d'un mélange d'éthanol et d'éther diisopropylique.

On a maintenant trouvé que le benzoate de benzylignocaïne
35 peut être cristallisé, directement et avec un haut rendement, de solutions dans de l'eau pour donner, d'abord, un hydrate de benzoate de benzylignocaïne. La cristallisation de benzoate de benzylignocaïne directement à partir de l'eau est particulièrement avantageuse en ce sens qu'elle évite l'emploi de solvants organiques inflammables dan-
40 gereux tels que les éthers préalablement employés dans les procédés de cristallisation, obligeant à utiliser un équipement à l'épreuve du feu dans une zone spécialement équipée contre celui-ci. La cristallisation aqueuse permet également une récupération directe du composé à partir de mélanges réactionnels en milieu aqueux.

L'invention se rapporte d'abord à l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne. La teneur en eau de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne se trouve dans une gamme comprise entre 3,6 et 4,1% en poids.

Selon l'invention, on propose également un procédé de cristallisation de benzoate de benzylignocaïne, dans lequel on agite une solution de benzoate de benzylignocaïne dans de l'eau à une concentration d'au moins 5% en poids et à une température de 10 à 35° C, puis on recueille les cristaux d'hydrate de benzoate de benzylignocaïne ainsi formés.

Selon une forme d'exécution de l'invention, l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne cristallin présente les données rayons X caractéristiques telles qu'essentiellement décrites dans l'exemple 10 et les données infrarouges caractéristiques telles qu'essentiellement décrites dans les exemples 1 et 10. La teneur en eau, ainsi que les
60 données rayons X et infrarouges suggèrent que le produit se présente sous la forme d'un hémihydrate humide.

Dans le procédé, des concentrations en benzoate de benzylignocaïne dans l'eau, de 10 à 50% en poids par exemple, peuvent être utilisées pour la cristallisation, de préférence entre 15 et 30% en poids et avantageusement autour de 20 à 25% en poids. Ces concentrations peuvent être obtenues en préparant des solutions dans de l'eau à température élevée, par exemple entre 35 et 50° C, puis par un refroidissement à la température désirée pour le début du proces-

sus de cristallisation. On préfère maintenir les températures entre 20 et 25° C pendant le processus de cristallisation.

De préférence également, on induit la cristallisation en ensemençant avec de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne et, pour obtenir un rendement optimal en cristaux, il convient de continuer l'agitation pendant 24 à 48 h. On peut récupérer facilement les cristaux par n'importe quel moyen traditionnel (par exemple filtration ou centrifugation), puis on peut les laver, avec un peu d'eau par exemple. Les cristaux résultant d'hydrate peuvent être alors séchés à des températures de 15 à 30° C, par exemple sous ventilation.

Les eaux mères, après retrait des cristaux d'hydrate, peuvent être concentrées et retraitées selon la méthode ci-dessus pour fournir d'autres récoltes de cristaux.

Selon l'invention également, on propose un procédé pour la conversion de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne en benzoate de benzylignocaïne anhydre par chauffage de l'hydrate.

L'hydrate peut être chauffé, par exemple à une température comprise entre 75 et 110° C, de préférence entre 90 et 110° C, afin d'obtenir le benzoate de benzylignocaïne anhydre.

On peut dénaturer des substances organiques ou inorganiques, de préférence de l'alcool éthylique, c'est-à-dire rendre celles-ci imbuables ou immangeables, en y dissolvant ou en y mélangeant une faible proportion de benzoate de benzylignocaïne. Le benzoate de benzylignocaïne peut donc être utilisé dans un but de dénaturation, en particulier pour l'alcool éthylique, soit sous forme d'hydrate de benzoate de benzylignocaïne, soit sous forme de benzoate de benzylignocaïne anhydre préparé par chauffage de l'hydrate.

Le benzoate de benzylignocaïne, que ce soit sous forme anhydre ou hydratée, peut être ajouté en faible proportion à des substances organiques ou inorganiques, comme décrit dans le brevet britannique N° 955309. Par exemple, des concentrations de moins de 0,01% en poids de benzoate de benzylignocaïne sont généralement suffisantes pour dénaturer la substance à laquelle il est ajouté. L'amertume est apparente déjà à des concentrations de 0,005% en poids. Dans le cas de l'alcool éthylique, une concentration d'environ 0,005% en poids peut être généralement employée; la concentration préférée se situe entre 0,01 et 0,001% en poids.

L'hydrate de benzoate de benzylignocaïne, ou le benzoate de benzylignocaïne anhydre, préparé à partir de l'hydrate peut être utilisé sous la forme de solutions aqueuses ayant une concentration de 0,1 à 5% en poids, par exemple.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1:

On dissout du benzoate de benzylignocaïne (20 g) dans de l'eau désionisée (80 g) en agitant et chauffant à 40° C. La solution résultante (20% en poids) est refroidie à 20° C dans un bain d'eau froide et agitée magnétiquement pendant 24 h. Le produit obtenu, qui se présente sous la forme d'un solide blanc finement cristallin, est récupéré par filtration et lavé avec de l'eau désionisée (20 ml). Le produit humide obtenu et séché sur un disque par ventilation forcée à 20° C jusqu'à stabilisation du poids, pour obtenir des cristaux d'hydrate de benzoate de benzylignocaïne (15,74 g).

Ce composé présente les caractéristiques infrarouges suivantes: $\nu_{\max}$ (disques de KBr) 1688 ($> C=O$), 1535, 1475, 1270, 865 et 808 cm^{-1} .

Exemple 2:

On sèche un échantillon de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne (1,04 g) obtenu à l'exemple 1 à 105° C jusqu'à poids constant, ce qui donne du benzoate de benzylignocaïne anhydre (0,99 g) identique à un échantillon authentique.

Les caractéristiques infrarouges sont les suivantes: $\nu_{\max}$ (disques KBr) 1680 ($> C=O$), 1400, 880, 735 et 610 cm^{-1} .

Exemple 3:

On dissout du benzoate de benzylignocaïne (20 g) dans l'eau (100 g) à 40° C, puis on refroidit à température ambiante. On ense-

mence alors avec de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne et on agite la solution (17% en poids) pendant 27 h à une température comprise entre 15 et 25° C. Le produit récupéré et séché selon le procédé décrit à l'exemple 1 est de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne (15,8 g).

On concentre le filtrat et on cristallise d'une manière semblable pour obtenir une nouvelle récolte d'hydrate de benzoate de benzylignocaïne (2,8 g).

Exemple 4:

On prépare une solution à 10% en poids de benzoate de benzylignocaïne dans de l'eau désionisée (200 g au total) en agitant et chauffant à 35° C. On filtre la solution à travers des entonnoirs filtrants de porosité 3 pour retirer les particules insolubles, puis on refroidit à 20° C avant d'ensemencer avec de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne. On maintient l'agitation à 20° C pendant 24 h, puis on sort le solide par filtration, on le presse et le sèche à poids constant par ventilation forcée à 15-20° C. On obtient ainsi de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne.

Exemple 5:

On dissout du benzoate de benzylignocaïne (30 g) dans de l'eau désionisée (70 g) en agitant et chauffant à 35° C. La solution résultante à 30% en poids est refroidie, ensemencée avec de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne et agitée à 20° C pendant 24 h. Le solide résultant est recueilli après filtration, puis séché par ventilation forcée à température ambiante. On obtient ainsi de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne (25,97 g).

Exemple 6:

On prépare une solution aqueuse à 20% en poids de benzoate de benzylignocaïne (20 g) dans de l'eau désionisée (80 g) en agitant et chauffant à 20° C. Après filtration à travers un entonnoir filtrant en verre de porosité 3, on agite la solution à 35-37° C pendant 24 h. On enseme- nce alors avec de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne et on agite à nouveau pendant 24 h pendant 35° C. On recueille par filtration la petite quantité de solide cristallin blanc qui s'est formé, puis on presse et on sèche à température ambiante jusqu'à poids constant. On obtient ainsi de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne.

Exemple 7:

On poursuit le séchage du produit de l'exemple 4 à 106° C pendant 2 h, ce qui fournit du benzoate de benzylignocaïne anhydre (11,05 g).

Exemple 8:

L'hydrate de benzoate de benzylignocaïne obtenu à l'exemple 5 est soumis à un nouveau séchage à 106° C pendant 3 1/2 h pour donner du benzoate de benzylignocaïne anhydre (24,94 g).

Exemple 9:

Le produit de l'exemple 6 est soumis à un nouveau séchage à 106° C jusqu'à poids constant et on obtient ainsi du benzoate de benzylignocaïne anhydre (0,55 g).

Exemple 10:

On dissout du benzoate de benzylignocaïne (100 g) dans de l'eau désionisée (300 g) en agitant et chauffant à 40° C. La solution résultante (25% en poids) est passée à travers un entonnoir filtrant en verre, puis ensemencé avec de l'hydrate de benzoate de benzylignocaïne. Cette solution est alors refroidie à 20° C dans un bain d'eau froide et agitée magnétiquement pendant 24 h. Le produit obtenu sous la forme d'un solide finement cristallin est recueilli par filtration et lavé avec de l'eau désionisée (100 ml). Le produit humide obtenu est séché dans un disque par ventilation forcée à température ambiante jusqu'à un poids sensiblement constant, pour donner des cristaux d'hydrate de benzoate de benzylignocaïne

(83,3 g); $v_{\max}$ (Nujol) 3436 f, 2770 f, 1694 f, 1648 fa, 1608 f, 1596 f, 1574 f, 1568 e, 1538 f, 1498 fa, 1408 fa, 1312 m, 1288 m, 1272 m, 1252 m, 1160 fa, 1030 fa, 782 f, 758 m, 724 f, 704 f et 676 f cm^{-1} .*

Le cliché de diffraction aux rayons X de l'hydrate de benzyl-lignocaïne est obtenu en chargeant le matériau dans un capillaire en verre d'un diamètre de 0,3 mm et en photographiant le cliché selon la méthode de Debye Scherrer avec une caméra d'un diamètre de

114,6 mm, par exposition pendant 12 h par radiations CoK_α et pendant 3 h à la radiation CuK_α . Les valeurs moyennes pondérées des longueurs d'onde des rayons X utilisées pour les calculs sont $\text{CuK}_\alpha = 1,54171 \text{ \AA}$ et $\text{CoK}_\alpha = 1,79024 \text{ \AA}$.

⁵ Le cliché de diffraction aux rayons X de l'échantillon d'hydrate de benzoate de benzyllignocaïne, comme préparé par la méthode décrite ci-dessus, en termes d'espacement d et d'intensité des lignes est donné dans le tableau suivant:

Tableau *

d(Å)	Intensité	d(Å)	Intensité
13,92	m	3,30	fa
10,83	m	3,19	tfa
9,71	f	3,11	m
7,70	m	2,93	fad
7,02	f	2,79	fad
5,82	m	2,72	fa
5,45	f	2,58	tfa
5,21	m	2,47	tfa
4,82	mf	2,41	tfa
4,71	fa	2,37	tfa
4,33	m	2,30	fa
4,21	fa	2,12	tfa
3,90	tf	2,04	fa
3,73	fa	1,99	tfa
3,63	m	1,94	tfa
3,54	m	1,86	tfa
3,37	m	1,84	fa
* f = fort t = très	m = moyen d = diffus	fa = faible e = épaulement	