

221468

P. 13.197  
A. 11.607  
Case P.C. 1267



221468

28 APR 1955

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
en  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE SINTESIS ORGANICA"

-----o-----

5 Este invento se refiere a ciertos compuestos orgánicos nuevos y útiles para producir hipnosis a los animales y para protegerlos contra ataques convulsivos, a los procedimientos para la producción de tales compuestos y a las composiciones terapéuticas que los contienen.

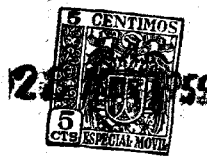


221468

Aunque se conocen varias sustancias para inducir hipnosis y efectos similares en los animales, muchas de tales sustancias son deficientes en uno o más aspectos. Por ejemplo, algunas de ellas requieren 5 dosis bastantes grandes para inducir cualquier grado apreciable de hipnosis. Otras originan efectos secundarios o posteriores poco deseables, y algunos son suficientemente tóxicos para necesitar gran cuidado en su uso. Además, algunas también inducen si se usan 10 de modo continuado un grado de dependencia que se aproxima a la habituación.

Se ha descubierto que una clase de carbinoles terciarios etinil vinílicos son agentes hipnóticos y/o anticonvulsivos muy eficaces. Estos compuestos se 15 encuentran en su mayor parte en estado líquido y por lo tanto son administrados más convenientemente en forma de capsulas. Sin embargo, la encapsulación de los productos farmacéuticos líquidos es una operación costosa, y en consecuencia, debe ser evitada si es 20 posible.

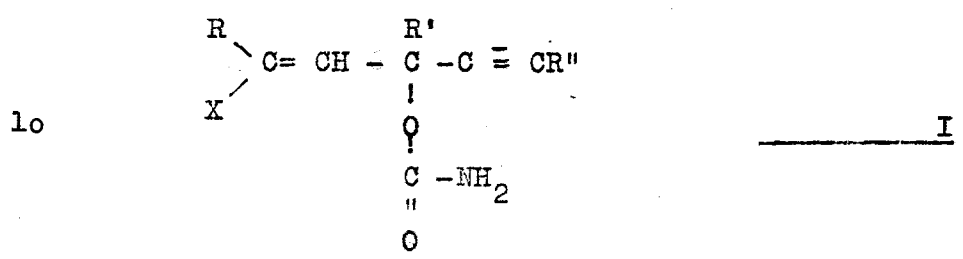
Se ha descubierto ahora que los carbamatos de los carbinoles terciarios etinil vinílicos anteriormente mencionados conservan el alto grado de actividad de tales carbinoles, y además, se encuentran en estado 25 sólido, lo que los hace especialmente adecuados para formar tabletas en lugar de encapsularlos. Además, estos carbamatos muestran bajas toxicidades si se administran



221468

a los animales en ensayos de toxicidad. Estas características los hacen especialmente ventajosos como agentes hipnoticos y anticonvulsivos.

Los carbamatos terciarios etinil vinilicos de este invento pueden ser presentados por la siguiente formula estructural:



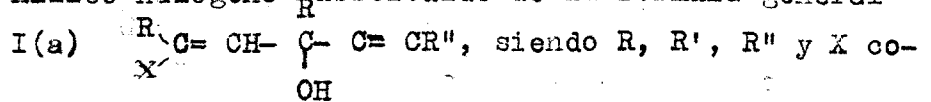
en la que R es hidrogeno o un grupo alquilico de 1 a 6 atomos de carbono; R' es un grupo alquilico de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente un grupo etilico; R'' es hidrógeno, un grupo alquilico de 1 a 6 átomos de carbono, o un halógeno, preferiblemente cloro o bromo; y X es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

La presencia de un átomo de halógeno (X) en el átomo de carbono vinilico terminal parece conferir extraordinaria actividad hipnotica a estos compuestos. Aunque los derivados de esta clase en los que R' es un grupo metilico son completamente utiles a este respecto, hemos descubierto que aquellos compuestos en los que R' es etilo son particularmente utiles.



221468

Los compuestos precedentes son preparados por tratamiento de un carbinol terciario etinol vinilico halógeno-substituido de la formula general



5 mo queda definido anteriormente, con un cloroformiato aromático para formar el correspondiente carbonato aromático, seguido de tratamiento del carbonato con amoníaco. Los carbinoles terciarios vinilicos halógeno-substituidos pueden a su vez ser preparados por tratamiento de una adecuada cetona vinilica halogenada con una sal de metal alcalino de un compuesto acetilénico en forma conocida.

Ejemplos específicos de tales carbinoles son:

- metil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol.
- 15 etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol.
- propil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol.
- exil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol.
- heptil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol.
- metil-B-cloro-propenil-etinil-carbinol.
- 20 etil-B-cloro-octenil-etinil-carbinol.
- propil-B-cloro-eptenil-etinil-carbinol.
- butil-B-bromo-butenil-etinil-carbinol.
- exil-B-bromo-pentenil-etinil-carbinol.
- heptil-B-bromo-exenil-etinil-carbinol.
- 25 metil-B-cloro-vinil-propinil-carbinol.
- etil-B-cloro-vinil-butinil-carbinol.
- propil-B-cloro-vinil-octinil-carbinol.



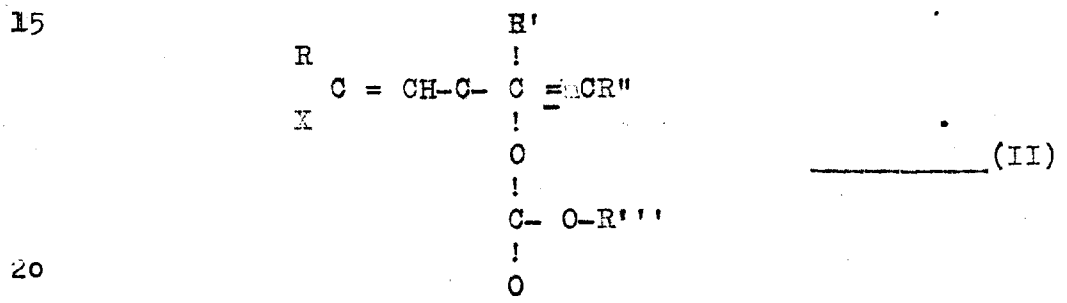
2 21468

Según el presente invento el cloroformiato aromático es añadido lentamente a una solución del carbinol terciario en presencia de una base orgánica terciaria, preferiblemente una que también actúe como disolvente. Son bases adecuadas la trietilamina, dimetil anilina, bases de alquitran de hulla, tales como piridina, picolinas, colidinas, lutidinas, quinolinas y quinolinas substituidas, y mezclas de ellas. La base se usa en una cantidad suficiente para combinarse con el cloruro de hidrógeno liberado por la reacción entre el carbinol terciario y el cloroformiato, siendo preferible un mol de base por mol de carbinol para mejores resultados. En sentido explicativo, entre los cloroformiatos aromáticos se pueden citar los siguientes: fenil-cloroformiato, fenil-cloroformiatos alquilados,  $\alpha$ -naftil-cloroformiato, B - naftil-cloroformiato, etc. La reacción es preferiblemente conducida en condiciones anhidras con refrigeración, siendo suficiente en la mayor parte de los casos un tiempo de reacción de 2 a 5 horas. Por adición de agua, el carbonato de arilo del carbinol terciario puede ser extraído con éter. Después de varias extracciones del carbonato con éter, los extractos etereos pueden ser combinados y lavados con ácido clorhídrico para quitar el exceso de base de la solución eterea, seguido de solución saturada de cloruro sódico que contenga bicarbonato sódico en exceso para



221468

neutralizar y secar parcialmente la solución eterea, seguido de solución saturada de cloruro sodico que contenga bicarbonato sodico en exceso para neutralizar y secar parcialmente la solución etérea. La solución etérea que contiene el carbonato de arilo del carbinol terciario etinil vinilico se seca luego convenientemente con un agente secador adecuado, tal como sulfato magnesico anhidro, y se filtra. La solución resultante se puede usar directamente para la preparación del carbamato o puede ser concentrada para dar el carbonato aromático bruto del carbinol terciario. Los carbonatos intermedios así producidos son también compuestos nuevos que pueden ser representados por la siguiente fórmula estructural:



en la que R, R', R'' y X tienen los mismos significados que se han dado anteriormente, y R''' es un grupo aromático o aromático substituido.

Los carbonatos deseados son preferiblemente preparados por tratamiento de los carbonatos aromáticos precedentes directamente con amoniaco, es decir, sin aislamiento del carbonato. A este respecto, pueden



2 21468

emplearse varios procedimientos. Por ejemplo, el amoniaco puede ser burbujeado lentamente a través de una solución eterea del carbonato aromático a la temperatura ambiente durante unas 10 a 20 horas para convertir este último en el correspondiente carbamato. De otro modo, se puede añadir una solución etérea del carbonato aromático bruto al amoniaco líquido y dejarlos reaccionar durante 10 a 24 horas, permitiendo mientras al amoniaco refluir y evaporarse lentamente. Este método es preferible para mejores resultados. Aun hay otro procedimiento en el que la solución eterea del carbonato aromático en la forma preparada anteriormente puede ser concentrada y tratada con amoniaco etanólico saturado, y la mezcla resultante se deja a la temperatura ambiente durante aproximadamente el mismo tiempo que el indicado anteriormente para completar la reacción.

En todos los procedimientos descritos, el carbonato resultante se puede recoger convenientemente en agua y éter, y extraerse con adición de éter para quitar las impurezas y subproductos. El extracto etéreo se puede lavar luego con solución de hidróxido sódico para quitar de la reacción los subproductos fenólicos, después de lo cual se lava con solución saturada de cloruro sódico. La solución etérea se deja luego secar y concentrar a bajo volumen. Después de esto, la adición de éter de petróleo precipita



221468

el carbamato, que se encuentra en forma de sólido blanco. Puede ser fácilmente recristalizado a partir de una mezcla de éter y éter de petróleo a efectos de purificación.

5 La preparación de los compuestos de este invento será mejor comprendida mediante los siguientes ejemplos, que se dan en sentido explicativo y no limitativo del invento.

Ejemplo I.

10 Fenil-carbonato de etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol.

39 g. de fenil-cloroformiato (0,249, moles) fueron añadidos a gotas a una solución agitada y refrigerada por hielo de 39 6 g. de etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol (0,274 moles) en 100 ml. de piridina anhidra. Después, la suspensión del sólido fué agitada con refrigeración durante 2 a 3 horas. Se añadieron 150 ml. de agua y 150 ml. de éter, y la capa acuosa fué extraída con varias porciones frescas de éter. Los extractos de éter combinados fueron lavados con 20 300 ml. de ácido clorhídrico frío al 13% en dos porciones y finalmente con solución saturada de cloruro sodico que contenia exceso de bicarbonato sódico. La capa de éter fué secada con sulfato magnesico anhidro y filtrada. En este punto la solución etérea puede 25 ser usada directamente para la preparación del carbamato o puede ser concentrada para dar el fenil-carbonato bruto del etil- -cloro-vinil-etinil-carbinol.



221468

Ejemplo IICarbonato de etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol

Se hizo burbujear amoníaco lentamente durante ocho horas a través de una solución etérea del

5 fenil-carbonato de etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol preparado como en el Ejemplo I a partir de 6,6 g. del carbinol. Aunque se usó un condensador, se perdió la mayor parte del éter durante este tratamiento. El residuo rojizo y semisólido se recogió en agua y éter

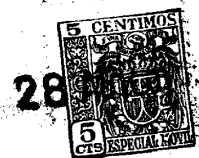
10 adicional, y la capa acuosa fué extraída con varias porciones más de éter. Los extractos de éter combinados fueron lavados dos veces con porciones de 50 ml. de solución de hidróxido sodico al 2,5% y finalmente con solución saturada de cloruro sodico. La solución

15 etérea se secó con sulfato magnesico anhidro, luego se concentró a bajo volumen y se diluyó con éter de petróleo. El carbonato precipitó en este punto como solido blanco, que fué recristalizado a partir de éter-éter de petróleo y dió 5,2 g. de hojitas incoloras,

20 con un punto de fusión a 98,5 - 99,5° C. Otros 0,3 g. fueron obtenidos del filtrado; se produjo 5,5 g. (64% del carbinol). La muestra analítica fué recristalizada a partir de agua-metanol en forma de cristales más pesados, con punto de fusión a 98,5 - 99,5° C.

25 Análisis:Calculado para:  $C_8H_{10}O_2NCl$ : C=51,21%, H=5,37%, N=7,47%

Encontrado C=51,43%, H=5,40%, N=7,42%



221468

Ejemplo III

Carbonato de etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol.

125 g. de una solución eterea del fenil-carbonato bruto de 19,8 g. de etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol, preparados como en el Ejemplo I, fueron aladidos a unos 200 ml. de amoniaco liquido y agitados durante la noche mientras el amoniaco se evaporaba lentamente. La solución residual fue tratada como en el ejemplo II, y el carbanato fué obtenido como 13,6 g. (53% producto) de hojas incoloras con punto de fusión a 99-100°C.

Ejemplo IV.

Carbanato de etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol

El fenil-carbonato bruto de 19,8 g. de etil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol, obtenido por cuidadosa concentración de una solución etérea preparada de acuerdo con el Ejemplo I, fue obtenido en 100 ml. de amoniaco etanólico saturado y dejado a la temperatura ambiente durante la noche. La solución roja que resultó fué concentrada en condiciones suaves y el carbonato obtenido como en el Ejemplo III. Los cristales amarillentos pesaron 10,9 g. (42,4% del rendimiento) y tenían un punto de fusión a 97-98°C.

Ejemplo V

Carbanato de metil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol

13,1 g. de metil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol (0,10 moles) fueron tratados de acuerdo



221468

con el procedimiento del Ejemplo I para formar el correspondiente carbonato del homologo de metilo. El fenil-carbonato bruto así formado fue luego añadido al amoniaco liquido como en el Ejemplo III para convertir el carbonato mixto intermedio en carbamato. Después de tratar la solución residual como en el Ejemplo II, el carbamato deseado fué obtenido en una cantidad de 8,38 g. (48,3% de rendimiento), con un punto de fusión a 92,9-93°C.

10 Analisis:

Calculado; para:  $C_7H_8O_2NCl$ : C=48,43%; H=4,65%; N=8,07%  
Encontrado: C=48,25%; H=4,70%; N=8,07%

Ejemplo VI

15 Carbamato de propil-normal-B-cloro-vinil-etinil-carbinol.

15,9 g. de propil-normal-B-cloro-vinil-etinil-carbinol- (0,10 moles) fueron tratados como en el Ejemplo V para obtener 5,86 g. (29,1% de rendimiento) del correspondiente carbamato, con punto de fusión a 63,9 - 64,8°C.

20 Analisis:

Calculado para:  $C_9H_{12}O_2NCl$ : C=53,60%; H=6,00%; N=6,95%  
Encontrado C=53,62%; H=6,11%; N=6,93%

Ejemplo VII

25 Carbamato de iso-propil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol:

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo V, fueron empleados 15,9 g. de iso-propil-B-cloro-vinil-etinil-carbinol- (0,10 moles) para preparar 1,3 g.



22468

del correspondiente carbonato (6,5% de rendimiento), con un punto de fusión a 91-92°C.

Análisis:

Calculado para:  $C_9H_{12}O_2NCl$ : C=53,60%; H=6,00%; N=6,95%

5 Encontrado: C=53,61%; H=5,90%; N=7,17%

=====

En general los carbonatos de este invento son sólidos blancos fácilmente adaptables para uso farmacéutico. Se ha observado notable hipnosis en  
10 los animales a los que han sido administrados y se ha visto que los compuestos protegen a tales animales eficazmente contra ataques convulsivos. Esto permite cierto tratamiento de los animales que no sería posible sin el uso de un agente hipnótico.  
15 Como se ha manifestado anteriormente, la toxicidad de tales compuestos ha resultado muy baja y no se han observado efectos farmacológicos nocivos como resultado de su administración.

Los compuestos precedentes se pueden em-  
20 plear en varias formas de dosificación medicinal, es decir, que pueden ser incorporados con varios vehículos farmacéuticos inertes tales como diluyentes sólidos, aceites, etc. o con materias biológicamente activas, en forma de tabletas, capsulas,  
25 elixires, soluciones inyectables etc. Como son sólidos son particularmente adecuados para la fabricación de tabletas para administración por vía bucal.



2 2 1 4 6 8

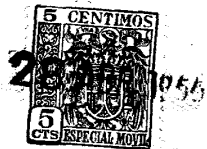
En general, las formas de dosificación por vía oral pueden ser edulcoradas y aromatizadas con varios materiales del tipo normalmente usado para ese propósito.

5                   Una vez incorporados en tales formas de dosificación médica los compuestos pueden ser presentados en concentraciones que oscilan entre 0,5% aproximadamente, en peso, y 90% aproximadamente, en peso, de la composición. Las concentraciones más bajas no  
10 son generalmente aconsejables porque el volumen del material que debe ser administrado se hace excesivo.

Puede recurrirse a tales modificaciones y equivalentes que caigan dentro del alcance del invento y de las reivindicaciones que siguen:

15                   Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos, el 29 de abril de 1954, con el No. 426.589, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto, Ley, sobre Propiedad Industrial.

-0-0-0-0-0-0-



221468

- N O T A -

10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta patente de invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de síntesis orgánica que comprende el tratamiento de un compuesto que tiene la fórmula Ia, que hemos citado con un cloroformiato aromático para formar el correspondiente carbonato.

15 2.- Un procedimiento, según la reivindicación I, en el que el se hace reaccionar el carbonato (preferiblemente sin aislamiento) con amoníaco para producir el correspondiente carbamato.

20 3.- Un procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cloroformiato aromático usado es fenil-cloro-formiato.

4.- Un procedimiento de síntesis orgánica Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de catorce hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 28 ABR. 1955

P. A.  
"Alberto de Elzab"  
Por Pedro