

254046



MEMORIA DESCRIPTIVA
que se acompaña
a la solicitud de una
PATENTE de INTRODUCCION por DIEZ AÑOS en ESPAÑA a
favor de
CARTER PRODUCTS, INC., residente en 2 Park Avenue-NEW
YORK, N.Y. (ESTADOS UNIDOS),
p o r
"METODO DE PREPARACION DE DICARBAMATO DE 2-METIL-2-
SEG-BUTIL-1,3-PROPANODIOL"

Fuente de Origen: Basada en la Patente sudafricana
nº 3795/36 del 25 de Septiembre de
1957.

254046



5.- Esta invención se relaciona con un proceso para la preparación de un nuevo compuesto orgánico que posee unas características soporíferas altamente eficaces. Este compuesto, el dicarbamato de 2-metil-2-seg-butil-1,3-propanodiol, posee unas notables propiedades soporíferas en comparación con otros compuestos de la clase de dicarbamatos 2,2-disustituídos.

10.- El compuesto mencionado es un sólido blanco cristalino soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero sólo soluble en ligero grado en agua. Forma soluciones estables en agua y disolventes orgánicos. Al calentarse o hervir con ácido o álcali, este compuesto se hidroliza produciendo el correspondiente 1,3,propanodiol 2,2-disustituído, amoníaco y dióxido de carbono.

15.- El compuesto puede prepararse haciendo reaccionar 2-metil-2-seg-butil-1,3-propanodiol con fosgeno para formar el correspondiente derivado di-clorocarbonato. Se favorece esta reacción mediante la adición a los compuestos en reacción de agentes combinadores ácidos, tales como el hidróxido sódico, antipirina, dialquilanilina y similares. Luego se convierte el derivado di-clorocarbonato en el dicarbamato por amonificación, empleando indistintamente amoníaco anhidro o acuoso.

20.- También puede prepararse el compuesto a partir del diol mediante cambio estérico, usando un uretano de bajo peso molecular. En esta reacción el alcohol de bajo peso molecular contenido en 2-equivalentes de uretano es sustituido por 2-metil-2-seg-butil-1,3-propanodiol para producir el deseado dicarbamato.

25.- El 2-metil-2-seg-butil-1,3-propanodiol empleado en la producción del nuevo compuesto puede prepararse mediante cualquier método conocido, como por ejemplo por la reducción del correspondiente éster malónico disustituído.

30.- El material inicial, 2-metil-2-seg-butil-1,3-propanodiol, puede prepararse como sigue:

254046



5.- Se redujeron en la forma ordinaria 92 g de malonato de dietil-
seg-butyl metilo utilizando 22,8 g de hidruro de litio y aluminio en
un volumen adecuado de éter de etilo anhidro. Se trató la mezcla con
un 10% de ácido sulfúrico y se extractaron los componentes solubles en
éter. Se secó la solución en éter utilizando un adecuado agente seca-
dor y se purificó el residuo obtenido por la separación del éter des-
tilándolo bajo reducida presión. Este material fué purificado de nue-
vo por redestilación. Se obtuvieron aproximadamente 46 g de 2-metil-
2-seg-butyl-1,3-propanodiol en forma de líquido claro e incoloro, con
10.- punto de ebullición a 92-97°C (0,1 mm de presión). Índice refractivo
 $n_D^{26} = 1,4587$. Solubilidad en agua, aproximadamente 0,5%. Análisis cal-
culado para el $C_8H_{18}O_2$; C, 65,7%; H, 12,4%. Observado: C, 66,1%; H, 12,1%.

Ejemplo I

15.- El siguiente ejemplo describe la preparación de dicarbamato de
2-metil-2-seg-butyl-1,3-propanodiol, usando el método de cambio con
uretano.

20.- Se disuelven 14,6g de 2-metil-2-seg-butyl-1,3-propanodiol y
18,7 g de etil uretano en unos 100 ml de tolueno anhidro. Se añaden
3 g de isopropilato de aluminio y se destila la mezcla para eliminar
el alcohol etílico formado en la condensación del etil uretano y el
diol. El alcohol se destila en forma de un azeotropo con tolueno. Se
prosigue la destilación hasta haberse separado la cantidad teórica
de etanol. Se destila el tolueno de la mezcla a presión reducida y se
disuelve el residuo en solución de isopropanol acuosa caliente. Se
25.- filtra la solución caliente y se deja enfriar, después de lo cual se
separan aproximadamente 14 g de producto. El producto purificado re-
presenta una producción del 60% aproximadamente de lo teórico y fun-
de a 77-79°. Solubilidad en agua, aproximadamente 0,1%. Análisis calcu-
lado para el $C_{10}H_{22}O_4N_2$: N, 12,06. Observado: N, 12,02%.

30.-

254046

- 4 -



Ejemplo II

El siguiente ejemplo es ilustrativo del método de fosgeno:

- 5.- En un matraz de 500 ml conteniendo 150 cm³ de tolueno seco enfriado a -10°C, se introdujeron 33 g de fosgeno (0,3 molécula-gramo, 10%). A esto se añadieron 21,9 g (0,15 molécula-gramo) de 2-metil-2-seg-butil-1,3-propanodiol disuelto en 100 ml de tolueno conteniendo 31,3 g (0,3 molécula-gramo) de N.N-dimetil analina. Se mantuvo la temperatura interna a -5° a 5°C y la adición requirió aproximadamente 20 minutos. Se separó el baño de hielo y se dejó llegar la mezcla de reac-
- 10.- ción a la temperatura ambiente, y se agitó durante 3½ horas. Luego se enfrió a 0°C y se extractó con 150 cm³, 5%, de ácido clorhídrico. Se secó la capa de tolueno sobre SO₄Na₂ y se saturó con gas de amoníaco, durante lo cual la temperatura ascendió a 40°C. Se calentó la mezcla a la temperatura de reflujo y se filtró. Después de enfriar el filtra-
- 15.- do, se recogió el producto sólido, dicarbamato de 2-metil-2-seg-butil-1,3-propanodiol y se recristalizó en 150 ml de benceno. La producción fué de 20 g, un 60% de lo teórico. Punto de fusión, 75-78°C.

- 20.- Cuando se ensaya el compuesto preparado mediante el proceso de esta invención en adecuados animales experimentales, tales como ratones, para determinar su poder soporífero, se observa que su acción en este sentido es considerable. También se observa que las dosis requeridas para producir sueño son inferiores a las que ejercen una marcada acción paralizadora sobre los músculos cuyo funcionamiento dependen de la voluntad. También se observa que este compuesto no es eficaz como
- 25.- agente anticonvulsivo para impedir la producción de agarrotamiento por electroshock, porque la dosis requerida para tal fin es superior a la requerida para ejercer una completa acción paralizadora sobre los músculos voluntarios.

- 30.- El compuesto preparado mediante el proceso de esta invención presenta la ventaja de que, cuando se emplea como drogas soporíferas, no

254046

- 5 -



5.- produce efectos colaterales inconvenientes o peligrosos, tan frecuen-
temente producidos por las drogas soporíferas comúnmente empleadas,
tales como los barbituratos. Además, es de empleo enteramente seguro,
poseyendo un "margen de seguridad normal" entre la dosis letal y la
hipnótica o soporífera.

10.- Los resultados de estudios sobre animales experimentales mues-
tran concluyentemente que el compuesto de esta invención posee cuali-
dades únicas con respecto a su acción soporífera. Como se ha indica-
do anteriormente, este nuevo compuesto muestra unas marcadas propie-
dades soporíferas cuando se ensayan en ratones. Por otra parte, cuan-
do se administra el relacionado isómero dicarbamato de 2-metil-2-n-
butil-1,3-propanodiol a ratones en dosis equivalentes, no muestra nin-
guna marcada acción soporífera.

15.- El compuesto preparado mediante el proceso de esta invención
está destinado primordialmente para un empleo oral, dándosele la for-
ma de píldoras, tabletas o cápsulas mediante prácticas bien conoci-
das. Puede disolverse en un disolvente adecuado tal como una mezcla
de agua y polietilenglicol para producir una solución adecuada pa-
ra su inyección o uso como enema.

20.- REIVINDICACIONES

En resumen: La Patente de Introducción que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

25.- 1ª.- Método de preparación de dicarbamato de 2-metil-2-seg-butil-
1,3-propanodiol, que comprende la reacción de 2-metil-2-seg-butil-1,3
propanodiol con fosgeno y la conversión del resultante derivado de di-
clorocarbonato en el dicarbamato por amoniación.

2ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que la reacción se
lleva a cabo en presencia de un agente combinador ácido, tal como el
hidróxido sódico.

30.- 3ª.- Método de preparación de dicarbamato de 2-metil-2-seg-bu+il

254046



1,3-propanodiol, que comprende la reacción del diol con un uretano de bajo peso molecular.

4^a.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "METODO DE PREPARACION DE DICARBAMATO DE 2-METIL-2-SEG-BUTIL-1,3-PROPANODIOL".

5.-

Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 Diciembre 1959

10.-

ALFONSO UNGRIA