



281 001

281 001

**MEMORIA DESCRIPTIVA**  
que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por **VEINTE** años en España, por "PROCEDIMIENTO DE

PREPARACION DE CARBAMATO DE N-METIL-2,2-DIFENIL-3-

HIDROXIPROPILO".

a favor de

CARTER PRODUCTS, INC.

domiciliado en NEW YORK, N.Y., EE.UU.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense  
nº 141.315, del 28 septiembre 1961.

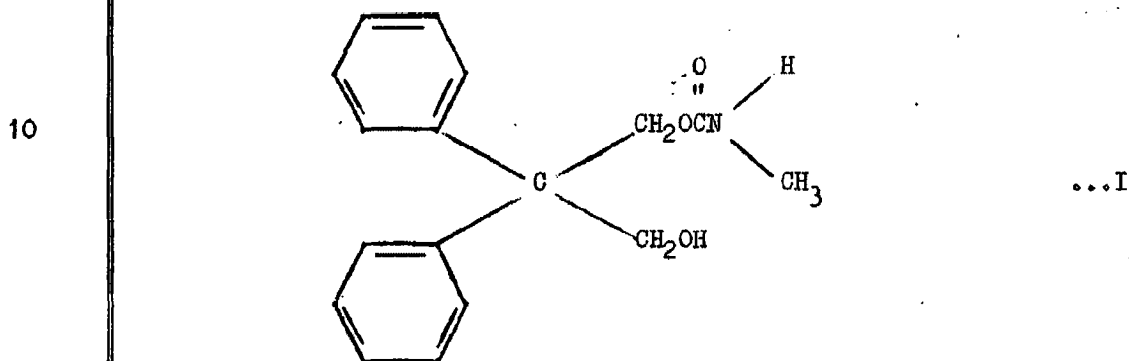
INVENTORES: Frank Milan Berger, y  
Bernard John Ludwig, ambos de nacionalidad  
estadounidense.



# 281 601

Esta invención se relaciona con un nuevo compuesto y con métodos de fabricación. La invención tiene por objeto la provisión de un compuesto que posea una única actividad relajadora de los músculos.

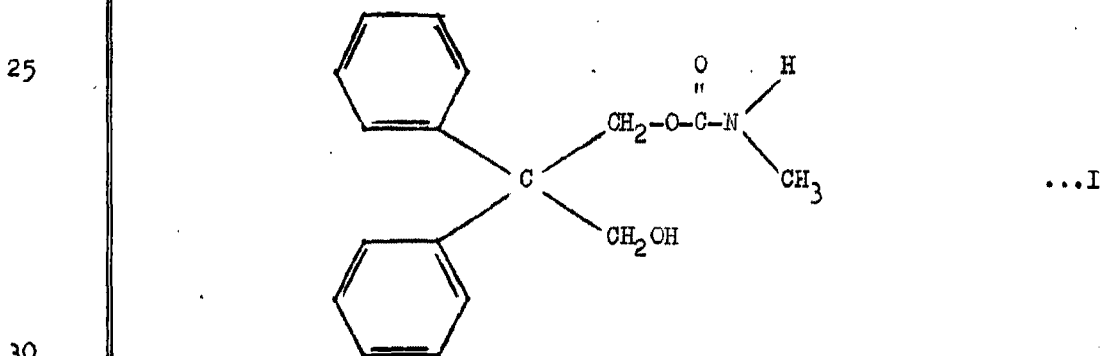
5 El compuesto de esta invención es el carbamato de N-metil-2,2-difenil-3-hidroxi-propilo y tiene la siguiente estructura química:



15 Este compuesto es un sólido cristalino blanco que funde a 87-89°C y tiene una limitada solubilidad en agua. Es soluble en disolventes orgánicos comunes y estables en condiciones alcalinas y ácidas suaves. Bajo enérgicas condiciones hidrolíticas, usando álcali o ácido fuerte, este compuesto se convierte en 2,2-difenil-1,3-propanodiol, metilamina y dióxido de carbono.

20

De acuerdo con esta invención, se establece un proceso para preparar carbamato de N-metil-2,2-difenil-3-hidroxi-propilo de fórmula:

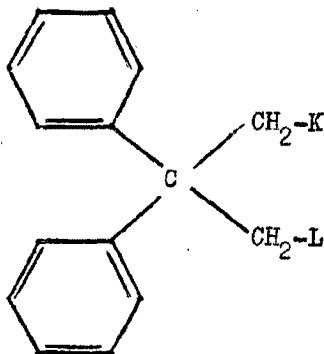




# 281001

caracterizado por la reacción de un 2,2-difenil-1,3-propanodiol o un derivado del mismo de fórmula

5



...II

10

como sigue:

a) cuando K y L están unidos entre sí y forman el grupo  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}- \end{matrix}$  creando 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona, o cuando K es  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{Cl} \end{matrix}$  ó  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{Arilo} \end{matrix}$  y L es OH, entonces el compuesto de fórmula II reacciona con metilamina, y

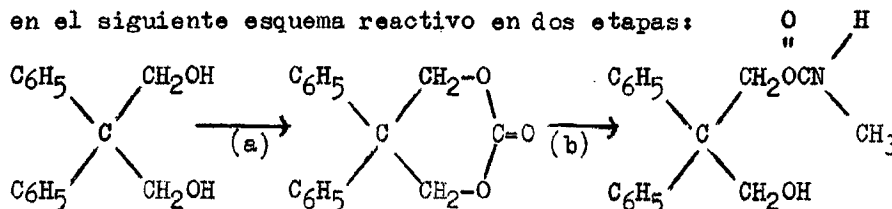
15

b) cuando K y L son, ambos, OH y el compuesto de fórmula II es 2,2-difenil-1,3-propanodiol, reacciona con isocianato de metilo.

20

El método de preparación del compuesto de esta invención incluye (a) la conversión de 2,2-difenil-1,3-propanodiol en el correspondiente éster de carbonato cíclico (m-dioxanona) usando fosgeno y un adecuado aceptor ácido o carbonato dietílico, y (b) el tratamiento del éster de carbonato cíclico con soluciones anhidras o acuosas de metilamina. Las citadas reacciones aparecen ilustradas en el siguiente esquema reactivo en dos etapas:

25



30

Ejemplos de preparación de la dioxanona intermedia se ofrecen en los siguientes Ejemplos A y B, mientras que los Ejemplos 1 y 2 lo son de conversión de la dioxanona en el compuesto de esta



# 281001

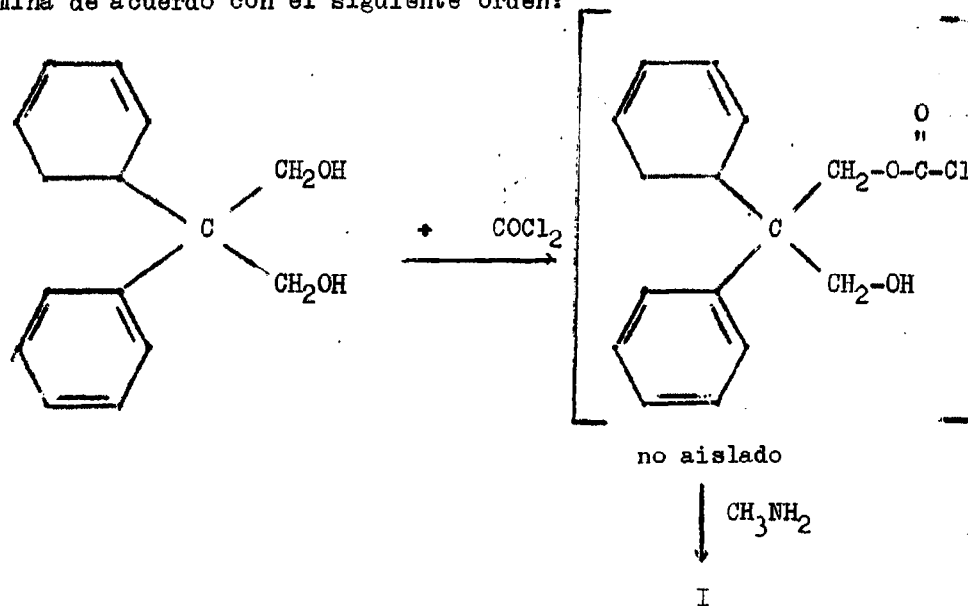
invención usando metilamina anhidra (Ejemplo 2) o soluciones acu-  
sas de metilamina (Ejemplo 1).

El método de preparación del compuesto de esta invención  
incluye también la conversión de 2,2-difenil-1,3-propanodiol en el  
derivado de carbonato de cloro, seguido de la reacción con metila-  
mina de acuerdo con el siguiente orden:

5

10

15

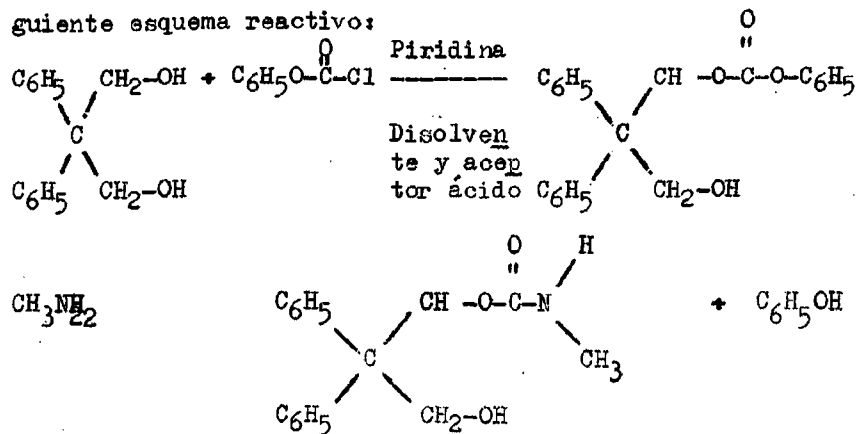


Asimismo, el método de esta invención incluye la reac-  
ción directa de 2,2-difenil-1,3-propanodiol con isocianato de meti-  
lo para formar el compuesto de fórmula I.

20

Igualmente, el método de esta invención incluye la forma-  
ción del carbonato a partir del carbamato mezclado de 2,2-difenil-  
1,3-propanodiol y un fenol como se muestra, por ejemplo, en el si-  
guiente esquema reactivo:

25



30

28001



Ejemplo A

Preparación de 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona usando carbonato dietílico

5 Se añaden 68,4 g de 2,2-difenil-1,3-propanodiol y  
35,4 g de carbonato dietílico a 750 ml de xileno en un recipiente  
adecuado, equipado con una eficiente columna de destilación. Se  
destila un pequeño volumen de xileno de la mezcla para eliminar  
vestigios de agua de la mezcla de reacción. Se enfría la mezcla y  
se añade 1 g. de sodio metálico, previamente disuelto en 5 ml de  
10 etanol anhidro. Se calienta la mezcla a temperatura de destilación  
y se retira el azeotropo de etanol y xileno. Cuando se ha recupera-  
do sustancialmente la cantidad teórica de azeotropo, se retira el  
xileno residual por destilación bajo reducida presión. El residuo  
sólido que queda es purificado por cristalización a partir de tri-  
15 cloroetileno para dar 44 g (58% de lo teórico) de 5,5-difenil-1,3-  
dioxan-2-ona, con punto de fusión de 156-158°C.

Ejemplo B

Preparación de 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona usando fosgeno

20 Se coloca una mezcla consistente en 95 g de 2,2-dife-  
nil-1,3-propanodiol, 79 g de piridina y 1,75 litros de éster etíli-  
co en un adecuado recipiente equipado con un eficaz agitador, con-  
densador y tubo de entrada de gas. Se añaden 39 g de fosgeno gaseo-  
so a un ritmo suficiente para mantener un lento reflujo. Se con-  
tinúa la agitación durante una hora adicional al complementarse  
25 aquella adición. El sólido formado en la reacción es retirado por  
filtración, lavado con éter y con ácido clorhídrico diluido. Se  
seca y purifica por cristalización a partir de tricloroetileno. Se  
obtienen 56 g (55%) de 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona, con punto de  
fusión de 156-158°C.

281001  
Ejemplo 1



Preparación de carbamato de N-metil-2,2-difenil-3-hidroxi-propilo  
usando metilamina acuosa.

5 Se añaden 152 g de 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona y 750  
ml de metilamina acuosa al 40% a 750 ml de etanol y se refluje la  
mezcla durante 5 horas. Los disolventes y el exceso de amina son  
retirados por destilación bajo reducida presión. Se disuelve el  
residuo en un volumen suficiente de éter etílico, se lava la solu-  
10 ción con ácido clorhídrico diluido, con cloruro sódico en solución  
saturada y con agua. Se seca la solución etérea sobre un adecuado  
agente secante y se retira el éter por destilación. La purificación  
del residuo se efectúa disolviendo en tricloroetileno y añadiendo  
exano, seguido de refrigeración. Se efectúa una ulterior purifica-  
15 ción mediante cristalización a partir de tolueno. Se obtienen 115  
g (67% de lo teórico) de sólido cristalino que funde a 87-89°C.

Análisis: Calculado, C H NO, N - 6,71%

Observado, N - 6,75%

Ejemplo 2

Preparación de carbamato de N-metil-2,2-difenil-3-hidroxi-propilo  
usando metilamina anhidra

20 Se coloca una mezcla de 58 g de 5,5-difenil-1,3-dioxan-  
2-ona y 800 ml de tolueno en un adecuado recipiente equipado con un  
eficaz condensador, agitador y tubo de adición de gas. Se calienta  
la mezcla hasta que se obtiene una solución clara. Se suprime el  
25 calor y se dirige un exceso de metilamina anhidra gaseosa a la so-  
lución. Se agita la mezcla bajo reflujo durante la adición y duran-  
te una hora más. Se retira por destilación aproximadamente un ter-  
cio del disolvente tolueno y se deja reposar la solución restante  
bajo refrigeración. Se obtienen 56 g (85% de lo teórico) de produc-  
30 to, que tiene las mismas propiedades físicas descritas en el Ejem-

281001



plo 1.

Como se ha indicado anteriormente, el nuevo compuesto de esta invención posee una inesperada actividad relajadora de los músculos. A fin de mostrar dicha actividad, se indican en la Tabla I la dosis paralizante media (PD<sub>50</sub>) y la dosis mortal media (LD<sub>50</sub>) para el compuesto de esta invención y las dosis paralizante y mortal de (1) meprobamato (dicarbamato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol), conocido relajador muscular, y (2) carisoprodol (dicarbamato de N-isopropil-2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol), relajador muscular muy utilizado, administrados intraperitonealmente a ratones. Las dosis paralizadora (PD<sub>50</sub>) y mortal (LD<sub>50</sub>) se expresan en miligramos del compuesto en cuestión por kilogramo de peso del animal indicándose también el error corriente de la dosis.

Tabla I

AGUDAS DOSIS PARALIZANTES Y MORTALES (mg/kg)

|                               | Carbamato de N-metil-2,2-difenil-3-hidroxipropilo |                  | Meprobamato      |                  | Carisoprodol     |                  |
|-------------------------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                               | PD <sub>50</sub>                                  | LD <sub>50</sub> | PD <sub>50</sub> | LD <sub>50</sub> | PD <sub>50</sub> | LD <sub>50</sub> |
| Ratones, intraperitonealmente | 120±11.2  | 900±83           | 235±7            | 800±5            | 165±17           | 980±78           |

Por los resultados indicados en la Tabla I, es evidente que el compuesto de esta invención es más eficaz que el meprobamato o el carisoprodol en la producción de relajación muscular (parálisis) en ratones por vía intraperitoneal. El compuesto de la invención es algo menos tóxico que el meprobamato y es del mismo orden de toxicidad que el carisoprodol. Sin embargo, la actividad mayor tiene por resultado una relación de seguridad en el ratón que es superior a 6,0, ofreciendo una favorable comparación con la del meprobamato o el carisoprodol.

A la vista de los resultados indicados en la Tabla I,

281001



puede apreciarse que el compuesto de esta invención posee notables propiedades relajadoras de los músculos, evidenciadas por los citados experimentos llevados a cabo en ratones.

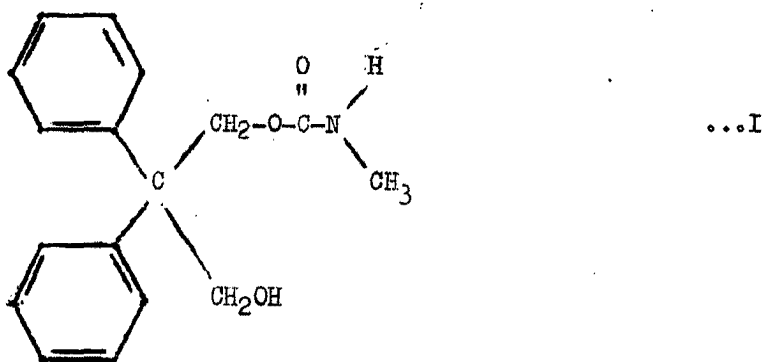
REIVINDICACIONES

5

En resumen: la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1. Procedimiento de preparación de carbamato de N-metil-2,2-difenil-3-hidroxi-propilo, de fórmula

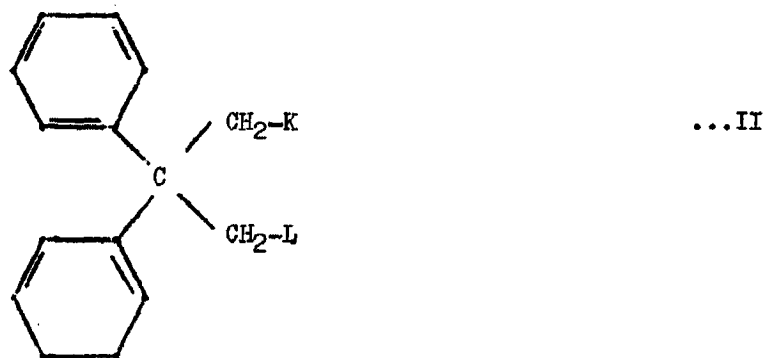
10



15

caracterizado por la reacción de un 2,2-difenil-1,3-propanodiol o un derivado del mismo de fórmula

20



como sigue:

25

a) cuando K y L están unidos entre sí y forman el grupo  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}- \end{matrix}$  constituyendo 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona, o cuando K es  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{Cl} \end{matrix}$  ó  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{Arilo} \end{matrix}$  y L es OH, entonces el compuesto de fórmula II es reaccionado con metilamina, y

30

b) cuando K y L son, ambos, OH y el compuesto de fórmula II es 2,2-difenil-1,3-propanodiol, es reaccionado con isocianato de metilo.

281001



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto de fórmula II es 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona y es reaccionado con metilamina anhidra.

5 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto de fórmula II es 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona y se prepara condensando 2,2-difenil-1,3-propanodiol y fosgeno.

10 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto de fórmula II es 5,5-difenil-1,3-dioxan-2-ona y se prepara condensando 2,2-difenil-1,3-propanodiol y un carbonato alquílico inferior.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que el carbonato alquílico inferior es carbonato dietílico.

15 6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CARBAMATO DE N-METIL-2,2-DIFENIL-3-HIDROXIPROPILO".

20 Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 septiembre 1962

ALFONSO UNGRIA

P.P. *[Handwritten signature]*