

385 162



385 162

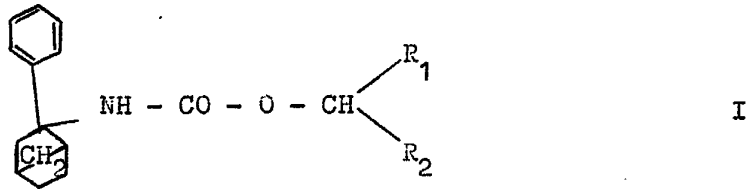
SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España, se solicita a favor de la Firma - KNOLL A.G. CHEMISCHE FABRIKEN, entidad alemana, residente en LUD- - WIGSHAFEN AM RHEIN (ALEMANIA), por: " PROCEDIMIENTO PARA LA FABRI- - CACION DE NUEVOS CARBAMATOS BASICOS."

MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de la invención es un procedimiento para la fabri- cación de nuevos carbamatos básicos de la formula general



en la que significan:

- 5 R_1 el grupo $-\text{X}-\text{N} \begin{array}{l} / \text{Y} \\ \backslash \text{Z} \end{array}$, en el que X representa un grupo de metileno o etileno y Y y Z son iguales o diferentes y significan grupos de alqui o aralquil de baja molecularidad, pudiendo ser Y y Z juntos -- además un resto de alquileo,
- 10 R_2 un átomo de hidrogeno o un grupo de metil
- y R_1 y R_2 junto en resto ciclico con 1 o 2 átomos de nitrógeno terciarios asi como las sales de los mismos con ácidos fisiológicamente tolerables o las combinaciones amónicas cuaternarias.-

Además es objeto de la invención un procedimiento para la fabricación de carbamatos de la forma general I que está caracterizado por el hecho de que se reacciona cloruro de 2-fenilbiciclo-(2,

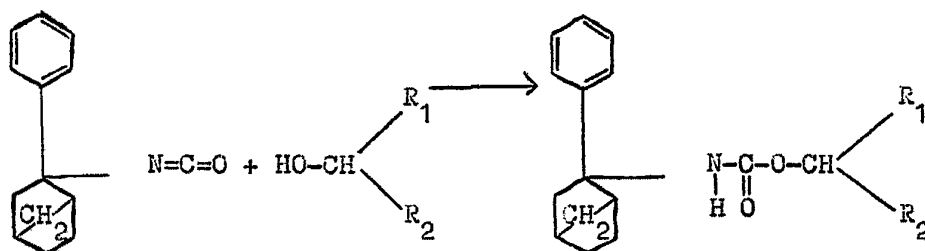
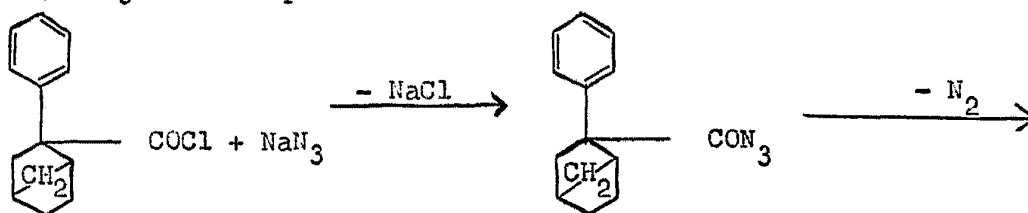


15 2,1) neptano-2-ácido orgánico con azida de sodio, adicionando al isocianato formado aminoalcoholes de la formula general



en la que R₁ y R₂ tienen la significación arriba c-itada.-

La fabricación de los nuevos carbamatos se efectúa conforme el siguiente esquema de fórmulas:



20 Como aminoalcoholes de la formula II pueden emplearse por ejemplo: -
2-dimetilaminoetanol, 3-dimetilamopropanol-1 o 3-dietilaminopropanol
2-(4-metilpiperacina)- etanol, N-metil 1-3-piperidinol N-metil-4-pi-
peridinol,,N-bencil-4-piperidinol, tropina y quinuclidol-3.-

25 En la primera fase de la reacción de azida de sodio es ca-
lentado junto con el cloruro de ácido en benzol, toluol y xilol hasta
la ebullición, en que el azida originada se transpone despues de la -
separación de nitrogeno al isocianato, no siendo necesario que el úl-
timo sea aislado, más bien el mismo es reaccionado inmediatamente con
30 los aminoalcoholes apropiados a temperatura ambiente o mayor tempera-
tura, por ejemplo a temperatura de ebullición del disolvente. La reac-
ción está terminada dentro de tres hasta cinco horas. Los carbamatos
son aislados mediante separación del disolvente por destilación y --
transformados mediante reacción de ácidos fisiologicamente tolerables
35 en sus sales. Como ácidos fisiologicamente tolerables sean indicados
por ejemplo: Acido, clornidrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido



láctico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido citri-
CO.-

La fabricación de las combinaciones amónicas cuartenarias se efectúa por ejemplo mediante la reacción de los carbamatos con --
40 sulfato de dialquil.-

Las nuevas sustancias se presentan en dos formas isómeras; bien sea que el resto de finel está en el resto de bicicloheptil en su posición con respecto al puente de metileno del resto de bicicloheptil o bien en transposición. En caso de la disposición se habla
45 de la endoforma, caso de la transposición de la exo-forma. Las nuevas sustancias pueden ser fabricadas en ambas formas en estado puro, . En tanto que no esté indicado nada sobre la forma, se tratará de mezclas de endo- y exo-formas.-

Las sustancias según invención deben encontrar empleo como
50 medicamentos debido a sus altas propiedades espasmolíticas, anticolinérgicas, broncolíticas y nicotinolíticas.-

La tabla 1 muestra en algunos ejemplos el buen efecto broncolítico de las nuevas sustancias. El nuevo efecto broncolítico fué --
55 medido en el conejillo de Indias, en los que mediante dosis de acetilcolina se producían bronco-espasmos.-

TABLA I

Sustancia	Efecto broncolítico E _D 50 (mg/kilo) -
60 4-dinidrotropidil-N-[2-(2-fenilbicyclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato-metosulfato	0,001
N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbicyclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato-metosulfato	0,005
65 3-quinuclidil-N-[2-(2-fenilbicyclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato	0,006
3-quinuclidil-N-[2-(2-fenilbicyclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato-metosulfato	0,006
escopolamina-N-butilhidroxido (sustancia comparativa)	0,05

70 La tabla 2 indica las sustancias activas, que en el ileo del conejillo de Indias aislado detienen completamente un espasmo producido por nicotina.



TABLA 2.-

	Sustancia	Cantidad de sustancia activa µg /kilo
75	4-dihidrotropidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato-metosulfato	10
	N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato-metosulfato	10
80	N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato	10
	N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato (endo-forma)	5
85	N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato (exo-forma)	5
	3-quinuclidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato	10
90	3-quinuclidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato-metosulfato	5
	escopolamina-N-butilhidroxido (sustancia comparativa)	100

95 Las nuevas sustancias deben ser administradas por via bucal parentérica en dosis de aprox. 0,05 - 0,5 mg por kilo y dia. Como forma de aplicación bucal se adaptan en especial pastillas grageas, mientras que como forma de aplicación parentérico pueden emplearse soluciones estériles.-

100

EJEMPLO 1º

2-dimetilaminoetil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato --

Una mezcla de 23,5 gr de cloruro de 2-fenilbiciclo-(2,2,1) neptanol-2-ácido orgánico (0,1 moléculas), 7,2 gr de sodio azida (0,11 mol) y --
 100 ml de toluol anhidro es calentada durante 20 horas en reflujo --
 105 hasta la ebullición, Despues de la separación por filtrado de las sales precipitadas se añaden al filtrado de toluol 9,8 gr de 2-dimetilaminoetanol (0,11 mol) calentándose nuevamente durante cinco horas en reflujo hasta la ebullición. Despues de la separación por filtrado de una reducida precipitación de cristales el disolvente es separado por
 110 vaporización al vacio y destinado al residuo aceitoso. El 2-dimetilaminoetil-N-[2-(2-fenil-biciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato $C_{18}H_{26}N_2O_2 =$



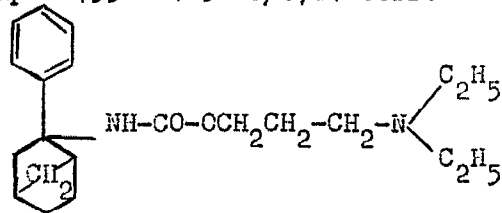
se convierte a 159 - 164°C y 0,2 torr en aceite incoloro. Volumen de producción 22 gr = 73% en teoría. Hidrocloruro % F 166 168°C (de metiletilquetona. De igual modo se obtiene mediante la reacción de isocianato formado de cloruro de 2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptano-ácido orgánico con aminoalcoholes terciarios los, siguientes carbamatos:

Aminoalcohol terciario

Producto final

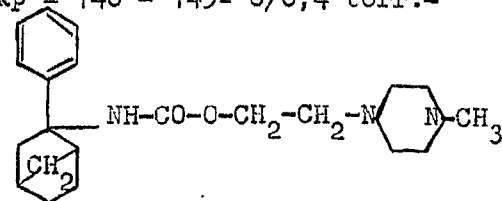
3-dietilamino-propanol-1

3-dietilaminopropil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato
Kp = 159 - 169° C/0,01 torr.-



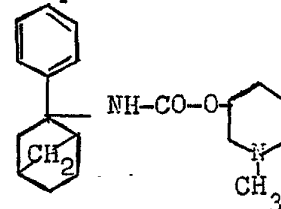
2-(4-metil-piperacino)-etanol

2-(4-metilpiperacinoetil)-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)] carbamato
kp = 140 - 145° C/0,4 torr.-



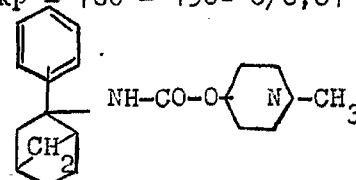
N-metil-3-piperidinol

N-metil-3-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama to
kp = 186 - 196° C/0,01 torr.-



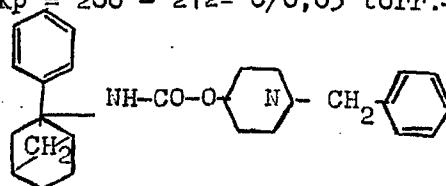
N-metil-4-piperidinol

N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama to
kp = 186 - 190° C/0,01 torr,-



N-bencil4-piperidinol

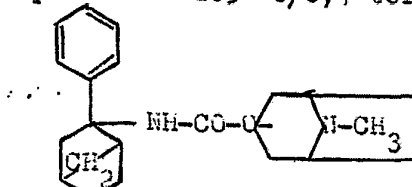
N-bencil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama to
Kp = 200 - 212° C/0,05 torr.-





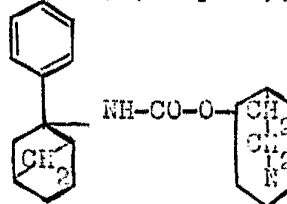
tropina

4-dinidrotropidil-N-[2-(2-fenilbici-
ciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato
kp = 200 - 205º C/0,1 torr.-



quinuclidol-3

3-quinuclidil-N-[2-(2-fenil-bici-
clo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato



EJEMPLO 2º

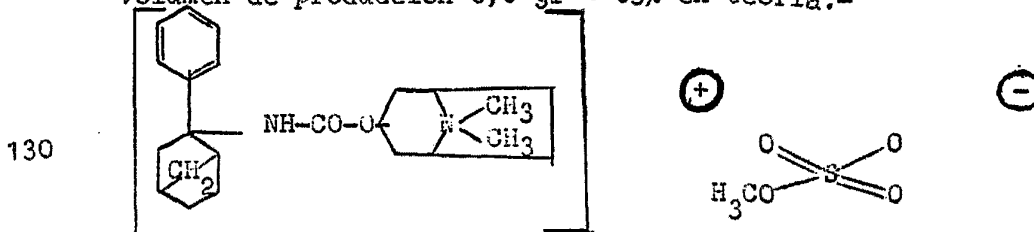
120 4-dinidrotropidil-N-[2-(2-fenilbicyclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato-
metosulfato.

A una solución de 7,1 gr de 4-dinidrotropidil-N-[2-(2-fenilbici-
ciclo (2,2,1)-heptil)]-carbamato, obtenida según ejemplo 1º en 5 ml
de ester etilacético se añaden bajo refrigeración 2.6 gr de dimetil
sulfato. Después de breve tiempo se separa el metosulfato por crista-
lización.-

125

F 201 - 202º C (de metiletilquerona).-

Volumen de producción 3,0 gr = 83% en teoría.-



De manera correspondiente se obtienen:

1º N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbicyclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama-
to-metosulfato

F 100 - 110º C (nigroscopicamente)

140 Volumen de producción 77% em teoría

2º 3-quinuclidil-N-[2-(2-fenilbicyclo-(2,2,1)-heptil)]-carbamato-me-
tosulfato

F 190 - 200º C (nigroscopicamente)←

Volumen de producción 74% en teoría.-

145

EJEMPLO 3º



En las sustancias fabricadas según los ejemplos 1 y 2 se tratan de mezclas de las endo- y exo-formas. Si bien fabricarse los compuestos en forma pura, deben introducirse por ejemplo la endo-forma o respectivamente exo-forma de cloruro de 2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptano-2-ácido orgánico como material base en la reacción. De este modo se obtiene, análogo al ejemplo 1º:

150 1º N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama
to

F173ºC (oxalato, de etanol-dietileter)

155 (exo-forma)

2º N-metil-4-piperidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama

F 137ºC (oxalato, de etanol-dietileter),

(endo-forma)

3º 4-dihidrotropidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama

160 F 147 - 148ºC (base libre, de diisopropileter)

F 263ºC (hidrocloruro, de etanol-dietileter)

(exo-forma)

4º 4-dinitropidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama

F 157 - 158ºC (base libre, de ester etilacético)

165 F 292ºC (hidrocloruro, de etanol-dietileter)

(endo-forma)

EJEMPLO 4º

De manera corriente se fabrican grageas de la siguiente composición:

0,30 mgr. de 4-dihidrotropidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama

170 50,00 mgr. de masa del núcleo

49,90 mgr de masa de sacarificación

La masa del núcleo consta de 9 partes de almidon de maiz, 3 partes de azucar de leche y 1 parte de Luviskol (R) VA 64 (vinilpirrolidón - vinil-acetato - polimero mixto 60 : 40, comparece Pharm Ind.

175 1962, 586). La masa de sacarificación consta de 5 partes de Azucar de caña, 2 partes de almidon de maiz, 2 partes de carbonato cálcico y una parte de talco.-

EJEMPLO 5º

200 mgr. de 3-quinuclidil-N-[2-(2-fenilbiciclo-(2,2,1)-heptil)]-carbama
180 mato-metosulfato son disueltos en 1000 ml de solución de sal común -

fisiológico esterilizada. La solución es envasada en ampollas de 1000 ml. A continuación se esteriliza nuevamente las ampollas.-

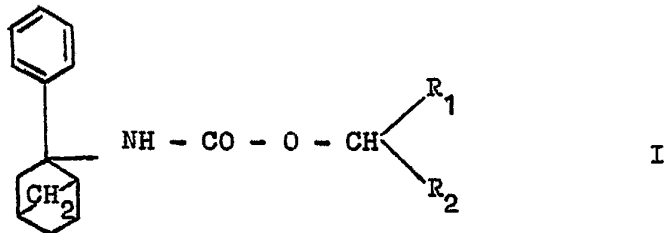
185 Descrita suficientemente la naturaleza y alcance de la presente invención se hace constar que en la misma podrán ser variables los materiales, dimensiones y en general aquellos otros detalles accesorios o secundarios que no alteren, cambien ni modifiquen la esencialidad propuesta.-

190 Los términos en que queda redactada esta memoria son ciertos y fiel reflejo del objeto descrito, debiéndose interpretar en un sentido más amplio y nunca en forma limitativa.-

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusiva de:

1ª.- Procedimientos para la fabricación de nuevos carbamatos básicos; 195 de la fórmula general



en la que significan

200 R_1 el grupo de metilpiperazinometil o el grupo $-X-N \begin{matrix} Y \\ Z \end{matrix}$, en que X representa un grupo de metileno o etileno y en que Y y Z, son iguales o diferentes y significan grupos de alquil o aralquil de baja molecularidad, pudiendo ser Y y Z juntas además un resto de alquil,

R_2 un átomo de hidrógeno o un grupo de metil

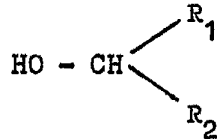
y R_1 y R_2 juntas un resto cíclico con 1 o 2 átomos de nitroeno terciarios

205 así como las sales de los mismos con ácidos fisiológicamente tolerables o las combinaciones amónicas cuaternarias de las mismas, caracterizado porque se calienta cloruro de 2-fenilbicyclo-(2,2,1)-heptano-2 ácido orgánico con azida de sodio en un disolvente añadiéndose al isocianato así formado un aminoalcohol de la fórmula general



- 9 - 385 162

30 A



II

210 en la que R_1 y R_2 tienen el significado arriba citado, siendo transformados a continuación los carbamatos obtenidos si se desea, en las correspondientes sales o combinaciones amónicas cuaternarias.-

2^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS CARBAMATOS BASICOS."

Consta la presente memoria descriptiva de nueve hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.--

Madrid, 30 ABR. 1973

RODOLFO DE LA TORRE
P. P.


José Pérez Collado

