

40904

28 NOV. 1972



P - 52.572

Hoe 71/F309

Memoria descriptiva

Int. Cl.: C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal  
Alemana.

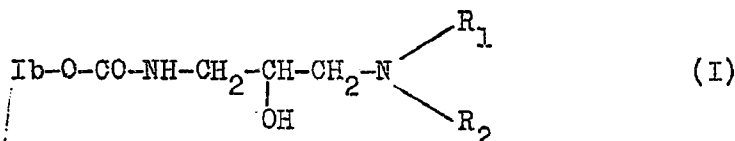
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ISOBORNIL  
URETANOS BASICAMENTE SUSTITUIDOS"  
(Clase Internacional C07c, A61k)

**ANULADO**  
PROHIBIDA LA CONSULTA  
LA EXPEDICION DE  
COPIAS Y CERTIFICACIONES.

9.11.72

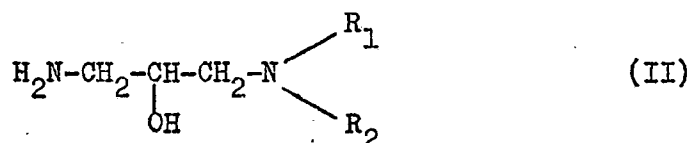


Objeto del invento son isoborniluretanos básicamente sustituidos de la fórmula general I



en donde Ib significa el radical isobornilo y  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan un radical alcoholo con 2 a 3 átomos de carbono.

Se obtienen estos compuestos haciendo reaccionar éster isobornílico de ácido clorocarbónico a una temperatura de reacción de 0-30°C o un éster activo de isoborniloxi carbonilo con una amina de la fórmula general II



en donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  poseen los significados indicados.

El éster isobornílico de ácido clorocarbónico se prepara a partir de isoborneol y fosgeno, ventajosamente en presencia de una base terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina, N,N-dimetilanilina o piridina. Los ésteres activos de isoborniloxicarbonilo se pueden obtener a partir de éster isobornílico de ácido clorocarbónico y el componente activador en forma del correspondiente compuesto hidroxílico; en calidad de ésteres activos entran en consideración,



por ejemplo, ésteres fenílicos, que pueden estar sustitui-  
dos, tales como los ésteres nitrofenílicos, triclorofeníli-  
cos o pentaclorofenílicos, así como los ésteres descritos  
5 (véase Schröder/Lübke, "The Peptides" volumen I (1965) pá-  
ginas 97-108). La reacción del éster isobornílico de ácido  
clorocarbónico con las aminas de la fórmula general II se  
efectúa, por ejemplo, a 0-30°C, preferiblemente a 15-20°C,  
10 con un pequeño exceso de éster isobornílico de ácido cloro-  
carbónico, dado que éste, una vez terminada la reacción,  
puede ser retirado con mayor facilidad que una base de la  
fórmula general II. En condiciones similares, se hacen reac-  
cionar los ésteres activos de isoborniloxicarbonilo con las  
aminas de fórmula II, pero también en este caso la tempera-  
15 tura de reacción puede ser mayor de 30°C.

En calidad de disolvente entran en consideración  
todos los disolventes orgánicos que en las condiciones de  
reacción no reaccionan, o sólo lo hacen en grado desprecia-  
ble, con el éster isobornílico de ácido clorocarbónico. Ta-  
20 les disolventes son, por ejemplo, éter, dioxano, tetrahidro-  
furano, etilenglicoldimetiléter, cloruro de metileno, clo-  
roformo, benceno, dimetilformamida o dimetilacetamida. Los  
dos disolventes citados en último lugar reaccionan, a tem-  
peraturas por debajo de 30°C, con el éster isobornílico de  
25 ácido clorocarbónico con una lentitud muchísimo mayor, de



manera que son especialmente apropiados para el procedimiento de acuerdo con el invento a causa de sus favorables propiedades de solubilidad.

5 El aislamiento de los productos en forma de los clorhidratos se hace posible con facilidad mezclando, por ejemplo con éter absoluto la mezcla de reacción y filtrando con succión el clorhidrato cristalizado. Los clorhidratos, que entran en consideración de modo preferente, pueden ser transformados también en las sales de otros ácidos fisiológicamente compatibles.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento son agentes anestésicos locales con efecto igual o más intenso que el de la N-butilamino-2-metil-6-cloro-acetanilida, que es conocida como intenso agente anestésico local (véase 15 *Arzneimittelforschung*, volumen 8 (1958), página 273). No obstante, en relación con éste tienen la ventaja de ser menos tóxicos y fácilmente solubles en agua. Además, los compuestos, a diferencia de la N-butilamino-2-metil-6-cloro-acetanilida, poseen un efecto anestésico superficial.

20 Los siguientes Ejemplos deben explicar la preparación de los nuevos compuestos:

Ejemplo 1.

Clorhidrato de isoborniloxicarbonil-dietilamino-  
-n-(2-hidroxi-propil)-amida

25 I) a) Ester isobornílico de ácido clorocarbónico.



A la solución de 100 g de fosgeno en 350 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro se añade gota a gota, con agitación a 0°C, la solución de 28 g de isoborneol y 25 cm<sup>3</sup> de piridina en 400 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro. Después de agitar ulteriormente durante 1 hora a 20°C se filtra con succión, se lava a fondo con benceno el residuo de filtración y se lava el producto filtrado dos veces con agua enfriada con hielo, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío.

10 Rendimiento: 39,4 g (100%) de aceite.

b) La solución de 14,6 g (0,1 moles) de dietilamino-3-amino-2-propanol en 50 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida es mezclada gota a gota en el transcurso de 1 hora, con agitación, a 15-20°C, con 32,5 g (0,15 moles) de éster isobornílico de ácido clorocarbónico. Después de agitar posteriormente durante 1 hora a la temperatura ambiente se mezcla, con agitación, con éter absoluto, se deja reposar durante 24 horas, se decanta y se tritura con éter absoluto de nueva aportación. Los cristales son filtrados con succión después de reposar, son lavados con éter absoluto y son secados en alto vacío sobre KOH y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

20 Rendimiento: 28,5 g (79%); p. de f.: 105-109°C.

II) a) Ester (N-hidroxi-succinimídico) de isoborniloxicarbonilo.

25 La solución de 21,67 g (100 milimoles) de éster



isobornílico de ácido clorocarbónico y 15,0 g (130 milimoles) de N-hidroxi-succinimida en 100 cm<sup>3</sup> de dioxano es mezclada gota a gota a 0°C, con agitación, con 8,2 cm<sup>3</sup> (100 milimoles) de piridina en 65 cm<sup>3</sup> de dioxano. Después de agitar posteriormente durante cinco horas y de dejar reposar durante doce horas a la temperatura ambiente se filtra con succión, se lava con un poco de dioxano y se concentra el producto filtrado por evaporación en vacío. El residuo oleoso es cristalizado en metanol/agua.

10 Rendimiento: 23,78 g (81%); p. de f. 95-97°C.

b) 12,7 g (0,035 moles) de dietilamino-3-amino-2-propanol son disueltos en 100 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y son mezclados a 0°C con 10,3 g (0,035 moles) de éster (N-hidroxi-succinimídico) de isoborniloxycarbonilo. Después de agitar durante 10 horas a la temperatura ambiente se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La solución filtrada se neutraliza, con enfriamiento, con HCl/dioxano y se mezcla con éter de petróleo. Se decanta del aceite separado y se tritura con diisopropiléter absoluto de nueva aportación. Los cristales formados son filtrados con succión y lavados con éter absoluto.

15 Rendimiento: 9,5 g (75%); p. de f.: 110-112°C.

Ejemplo 2.

25 Clorhidrato de isoborniloxycarbonil-di-n-propil-amino-n-(2-hidroxi-propil)-amida



5 A partir de 17,4 g (0,10 moles) de di-n-pro-  
pilamino-3-amino-2-propanol y 32,5 g (0,15 moles) de  
éster isobornílico de ácido clorocarbónico en 50 cm<sup>3</sup> de  
dimetilformamida se obtiene el compuesto del título  
igual que en el Ejemplo 1 I) b).

Rendimiento: 23,8 g (61%); p. de f. 118-120°C  
(con descomposición).

10 Esta solicitud que corresponde a la presenta-  
da en la República Federal Alemana, el 4 de Diciembre  
de 1.971, bajo el Nº P 21 60 237.9, se acoge a los be-  
neficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-  
piedad Industrial.

15

#### REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva, que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención, en España, por VEINTE años,  
son los que se recogen en las reivindicaciones siguien

25

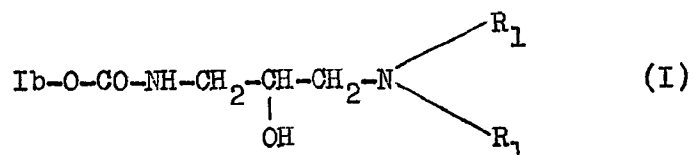
*mCe*  
17-5-73



tes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de isoborniluretanos básicamente sustituidos de la fórmula general I

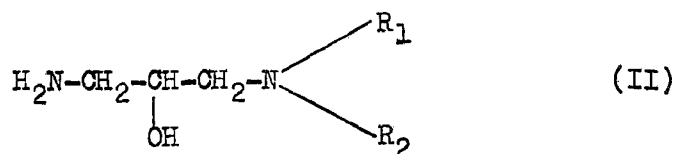
5



en donde Ib significa el radical isobornilo y  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan un radical alcoholo con 2-3 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar éster isobornílico de ácido clorocarbónico a una temperatura de reacción de 0-30°C o un éster activo de isoborniloxycar

10

15



20

en donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  poseen los significados indicados.

2ª.- Procedimiento para la preparación de isoborniluretanos básicamente sustituidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25

*mlc*

17-5-73



-7 JUL 1973

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, -7 JUL 1973  
P.A.

Alberto de Nizoburu  
Per feder.

cmf

17-5-73  
JAR.