

28



P.- 52.580
HOE 71/F308

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. ² : <u>C07D//A61K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años.

a nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad Alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

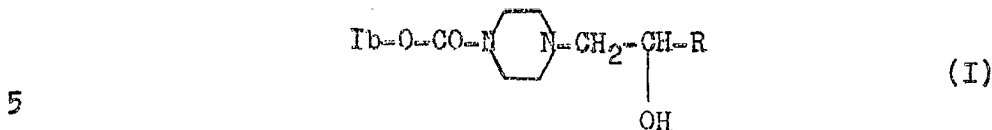
por: "PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE ISOBORNILURETANOS
BASICAMENTE SUSTITUIDOS"

(Clase Internacional C07d A61k)

ANULADO
 Y PROHIBIDA LA CONSULTA
 DE LA PATENTE Y CERTIFICACIONES

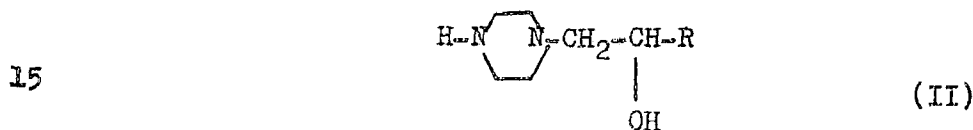


Objeto del invento son isoborniluretanos básicamente sustituidos de la fórmula general I



en donde Ib significa el radical isobornilo y R significa hidrógeno o el radical metilo.

10 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 isoborniloxycarbonilo con una amina de la fórmula general II



en donde el grupo R posee los significados indicados.

20 El éster isobornílico de ácido clorocarbónico es preparado 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 isoborniloxycarbonilo pueden obtenerse a partir de éster isobornílico de ácido clorocarbónico y el componente activador en forma del correspondiente compuesto hidroxílico; en calidad de ésteres activos entran

25



en consideración, por ejemplo, ésteres fenílicos, que pueden estar sustituidos, tales como los ésteres nitrofenílicos, triclorofenílicos o pentaclorofenílicos, así como los ésteres descritos en la química de los péptidos como ésteres activadores (véase Schröder/Lübke, "The Peptides", volumen I (1965), páginas 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, con un pequeño exceso de éster isobornílico de ácido clorocarbónico, dado que éste, una vez terminada la reacción, puede ser retirado con mayor facilidad que una base de la fórmula general III. En condiciones similares se hacen reaccionar los ésteres activos de isoborniloxycarbonilo con las aminas de fórmula II, pero en este caso la temperatura de reacción puede encontrarse también por encima de 30°C.

Como disolvente entran en consideración todos los disolventes orgánicos que en las condiciones de reacción no reaccionan o reaccionan en grado despreciable con éster isobornílico de ácido clorocarbónico. Tales disolventes son, por ejemplo, éter, dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicoldimetiléter, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, dimetilformamida o dimetilacetamida. Los dos disolventes citados en último lugar reaccionan a temperaturas por debajo de 30°C con éster isobornílico de ácido cloro-



carbónico con una lentitud tan grande 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 intenso (véase Arzneimittelforschung, volumen 8 (1958, página 273). No obstante, en relación con éste tienen la ventaja de ser menos tóxicos y fácilmente solubles en agua. Se ha de hacer resaltar especialmente el hecho de que el compuesto en que $R = CH_3$, a diferencia de la N-butilamino-2-metil-6-cloro-acetanilida, también tiene un efecto anestésico superficial.

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



Ejemplo 1.

Clorhidrato de isoborniloxycarbonil-N-(2-hidroxietyl)-
-piperazida.

a) Ester isobornílico de ácido clorocarbónico.

5 A la solución de 100 g de fosgeno en 350 cm³
de benceno anhidro se añade gota a gota, con agitación a
0°C, la solución de 28 g de isoborneol y 25 cm³ de piri-
dina en 400 cm³ de benceno anhidro. Después de agitar
posteriormente durante 1 hora a 20°C se filtra con suc-
10 ción, se lava a fondo con benceno el residuo de filtra-
ción y el producto filtrado se lava dos veces con agua
enfriada con hielo, se seca sobre sulfato de sodio y se
concentra por evaporación en vacío.

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

15 b) La solución de 13 g (0,1 moles) de ---
N-(2-hidroxietyl)-piperazina en 50 cm³ de dimetilforma-
mida 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
20 posteriormente durante 1 hora a la temperatura ambiente
se mezcla, con agitación, con éter absoluto, se decanta
y se tritura con éter absoluto de nueva aportación. Los
cristales, después de ser puestos en reposo, son filtra-
dos con succión, lavados con éter absoluto y secados en
25 alto vacío sobre KOH y P₂O₅.



Rendimiento: 23,0 g (74%); p. de f. 238-240°C
(con descomposición).

Ejemplo 2.

Clorhidrato de isoborniloxycarbonil-N-(2-hidroxi-propil)-
-piperazida.

5

I) a) Ester N-hidroxi-succinimídico de isoborniloxycarbonilo.

La solución de 21,67 g (100 milimoles) de éster isobornílico de ácido clorocarbónico y 15,0 (130 milimoles) de N-hidroxi-succinimida en 100 cm³ de dioxano es mezclada gota a gota a 0°C, con agitación, con 8,2 cm³ (100 milimoles) de piridina en 65 cm³ 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 el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo oleoso es cristalizado en metanol/agua.

15

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

20

b) 14,4 g (0,1 moles) de N-(2-hidroxi-propil)-piperazina son disueltos en 125 cm³ de tetrahidrofurano y son mezclados a 0°C con 32,0 g (0,11 moles) de éster N-hidroxi-succinimídico de isoborniloxycarbonilo. Después de agitar durante dos horas a la temperatura ambiente se diluye con 1 litro de éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. A la solución filtrada y diluida con 500 cm³

25



de éter absoluto se añaden 27,8 cm³ (0,1 moles) de HCl 3,6 N/dioxano y además 3-4 litros de éter absoluto. Los cristales son filtrados con succión y lavados con éter absoluto.

5 Rendimiento: 21,5 g (66%); p. de f. 219-
-221°C. (con descomposición).

10 II). 7,2 g (0,05 moles) de N-(2-hidroxi-
propil)-piperazina son hechos reaccionar igual que en el Ejem-
plo 1 b) en 100 cm³ de dimetil-formamida con 16,3 g de
éster isobornílico de ácido clorocarbónico. Después de
reposar durante la noche se tritura la masa solidificada
con éter absoluto, se filtra con succión, y se seca en
alto vacío sobre P₂O₅.

15 Rendimiento: 12,3 g (71%); p. de f. 218-
221°C (con descomposición).

20 Esta solicitud que corresponde a la presen-
tada en la República Federal Alemana, el 4 de Diciembre
de 1971, bajo el N^o. P 21 60 238,0 se acoge a los bene-
ficios del artículo 51 del vigente estatuto sobre Propie-
dad Industrial.



5

REIVINDICACIONES

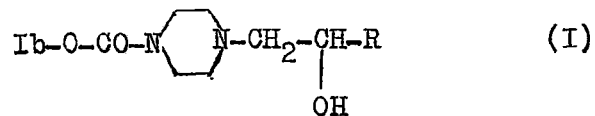
10

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 siguientes:

15

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

20



25

en donde Ib significa el radical isobornilo y R significa hidrógeno o el radical metilo, caracterizado porque se hace reaccionar éster isobornílico de ácido clorocarbónico a una temperatura de reacción

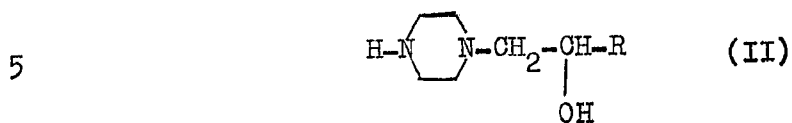
18.4.74

- 8 -

ME



de 0-30°C o un éster activo de isoborniloxycarboni-
lo con una amina de la fórmula general II



en donde el grupo R posee los significados indica-
dos.

10 2ª.- Procedimiento para la preparación
de isoborniluretanos básicamente sustituidos.

Tal y como se ha descrito en la memoria
que antecede y para los fines que se han especi-
ficado.

15 Esta Memoria consta de nueve hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 de Abril de 1974

P.A.

18.4.74
MCM