

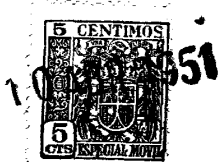
P - 8.849.-

Caso 37.777.-

197364

197364

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



10 ABR. 1951

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana,
establecida en Detroit, Michigan, Estados Unidos de América,
por:

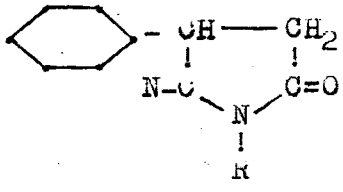
" UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER SUCCINIMIDAS
SUSTITUIDAS ".-

Este invento se refiere a dos nuevas succinimidias
sustituidas que tienen un orden notablemente alto de un tipo
especialmente valioso de actividad anticonvulsiva. Más es-
pecialmente, el invento se refiere a succinimidias N-metílicas
y N-alil-^o-fenílicas. Los nuevos productos pueden represen-

5



tarse por la fórmula:



197364

5

donde R es un radical metilo o alilo.-

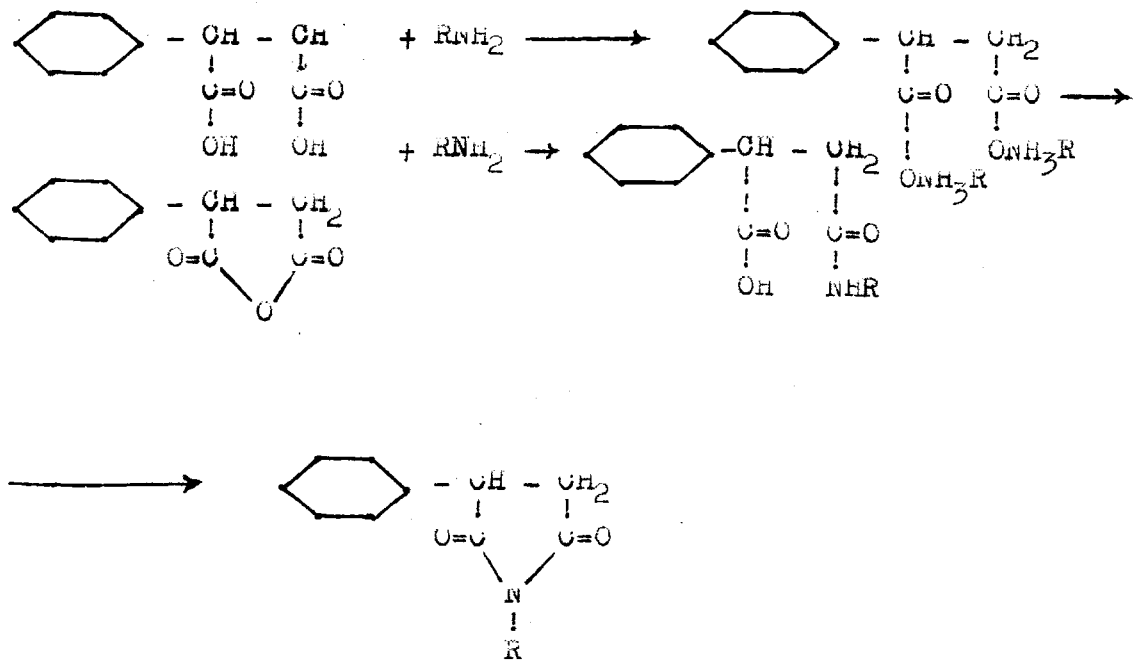
10

Según el invento, estas succinamidas se preparan por la reacción de un ácido o anhídrido fenil-succínico con metil-o alil-amina. Cuando el ácido se emplea, el producto de reacción inmediato es la sal doble del ácido y la amina. Esta sal, al calentarse, con preferencia a unos 200-250º C., se deshidrata para dar la deseada succinimida N-sustituida. Cuando se usa anhídrico fenil succínico como material de partida, el producto de reacción intermedio es la semi-amida, esto es, ácido β -N-metil- o alil-felilsuccinámico. Esta semiamida, al calentarse, con preferencia en presencia de un agente deshidratante, sufre deshidratación para dar la correspondiente succinimida N-sustituida. Como agentes deshidratantes puede emplearse el cloruro acético, el anhídrido acético y similares. Estas transformaciones pueden representarse como sigue:

15

20

197364



donde R es un radical metilo o alilo.-

15

Los productos del invento son especialmente útiles en el tratamiento del tipo de ataques epilépticos llamados "petit mal". Son únicos por cuanto resultan altamente eficaces contra este tipo de convulsión sin producir los indeseables efectos ipnóticos usualmente inherentes a otros anti-convulsivos. Los productos son también de valor en el tratamiento del tipo de ataques epilépticos llamados "gran mal".-

20

Ensayados por los métodos normales de electro-choque de rutnam y otros (Science, 85, 525 (1937)), utilizando gatos, y el de Toman y otros (J. Neurophysiol 9, 231, (1946)), utilizando ratones, los productos del invento manifiestan un alto grado de actividad anticonvulsiva como se ve en el cuadro I. Como se verá también en el cuadro, los productos del

25

197364

10A



invento muestran un alto grado de actividad en el llamado "ensayo de anti-motrazol" para el tipo de convulsión "petit mal". Este ensayo se realiza dando a cinco ratas de 150 - 200 gr., de peso una cantidad predeterminada de la droga a ensayar, seguida a la media hora por la inyección subcutánea de 93 mg/kg. (95-100% de la dosis convulsiva) de metrazol (pentametileno-tetrazol). La proporción de la droga se basa en el número de las cinco ratas que se protegen de las convulsiones dentro de la media hora siguiente a la inyección del metrazol, proporción de 4 + que indica la protección de los cinco animales.

CUADRO I.

R	choque eléctrico		choque eléctrico		ensayo de anti-metrazol	
	ensayo en gatos		ensayo en ratones			
	Proporción	nivel dosis en mg/kg.	dosis de la droga (mg/kg.) que protege contra las convulsiones al 50% de ratones ensayo		proporción	nivel dosis de la droga mg/kg.
metilo	4+	200	255 ± 8		4+	250
	1+	100			4+	125
alilo	4+	100			4+	125
	1+	50	246 ± 12		1+	65

25

Estas combinaciones no son tóxicas en absoluto. Por ejemplo, la N-alilfenil-succinimida tiene una D.M.T. (dosis mínima tolerada) por la boca en ratones de unos 0.5/kg., y

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

197364



una DL 50 (dosis total para el 50 % de animales) de 1.6 g/kg. La D. M. P. en ratones para la *N*-metilfenilsuccinimida es aproximadamente de 1.0g/kg. y la DL 50 de 2.07 g/kg. En general, estas combinaciones no son tóxicas, no producen efectos tóxicos acumulativos ni surten efecto tóxico sobre el sistema hematopoyético.-

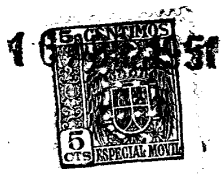
El invento se representa en los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I.

10 (a) 10 g. de anhídrido fenilsuccinico se disuelven en 250 ml de éter absoluto y la solución se trata con metilamina seca hasta que cesa de formarse un precipitado. Después de media hora de reposo el éter se decanta y el residuo se lava por decantación con 40 ml de agua. La mezcla se filtra y el precipitado se lava con 10 ml de agua. Por acidificación del filtrado se obtiene un precipitado blanco. Después de seco pesa 8 g. y se funde a 136-140º C. Los dos precipitados se combinan y recristalizan de alcohol acuoso para dar ácido β -*N*-metilfenilsuccinámico, que se funde a 158-60º C.-

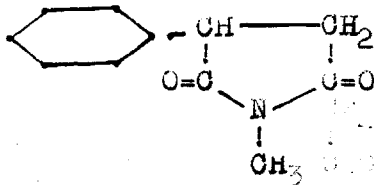
20 9 g. de ácido β -*N*-metilfenilsuccinámico y 200 ml. de cloruro acético se calientan juntos en un baño de vapor durante media hora. El cloruro acético en exceso se separa por destilación y se añaden al residuo espesado 50 ml de agua. Después de dejar margen para la hidrolisis del cloruro acético en exceso, el agua se decanta y el residuo amarillo se disuelve en 75 ml. de éter. La solución resultante se trata 25 dos veces con carbón vegetal y se seca sobre sulfato magné-

197364



sico anhidro. En la evaporación parcial del éter precipita un sólido blanco. Se obtienen 4 g. de N-fenil-metil-fenilsuccidamina, que se funde a 65-68º C. y que tiene la siguiente fórmula

5



10

(b) 194 g. de ácido fenilsuccínico se disuelve en un ligero exceso de una solución acuosa de metilamina, que contiene 40% de ella. El agua y la amina en exceso se separan por destilación, y el residuo, compuesto de la sal neutra de metilamina del ácido fenilsuccínico se descompone calentando a 200-250º C. a presión reducida de la bomba de agua. Una vez que cesa la evolución de metilamina y agua, el residuo se enfría un tanto y se disuelve en 300 ml. de ácido acético gha-
 15 cial, se trata con carbón vegetal y luego se filtra. Añadiendo 150 ml. de agua caliente la solución de amarillo claro da
 20 finos cristales de N-metil-fenilsuccínimida preparados como en (a).-

EJEMPLO II.

25

2 g. de anhídrido fenilsuccínico se disuelven en 200 ml. de éter absoluto, y la solución se trata a gotas con alilamina hasta que deja de formarse un precipitado. Este proceso va acompañado del desarrollo de considerable calor.

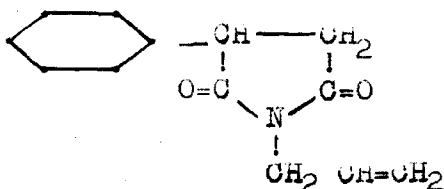
197364

10



La mezcla resultante se deja en reposo media hora, y luego el éter se decanta y el residuo oleoso se disuelve en 50 ml. de agua. La solución resultante se filtra y luego se acidifica con ácido clorhídrico 6 N, con lo cual la solidificación ocurre durante la noche. El sólido resultante se filtra y seca. Después de recristalización de etanol acuoso, el ácido β -N-alilfenilsuccinámico se funde a 94-96° C.-

8 g. de ácido β -N-alilfenilsuccinámico y 5 ml. de cloruro acetílico se calientan al baño de vapor durante media hora. El cloruro acetílico en exceso se separa por destilación a presión reducida. El residuo oleoso se agita y sacude con 20 ml. de agua y se enfría, con lo cual la solidificación acaece. El agua se decanta y el residuo se disuelve en 60 ml. de éter. Al enfriar se obtienen cristales blancos que se funden a 58-60° C. La N-alil- α -fenilsuccinimida tiene la fórmula siguiente.-



La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América con fecha 12 de Abril de 1.950, bajo el número 155.563, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto- Ley sobre Propiedad industrial.-

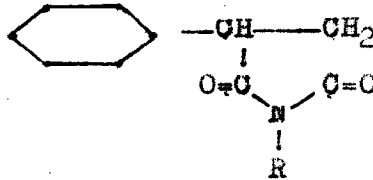


197364

- N O T A -

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 siguientes:

5 19.- Un procedimiento de preparar una succinimida de la fórmula



donde R es un radical metilo o alilo; que comprende calentar ácido fenil-succínico o su anhídrido con metilamina o alilamina.-

15 20.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 19, en el cual se emplea el anhídrido del ácido fenil-succínico y el producto de reacción intermedio se calienta en presencia de un agente deshidratante.-

30.- Un procedimiento para obtener succinimidias sustituidas.-

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



197364

La anterior Memoria consta de ocho hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid, 19 JUN. 1951
P. A.

Alberto de Ezabura
Por Poder