

AÑO 1958

Expediente núm.

240535



240535

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

PARKE, DAVIS & COMPANY LIMITED,

de nacionalidad

norteamericana domiciliado en Detroit, Michigan, Es-
tados Unidos de América.

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE CICLO-
HEXILAMINA"

Nº 6412

Agente Sr.

240535

P - 16.706.

Case Núm. 43.642.

REHECHA II

240535



- 2 AGO. 1958

- 2 AGO. 1958

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

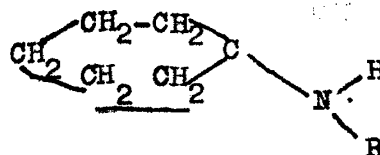
por VEINTE años

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

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE CICLOHEXILAMINA".

Esta invención se refiere a un procedimiento para producir ciertas l-fenilciclohexilaminas mono-N-substituidas y sus sales ácidas de adición.

5 Las l-fenilciclohexilaminas mono-N-substituidas con las cuales la presente invención está relacionada tienen, en su forma de base libre, la siguiente fórmula:

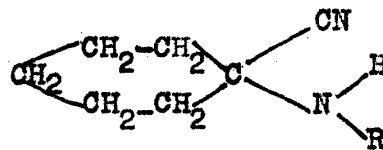




240535 - 2 AGO. 1958

en la cual R es un radical alquila que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alilo, o un radical alcoxialquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alcoxi y de 2 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo. Algunos ejemplos de las sales ácidas de adición de estas aminas son las sales con ácidos minerales tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato y el fosfato sales con ácidos orgánicos tales como el succinato, el benzoato, el acetato, el p-toluensulfonato, el bencesulfonato; y sales con otros ácidos tales como el sulfamato.

De conformidad con la invención los productos de la anterior fórmula son preparados reemplazando el grupo ciano en un compuesto de 1-amino-1-ciano-ciclohexano mono-N-substituido de la fórmula:



en la cual R tiene el mismo significado anteriormente señalado; con un grupo fenilo. Esto se logra haciendo reaccionar un compuesto de fenil-(metal alcalino) tal como el fenil-litio, el fenilpotasio o el fenilsodio con el compuesto de 1-amino-cianociclohexano mono-N-substituido bajo condiciones anhidras y descomponiendo el producto resultante mediante su tratamiento con agua. La fase inicial de la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte tal como el éter, el benceno, el tolueno, el xileno o el éter de petróleo a una temperatura entre aproximadamente 0 y 100° C. Las cantidades relativas de los dos reactivos no son críticas pero es preferible utilizar dos equivalentes o un



ligero exceso (de 10 a 20%) del compuesto de fenil-(metal alcalino). La fase de descomposición de la reacción puede llevarse a cabo utilizando agua, ácido acuoso, cloruro de amonio acuoso, hidróxido de amonio u otros compuestos semejantes.

5 Cuando se emplean el procedimiento anteriormente descrito, los productos se obtienen usualmente en la forma de las bases libres. Las sales de adición con ácidos pueden prepararse a partir de la base libre por reacción con el correspondiente ácido orgánico o inorgánico.

10 Las l-fenilciclohexilaminas mono-N-substituidas de la invención y sus sales atóxicas de adición con ácidos poseen útiles propiedades medicinales. El término una "sal atóxica de adición con ácidos" de las l-fenilciclohexilaminas mono-N-substituidas, tal como aquí se utiliza, incluye cualquier sal de adición con ácidos que substancialmente no sea más tóxica
15 que un peso igual de la l-fenilciclohexilamina mono-N-substituida misma. Algunos ejemplos de tales sales son el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el sulfamato, el acetato, el fosfato, el succinato, el tartrato, el p-toluensulfonato, el bencensulfonato y otras semejantes. Estas substancias, cuando se administran a un animal o a una persona viva producen un efecto similar al efecto depresor sobre el sistema nervioso central. Variando la cantidad de substancia administrada, pueden producirse diferentes grados de efecto depresor sobre el
20 sistema nervioso central, que se manifiesta en efectos que varían desde la euforia hasta la depresión y una condición cataleptoide. Los productos son útiles en el tratamiento de la hiperexcitabilidad tanto en los animales como en los seres humanos. En el caso de los animales esto es de gran valor práctico ya
25 que permite manejar, encerrar y/o transportar animales que
30

- 2 AGO.



240535

de otro modo serían difíciles de manejar sin peligro de da-
ñar a personas y al animal mismo. Los productos pueden uti-
lizarse para calmar a los humanos sobre-excitados. En el ca-
so de la hiper-excitabilidad que se manifiesta en agresivi-
5 dad, ésto es de gran valor práctico cuando el paciente debe
ser encerrado, ya que hace posible hacerlo sin dañar ni al
paciente ni a aquellos que tiene que tratar con él. Los pro-
ductos de la invención son también útiles como anestésicos
en la cirugía animal y humana porque pueden utilizarse para
10 producir un estado cataleptoide. Para este propósito pueden
utilizarse ya sea solos o junto con otros agentes anestési-
cos, particularmente del tipo de ácido barbitúrico, pues au-
mentan el efecto del otro agente anestésico haciendo así po-
sible utilizar cantidades mucho menores y consecuentemente
15 reduciendo la posibilidad de efectos laterales indeseables
tales como la depresión respiratoria.

La dosis de los productos, por supuesto, varía con el
modo de administración, el sujeto que va a tratarse y el efec-
to deseado. Puede producirse una condición cataleptoide en
20 los perros mediante la administración de 3 a 10 mg/kg oral-
mente ó de 2 a 10 mg/kg intramuscularmente; en los gatos me-
diante la administración de 1 a 5 mg/kg oralmente; en los mo-
nos mediante la administración de 5 a 20 mg/kg intravenosamen-
te; y en los humanos adultos mediante la administración de
25 0.1 a 1.5 mg/kg intramuscularmente y de 0.1 a 1.0 mg/kg intra-
venosamente. En los humanos puede obtenerse un efecto eufóri-
co mediante la administración oral de 0.75 a 10 mg. Cuando se
utilizan los productos para aumentar el efecto de los agentes
anestésicos, la dosis oral para los humanos adultos es de en-
30 tre 5 y 50 mg. En la cirugía canina, la dosis para este propó-

- 2 AGO



240535

sito es de 3 a 10 mg/kg mediante la ruta intramuscular. En los humanos, las dosis en incrementos de 0.5 a 1 mg hasta que se alcanza una dosis total de aproximadamente 1 mg/kg durante un periodo de 1 hora, producen un bloqueo relativamente completo de todos los tipos de entrada o percepción sensorial sin dañar significativamente la conciencia de los reflejos normales circulatorios y respiratorios de modo que la mayor parte de las operaciones pueden realizarse en cualquier parte del cuerpo o dentro de las cavidades abdominal o torácica. Los productos también pueden usarse para aliviar el dolor en el parto.

Los productos preferidos de la invención son 1-fenilciclohexiletilamina, 1-fenilciclohexil-beta-metoxietilamina, 1-fenilciclohexilisopropilamina, 1-fenilciclohexil-n-propilamina, 1-fenilciclohexil-gama-metoxipropilamina o sus sales no tóxicas de adición con ácidos.

Los productos pueden prepararse y administrarse en cualquiera de las formas farmacéuticas usuales, es decir, tabletas, cápsulas llenadas con líquido o secas, soluciones acuosas o no acuosas para administración oral o parenteral, grageas, supositorios para administración rectal o inhalantes, jaleas y aspersiones para administración nasal.

La invención puede ilustrarse mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo

Una mezcla consistente de 196 gramos de ciclohexanona y 200 gramos de metabisulfito de sodio en 750 ml de agua se agita durante dos horas a la temperatura ambiente y a continuación se enfría a 0°C. Se añade una solución de 137 gramos

240535

- 2 A



de cianuro de potasio en 300 ml de agua y 100 gramos de mono-
etilamina gota a gota y con agitación, conservando la tempe-
ratura a 0 - 10°C. La mezcla de la reacción se agita durante
una hora y media más y a continuación se deja reposar en el re-
frigerador durante varios días. El 1-etilaminociclohexanocarbo-
nitrilo así obtenido se extrae con varios volúmenes de éter,
la solución etérea se seca y el éter se evapora. La destila-
ción de residuo al vacío produce el 1-etilaminociclohexanocar-
bonitrilo deseado; p.e. 70 - 71°C. a 1,2 mm.

Se añaden 152 gramos de 1-etilaminociclohexanocarbonitri-
lo en 400 ml de éter seco a 1,5 litros de una solución etérea
3N de fenil-litio. Después de que la adición se ha completado,
la mezcla de la reacción se pone a reflujo y se agita durante
aproximadamente 6 horas y a continuación se deja reposar a la
temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua a la mez-
cla de la reacción para descomponerla y la capa etérea se se-
para. La capa acuosa se extrae con varias porciones de éter
y los extractos se combinan con la capa etérea principal. La
solución etérea se lava con agua a continuación se extrae con
ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos acuosos se la-
van con éter y a continuación se hacen alcalinos con un exceso
de solución de hidróxido de sodio. El aceite se separa y se
extrae con éter, los extractos etéreos se lavan con agua y se
secan. El éter se elimina del extracto por destilación y el
residuo se destila al vacío para obtener la 1-fenilciclohexi-
letilamina deseada; p.e. 114-116°C a 5 mm.

El clorhidrato de 1-fenilciclohexiletilamina puede pre-
pararse añadiendo la base libre a un exceso de ácido clorhí-
drico isopropanólico y precipitando la sal mediante la adición

- 2 AGO 1957



240535

de éter. La recristalización en mezcla de éter e isopropanol produce la sal deseada en forma pura; p.f. 236 - 237°C. El bromhidrato puede prepararse en una forma similar substituyendo el ácido clorhídrico isopropanólico utilizado en la preparación del clorhidrato, por ácido bromhídrico alcohólico.

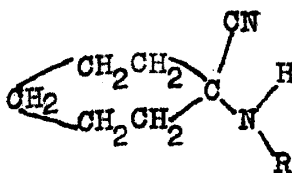
El p-toluensulfonato de 1-fenilciclohexiletilamina puede prepararse disolviendo la base libre en una solución isopropanólica que contiene un exceso de ácido p-toluensulfónico, precipitando la sal con éter. La sal cruda se purifica mediante recristalización en mezcla de metanol y éter.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, en 19 de Septiembre de 1.957, bajo el Núm. 684.849, se acogen a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la producción de compuestos de ciclohexilamina, caracterizado porque el grupo ciano de un compuesto de 1-amino-1-cianociclohexano mono-N-substituido de la fórmula



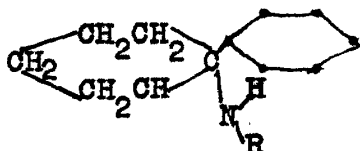
240535

-2A



se reemplaza con un grupo fenilo, con lo cual se produce un compuesto de 1-fenilciclohexilamina mono-substituido de la fórmula:

5



10

y, si se desea, se hace después reaccionar el compuesto de 1-fenilciclohexilamina mono-substituido con un ácido para producir su correspondiente sal de adición con ácidos; en donde R es un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alilo o un radical alcoxilalquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alcoxi y de 2 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo.

15

2.- Procedimiento según la cláusula 1, en el cual se hace reaccionar un compuesto de fenilo-(metal alcalino) con el compuesto de 1-amino-cianociclohexano mono-N-substituido y el producto resultante se descompone mediante tratamiento con agua.

20

3.- Procedimiento según las cláusulas 1 y 2 en donde R representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo etilo, y la 1-fenilciclohexilalcoholamina así obtenida se trata con un ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico, para producir su correspondiente sal de ácido mineral.

25

4.- Procedimiento para la producción de compuestos de ciclohexilamina.

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

240535



Esta Memoria consta de ocho hojas y la presente escritas
a máquina por una sólo cara.

Madrid, 2 AGO. 1958

P. A.

[Handwritten signature]
SECRETARÍA DE ESTADO
PARA EL PUEBLO

MCR/.