

AÑO 1958

Expediente núm.



240545

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

240545

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por VEINTE años, en España

a favor de

PARKE, DAVIS & COMPANY, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en Detroit, Michigan, Esta-
~~do de~~ dos Unidos de América ~~XXIX~~

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS
AMINICOS DI-ALIFATICAMENTE SUSTITUIDOS"

Nº 6577

Agente Sr. ELZABURU

14 JUN 1958

P - 16.716

Case Núm. 43.678

Rehecha I

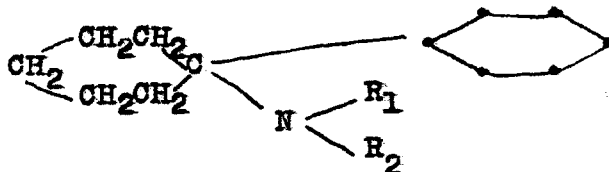


240545

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 LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS AMINICOS DI-ALIFATICAMENTE SUSTITUIDOS"

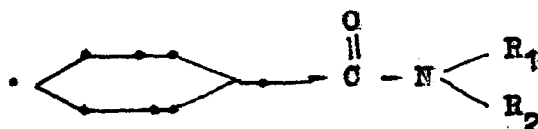
El presente invento se relaciona con un proceso para producir ciertos compuestos de 1-fenil-ciclohexano y sus sales de adición de ácidos. Más en particular, el invento se relaciona con un proceso para producir compuestos de 1-fenilciclohexano que contienen un grupo amínico dialifáticamente sustituido y que, en la forma de su base libre, tiene la fórmula



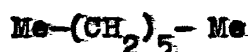


donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan radicales alquílicos inferiores o alquénílicos inferiores, no conteniendo conjuntamente R_1 y R_2 un total de más que 5 átomos de carbono.

De acuerdo con el presente invento, los compuestos 1-fenilciclohexénicos correspondientes con la fórmula precedente son producidos por la reacción de un compuesto amínico N-benzóílico dialifáticamente sustituido correspondiente con la fórmula



donde R_1 y R_2 tienen el significado precedentemente indicado, con un derivado órgano metálico de pentametileno correspondiente con la fórmula



donde Me representa un metal alcalino o un halogenuro de magnesio, bajo condiciones anhidras y descomponiendo el producto resultante mediante su tratamiento con agua. La fase inicial de la reacción es efectuada en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, éter dipropílico o 1,2-dietoxietano. La reacción puede ser efectuada a una temperatura de 35 a aproximadamente 100° C. A medida que prosigue la reacción, la temperatura puede ser elevada, en caso deseado, a un nivel de entre 70 y 120° C. Al efectuar el procedimiento pueden utilizarse cantidades equimolares de ambos reactivos, o, en caso deseado, puede emplearse un exceso del derivado de pentametileno órgano-metálico. La fase de la reacción puede ser efectuada utilizando agua únicamente, un ácido acuoso, hidróxido de amonio acuoso u otra sustancia similar.

Cuando se emplea el procedimiento arriba descrito, los productos del invento son generalmente obtenidos en la forma

240545

14 JUN 1954



5 de la base libre. Con la base libre pueden prepararse las sales de adición de ácidos haciéndolas reaccionar con el correspondiente ácido inorgánico u orgánico. Algunos ejemplos de sales de adición de ácidos constituyen las sales de ácidos minerales tales como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato; las sales de ácidos orgánicos tales como el succinato, benzoato, acetato y p-toluenosulfonato; y sales con otros ácidos fuertes tal como el sulfamato.

10 Los productos del presente invento, al ser administrados a animales y seres humanos por vía ya sea oral, rectal o parenteral, producen un efecto similar al de un depresor sobre el sistema nervioso central. Son productos útiles tanto en veterinaria como en medicina como coadyuvantes en la anestesia, particularmente en la anestesia con barbitúricos, debido a que
15 permiten utilizar cantidades mucho menores que el agente anestésico, eliminando o llevando así al mínimo los efectos secundarios indeseables que se producen tan a menudo cuando el agente anestésico es utilizado de por sí en la forma habitual. Por ejemplo, en la cirugía en perros se precisa una dosis endovenosa de 20 mg/kg de ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico para producir una anestesia quirúrgica que dure por lo menos
20 30 minutos, mientras que una dosis endovenosa de 10 mg/kg. generalmente no produce señal alguna de anestesia. Sin embargo, puede producirse una anestesia quirúrgica que dure por lo menos
25 30 minutos mediante la administración endovenosa de 10 mg./kg de ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico si se administra primero de 3 a 10 mg/kg de los productos del presente invento por vía intramuscular y alrededor de 15 minutos más tarde se administran los 10 mg/kg del ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico. Así, los productos del presente invento permi-
30



1020

240545

ten utilizar de aproximadamente la mitad a la tercera parte de la dosis habitual de ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico y eliminan en gran parte la depresión respiratoria que se produce muchas veces con el empleo normal de este agente anestésico. En los seres humanos pueden utilizarse dosis orales de entre 5 y 50 mg. para aumentar el efecto de los agentes anestésicos. Los productos del presente invento también son útiles en el tratamiento de la hiperexcitabilidad, tanto en los animales como en los seres humanos. Para los fines terapéuticos se prefieren las sales de adición ácidas. Se las puede administrar en cualquiera de las formas farmacéuticas habituales, es decir, en comprimidos, píldoras, cápsulas, jarabes, supositorios y soluciones de administración parenteral.

El invento queda ilustrado mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo

Se agregan 56 gramos de magnesio a 230 gramos de 1,5-dibromopentano en 2 litros de éter y la mezcla es agitada y refluída durante 3 horas. Se agregan 117 gramos de N-benzoil dimetilamina a la solución de bromuro de pentametileno-bis-magnesio y el éter es eliminado por destilación hasta que la temperatura en el recipiente de reacción llega a aproximadamente 83½ C. La mezcla de reacción es agitada a esta temperatura durante 16 horas, enfriada y luego tratada con una cantidad suficiente de hidróxido de amonio y cloruro de amonio saturado para disolver todo el precipitado. La solución es diluída con 2 litros de éter y la capa etérea es aislada por decantación. La capa etérea es lavada, secada sobre hidróxido de sodio y el éter es destilado. El residuo es destilado al vacío para obtener la deseada 1-(1-tenilciclohexil)dimetil-

240545



amina; p.e. 120-125^o C. a 0,25 mm.

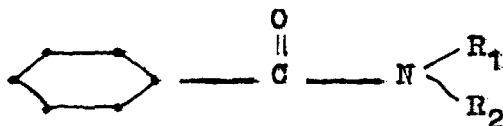
La 1-(1-fenilciclohexil)dimetilamina puede ser convertida en el clorhidrato tratándola con cloruro de hidrógeno isopropanólico. Al recrystalizar la sal en una mezcla de isopropanol y éter se obtiene la sal pura; p.f. 164-5^o C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el día 22 de Enero de 1958, bajo el número 710,389, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1^o. - Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos amínicos di-alifáticamente substituídos caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto N-benzoil amínico correspondiente con la fórmula



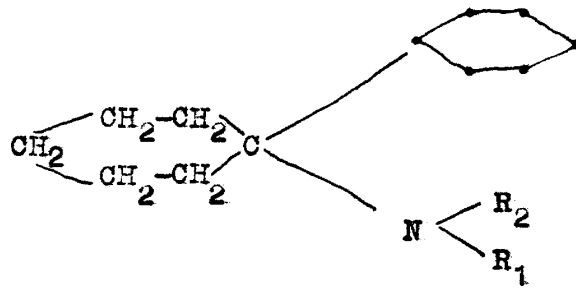
con un derivado órgano-metálico de pentametileno correspondiente con la fórmula



se descompone con agua al producto de reacción para producir una amina 1-fenilciclohexílica di-alifáticamente substituída correspondiente con la fórmula



240545



5

10

y, en caso deseado, se hace reaccionar luego con un ácido el compuesto amínico 1-fenilciclohexílico di-alifáticamente sustituido para producir la correspondiente sal de adición de ácido del mismo; donde R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan grupos alcoilo o alquenilo que conjuntamente no contienen más que un total de 5 átomos de carbono, y Me es un metal alcalino o un halogenuro de magnesio.

15

2^a. - Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la fase inicial de la reacción es efectuada bajo condiciones anhidras a una temperatura de entre 35 y 120^o C.

20

3^a. - Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual tanto R como R con grupos metilo y se hace reaccionar a la resultante 1-fenilciclohexil dimetilamina con un ácido mineral, preferiblemente con ácido clorhídrico, para producir la correspondiente sal de ácido mineral de dicha substancia.

25

4^a. - Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos amínicos di-alifáticamente sustituidos.

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

240545

14



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

Madrid,

14 JUN 1958

P. A.
Alberto de Elizaburu
Por Poder