

CAS 4-2439/Verf.



345277

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES DE UNA CICLOHEXILAMINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, S A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas sales de una ciclohexenilamina activas analgésicamente y a su preparación.

5. Se ha hallado sorprendentemente, que las sales de adición de la 3-ciclohexen-1-ilamina con ácidos inorgánicos y orgánicos tolerables farmacéuticamente poseen una actividad analgésica sobresaliente con índice terapéutico muy favorable y son apropiadas como materias activas para medicamentos analgésicos para aliviar y curar dolores de
10. orígenes diferentes.

**POOR
QUALITY**



= 2 =

345277

- La preparación de la 3-ciclohexen-1-ilamina libre fue descrita por J. von Braun y otros, Ann. 462, 283-300 (1928), así como por M. Hanack y W. Keberle, Chem. Ber 96, 2937 (1963), por el contrario en la literatura no se hallan indicaciones sobre la preparación de las sales. En especial no se conoce nada acerca de las propiedades fisiológicas de las bases libres. Como amina primaria de presión de vapor elevada (punto de ebullición 33-34°/12 Torr), la base libre no es apropiada como materia activa para las elaboraciones farmacéuticas.
- 5.
- 10.

La actividad analgésica de las sales de la 3-ciclohexen-1-ilamina se puede demostrar, por ejemplo, en los ratones según el método descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957), en el que se comprueba la dosis necesaria de substancia para impedir el síndrome ocasionado mediante inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona. Como D.e. 60 (en 60% de la dosis activa de los ratones) se determinó en la aplicación oral:

15

20. para clorhidrato de 3-ciclohexen-1-ilamina 50 mg/kg y
 para salicilato de 3-ciclohexen-1-ilamina 70 mg/kg.

Las sales citadas son especialmente activas por ejemplo, en la ordenación de ensayo descrita por H. Friebel y A. Reichle, Arch. Exper. Path. y Pharmacol, 226, 551 (1955) (formación dolorosa por calor en la cola de la rata) en

25.



= 3 =

345277

aplicación oral como también parentérica.

Como dosis, que efectúa una elevación suave del estímulo liminal durante 60 minutos del 50%, se averiguaron con esta ordenación de ensayo en la aplicación oral los valores siguientes:

5.

para clorhidrato de 3-ciclohexen-1-ilamina: 35 mg/kg;
para salicilato de 3-ciclohexen-1-ilamina: 87 mg/kg.

En comparación a ello la toxicidad aguda (DL₅₀) ascendió por ejemplo, para el clorhidrato de 3-ciclohexen-1-ilamina:

10.

ratón:	1195 mg/kg per os
rata:	1350 mg/kg per os
conejos:	615 mg/kg per os
cobayos:	965 mg/kg per os.

15.

En las dosis analgésicamente activas no se presenta efecto colateral central en apariencia.

La preparación de las nuevas sales de adición de ácido puede efectuarse en forma de por sí conocida. Por ejemplo se trata una solución, en caso deseado calentada, de 3-ciclohexen-1-ilamina en agua o en un disolvente orgánico, como metanol, etanol, isopropanol, acetona, butanona o éter dietílico, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y la sal precipitada se separa inmediatamente

20.



= 4 =

345277

- o tras el enfriado, concentración o adición de un segundo líquido orgánico, por ejemplo éter dietílico para formar los alcoholes citados. Para la formación de sal se utiliza, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido 2-hidroxi-etansulfónico, el ácido (3-ciclohexen-1-ilamino)-metansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido ascórbico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, el ácido embónico o el ácido 1,5-naftalíndisulfónico.

- Los medicamentos analgésicos a base de las nuevas sales preparadas de acuerdo con la invención, contienen por lo menos una sal de adición de la 3-ciclohexen-1-ilamina con un ácido inorgánico u orgánico tolerable farmacéuticamente, en combinación con un vehículo inerte y en caso deseado otras materias de adición. Tales medicamentos constan, de preferencia, de formas unitarias de dosis, que son apropiadas para la administración oral o rectal de dosis diarias de 100-800 mg de materia activa o para la administración parentérica de dosis diarias de 20-200 mg de materia activa, es decir una sal de adición de ácido tolerable farmacéuticamente, de la 3-ciclohexen-1-ilamina en pacientes adultos o dosis correspondientes reducidas en niños. Formas unitarias de dosis



= 5 =

345277

- apropiadas para la aplicación oral o rectal, como grageas, tabletas, cápsulas o bien supositorios, contienen de preferencia 25-200 mg de una sal preparable de acuerdo con la invención. En las formas unitarias de dosis citadas la
5. parte de materia activa asciende de preferencia del 5 al 90%. Para la preparación de tabletas o núcleos de gragea se combina la materia activa, por ejemplo, con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita o magnita; almidones, como almidón de patata, almidón
 10. de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, en caso deseado bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de pesos moleculares apropiados, para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones de
 15. azúcar concentradas, que pueden contener todavía por ejemplo, goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente licuados. A este recubrimiento se puede
 20. adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis diferentes de materia activa. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas encajables de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas de gelatina y un ablandador como glicerina. Las primeras contienen la
 25. materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)



= 6 =

345277

o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde puede adicionarse en especial estabilizadores.

5. Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios, que constan de una combinación de una sal de adición de ácido apropiada de la 3-ciclohexen-1-ilamina con una masa de base para supositorios, o asimismo cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles de peso molecular apropiado.

10. Las ampollas para la aplicación parentérica, en especial intramuscular, pero también intravenosa, contienen de preferencia de 100-200 mg de una sal de adición de ácido acuosoluble, tolerable farmacéuticamente, de la 3-ciclohexen-1-ilamina. La concentración de la materia activa se encuentra de preferencia entre 0,5% y 10%, en caso necesario se adicionan a las soluciones de las ampollas estabilizadores apropiados y/o sustancias tampón.

15. Además pueden entrar en consideración como medicamentos analgésicos según la invención, asimismo formas de aplicación no dosadas unitariamente, como pomadas, tinturas y otras soluciones para la aplicación local o percutánica, que se preparan con ayuda de las bases usuales para
- 20.
- 25.



= 7 =

345277

pomadas o bien disolventes tolerables farmacéuticamente.

A continuación se indican algunos ejemplos para formas de aplicación típicas.

- a) 500,0 gramos de materia activa, por ejemplo,
5. clorhidrato de 3-ciclohexen-1-ilamina, se mezclan con 550,0 gramos de lactosa y 292,0 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezclan 60,0 gramos de almidón de patata, 60,0 gramos de talco, 10,0 gramos de estearato magnésico y 20,0 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar
10. 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar previstas en caso deseado con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
15. cación.
- b) Se prepara un granulado a partir de 250,0 gramos de materia activa, por ejemplo, clorhidrato de 3-ciclohexen-1-ilamina, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que se mezcla tras
20. el secado con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165,0 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6,0 gramos de goma laca, 10,0 gramos de goma arábiga, 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de anhídrido ti-
- 25.



= 8 =

345277

tánico y se secan. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.

5. c) Para preparar 1.000 cápsulas con 100 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 100 gramos de materia activa, por ejemplo salicilato de 3-ciclohexen-1-ilamina, con 173,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por una tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph. Helv. V). El granulado se mezcla con 10.0
10. gramos de almidón de maíz seco y 15 gramos de talco y se renueva proporcionalmente 100 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

15. d) Se elabora una masa para supositorios a partir de 10,0 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 3-ciclohexen-1-ilamina, con 160,0 gramos de Adeps solidus y con ellos se cuelan 100 supositorios con 100 mg de contenido de materia activa cada uno.

20. La preparación según la invención, de las sales de adición de ácido de la 3-ciclohexen-1-ilamina se aclara mediante los ejemplos siguientes, sin limitar en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



= 9 =

345277

EJEMPLO 1

5. 97,0 gramos de 3-ciclohexen-1-ilamina, disuelta en 300 cc de isopropanol, se neutralizan bajo agitación y refrigeración, en forma de gotas, con 167 cc de ácido clorhídrico 6-n y luego se concentra a 20 Torr. El residuo cristalino se disuelve en caliente en 120-150 cc de isopropanol y se deja cristalizar lentamente. Por último se refrigera la papilla de cristales en hielo y luego se filtra por succión. Se obtiene así el clorhidrato de 3-ciclohexen-1-ilamina, de punto de fusión 181-182°.
- 10.

EJEMPLO 2

15. 9.7 gramos de 3-ciclohexen-1-ilamina se disuelven en 30 cc de isopropanol y se vierte de una vez sobre una suspensión fina fuertemente agitada de 19,1 gramos de ácido (3-ciclohexen-1-ilamina)-metansulfónico en 200 cc de isopropanol. La mezcla reaccional se calienta luego a 35-40°, con lo cual se presenta una amplia solución. Se succiona rápidamente de lo eventualmente no disuelto. Al enfriar se separa por cristalización la sal de la 3-ciclohexen-1-ilamina con el ácido (3-ciclohexen-1-ilamina)-metansulfónico, punto de fusión 126-128°.
- 20.



345277

EJEMPLO 3

5. a) 5,0 gramos de 3-ciclohexen-1-ilamina, disuelta en una mezcla de 25 cc de éter y 25 cc de isopropanol, se trata bajo forma de porciones, con refrigeración y agitación, con una solución de 5,8 gramos de ácido maléico en 80 cc de isopropanol. Mediante adición de 100 cc de éter se completa la precipitación de la sal. El precipitado se filtra por succión. Tras recristalización en metanol funde el maleato de 3-ciclohexen-1-ilamina a 133-135°.
10. Se obtiene análogamente:
- b) A partir de 5,0 gramos de 3-ciclohexen-1-ilamina y 4,8 gramos de ácido metansulfónico, el metansulfonato de 3-ciclohexen-1-ilamina de punto de fusión de 165-168°, (en isopropanol).
15. c) A partir de 5,0 gramos de 3-ciclohexen-1-ilamina y 6,9 gramos de ácido salicílico, el salicilato de 3-ciclohexen-1-ilamina de punto de fusión 104-106° (en acetona-éter).



= 11 =

345277

N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevas sales de una ciclohexilamina, caracterizado por el hecho de que la 3-ciclohexen-1-ilamina se transforma, de manera usual, con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevas sales de una ciclohexilamina.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de Septiembre de 1967

P. a.

J A I M E I S E R N

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ