

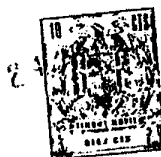
353385

P - 38.175

B 3.660
Case German G-45235

LH(VMP)

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY

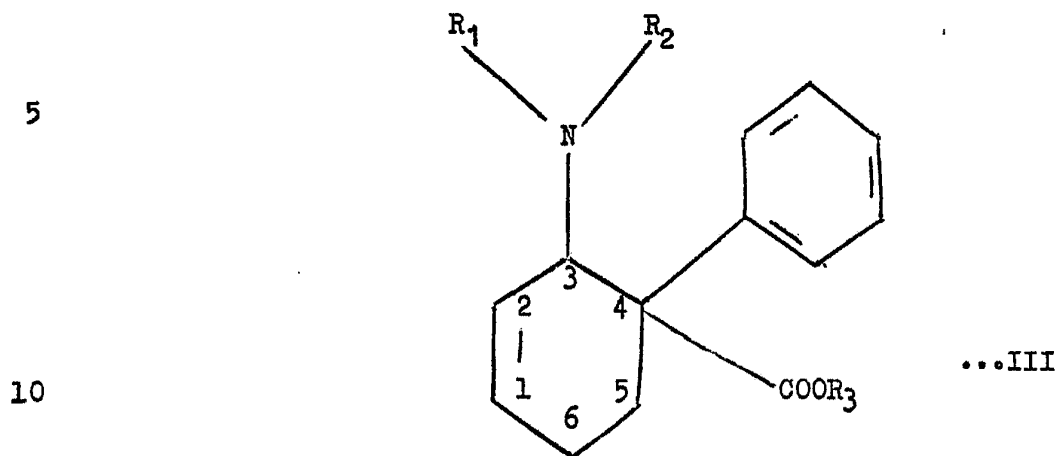
entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey,
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE CICLOHEXENO
(Clase Internacional C07c C07d A61k)



La presente invención se relaciona con ciclohexenos sustituidos básicos novedosos de la fórmula:



en donde R_1 y R_2 son alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y otros semejantes o R_1 y R_2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un sistema de anillo heterocíclico tal como piridilo, pirrolidino, morfolino o piperidino, y R_3 representa alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y otros semejantes.

La presente invención incluye también dentro de su alcance un proceso novedoso para la producción de los compuestos anteriormente citados.

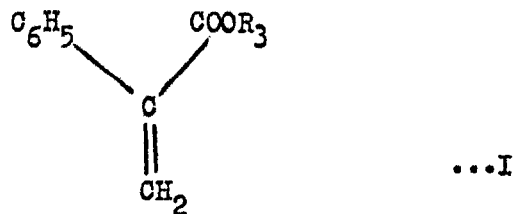
Los compuestos de esta invención exhiben propiedades analgésicas potentes en los mamíferos y son útiles como analgésicos. Representan una clase única de analgésicos, debido a su toxicidad relativamente baja y debido a la falta de efectos secundarios. Por ejemplo, no exhiben efectos de paralización en el conducto gastrointestinal y no deprimen el sistema respiratorio. Estos efectos



secundaries se observan comúnmente, cuando se administran analgésicos narcóticos, tales como meperidina. A fin de usar estos compuestos como analgésicos se combinan con portadores farmacéuticos conocidos, tales como lactosa, agua, alcohol y otros semejantes para formar formas de dosificación tales como pastillas, soluciones para inyecciones, elixires y otros semejantes, con el ingrediente activo estando presente de aproximadamente 0,1 a 10 miligramos por unidad de dosificación. Los compuestos de esta invención pueden administrarse oral o parenteralmente.

De conformidad con el proceso de esta invención, los compuestos anteriormente citados se producen tratando un compuesto de la fórmula:

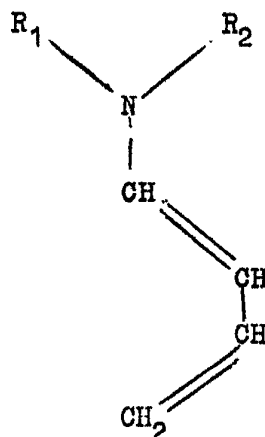
15



20

con un compuesto de la fórmula:

25



30



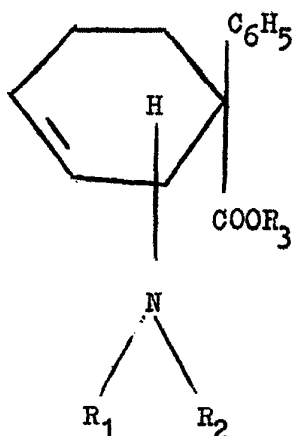
en donde R_1 y R_2 y R_3 son como se ha definido anterior-
mente. Los reactivos pueden o no disolverse en un sol-
vente inerte, tal como benceno, talueno o éter y pueden
hacerse reaccionar en una relación molar aproximadamente
5 igual. La reacción puede efectuarse a temperatura ambien-
te tal como de 20° a 30° C., durante un período de 18 a
24 horas. La reacción resulta en la producción de dos -
compuestos isoméricos, 3-cis $R_1 R_2$ -amino-4-fenil-4cis-
COOR₃-delta¹-ciclohexeno y 3-trans $R_1 R_2$ amino-4-fenil-
10 4-trans-COOR₃-delta¹-ciclohexeno. Estos isómeros pueden
separarse mediante el procedimiento novedoso de la si- -
guiente manera:

La mezcla que contiene los dos isómeros se con-
vierte en el hidrocioruro correspondiente, disolviendo -
15 el producto de reacción en un solvente común apropiado -
tal como éter, y se añade una cantidad suficiente de una
solución etérea de cloruro de hidrógeno para formar las
sales del hidrocioruro cis y trans. Estas dos sales de
hidrocioruro luego se cristalizan de una mezcla de sol-
20 vento que consiste de aproximadamente 10 partes en volú-
men de acetato de etilo, a una parte en volumen de ceto-
na de metil-etilo. Debido a que 1,5 de hidrato de isóme-
ro cis es menos soluble en acetato de etilo/cetona de me-
til-etilo, se añade una cantidad suficiente de agua para
25 la formación de 1,5 hidrato del isómero cis a la mezcla
de solvente de acetato de etilo y de cetona de metil-eti-
lo. El isómero cis se precipita fácilmente de la solu-
ción en la forma de su hidrato. El isómero trans que --
permanece en solución puede recuperarse mediante la eli-
30 minación del solvente.



El isómero cis puede representarse mediante la fórmula:

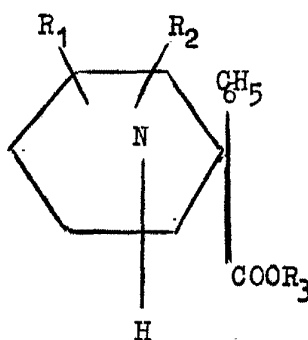
5



10

y el isómero trans puede representarse mediante la fórmula

15



20

Los compuestos de esta invención forman sales.--
Dichas sales se preparan fácilmente mediante los métodos usuales tales como por ejemplo, la reacción de una cantidad estequiométrica equivalente de la base y el ácido deseado en un solvente común inerte. Los ejemplos de los ácidos que son apropiados para la preparación de las sales de adición de ácido de la base de amina de esta invención, son los ácidos inorgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico y -

30



5 ácidos semejantes; y los ácidos orgánicos tales como por ejemplo ácido benzóico, acético, salicílico, maléico, tartárico, cítrico y ácidos semejantes. Las sales preferidas son aquellas que son farmacéuticamente aceptables, es decir, que son sales de adición de ácido que no son más tóxicas que las bases a partir de las cuales se preparan y que poseen las propiedades físicas necesarias -- que las hacen apropiadas para incorporarse en formas de dosificación en combinación con los portadores farmacéuticos deseados.

10

A fin de ilustrar adicionalmente la invención, se proporcionan los siguientes ejemplos. Todas las temperaturas a las cuales se hace referencia se proporcionan en grados Centígrados.

15

EJEMPLO 1

Reacción de 1-(dimetilamino)-1,3-butadieno con éster de etilo del ácido atrópico

20

Una solución de 194 gramos (dos moles) de 1-(dimetilamino)-1,3-butadieno recién destilado se combinan a temperatura ambiente en un matraz de fondo redondo de un litro con 352 gramos (2 moles) de éster de etilo de ácido atrópico. Después de agitarse durante aproximadamente 10 minutos, la mezcla de reacción se convierte gradualmente en exotérmica. Enfriándose con agua de hielo, el contenido del matraz se mantiene a una temperatura

25

30



ra de 40° a 60° C. Después de que ha cesado la reacción la mezcla se mantiene durante la noche (de aproximadamente 8 a 24 horas) a temperatura ambiente. Al siguiente día el producto viscoso se disuelve en 10 litros de éter y se precipita con cloruro de hidrógeno etéreo formando el hidrocioruro correspondiente. Mediante la cristalización fraccionada de acetato de etilo/cetona de metil-etilo (10:1) se logra una separación casi completa de los isómeros cis/trans isoméricos (1A y 1B). La separación puede llevarse a cabo fácilmente debido a la solubilidad baja del 1-1/2-hidrato de 1A. Por lo tanto, durante la cristalización, se añade una cantidad suficiente de agua para la formación del 1-1/2 hidrato de 1A a la mezcla de solvente, mediante lo cual se precipita fácilmente el 1A.

1A: hidrocioruro de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbaetoxi-delta¹-ciclohexeno.
(hidrocioruro de etil-cis-3-(dimetilamina)-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato
Punto de fusión 84° C. (La base libre hierve a temperatura de 97,5° a 98° C., a presión de 0,01 milímetros).
Rendimiento: 64,4 por ciento
Análisis para C₁₇H₂₇N₁O_{3,5}:
Calculado: C 60,61 H 8,18 N 4,16 Cl 10,53
Encontrado: C 60,85 H 7,97 N 4,44 Cl 10,17

1B: hidrocioruro de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbaetoxi-delta¹-ciclohexeno.
(hidrocioruro de etil-trans-3-(dimetilamino)-



4-fenil-1-ciclohexano-4-carboxilato)
Punto de fusión 159° C. (La base libre hierve a temperatura de 95,5° a 96° C., a presión de 0,01 milímetro).
5 Rendimiento: 22,2 por ciento
Análisis para $C_{17}H_{24}ClNO_2$:
Calculado: C 65,89 H 7,81 N 4,52 Cl 11,45
Encontrado: C 65,85 H 7,65 N 4,38 Cl 11,52
Rendimiento total del producto analíticamente
10 puro (1A + 1B) = 86,6 por ciento del teórico.

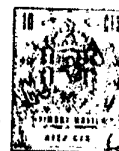
EJEMPLO 2

15

Reacción de 1-(dietilamino)-1,3-butadieno con éster de etilo del ácido aprótico

20 Una solución de 250 gramos (2 moles) de 1-(dietilamino)-1,3-butadieno recién destilado se trató - con 252 gramos (2 moles) de éster de etilo de ácido aprótico como en el Ejemplo 1 para obtener hidrocloreuro de -
25 3-cis-dietilamino-4-fenil-4-cis-carbaetoxi-delta¹-ciclohexeno (hidrocloreuro de etil-cis-3-(dietilamino)-4-fenil-1-ciclohexano-4-carboxilato), que tiene un punto de fusión de 147° C., después de recristalizarse de acetato de etilo/isopropanol.

30 Análisis para $C_{19}H_{28}ClNO_2$:
Calculado: C 67,53 H 8,34 N 4,15 Cl 10,50



Encontrado: C 67,13 H 8,15 N 4,37 Cl 10,52
y el isómero trans correspondiente, hidrocioruro de 3-
trans-dietilamino-4-fenil-4-trans-carbaetoxi-delta¹-ci-
clohexeno (hidrocioruro de etil-trans-3-(dietilamino)-4-
5 -fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato).

EJEMPLO 3

10

Reacción de 1-piperidino-1,3-butadieno con éster de etilo del ácido atrónico

15

Una solución de 274 gramos (2 moles) de 1-piperidino-1,3-butadieno se trata con 352 gramos (2 moles de éster de etilo del ácido atrónico como en el Ejemplo 1 para obtener hidrocioruro de 3-cis-piperidino-4-fenil-4-cis-carbaetoxi-delta¹-ciclohexeno) hidrocioruro de etil-
20 cis-3-piperidino-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato, de punto de fusión de 168° C., con descomposición después de recristalización de acetona.

Análisis para C₂₀H₂₈ClNO₂:

Calculado: C 68,65 H 8,06 N 4,00 Cl 10,13

25

Encontrado: C 68,60 H 7,76 N 4,10 Cl 9,82

y el isómero trans correspondiente, el hidrocioruro de 3-trans-piperidino-4-fenil-4-cis-carbaetoxi-delta¹-ciclohexeno (hidrocioruro de cis-trans-3-piperidino-4-fenil-1-
-ciclohexeno-4-carboxilato).

30



EJEMPLO 4

5 El perfil farmacológico de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbaetoxi-delta¹-ciclohexeno (etil-trans-3-(dimetil-amino)-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato.

1. Toxicidad Aguda

10

La toxicidad de la substancia se examinó primero en ratones hembra que pesaban entre 18 y 22 gramos. - La substancia se administró al animal en un tubo de estómag (i.g.) y subcutáneamente (s.c.). Se usó un total -
15 de 360 ratones para estas pruebas. Se determinaron respectivamente los valores durante 24 horas y 7 días. Para fines de comparación, también se probó el HCl de meperidina. Se obtuvieron los siguientes resultados:

20

Substancia	Administra ción	DM 50 24 hrs.	mg/Kg 7 días
1 B	i.g.	362	344
HCl de meperidina	i.g.	231	231
1 B	s.c.	475	475
25 HCl de meperidina	s.c.	187	187

25

30

La toxicidad luego se determinó en las ratas - también mediante administración de las substancias i.g., y s.c.. Los animales de prueba eran animales machos - - (Wistar) que pesaban de 80 a 100 gramos. Se usaron para las pruebas un total de 100 ratas. La toxicidad de HCl



de meperidina, también se determinó. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

5

Substancia	Administración	DM 50 24 hrs.	7 días
1 B	i.g.	650	537
HCl de meperidina	i.g.	275	275
1 B	s.c.	600	300
HCl de meperidina	s.c.	275	194

10 El tercer grupo de animales que se usó para -- las pruebas de toxicidad eran conejillos de la India machos pesando de 240 a 370 gramos. La substancia se administró i.g. y s.c. al mismo tiempo la toxicidad de la -- HCl de meperidina se determinó nuevamente. Se obtuvieron los siguientes resultados:

15

20

Substancia	Administración	DM 50 24 horas	7 días
1 B	i.g.	900	900
HCl de meperidina	i.g.	650	610
1 B	s.c.	525	462
HCl de meperidina	s.c.	181	152

25 2. Efecto analgésico

a) Método de fenil-p-quinona

30 Se usaron ratones machos que pesaban entre 18 y 22 gramos en grupos de 10. Treinta minutos después de

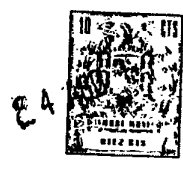


24

la administración de i.g. de la sustancia de prueba y/o la solución de control que iba a investigarse, se administraron 0,02 por ciento en peso de fenil-p-quinona a estos animales intraperitonealmente (i.p.) a una dosis de 0,25 mililitros/20 gramos del peso del cuerpo. El período de observación fué de 20 minutos, después de que se había administrado la fenil-p-quinona. La supresión y/o la reducción del número de reacciones de dolor para cada grupo se tomaron en cuenta, para los efectos analgésicos. - Los resultados de estas pruebas, se resumen de la siguiente manera:

Pre-medicación	Administra cion	No. de ani males	No. de ani males con reacciones de dolor - positivas.
Solución de NaCl-	i.g.	12	12
1 B	25 mg/kg i.g.	12	7
HCl de meperidina	15 mg/kg i.g.	12	10
HCl de meperidina	25 mg/kg i.g.	12	7
1 B	30 mg/kg i.g.	12	3
HCl de meperidina	30 mg/kg i.g.	12	5
1 B	35 mg/kg i.g.	12	1
HCl de meperidina	35 mg/kg i.g.	12	3
1 B	40 mg/kg i.g.	12	0

De los resultados puede llegarse a la conclusión de que el 1 B es un analgésico superior a la HCl de meperidina.



3. Efecto en la Respiración

5 Los analgésicos del tipo de morfina, especialmente meperidina, poseen un efecto deprimente indeseable en la respiración.

10 En pruebas usando ratones como el huésped, el compuesto 1 B administrado a una dosis de 5 miligramos/kilogramo no produce depresión respiratoria, sino que produce un efecto estimulante. En contraste el hidroclo-
15 ruro de meperidina a una dosis semejante produce una depresión respiratoria marcada.

4. Efecto en los músculos involuntarios.

20 Se sabe que ciertos analgésicos tales como morfina y meperidina tienen un efecto de paralización en los músculos involuntarios, tales como el conducto gastro-intestinal.

25 El compuesto 1 B en contraste no produce dicho efecto de inhibición. Esto puede demostrarse observando las contracciones de un pedazo de un intestino delgado aislado de un conejillo de Indias, que se baña en una solución que contiene 1 B o meperidina. Las contracciones de la tripa que se baña en una solución al 0,2 --
30 por ciento en peso/volumen de HCl de meperidina se inhiben mientras que aquellas que se baña en 0,2 por ciento en peso/volumen de 1 B no se inhiben.



Quedará comprendido que la descripci3n detallada anterior se proporciona únicamente a modo de ilustraci3n y que pueden hacerse muchas variaciones en la misma sin apartarse del espíritu de la invenci3n.

5

- N O T A -

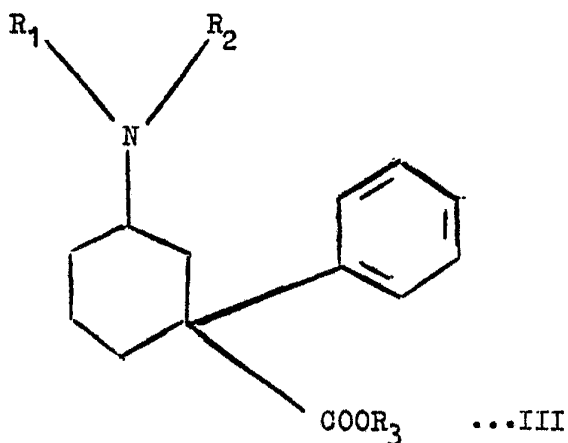
10

Los puntos de invenci3n propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducci3n, por DIEZ años, son los siguientes:

20

1.º.- Un procedimiento para la producci3n de ciclohexeno de la f3rmula:

25



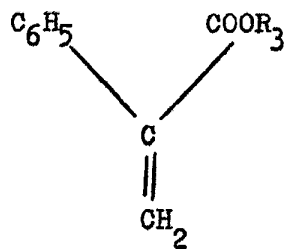
30

en donde R₁ y R₂ son cada uno alquilo inferior 3 R₁ y R₂



tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, forman un sistema de anillo heterocíclico y R_3 es un grupo inferior, caracterizado por poner en contacto un compuesto de la fórmula:

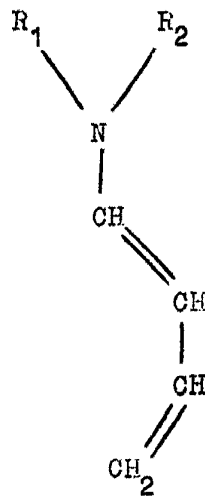
5



10

con un compuesto de la fórmula:

15



20

a una temperatura de aproximadamente 20° a 3° C., en un solvente inerte; y, si se desea, separar los isómeros -- formados.

25

2°.- Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la reivindicación 1°, caracterizado por el hecho de que dichos isómeros se separan disolviendo dicho compuesto en una mezcla que consiste de aproximadamente 10 partes en volumen de acetato de etilo de aproxi

30



madamente una parte en volumen de cetona de metil-etilo, añadir una cantidad suficiente de agua para la formación de un 1,5 hidrato de un primer componente y quitar el -- componente formado de esta manera.

5 3ª.- Un procedimiento para la producción de - ciclohexeno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an tecede representado en los dibujos que se acompañan y pa ra los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de diez y seis hojas escri tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 AGO. 1936

P.A.

15

20

25

30

5-68

JRA.



FIG. 1

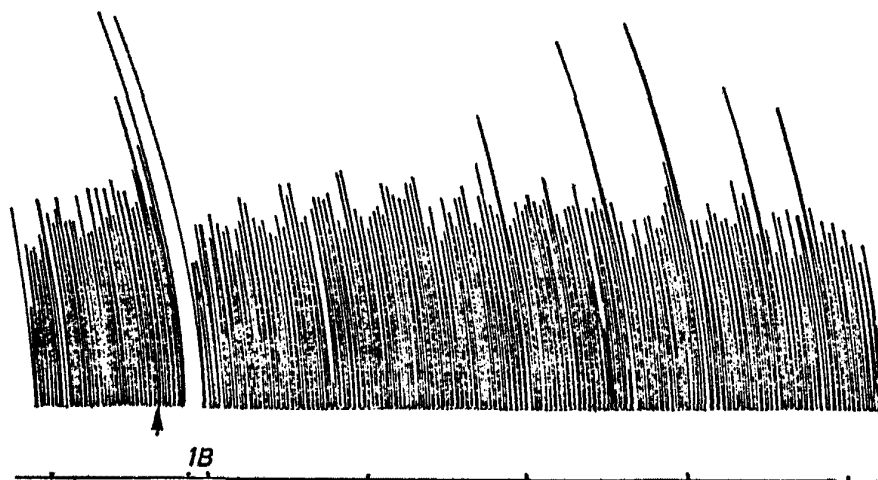
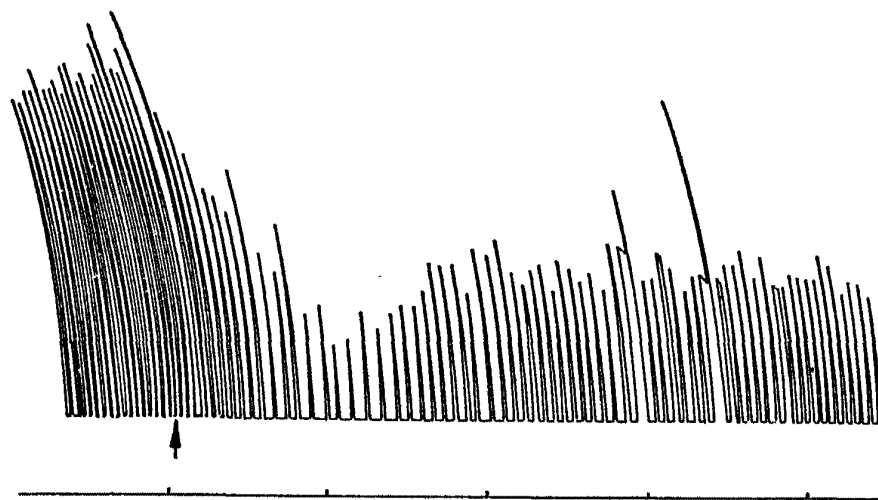


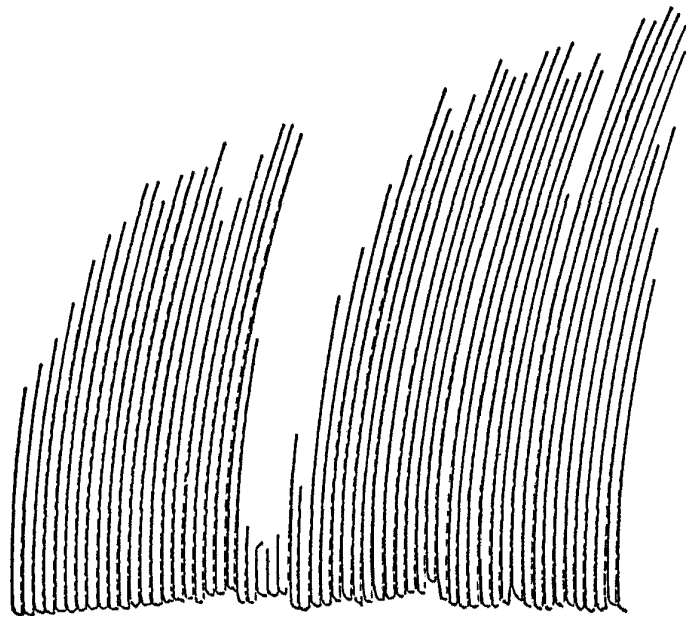
FIG. 2



Erth



FIG. 3



1B



Handwritten signature or initials in the bottom right corner.