

386601



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>Q</u> <u>B</u>

No. 386.601

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL MYERS COMPANY

RESIDENCIA: 345 Park Avenue, NEW YORK, N.Y.

10022, U.S.A.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE RESOLUCION DE 2-

(O-CLOROFENIL)-2-METILAMINOCICLOHEXA

NONA RACEMICA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 886.799 del 19.12.69

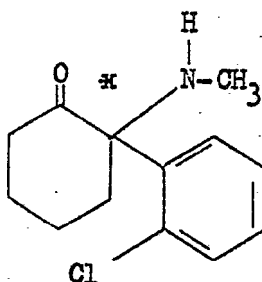
386601



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
resolver 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona racémi-
ca, el isómero óptico de la 2-(o-clorofenil)-2-metilaminoci-
clohexanona que es levógiro en etanol y a las sales no to-
5 xicas y farmacéuticamente aceptables de la misma.

La invención está basada en el descubrimiento de
que la 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona racémica
(cetamina) puede ser resuelta utilizando ácido tartárico pa-
ra producir un isómero óptico que en forma de base es levógi-
10 ro en etanol y como sal de hidrocloreuro es dextrógiro en
agua. Se ha encontrado que este isomero presenta una mayor
actividad anestésica y anticonvulsiva en varias especies de
animales, incluido el hombre.

La 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona racé-
15 mica (cetamina) y su sal de hidrocloreuro y compuestos afines
han sido descritos en la patente estadounidense nº 3.254.124.



20

cetamina

* indica un átomo de carbono asi-
métrico.

25

Las actividades sobre el sistema nervioso central
del hidrocloreuro de cetamina y en particular su actividad
anestésica en varias especies animales ya han sido descritas,
[D.A. McCarthy, G. Chen, D.H. Kaump, y C. Ensor, J. New
30 Drugs, 5, 21 (1965)]. Se ha confirmado una buena actividad



1970

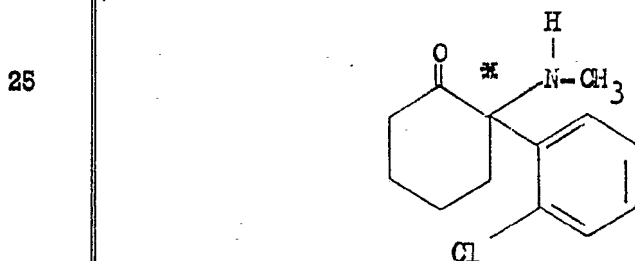
386601

1 analgésica y anestésica en los estudios clínicos iniciales:
[E.F. Domino, P. Chodoff y G. Corssen, Clin. Pharmacol. Ther., 6, 279 (1965)]. El principal inconveniente del hidro-
5 cloruro de cetamina como anestésico inyectable es su efecto psíquico adverso ocasional; así, durante la emergencia de la anestesia el paciente puede pasar por una fase de ensoñación vívida con o sin actividad psicomotora, manifes-
10 tada por confusión y comportamiento irracional.

No se ha descrito previamente la resolución de la ce-
10 tamina. En general, aunque los isómeros ópticos tienen las mismas propiedades físico-químicas (a excepción de su rotación de la luz polarizada en un plano), puede esperarse que sus actividades biológicas sean diferentes. Sin embargo, con un racemato multiactivo no se puede predecir la actividad
15 biológica asociada con cada uno de los isómeros ópticos. Las actividades pueden ser atribuidas solamente mediante resolución y pruebas biológicas.

Se esperaba que la resolución de la cetamina diera lu-
20 gar a un producto con menos efectos secundarios y/o un mayor índice terapéutico.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un procedimiento para resolver 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona racémica, de fórmula:



cetamina

30 * indica un átomo de carbono asimétrico

386601



1 caracterizado por agregar un enantiomorfo de ácido tartá-
rico a una solución de dicha 2-(o-clorofenil)-2-metilami-
nociiclohexanona racémica para formar la sal de ácido tartá-
rico de 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona y pos-
5 terriormente aislar un isómero de 2-(o-clorofenil)-2-metil-
aminociclohexanona.

La invención también proporciona el isómero óptico
de 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona.

10 Las realizaciones preferidas de la presente invención
están constituidas por una 2-(o-clorofenil)-2-metilamino-
ciclohexanona sólida, sustancialmente pura, con un valor
negativo de $[\alpha]_D^{25}$ superior a 50° a una concentración de
2,00 g/100 cc en etanol e hidrocioruro de 2-(o-clorofenil)-
2-metilaminociclohexanona sólido, sustancialmente puro, con
15 un valor positivo $[\alpha]_D^{25}$ superior a 91° a una concentración
de 2,00 g/100 cc en agua.

20 Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables
incluyen las sales de adición con ácidos orgánicos e inorgá-
nicos, v.g. las preparadas a partir de ácidos como clorhí-
drico, sulfúrico, sulfámico, tartárico, fumárico, bromhídri-
co, glicólico, cítrico, maleico, fosfórico, succínico, acé-
tico, nítrico y similares.

25 Los compuestos de la presente invención, y especial-
mente los hidrocioruros muy solubles en agua, son utilizados
en los animales, y especialmente en el hombre, como solu-
ciones acuosas que contienen, por ejemplo, el equivalente de
5, 10 ó 50 mg de base libre por mililitro. Estas soluciones
también pueden contener un preservativo, v.g. contienen
1:10.000 de cloruro de benzetonio, pueden hacerse isotóni-
cas con cloruro sódico y, si es necesario, pueden ser ajus-
30

POOR
QUALITY



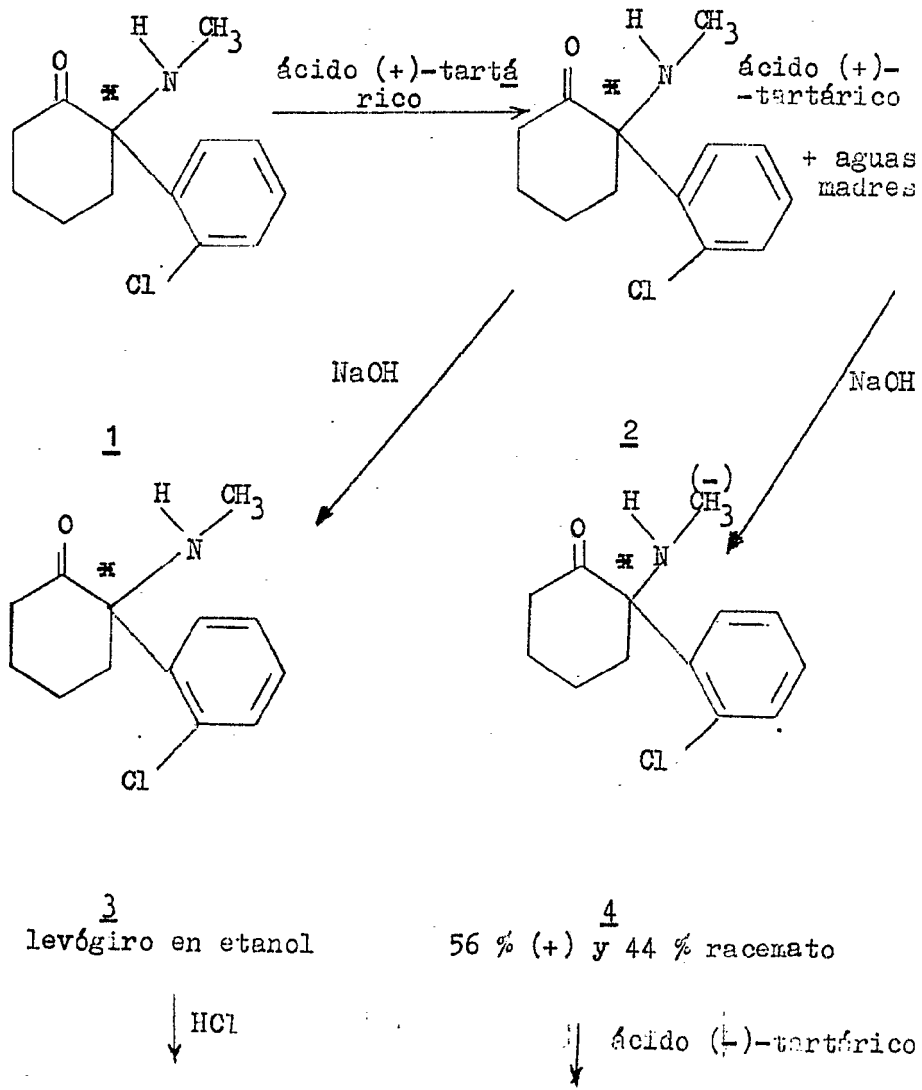
U.C. 1970

386601

1 todas a un pH ligeramente ácido, v.g. 3,5-5,5.

Para la inducción de anestesia quirúrgica durante un breve periodo de tiempo, por ejemplo 5-25 minutos, se utiliza una dosis intravenosa de 1-2 mg/kg aproximadamente o
5 una dosis intramuscular de 5-15 mg/kg aproximadamente. Si se desea un efecto más prolongado, comprendiendo periodos de 6 horas o más, pueden administrarse incrementos adicionales para mantener la anestesia.

10 La cetamina es resuelta de acuerdo con el siguiente esquema:



15

20

25

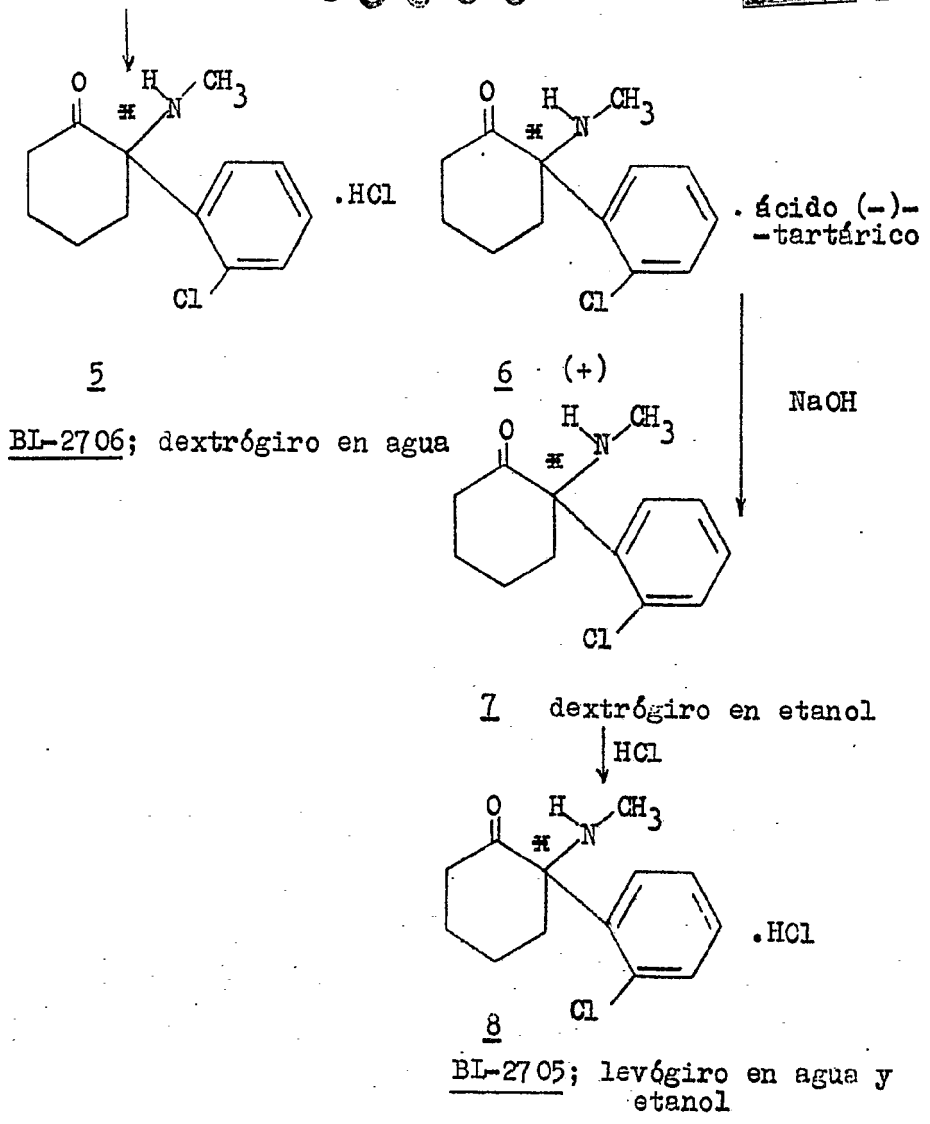
30

POOR QUALITY

386601



1
5
10
15
20
25
30



El tratamiento de cetamina (1) con ácido (+)-tartárico da la sal de ácido (+)-tartárico de (-)-2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona (2). Por descomposición de esta sal diastereoisomérica (2) con hidróxido sódico se obtiene la base libre (3) que se convierte en su hidrocloreuro, BL-2706 (5) para ensayo.

De forma similar, se aísla BL-2705 (8) de las aguas madres por formación de la sal diastereoisomérica con ácido (-)tartárico. Alternativamente, puede esperarse que el tratamiento de la cetamina con ácido (-)tartárico conduzca a

386601



DIC. 1970

1 la cristalización preferente de la sal de ácido (-)tartárico de (+)-2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona (6).

5 Por conversión a sus respectivos hidroccloruros, cambia el signo de rotación de las bases libres 3 y 7. Por lo tanto, los prefijos (+) y (-) solamente deben ser utilizados con el nombre completo para evitar confusiones.

Los datos farmacológicos preliminares indican que el BL-2706 es el isómero óptico más potente en varios ensayos, utilizando diferentes especies animales.

10 Esto hace que el proceso sea especialmente atractivo ya que el isómero más potente puede ser aislado utilizando un agente de resolución fácilmente asequible (ácido tartárico natural) que por sí mismo es una sustancia no tóxica y farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, esencialmente en un procedimiento en una sola etapa, puede aislarse en forma aceptable el isómero más potente de la cetamina.

15 La facilidad con la que puede conseguirse la resolución de la cetamina fue un descubrimiento sorprendente que siguió a las tentativas fracasadas de conseguir esta resolución utilizando cada uno de los siguientes agentes de resolución:

- 20 1. Acido l- α -bromocanfor- Υ -sulfónico,
2. Acido d-canfórico,
3. Acido d-10-canforsulfónico,
- 25 4. Acido (+)-5-ciclohexil-1-indancarboxílico,
5. Acido l-mandélico,
6. Acido l-málico,
7. Acido l-2-pirrolidon-5-carboxílico,
8. Acido l-quinico,
- 30 9. Acido (2R:3R)-2'-bromotartranílico,

386601



1970

- 1 10. Monohidrato de ácido (2R:3R)-4'-bromotartranílico,
11. Acido (2R:3R)-2'-clorotartranílico,
12. Acido (2R:3R)-2'-nitrotartranílico,
13. Acido (2R:3R)-2',4',6'-tribromotartranílico y
5 14. Acido (2R:3R)-2',4',6'-triclorotartranílico.

Resultados farmacológicos

A continuación se dan algunas comparaciones farmacológicas detalladas de las actividades anestésica y anti-convulsiva del hidrocloreuro de (+)-2-(o-clorofenil)-2-
10 metilaminociclohexanona (cetamina.HCl), hidrocloreuro de (+)-2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona (BL-2706) e hidrocloreuro de (-)-2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona (BL-2705) en varias especies animales.

Descripción de las realizaciones preferidas

15 [los puntos de fusión no están corregidos. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados (°C)].

EJEMPLO 1

Sal de ácido (+)tartárico de (-)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona (2)

20 Se añaden 10,3 g (0,0686 moles) de ácido (+)tartárico a una solución de 16,3 g (0,0686 moles) de 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona racémica en 200 ml de acetona. La mezcla se calienta a ebullición y después se clarifica a la temperatura de ebullición mediante la adición de 13 ml de
25 agua. La solución caliente se enfría parcialmente y después se siembra con la sal de ácido (+)-tartárico de (-)-2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona. (Los cristales de siembra se obtienen en una experiencia a pequeña escala). La mezcla se deja enfriar lentamente y después se deja en
30 reposo a 25° durante 17,5 horas. Se recogen las agujas in-

386601



1 coloras y se lavan con acetona fría dando 19,68 g de una
mezcla de sales, p.f. 89-95°. Mediante dos recristalizaciones
5 en acetonitrilo, se obtienen 10,4 g de la sal de ácido
(+)tartárico de (-)-2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexa-
nona, p.f. 140-142°.

La mezcla acetona-agua y las primeras aguas madres de
acetonitrilo se conservan para el aislamiento eventual de
(+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona.

EJEMPLO 2

10 (-)-2-(o-Clorofenil)-2-metilaminociclohexanona (3)

Los 10,4 g de la sal de ácido (+)tartárico de (-)-2-
(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona se reparten entre
15 150 ml de éter dietílico y 120 ml de hidróxido sódico 0,5 N.
La capa etérea se lava con 60 ml de agua, seguido de 60 ml
de agua saturada con cloruro sódico y se seca sobre sulfato
sódico. La solución etérea se reduce a sequedad dejando
6,15 g de (-)-2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona,
p.f. 109-118,5° con contracción previa; $[\alpha]_D^{25} -50,30^\circ$
(c = 2,00, etanol). Por recristalización en ciclohexano se
20 obtienen 5,16 g de largas agujas incoloras, p.f. 120-122°;
 $[\alpha]_D^{25} -56,35^\circ$ (c = 2,00, etanol).

EJEMPLO 3

Hidrocioruro de (+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexa-
nona, HL-2706 (5)

25 Se añaden 21,0 ml de ácido clorhídrico 1,0 N (0,021
moles) a una mezcla de 4,93 g (0,0208 moles) de (-)-2-(o-
clorofenil)-2-metilaminociclohexanona y 21 ml de agua. La
mezcla se calienta durante 2 minutos en un baño de vapor
hasta casi completar la disolución. Se añaden 40 ml de eta-
30 nol a la mezcla caliente y la solución resultante se reduce

-10 -
386601



C. 1970

1 a sequedad dejando unos cristales incoloros de hidroclo-
ro de (+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona, p.f.
265-266,5° (desc.); $[\alpha]_D^{25} +91,88^\circ$ (c = 2,00, agua). Por
recristalización en etanol se obtienen 4,15 g de agujas
5 incoloras, p.f. 259-261° (desc.); $[\alpha]_D^{25} +92,48^\circ$ (c = 2,00,
agua).

Análisis para $C_{13}H_{16}ClNO.HCl$:

Calculado: C, 56,95; H, 6,25; Cl, 25,86; N, 5,11

Encontrado: C, 56,70; H, 6,47; Cl, 26,00; N, 5,10

10

EJEMPLO 4

Sal de ácido (-)tartárico de (+)2-(o-clorofenil)-2-metilami-
nociclohexanona (6)

15

La mezcla de acetona-agua y las primeras aguas madres
de acetonitrilo del Ejemplo 1 se combinan y se reducen a
sequedad dejando 15,6 g de una espuma incolora. La espuma
se reparte entre 250 ml de éter dietílico y 200 ml de hi-
dróxido sódico 0,5 N. La capa etérea se lava con 100 ml de
agua, seguido de 100 ml de agua saturada con cloruro sódico.
La solución etérea se seca sobre sulfato sódico, se
20 filtra y el filtrado se reduce a sequedad, quedando 8,7 g
de una mezcla parcialmente resuelta de bases, p.f. 91-117°,
enriquecida en (+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexano-
na, $[\alpha]_D^{25} +31,88^\circ$ (c = 2,00, etanol).

25

Se añaden 5,5 g (0,0367 moles) de ácido (-)tartárico
a una solución de 8,7 g (0,0367 moles) de esta mezcla par-
cialmente resuelta en 100 ml de acetona. La mezcla se ca-
lienta e ebullición y después se clarifica a la temperatu-
ra de ebullición mediante la adición de 65 ml de agua. La
solución se deja enfriar lentamente y después se mantiene a
30 25° durante 21 horas. Los cristales incoloros se recogen

- 11 -
386601



DIC. 1970

1 se lavan con acetona fría y se secan dando 12,43 g de la
sal de ácido (-)tartárico de (+)2-(o-clorofenil)-2-metil-
aminociclohexanona, p.f. 143-148°, con fusión parcial a
96°. Por recristalización en acetonitrilo se obtienen
5 10,06 g de cristales incoloros, p.f. 144-148°.

EJEMPLO 5

(+)2-(o-Clorofenil)-2-metilaminociclohexanona (7)

De forma similar al Ejemplo 2, se descomponen con
hidróxido sódico acuoso 10,06 g de la sal de ácido (-)tar-
10 tárico de (+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona
(p.f. 144-148°) y la base libre se extrae con éter. Por eli-
minación del éter se obtienen 5,82 g de (+)2-(o-clorofenil)-
2-metilaminociclohexanona, p.f. 119-122°; $[\alpha]_D^{25} +56,5^\circ$
(c = 2,00, etanol). Por recristalización en ciclohexano se
15 obtienen 5,42 g de largas agujas incoloras, p.f. 120-122°;
 $[\alpha]_D^{25} +56,78^\circ$ (c = 2,00, etanol).

EJEMPLO 6

Hidrocloruro de (-)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexano-
na, BL-2705 (8)

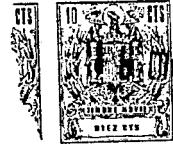
20 De forma similar al Ejemplo 3, se tratan 5,21 g de
(+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona con un equi-
valente de ácido clorhídrico acuoso para dar el hidroclo-
ro de (-)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona, p.f.
265-266° (desc.); $[\alpha]_D^{25} -92,18^\circ$ (c = 2,00, agua). Por re-
25 cristalización en etanol se obtienen 4,43 g de agujas inco-
loras, p.f. 259-261° (desc.); $[\alpha]_D^{25} -91,88^\circ$ (c = 2,00,
agua).

Análisis para $C_{13}H_{16}ClNO.HCl$:

Calculado: C, 56,95; H, 6,25; Cl, 25,86; N, 5,11

30 Encontrado: C, 56,80; H, 6,35; Cl, 25,60; N, 5,17.

386601



1970

1

Farmacología

5

Se realizaron en varias especies animales algunas comparaciones del racemato de hidrocioruro de 2-(o-cloro-fenil)-2-(metilamino)ciclohexanona (cetamina), su isómero dextrógiro (BL-2706) y su isómero levógiro (BL-2705).

El principal objetivo del estudio fue determinar si se observaba alguna separación de las actividades con la cetamina entre los dos isómeros ópticos.

Materiales

10

Todas las dosis se refieren a la sal de hidrocioruro y no a la base libre. Los BL-2705 y 2706 fueron proporcionados como hidrocioruro sólido y las soluciones se prepararon en solución salina inmediatamente antes de su uso. Los tres compuestos son libremente solubles en agua. Por comodidad, en las tablas dadas a continuación, el hidrocioruro que es dextrógiro en agua es denominado BL-2706 y el isómero levógiro menos potente (en agua) del hidrocioruro de cetamina es denominado BL-2705.

15

20

Las toxicidades agudas de los tres compuestos fueron determinadas en ratones utilizando varias vías de administración. Los valores DL₅₀ fueron determinados utilizando el método de Weil y grupos de cuatro animales. Los resultados se encuentran en la Tabla I.

TABLA I

25

<u>Vía</u>	<u>Cetamina.HCl</u>	<u>DL₅₀, mg/kg</u> <u>BL-2705</u>	<u>BL-2706</u>
Oral	539	625	559
Intraperitoneal	213	263	236
Intravenosa	68	68	54

30

386601



1 Estas toxicidades no se consideran como significativa-
tivamente diferentes debido al pequeño número de animales
utilizado.

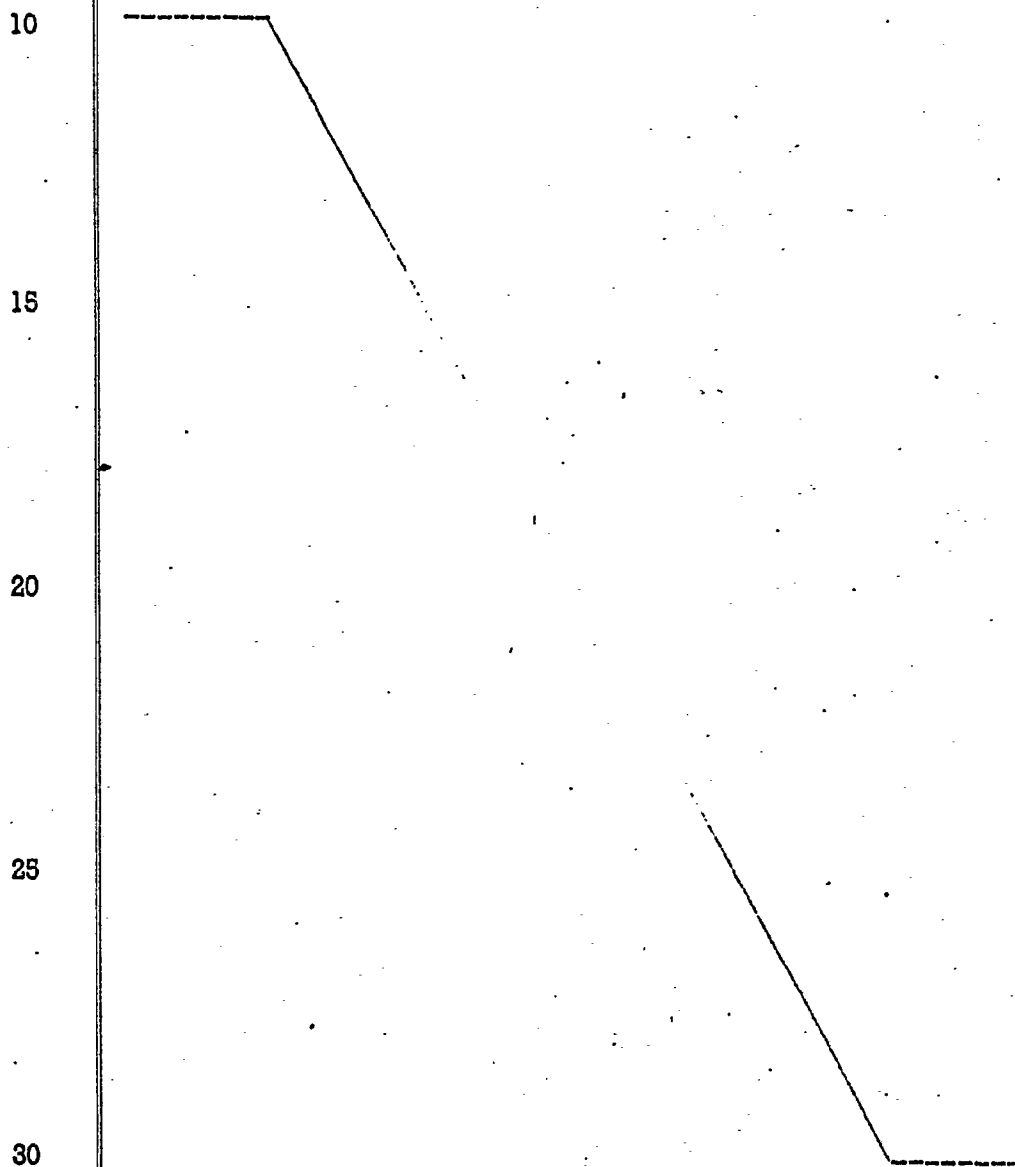
Estudios anticonvulsivos

5 Se realizaron dos estudios en ratones. En el prime-
ro, se determinó la DE₅₀ para cada droga como protección
contra las convulsiones extensoras tónicas inducidas por un
electrochoque máximo. El electrochoque fue de 8 mA y una du-
10 ración de 0,5 segundos y fue aplicado a través de electro-
dos corneales. Los animales fueron sometidos al choque 5 mi-
nutos después de la administración intravenosa. Se emplearon
10 animales por grupo y las DE₅₀ se determinaron por repre-
sentación de log probit. Las DE₅₀ para los tres compuestos
con sus errores standard fueron las siguientes: cetamina.HCl
15 2,85 ± 0,37 mg/kg; BL-2705, 4,6 ± 0,74 mg/kg; BL-2706,
2,25 ± 0,43 mg/kg.

20 En el segundo estudio se determinó la corriente re-
querida para producir la extensión tónica de las patas tra-
seras del 50 % de los animales previamente tratados con va-
rias dosis intravenosas de los tres compuestos. El electro-
choque tuvo una duración de 0,5 segundos y fue suministrado
en la forma antes descrita. Se utilizaron grupos de 10 rato-
nes y fueron dosificados intravenosamente 5 minutos antes
25 del choque. La corriente tónica 50 fue determinada por re-
presentación de log probit. Los resultados de este estudio
se encuentran en la Tabla II. En este estudio se incluyó la
difenhidantoina sódica para indicar que las curvas obteni-
das con la cetamina son típicas de los anticonvulsivos. La
difenhidantoina fue administrada intraperitonealmente 30
30 minutos antes del choque. Se observó que con cetamina.HCl y



1 BL-2706 existe una dosis crítica por encima de la cual las
propiedades anticonvulsivas de los compuestos aumentan es-
pectacularmente; esto también fué observado con difenilhi-
dantoína. Sin embargo, el BL-2705 no presenta esta inflexión
5 espectacular y no pueden ser utilizadas dosis superiores a
20 mg/kg iv debido a que aparecen fenómenos de toxicidad.
Se encontró que era crítica una dosis con una antelación de
5 minutos ya que se observó que la potencia anticonvulsiva
disminuía si los animales eran dejados durante más tiempo.



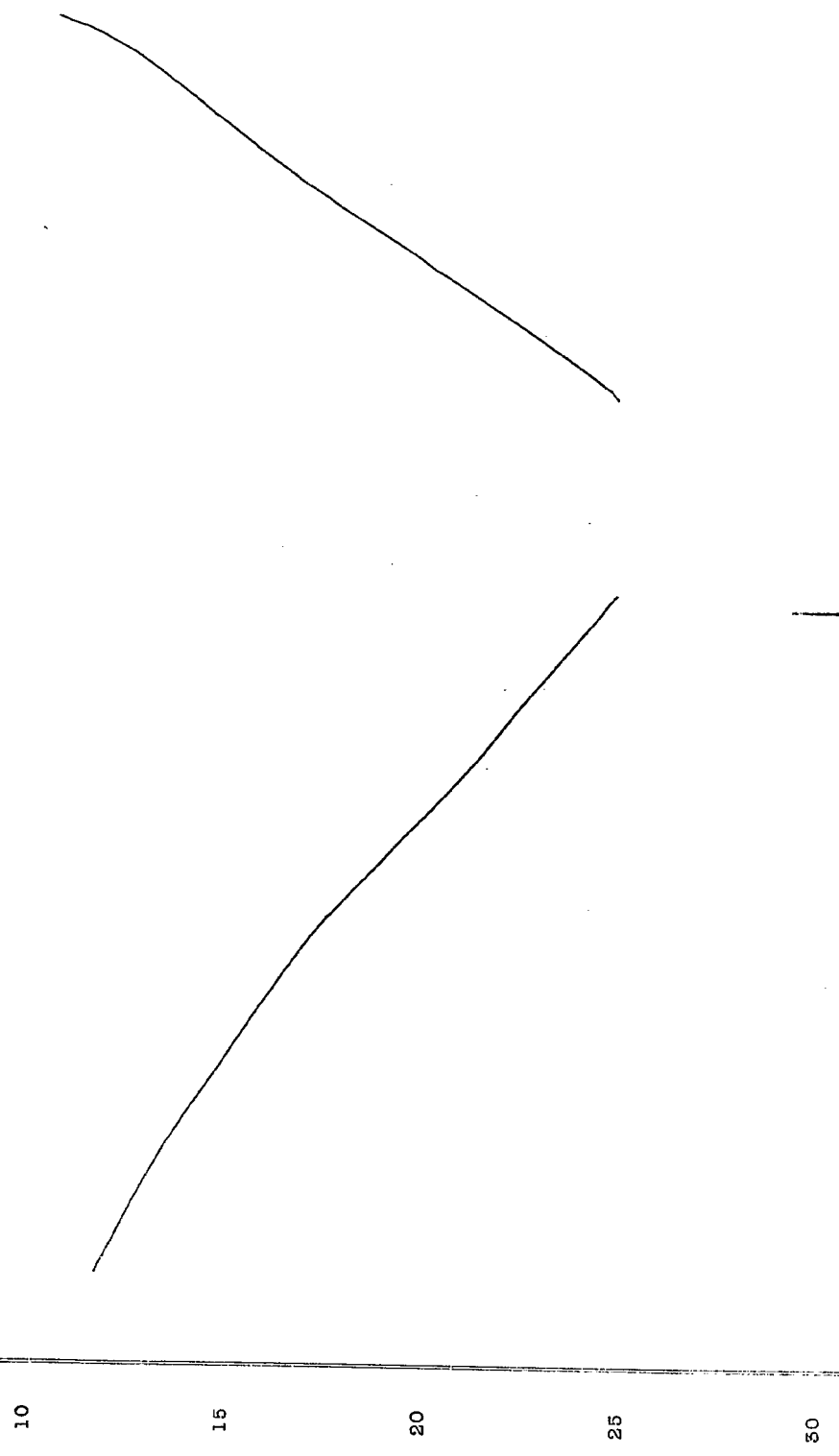
386601



TABLA II

Corriente (mA) requerida para producir el 50 % de extensión tónica después de varias drogas y dosis

Droga/dosis mg/kg	0	5	7,5	10	15	20	30
Cetamina.HCl iv	6,4±0,29	9,3±0,72	-	34,4±4,8	106±14	-	-
BL-2705 iv	6,4±0,29	8,0±0,52	-	12,6±1,4	-	19,4±4,7	-
BL-2706 iv	6,4±0,29	10,8±0,59	12,5±1,8	116±15	-	-	-
Difenilhidantoina	6,4±0,29	7,0±0,45	-	7,2±0,54	-	26,0±4,3	150±27



386601

1

TABLA II

Corriente (mA) requerida para producir el 50 % de extensión tón

<u>Droga/dosis mg/kg</u>	<u>0</u>	<u>5</u>	<u>7,5</u>	<u>10</u>	
Cetamina.HCl iv	6,4±0,29	9,3±0,72	-	34,4±4,8	10
BL-2705 iv	6,4±0,29	8,0±0,52	-	12,6±1,4	
BL-2706 iv	6,4±0,29	10,8±0,59	12,5±1,8	116±15	
Difenilhidantoina	6,4±0,29	7,0±0,45	-	7,2±0,54	

5

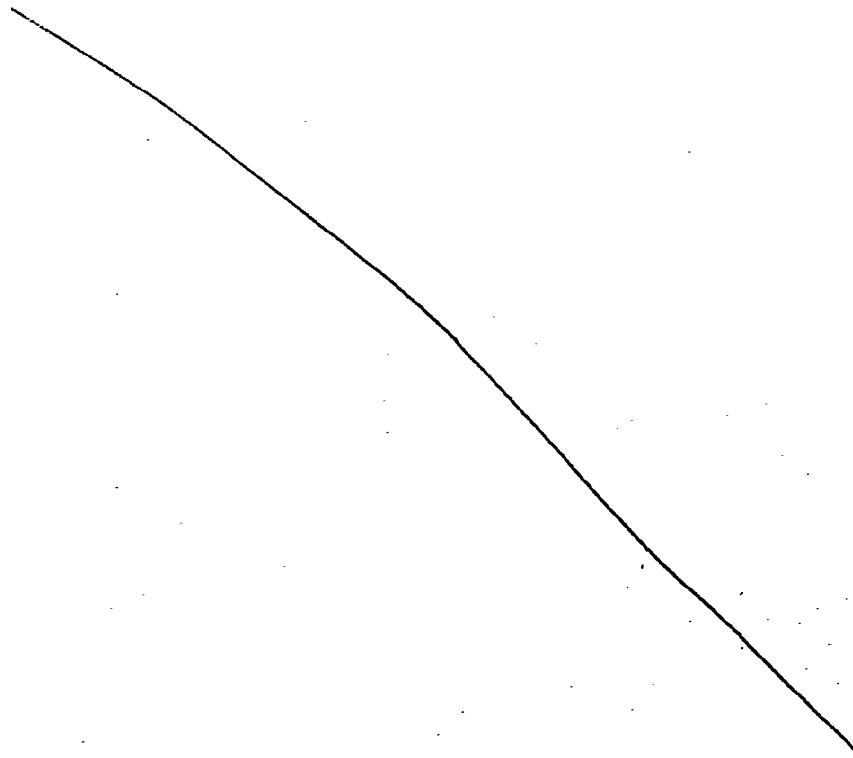
10

15

20

25

30



000001

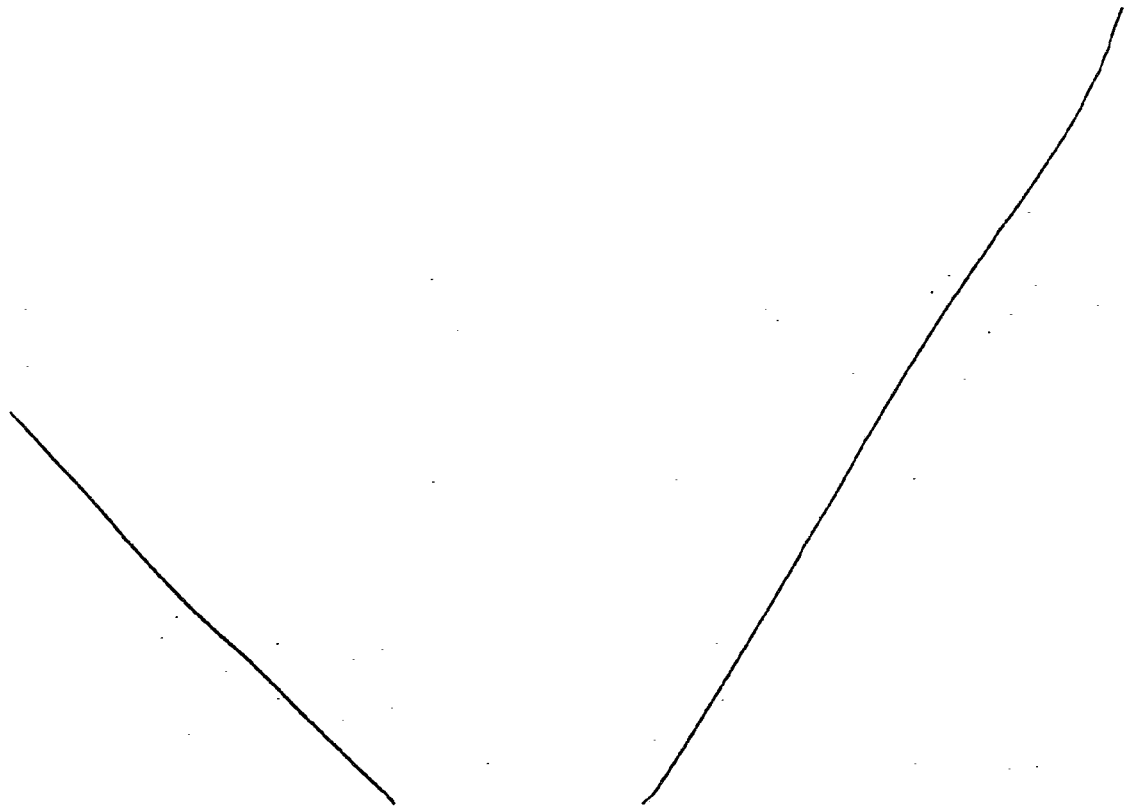
601



TABLA II

ca producir el 50 % de extensión tónica después de varias drogas y dosis

<u>5</u>	<u>7,5</u>	<u>10</u>	<u>15</u>	<u>20</u>	<u>30</u>
3,3±0,72	-	34,4±4,8	106±14	-	-
1,0±0,52	-	12,6±1,4	-	19,4±4,7	-
1,8±0,59	12,5±1,8	116±15	-	-	-
1,0±0,45	-	7,2±0,54	-	26,0±4,3	150±27



386601



1970

1 Acción hipnótica en ratas

Se determinó la dosis intraperitoneal de los tres compuestos que producía pérdida del reflejo de incorporación en el 50 % de las ratas. Se consideró perdido el reflejo de incorporación si la rata permanecía sobre su espalda más de 10 segundos. Los valores DH_{50} intraperitoneales fueron los siguientes: cetamina.HCl, 50,4 mg/kg; BL-2705, 76,1 mg/kg; BL-2706, < 40 mg/kg (provisión inadecuada). En contraste con los animales de laboratorio más grandes, los tres compuestos produjeron un perfil de comportamiento general en ratas más similar al observado con los anestésicos clásicos, en el que los animales estaban muy relajados con poco tono muscular.

5 Acción anestésica en gatos

15 Se realizaron tres estudios. En el primero, se realizó una prueba cruzada en tres gatos en días sucesivos, utilizando una dosis de 10 mg/kg intramuscular de cada droga. Se registraron tres tiempos: el tiempo transcurrido entre la inyección y la pérdida del reflejo de incorporación (inducción); el tiempo desde la pérdida hasta el retorno del reflejo de incorporación (anestesia); el tiempo desde el retorno del reflejo de incorporación hasta que el animal permanecía en pie sobre las cuatro patas (recuperación). Los resultados de esta experiencia se encuentran en la Tabla III.

20
25
30

386601



1

TABLA III

Estudio cruzado con tres gatos utilizando una dosis de 10 mg/kg intramuscular. Los tiempos de las diversas fases están registrados en minutos

5

Cetamina.HCl

<u>Gato nº</u>	<u>Inducción</u>	<u>Anestesia</u>	<u>Recuperación</u>
472	3	50	8
476	9	24	36
481	2	32	10
Promedio	5	35	18

10

BL-2705

<u>Gato nº</u>	<u>Inducción</u>	<u>Anestesia</u>	<u>Recuperación</u>
472	7	10	5
476	0*	0	0
481	0**	0	14
Promedio	2	3	6

15

BL-2706

<u>Gato nº</u>	<u>Inducción</u>	<u>Anestesia</u>	<u>Recuperación</u>
472	5	37	15
476	4	29	40
481	4	32	10
Promedio	4	33	22

20

* Cuando este gato recibió BL-2705 presentó una ataxia extrema durante 45 minutos pero permaneció de pie.

25

** Este gato no pudo permanecer de pie después de recibir BL-2705 pero nunca estuvo anestesiado.

En un segundo estudio no cruzado, cada droga fue administrada a cuatro gatos a una dosis de 10 mg/kg intravenosa, en la vena cefálica. En esta experiencia, la inducción fue inmediata y solamente se registraron dos fases:

30

386601



1 tiempo desde la inyección al retorno del reflejo de in -
 5 corporación (anestesia); tiempo desde el retorno del reflejo de incorporación hasta que el animal permanecía de pie sobre las cuatro patas (recuperación). Los resultados de esta experiencia se encuentran en la Tabla IV.

TABLA IV

Estudio de la cetamina e isómeros en gatos a 10 mg/kg iv.

Los tiempos están registrados en minutos

Exp.	Cetamina.HCl		BL-2705		BL-2706	
	Anes-tesia	Recupe-ración	Anes-tesia	Recupe-ración	Anes-tesia	Recupe-ración
1	25	15	12	4	26	15
2	12	13	10	7	15	14
3	26	21	9	10	15	6
4	6	17	8	13	20	27
15	Promedio 17	16	10	8	19	15

20 En el tercer estudio, se utilizaron 6 gatos, 3 machos y 3 hembras, en una prueba cruzada dejando transcurrir 4 días entre cada dosis. Se utilizó una dosis intravenosa de 20 mg/kg de cada compuesto. Se registraron tres fases: tiempo desde la inyección hasta que la cabeza era levantada del suelo (anestesia 1); tiempo desde el levantamiento de la cabeza hasta que el gato levantaba la espalda (anestesia 2); tiempo desde el levantamiento de la espalda hasta que el gato permanecía de pie sobre las cuatro patas (recuperación). Los resultados de este estudio se encuentran en la Tabla V.

30

386601



1970

TABLA V

Estudio cruzado de la cetamina e isómeros en gatos a 20 mg/kg iv. Los tiempos están registrados en minutos

Cetamina.HCl

Gato nº	Anestesia 1	Anestesia 2	Recuperación
471	20	26	26
472	30	42	37
476	14	14	20
481	26	50	36
479	37	69	6
482	32*	52	16
Promedio	26	42	23

BL-2705

Gato nº	Anestesia 1	Anestesia 2	Recuperación
471	0	10	18
472	0	10	23
476	4	9	18
481	0	0	15
479	11	21	10
482	15	18	4
Promedio	5	11	15

BL-2706

Gato nº	Anestesia 1	Anestesia 2	Recuperación
471	32	40	25
472	40	45	45
476	29	34	55
481	37	69	8
479	50	58	56
482	32	45	43
Promedio	37	48	39

* El gato nº 482 tuvo una parada respiratoria cuando re-



386601

1 cibió la cetamina y fue ventilado artificialmente durante 2 minutos.

5 La salivación observada en todos los gatos y el grado parecían concordar bien con la duración de la anestesia. Se observó siempre un tono muscular considerable, estando más marcado en las patas delanteras; los gatos tenían una postura similar a la observada después de la descerebración. La analgesia solamente fue observada cuando se producía la anestesia. Todos los reflejos ensayados estaban presentes continuamente a excepción de la constricción de la pupila frente a la luz intensa, y siempre se observó una midriasis extrema.

10

Acción anestésica en monos

15 La acción de los tres compuestos fue estudiada en monos ardilla (*Saimiri sciureus*). Los monos se consideraron anestesiados cuando podían ser colocados sobre sus costados. La fase de recuperación fue tomada como el tiempo transcurrido desde que el animal giraba para quedar sobre su tórax hasta que se ponía de pie o se movía a una posición en cuclillas.

20

 A una dosis de 10 mg/kg im, ninguno de los compuestos produjo anestesia (pérdida del reflejo de incorporación). Los monos que recibieron cetamina o BL-2706 se volvieron extraordinariamente atáxicos y los que recibieron BL-2705 ligeramente atáxicos.

25

 A una dosis de 20 mg/kg im en cuatro monos, el BL-2705 no produjo anestesia sino que se observó una ataxia considerable en todos los casos. Los efectos de la cetamina y del BL-2706 a una dosis de 20 mg/kg im en un estudio cruzado con 8 monos se encuentran en la Tabla VI.

30

386601



1970

TABLA VI

Cetamina y BL-2706, 20 mg/kg im, en monos

Cetamina.HCl

<u>Mono n°</u>	<u>Inducción</u>	<u>Anestesia</u>	<u>Recuperación</u>
25	2,5	17,5	7,5
26	3	14	10,5
40	2,5	27,5	1,5
44	2	6	2
51	3,5	26	1
39	7,5	4	4,5
45	5,5	4,5	11
48	3	6,5	2,5
Promedio	3,5	13	5

BL-2706

<u>Mono n°</u>	<u>Inducción</u>	<u>Anestesia</u>	<u>Recuperación</u>
25	4	28	2,5
26	3,5	24,5	3,5
40	2,5	39,5	2
44	1,5	8,5	16,5
51	2,5	25,5	2,5
39	3	14	7
45	4,5	14	6,5
48	1,5	14	7,5
Promedio	3	21	6

La diferencia entre los promedios de duración de la anestesia con BL-2706 y cetamina fue significativa a $p = 0,1$.

Se observó salivación en algunos monos que recibieron cetamina o BL-2706 a una dosis de 20 mg/kg im.

El potencial anestésico de la cetamina es difícil



1 de evaluar en los animales de laboratorio ya que no produ-
ce el cuadro clásico observado con los anestésicos genera-
les. Sin embargo, en todos nuestros ensayos, el BL-2705
era menos activo que la cetamina y el BL-2706 solía ser
5 más activo que el racemato.

Los datos obtenidos en los estudios con gatos y mo-
nos sugieren que el BL-2706 puede proporcionar una respues-
ta más consecuente que la cetamina. En ninguno de nuestros
estudios se observó analgesia sin anestesia. Los tres com-
puestos produjeron una inducción extraordinariamente suave
10 de la anestesia después de la administración intravenosa o
intramuscular.

Una dosis de 10 mg/kg de cetamina o BL-2706 en ga-
tos parece ser más activa después de la administración in-
15 tramuscular que después de la administración intravenosa.
No puede darse ninguna razón de este fenómeno aparte de
que después de la administración intravenosa la droga es
expuesta más rápidamente a la acción del hígado y del ri-
ñón para su metabolismo o excreción.

20 La fase de recuperación de la anestesia fue simi-
lar con todos los compuestos y no se produjeron diferencias
significativas en su duración relativa.

Uno de los principales problemas con la cetamina
en el hombre es la incidencia de alucinaciones durante la
recuperación y no hay ninguna forma de detectar este efecto
25 en los animales de laboratorio. Sin embargo, se puede su-
poner que esto puede ser debido a que el isómero menos ac-
tivo de la cetamina (BL-2705) tiene un ajuste imperfecto
sobre los receptores en el CNS que podría conducir a tras-
30 tornos de la función mental. Este efecto solamente puede

386601

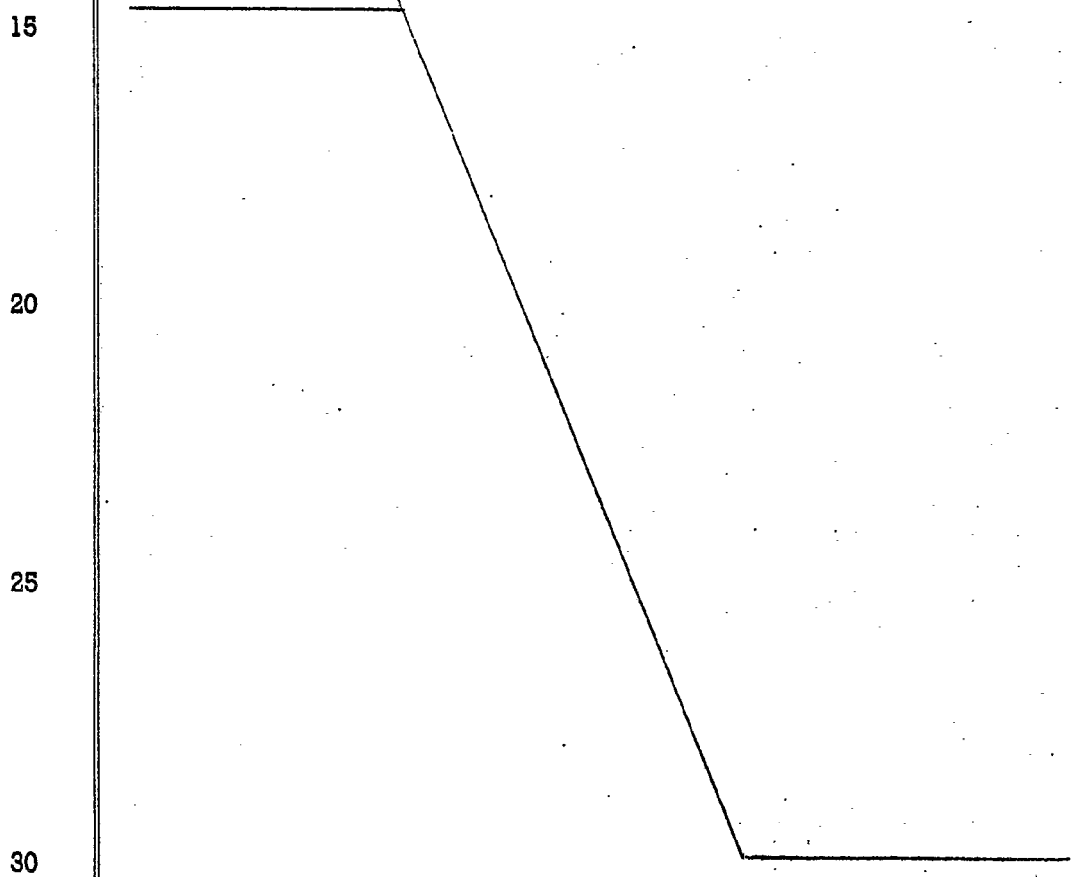


1970

1 ser probado en el hombre.

5 Se llega a la conclusión de que no existe separación de actividad cualitativa entre los isómeros ópticos de la cetamina pero existe una separación de potencia. El isómero dextrógiro (BL-2706) es considerablemente más potente que el isómero levógiro (BL-2705) y algo más potente que la mezcla racémica en los animales, como se ha descrito. El BL-2706 puede proporcionar una anestesia más limpia y más predecible que la cetamina en el hombre.

10 En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



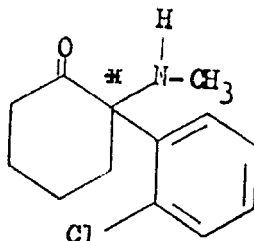
-24 -
386601



20 MAR 1974

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de resolución de 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona racémica de fórmula



*indica un átomo de carbono asimétrico
10 caracterizado por añadir un enantiomorfo de ácido tartárico a una solución de dicha 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona racémica para formar la sal de ácido tartárico de 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona correspondiente, que puede purificarse si se desa y posteriormente aislar un isómero de 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona, pu-
15 diendo llevarse a cabo dicho aislamiento por descomposición de la sal de ácido tartárico con una base y tratamiento op-
tativo posterior con un ácido para dar la correspondiente sal del isómero óptico y posteriormente aislar un isómero
20 de 2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
25 racterizado además por añadir el enantiomorfo ácido (+) tar-
tárico a una solución de dicha 2-(o-clorofenil)-2-metilami-
nociclohexanona para formar la sal de ácido (+)tartárico de
(-)-2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona y posterior-
mente aislar el isómero óptico de 2-(o-clorofenil)-2-metila-
minociclohexanona.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, ca-
30 racterizado además porque el aislamiento del isómero ópti-
co implica descomponer dicha sal de ácido (+) tartárico de

mg

386601



1 (-)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona para dar el -
isómero óptico (-)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexano-
na, que es levógiro en etanol.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, ca-
racterizado además porque dicha descomposición se realiza
en presencia de un material alcalino fuerte-

5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 3
ó 4, caracterizado además porque el aislamiento del isómero
óptico implica la adición de ácido clorhídrico a la (-)2-
10 (o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona para formar la sal
hidrocloruro que es dextrógira en agua.

15 6.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 ó
3, caracterizado además porque la sal de ácido (+) tartári-
co de (-)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona ini-
cialmente formada en acetona-agua es lavada en acetona y
después sometida a recristalización en acetonitrilo antes
de aislar el isómero óptico.

20 7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, ca-
racterizado además por tratar las aguas madres resultantes
del lavado con acetona y de la recristalización citados con
un material alcalino fuerte, para dar una mezcla parcialmen-
te resuelta de bases enriquecida en (+)2-(o-clorofenil)-
2-metilaminociclohexanona.

25 8.- Un procedimiento según las reivindicaciones 4
ó 7, caracterizado además porque dicho material alcalino
fuerte es hidróxido sódico.

30 9.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y
7, caracterizado además por añadir ácido (-)tartárico a la
mezcla parcialmente resuelta para formar la sal de ácido -
(-)tartárico de (+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexa-

McE

386601



1 nona que, por descomposición, da (+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona que es dextrógira en etanol.

5 10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado además por la adición de ácido clorhídrico a la (+)2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona para formar la sal hidrocioruro, que es levógira en agua y etanol.

11.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

10 UN PROCEDIMIENTO DE RESOLUCION DE 2-(O-CLOROFENIL)-2-METILAMINOCICLOHEXANONA RACEMICA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de veintiseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 de diciembre 1.970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25

30