



ESPAÑA

ES 11 12 A3  
NUMERO  
476396  
FECHA DE PUBLICACION  
26 DIC. 1966

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

476396

PATENTE DE INTRODUCCION

64 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C
62 TITULO DE LA INVENCIÓN "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N- $\sqrt{2}$ -(1-FENIL-PROPILO)-2,2,2-TRICLOROETILIDENIMINA"	
63 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente U.S.A. número 2.923.661	
67 SOLICITANTE (ES) D. JOSE PUJOL CLAVE	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE CALAFELL (Tarragona)	
68 INVENTOR (ES)	
69 TITULAR (ES) D. JOSE PUJOL CLAVE	
70 REPRESENTANTE DA MA LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.	

### MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevos compuestos orgánicos y concierne más particularmente a productos de nueva condensación de cloral (o hidrato de cloral) y anfetamina que tienen utilidad en el campo de preparados farmacéuticos.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- La anfetamina ha sido muy recetada por los médicos por sus efectos estimulantes centrales y de depresión del apetito. Sin embargo, no es aconsejable que la cantidad de anfetamina en la corriente sanguínea sea lo suficientemente elevada para producir un sobre-estímulo. Al mismo tiempo se desea también un tiempo efectivo de acción relativamente prolongado. En general, se han utilizado sales sulfato o fosfato de anfetamina, pero estas sales proporcionan un estímulo inicial punta seguido de un rápido descenso en el nivel de la sangre con respuestas adversas resultantes, seguido subsiguientemente de la rápida desaparición de cualquier efecto. A fin de proporcionar un tipo de absorción más lenta y un nivel en la sangre más prolongado, se ha propuesto emplear diversas capas de recubrimiento que tienden a incrementar el tiempo antes de que los ingredientes de la tableta en cuestión estén disponibles para ser asimilados. Sin embargo, en la práctica, las capas especiales simplemente prolongan la diferencia entre el momento de la administración y el momento en que los ingredientes activos empiezan la acción deseada. Cuando se usa un método que emplea gel o algún otro material aglutinante, el resultado normalmente es que el ingrediente activo depende de la diseminación del gel antes de que el mismo se halle

dispuesto para sus fines terapéuticas originales.

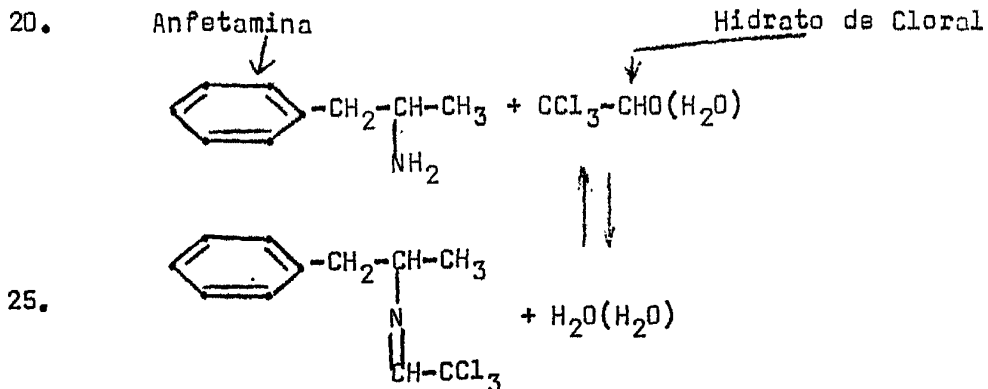
Para superar el problema antes indicado y presentar un preparado farmacéutico que tenga un periodo de absorción estrictamente controlable sin estímulo "punta" se

5. ha previsto ahora un nuevo compuesto orgánico + N-[2(1-fenilpropil)]-2,2,2-tricloroetilidenimina, y las formas dl del mismo.

Estos nuevos compuestos son productos de condensación de cloral o hidrato de cloral con anfetamina, los cuales al desprenderse dentro del intestino, sufren una alteración química para regenerar la anfetamina. (Tal como se usa

10. en el presente, cuando se emplea el término "cloral", puede también emplearse "hidrato de cloral"). Los productos de condensación en presencia de agua (en la que son bastante insolubles) experimentan lentamente una hidrólisis para regenerar

15. la anfetamina y el cloral. De esta forma, se proporcionan unos compuestos que dosifican el agente terapéutico de forma lenta uniforme y durante un largo espacio de tiempo con un mínimo de efectos punta o de exceso de estímulo. La siguiente reacción reversible es ilustrativa:



25. N-[2-(1-fenilpropil)]-2,2,2-tricloroetilidenimina

La anfetamina contiene un átomo de carbón asimétrico y puede encontrarse como el isómero d, el isómero l,

o el complejo dl. El isómero-d es la forma farmacológicamente deseable. La forma dl puede también utilizarse puesto que el cuerpo puede usar selectivamente la forma d y, por lo tanto, usar aproximadamente una dosis doble de la forma dl proporcionalmente la dosis deseada de anfetamina-d activa.

5. El producto de condensación se administra convenientemente en aceite comestible, tal como aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de cacahuete, otros aceites vegetales, preparados de cera sintética de carácter no tóxico como los utilizados bajo la marca registrada "Carbowax", etc., en los que es muy soluble. Si bien la cantidad de aceite comestible a usar es un aspecto de elección, la cantidad preferida de aceite a usar es entre 0,1 y 1,0 centímetros cúbicos para las formas de dosificación que se discuten más abajo. El equilibrio de la reacción reversible puede quedar influenciado disolviendo asimismo cloral o hidrato de cloral libre en la solución de aceite comestible del producto de condensación, a fin de reducir aún más la velocidad de desprendimiento de la anfetamina.

10. El cloral y la anfetamina proporcionan respuestas fisiológicas casi opuestas, pero la dosis relativa de cada una, necesaria para producir tales respuestas, difiere tanto en su magnitud que el cloral regenerado en hidrólisis del producto de condensación es demasiado escaso para tener una influencia apreciable. Así, la dosis humana de anfetamina es del orden de 3-10 miligramos, mientras que la dosis humana de cloral es del orden de 300 miligramos o más. En la práctica el orden de 15 miligramos de los nuevos productos de condensación ha demostrado ser la dosificación conveniente.

- Se ha visto que es posible administrar una solución del producto de condensación en un aceite comestible en el que también se haya disuelto suficiente cloral libre o hidrato de cloral para proporcionar un efecto sedante. El resultado es una fórmula de "despertador" que se toma por vía oral para producir sueño a través de la rápida acción del cloral seguido del lento desprendimiento de anfetamina del producto de condensación, de tal forma que al despertar no se presenta ninguna depresión postsedante sino más bien una sensación de alerta. Un ejemplo de dicha fórmula es la que contiene 300 miligramos de cloral o hidrato de cloral y 15 miligramos de (+)N-[2-(1-Fenilpropil)]-2,2,2-tricloroetilidenimina preparado con aceite de maíz hasta un volumen de 0,6 mililitros.
5. La cantidad de cloral libre o hidrato de cloral que podría incluirse con el producto de condensación es de unas 50 partes de cloral o hidrato de cloral por cada parte del producto de condensación. Con proporciones más bajas de cloral libre o hidrato de cloral pueden añadirse diversas cantidades de otros sedantes o hipnóticos, tales como barbituratos, etc. a fin de proporcionar el grado deseado de sedación o hipnosis.
10. Los nuevos productos están hechos por la reacción de condensación involucrando equivalentes molares base anfetamina d o dl con cloral o hidrato de cloral. La reacción es preferentemente conducida en presencia de un disolvente orgánico (el cual disolvente es relativamente inerte químicamente, insoluble al agua, y hierve alrededor de los 150 grados centígrados), por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, cloroformo.
15. 20. 25.

mo, etc. La mezcla de reacción se calienta hasta destilar azeotrópicamente el disolvente y el agua, separándose dos equivalentes molares de agua cuando se usa inicialmente hidrato de cloral, y un equivalente molar cuando se usa cloral. Luego se destila el disolvente restante y el residuo se destila fraccionalmente para producir el producto deseado en forma de líquido. La reacción puede también llevarse a cabo en ausencia de disolventes, calentando los reactivos.

5. El siguiente ejemplo ilustrará de forma más específica un proceso para la preparación de la realización preferida del presente invento, sin que deba interpretarse de forma limitativa:

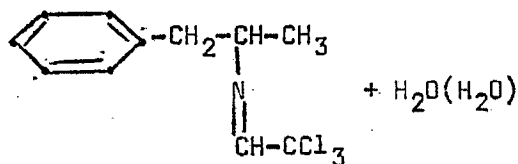
Ejemplo.- (+)-N-[2-(1 fenilpropil)]-2,2,2-tricloroetilidenimina

15. Los equivalentes molares de base anfetamina d e hidrato de cloral se disolvieron en benceno y se calentó la solución hasta destilar benceno y agua, azeotrópicamente. Dos equivalentes molares de agua fueron separados de esta forma. El resto del benceno fué destilado, dejando un residuo líquido que fué luego destilado fraccionalmente para producir el producto de condensación líquido claro, incoloro, +N-[2-(1 fenilpropil)]-2,2,2-tricloroetilidenimina, que hirvió a 95°C, a una presión de 0,5 milímetros de mercurio, con un índice de refracción  $n_D^{25}$  de 1,530 y una rotación óptica específica de  $+49,9 \pm 0,3$  grados (c., 5 en dioxano).

20. Análisis.- Calculado por  $C_{11}H_{12}Cl_2N$ : C, 49,93; H, 4,57 (N. del T.- Cifra corregida, de acuerdo con el Certificado de Corrección anexo). Hallado: C, 50,17; H, 4,59.

25. Siguiendo el procedimiento del ejemplo anterior, pero usando anfetamina-dl, la forma dl de N-[2-(1-fe-





5. N-[2-(1-fenilpropil)]-2,2,2-tricloroetilidenimina, conduciéndose la citada reacción, de condensación, en un medio disolvente orgánico insoluble en agua y capaz de destilar azeotrópicamente con ésta para desplazar la reacción hacia la formación de la N-[2-(1-fenil-propil)]-2,2,2-tricloroetilidenimina, continuando la destilación fraccionadamente hasta agotar el exceso de disolvente y después obtener el producto deseado en forma líquida, u opcionalmente conduciendo la reacción en ausencia de disolventes calentando directamente los compuestos reactivos.
- 10.

15. 2. Procedimiento para la preparación de N-[2-(1-fenil-propil)]-2,2,2-tricloroetilidenimina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 28 DIC. 1978

p. a.

M.<sup>a</sup> LUISA ISERN

P. P.

Firmado: JESUS PICAZO