

PATENTE DE INVENCION. FEB 1965

Cas XI.



Memoria Descriptiva

309 561

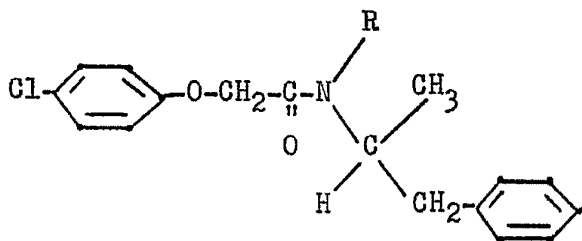
sobre

"Procedimiento de preparación de un compuesto
ópticamente activo o racémico".

Solicitante: CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE , e
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE
MEDICALE, entidades francesas, residentes: 1º. -
15 Quai Anatole France, 2º.- 3 Rue Léon Bonnat ,
respectivamente en Paris, Francia.

Los compuestos (fenil-2 metil-1)-etilamidas de áci-
do p-cloro fenoxi acético, que se ajustan a la fórmula

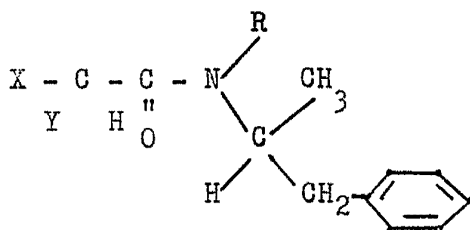
3 09561



5. en la que R designa H o CH₃. Son compuestos que se señalan especialmente por su acción estimulante de la actividad psíquica y su acción anti-depresiva.

Ahora bien, se ha comprobado que las amidas correspondientes de otros ácidos que, en su estado natural o en forma de derivados, estimulan el crecimiento de las plantas, estaban dotadas, a la vez, de actividad estimulante para el sistema nervioso central.

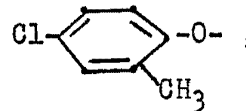
10. El medicamento a que este invento se refiere, está relacionado con los compuestos ópticamente activos y los compuestos racémicos que se ajustan a la fórmula general



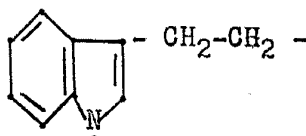
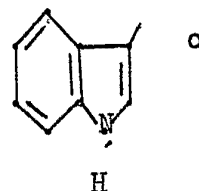
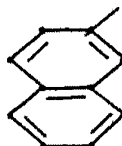
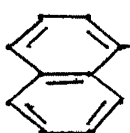
20.

en la que X

designa



25.



30.

H



Y designa H o CH_3 y

R designa H o CH_3 .

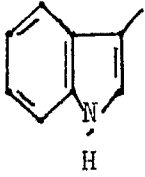
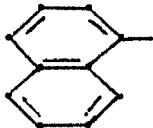
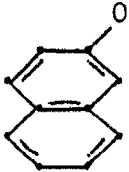
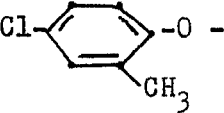


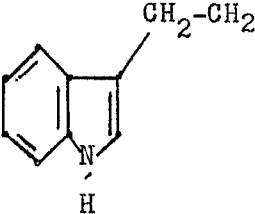
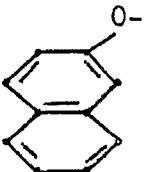
Se trata más especialmente de los compuestos identificados por un número de referencia y definidos por su fórmula y su punto de fusión en la Tabla 1 siguiente, que contiene, además, una referencia a su procedimiento de preparación.

5.



N°	X	Y	R	PF	Procedimiento de preparación.
1099		H	H (rac.)	106-109°	A
2001		H	-id-	92°	A
1112		CH ₃	-id-	130°	A
2002		H	-id-	98°	B
2000		H	-id-	119°	B
1103		H	-id-	136°	B
1116		H	-id-	123°	B
1104		H	CH ₂ (rac.)	78°	A
1111		H	-id-	73°	A
1113		CH ₃	-id-	104°	A



N°	K	Y	R	PF	Procedimiento de preparación.
1114	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 	H	CH_3 (rac.)	119°	B
1110		H	-id-	89°	B
1117		H	-id-	101°	B
1125		H	CH_3 (droite)	89°	A
1128		H	-id-	63°	A
1124		CH_3	-id-	118°	A
1126	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 	H	-id-	112°	B
1129		H	-id-	112°	B



En la columna R, la indicación "rac." significa que se trata de amida de la (fenil-2 metil-1)-etil amina racémi - ca, o de la (fenil-2 metil-1)-etil metil amina racémica y la indicación "Droite", que se trata de amidas de la (fenil-2 me-
5. til-1)-etil metil amina dextrogira.

Las amidas antes enumeradas, son compuestos nuevos que de acuerdo con este invento pueden prepararse por amidi - ficación de ácidos, más especialmente de acuerdo con el proce-
10. dimiento A o según el procedimiento B que se aclaran por los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1- (Procedimiento A) - Preparación del compuesto n° 1104:

15. Se colocan 5 g de cloruro del ácido metil-2 cloro-4 fenoxi-acético, en solución con 15 cc de benceno anhidro se trata lentamente, manteniendo la temperatura inferior a 30° , por 3,4 g de N-metil fenil isopropilamina en 10 cc de benceno. Terminada la adición, se calienta la mezcla a reflujo, durante 90 minutos. La solución bencénica, después de enfriarse, se lava con una solución acuosa al 10% de CO₂Na₂ y luego con agua.
20. A continuación se elimina el benceno a presión reducida.

El residuo se recristaliza en alcohol isopropílico , punto de fusión = 78°.

EJEMPLO 2 - (Procedimiento B) - Preparación del compuesto n° 1110.

25. Se calientan durante 6 horas, al baño metálico elevado a la temperatura de 170°, 5 g de ácido naftilacético y 3,68 g de N-metil fenil isopropilamina. La mezcla, una vez enfriada, se recoge en benceno y luego se lava con una solución acuosa al 10% de CO₂Na₂ y con agua. Se elimina el benceno y el residuo
30. se recristaliza en alcohol etílico a 50°. Después de dos re -



cristalizaciones, el punto de fusión es de 89°.

El estudio de la toxicidad de las nuevas amidas, se ha realizado en "rata blanca" raza "Swiss". Durante los ensayos preliminares, se ha comprobado que la toxicidad de los productos variaba entre proporciones bastante importantes, según que los animales estuvieran aislados o en grupo.

Las toxicidades de grupo son las más elevadas; por esto en la tabla siguiente figuran los resultados obtenidos en grupos de 10 ratas de un peso medio de 18 a 20 g.

Compuestos.	DL (ratas) administración intravenosa mg/kg I.V.	Observaciones antes de la muerte.
1099	150	Hematuria, clonos
1103	25 < DL ₅₀ < 50	edema agudo del pulmón
1110	150 < DL ₅₀ < 200	pérdida de los reflujos de postura
1111	150 < DL ₅₀ < 200	hiperpnea, hiperextensión de las patas
1112	25 < DL ₅₀ < 50	hiperpnea, "clonos "
1113	100 < DL ₅₀ < 125	hiperpnea, "clonos "
1114	100 < DL ₅₀ < 150	hematuria, sialorrea
1116	40 < DL ₅₀ < 80	edema agudo del pulmón
1117	100 < DL ₅₀ < 150	edema agudo del pulmón, clonos
1124	100 < DL ₅₀ < 150	clonos
1125	200	hematuria, sialorrea
1126	100	clonos
1128	100	hematuria, sialorrea
1129	75	pérdida de los reflejos de postura
2000	75	pérdida de los reflejos de postura
2001	100 < DL ₅₀ < 125	edema agudo del pulmón
2002	125 < DL ₅₀ < 150	pérdida de los reflejos de postura

3 09561



El estudio del comportamiento espontáneo de animales a los cuales los nuevos compuestos se han administrado por vía intravenosa a dosis variables, pero como mínimo de 10 mg/kg y, como máximo, de 30 mg/kg en forma de soluciones en mezclas de agua y de Tween 80, se ha efectuado en ratones blancos, raza " Swiss". La observación de los ratones tratados, ha permitido establecer una clasificación de los compuestos estudiados en función de su acción sobre el nivel de vigilancia.

5. 1.- Los derivados 1099, 1108, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1116, provocan en el ratón una hipotonía importante. Los ratones están tranquilos, no son excitables, y el retorno al estado normal se realiza sin fase intermedia de excitación. Entre estos derivados, cuatro de ellos (1099, 1103, 1112, 1113) provocan clonos, a pesar del estado de hipotnía permanente.

10. 2.- Los derivados 1117, 1124, 1125, 1126, 1128, 1129, 2000 y 2001, provocan en el ratón una reacción opuesta a la anterior.

15. Si, para algunos de ellos, (1117, 1125, 1128, 1129, 2001) aparece, después de la inyección del producto, una fase preliminar (de 3 minutos a 1 hora) de sueño, todos producen en el animal, una agitación importante. Esta agitación va acompañada por horripilación y por una agresividad acusada.

20. Cuando existen desarreglos motores, la agitación se traduce entonces por una excitación muy importante.

25. 3.- Para el derivado 2002, las dos tablas anteriores se reunen. Los ratones, que permanecen tranquilos y siguen inmóviles después de la inyección reaccionan muy violentamente a los estímulos. Son hiperexcitables.

30. Estos resultados preliminares permiten separar globalmente dos series de acciones, de acuerdo con los productos y las dosis administradas, una que calma los animales tratados,



y otra que estimula el humor y la atención.

En cada serie hay que señalar especialmente dos derivados. En la primera, los derivados 1110 y 1116, por su gran diferencia de toxicidad y, en la segunda, los derivados 2001 y 2002, teniendo en cuenta la posición especial de este último.

5.

Se han sometido estos derivados a dos pruebas farmacológicas que permiten estudiar su acción sobre la temperatura interna y sobre los umbrales convulsivos.

10.

A) Acción de los compuestos 1110, 1116, 2001 y 2002, sobre la temperatura interna del conejo.

Se ha estudiado la acción propia de estos compuestos sobre la temperatura interna del conejo y su acción con respecto a la hipertermia provocada por la dietil amida del ácido lisérgica inyectada por vía intravenosa a la dosis de 100 y/kg.

15.

Las dosis administradas se han establecido en función de la toxicidad de cada derivado.

Ninguno de los productos estudiados tiene acción propia sobre la temperatura interna del conejo.

20.

Por contra, los derivados 1110, 1116 y 2001, potencializan la hipertermia lisergamídica de 1° para una pequeña dosis.

El 2002, no tiene prácticamente acción sobre la hipertermia lisergamídica.

25.

B) Acción de los compuestos 1110, 1116, 2001 y 2002 sobre la convulsión de la rata, provocada por el oxígeno a presión.

Se ha estudiado la acción de estos compuestos en la convulsión provocada en la rata por el oxígeno a la presión de 3 kg/cm², que corresponde aproximadamente a 5 atmósferas.

30.



En las condiciones de la experiencia, y después de "enjuagar" el cajón con oxígeno puro durante un minuto, las ratas testigo, raza Wistar, de un peso medio de 180 g hacen una convulsión al cabo de 25 minutos.

5. Los compuestos 1116 y 2002 no tienen acción sobre el umbral convulsivo. Las crisis se presentan, por término medio, de 23 a 33 minutos después de la entrada en el cajón.

Por el contrario, los compuestos 1110 y 2001, tienen una acción de protección parcial con respecto a la crisis convulsiva provocada por el oxígeno.

10. Para el compuesto 1110, la convulsión se presenta por término medio, 45 minutos después de la puesta en presión.

Para el compuesto 2001, la crisis convulsiva parece suprimida; sin embargo, los animales mueren de edema pulmonar agudo durante la experiencia o después de ella.

20. La tabla siguiente precisa los resultados, los componentes administrados por la vía intraperitoneal y las dosis utilizadas.

Producto	Dosis mg/kg	Tiempo medio de aparición de las convulsiones	Protección
Testigo	-	Clonos y estertor, 25 minutos sin fase tónica	
1110	20	Clonos y estertor, 45 minutos clonos y estertor, sin fase tónica	+
1116	10	23 minutos fase tónica larvada, clonos y estertor	0
2001	20	Sin convulsión, pero muerte a la salida del cajón (edema pulmonar agudo)	+
2002	20	Clonos y estertor, 33 minutos sin fase tónica	0



Las nuevas amidas, todas demostrativas de actividad con respecto al sistema nervioso central, pueden utilizarse, de modo general, para el tratamiento de las depresiones y perturbaciones del humor.

5. Pueden presentarse, por ejemplo, en asociación con un excipiente para la administración oral, especialmente en forma de comprimidos dosificados a 0,5 mg o 1 mg de sustancia activa, siendo el excipiente uno de los corrientes.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que el procedimiento anteriormente indicado es susceptible de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren sus principios fundamentales. También se hace constar que el invento
15. corresponde a una solicitud de Patente presentada en Francia n° 964. 362, con fecha de 19 de febrero de 1964, acogiéndose, por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención
20. por 20 años en España, para "Procedimiento de preparación de un compuesto ópticamente activo o racémico"; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento de preparación de un compuesto ópticamente activo o racémico, ajustado a la fórmula general



Esta memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 FEB. 1965

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE,
e INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET
DE LA RECHERCHE MEDICALE.

J. GOMEZ ACEBO Y MODRY