

329479

F-32.708

E 1482/DA

1 MAY. 1966



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

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

formulada el 26 de julio de 1.966 con el número 329.479

en

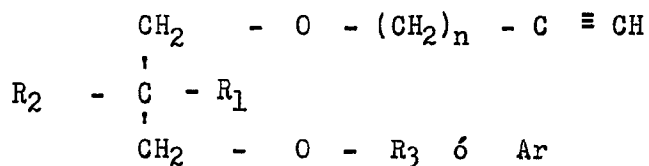
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de DELALANDE, S.A., sociedad anónima francesa  
establecida en 32 rue Henri-Regnault-Courbevoie (Altos  
del Sena), Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE PROPANO  
SUSTITUIDOS CON ACCION MEDICAMENTOSA"

El invento tiene como objeto, a título  
de medicamentos, compuestos que responden a la fórmula  
general:



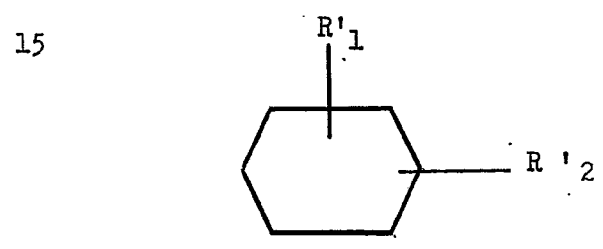
en la cual  $n$  está comprendido entre 1 y 4 inclusive;  $\text{R}_1$  repre



senta hidrógeno o el radical metilo,  $R_2$  representa H, OH ó un radical alcohilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y  $R_3$  representa: a) H ó un grupo alcohilo inferior saturado; metilo, etilo, propilo e isopropilo, butilo primario, secundario y terciario, isobutilo y amilo; o insaturados: alilo y propargilo; b) una cadena halogenada: cloro-2-etano, cloro-3-propano y cloro-4-butano, así como los derivados bromados correspondientes; c) una cadena nitrogenada  $-(CH_2)_nN$

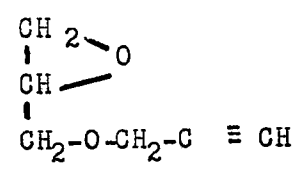
5  
10 y donde N es una amina terciaria alifática heterocíclica; cadenas con grupo nitrilo  $-(CH_2)_n-C\equiv N$  con  $n = 2, 3, 4$ , así como los ésteres carbámicos en la posición 2 cuando  $R_1$  representahidrógeno y  $R_2$  un hidróxilo.

Finalmente, Ar representa un radical del tipo



20 en el cual  $R'_1$  es hidrógeno y  $R'_2$  el radical  $-O-CH_3$  o un radical alifático saturado o no saturado de  $C_1$  a  $C_5$ , o también  $R'_1$  y  $R'_2$  representan ambos  $-OCH_3$  ó  $C_1$  o Br.

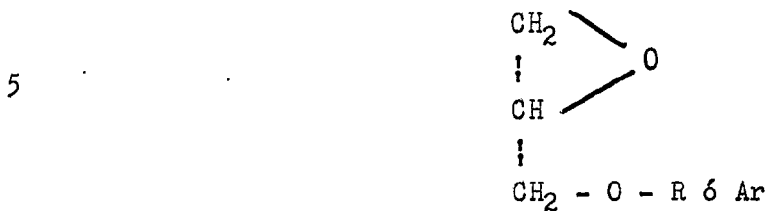
25 Cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan respectivamente H y OH, la síntesis de los diéteres según el invento se puede efectuar a partir del propargiloxi-1-epoxi-2-3 propano de fórmula



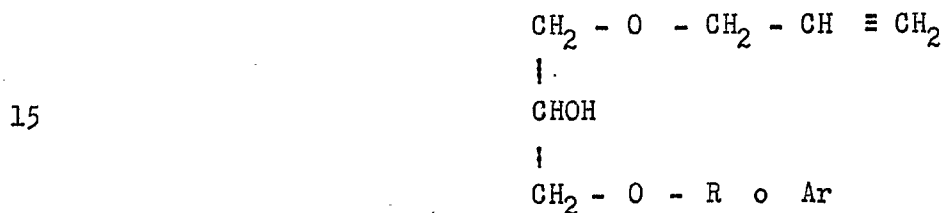
30 tratado en medio anhidro con un alcohol o un fenolo un fenol-



lato alcalino correspondiente a R o Ar en presencia de fluoro-eterato de boro; o bien, a partir de los alcohiloxi- o ariloxi-1-epoxi-2-3 propanos de fórmula:



10 tratados en las mismas condiciones que anteriormente con un alcohol propargílico en presencia de fluoroeterato de boro; o finalmente, a partir de los diéteres aliloxi-1-alcohiloxi o ariloxi-3- propanol-2 de fórmulas:



20 cuyo enlace insaturado ha sido bromado con bromo en tetracloruro de carbono, y seguidamente deshidrohalogenado en amoniaco líquido en presencia de amiduro de sodio.

25 Cuando R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> son idénticos y representan H o el radical metilo, se realiza la síntesis a partir del propanodiol 1-3 eventualmente sustituido en la posición 2. La función alcohol en posición 1 es alcohilada o arilada por un halogenuro de alcohilo o de arilo correspondiente a R<sub>3</sub> ó Ar en presencia de un metal alcalino y en un disolvente no polar (benceno, tolueno, xileno).

30 El radical propargil-oxi es introducido por metalación del mono-eter obtenido con ayuda del amiduro de sodio o de potasio NH<sub>2</sub> Na o NH<sub>2</sub>K en suspensión



en amoniaco líquido y acción del bromuro o del cloruro de propargilo.

5 La firma solicitante ha preparado más especialmente el propargil-oxi-1-propano-diol-2-3. Este derivado se obtiene a partir del mono éter alílico del propanodiol 2-3 cuyo doble enlace es bromado en tetracloruro de carbono; el derivado bromado obtenido es deshidrohlogenado en presencia de amiduro alcalino en amoniaco líquido.

10 Ha sido igualmente sintetizado por alcoholación con el oxígeno de la isopropilideno-glicerina con un halogenuro de propargilo en amoniaco líquido, seguido de la destrucción del ciclo dioxolano con ácido clorhídrico diluido.

15 Finalmente, la hidrólisis del propargiloxi-1-epoxi-2-3-propano, o la acción de la monoclorhídrica de la glicerina sobre el propargilato de sodio preparado en éter, permiten obtener igualmente este mono éter.

20 Se han preparado igualmente los mono- y dicarbamatos en las posiciones 3 y 2,3.

25 Más especialmente, cuando el radical  $R_3$  es un radical de alcohol, el procedimiento de acuerdo con el invento consiste principalmente en introducir gota a gota el propargiloxi-1-epoxi propano-2,3 en el alcohol correspondiente al que se ha añadido trifluoruro de boro, efectuándose la adición bajo agitación y a temperatura inferior a aproximadamente 80°C. para mantener los reactivos en contacto durante aproximadamente 20 minutos cuando la adición se ha terminado, y en separar el producto final  
30 por destilación bajo presión reducida en atmósfera neu-

tra.

En un modo de realización particular de este procedimiento, se utiliza una proporción de 1 mol de propargiloxi-1-epoxi propano-2,3 por aproximadamente 3 moles de alcohol.

5                   Según otro modo de realización de este procedimiento, aplicable cuando el radical a introducir es un radical de fenol, el procedimiento conforme al invento consiste esencialmente en calentar el propargiloxi-1-epoxi propano-2,3 con el fenolato alcalino durante aproximadamente 2 horas, en extraer el producto buscado de  
10                   la mezcla de reacción, previamente enfriada por medio de éter, en expulsar seguidamente el éter de la solución etérea obtenida, y en destilar el producto buscado bajo presión reducida en atmósfera neutra.

15                   Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de determinados compuestos de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1 - Propargiloxi-1-n-propiloxi-3-propanol-2

20                   Se introduce gota a gota, entre 60 y 70°C y bajo buena agitación, 1 mol de propargiloxi-1-epoxi propano-2,3 en una mezcla de 3 moles de n-propanol y 8 ml. de una solución al 0,3% de trifluoruro de boro en eter.

25                   Durante todo el tiempo que dura la adición, se mantiene la temperatura a 70°C. y después se deja en contacto durante 15 a 20 minutos.

                  Se enfría y se añaden 20 ml. de agua bajo fuerte agitación.

30                   El propanol en exceso es expulsado y pasa a

19 SEP. 

40-45°C bajo 50 mm. de Hg.; el producto es destilado bajo presión reducida y en atmósfera de nitrógeno, p. de eb.  $0,3 = 84^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO 2.- Propargiloxi-1-benciloxi-3-propanol-2

5 Se introduce gota a gota, con buena agitación: 1 mol de propargiloxi-1-epoxi-propano-2,3 en una mezcla previamente calentada a 50°C. de 3 moles de alcohol bencílico y de 8 ml. de una solución al 0,3% de trifluoruro de boro.

10 Entonces la reacción es exotérmica; es necesario enfriar el preparado exteriormente para mantener la temperatura interior en 60°C. Se deja seguidamente en contacto a la temperatura ordinaria durante 1 hora.

15 Se añaden con fuerte agitación 20 ml. de agua, se separa por destilación el alcohol bencílico (p. de eb.  $0,4 = 77^{\circ}\text{C}$ .) y después se destila el producto buscado bajo presión reducida y en atmósfera de nitrógeno: p. de eb.  $0,001 = 140^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO 3.- Propargiloxi-1-fenoxi-3-propanol-2

25 Se calienta durante 2 horas a 60°C., bajo agitación, una mezcla de propargiloxi-1-epoxi-propano-2,3 (0,75 moles) y de fenato de sosa (1,3 moles de fenol+0,9 moles de NaOH+300 ml. de agua).

30 Se deja enfriar y se extrae 2 veces con 200 ml. de éter cada vez. Se lava la solución etérea primeramente con una solución de sosa, y después con agua (2 veces). Se seca sobre sulfato de sodio; se



expulsa el eter y se destila el producto bajo presión reducida y en atmósfera de nitrógeno: p. de eb.  $0,005^{\circ}$  125°C.

EJEMPLO 4.- Propargiloxi-1-n-propiloxi-3-carbamil-2-pro-  
pano

5

Se trata en presencia de dietilanilina (1 mol) el propargiloxi-1-n-propiloxi-3-propanol-2 (1 mol) con fosgeno en solución toluénica (1,5 moles).

10

La temperatura se eleva rápidamente hasta cerca de 60-65°C. Se calienta todavía durante una hora a 60°C., se enfría después y tras la adición de 50 ml. de agua, se expulsa el fosgeno recogiénolo cuidadosamente (2 borboteadores con sosa alcohólica).

15

El clorocarbonato de dieter alcohol así formado es tratado directamente sin ser aislado con una corriente de amoniaco gaseoso durante 2 a 3 horas.

20

Se lava con 200 ml. de agua (2 veces) se expulsa el tolueno y se destila el producto bajo presión reducida y en atmósfera de nitrógeno: p. de eb.  $0,04^{\circ}$  148°C.

EJEMPLO 5.- Propargiloxi-1-benciloxi-3-carbamil-2-pro-  
pano

25

Se trata, en presencia de dietil anilina (1 mol) el propargiloxi-1-benciloxi-3-propanol-2 (1 mol) con fosgeno en solución toluénica (1,5 moles).

30

Después de la separación del clorhidrato formado (por adición de agua) se expulsa el fosgeno en exceso y después se trata el clorocarbonato del



dieter alcohol sin aislarlo, con una corriente de amoniaco gaseoso.

5 Se lava con 200 ml. de agua (2 veces) se separa la mitad del tolueno y se deja cristalizar el producto. Se filtra con succión y se lava con éter de petróleo p. de f. = 62°C.

EJEMPLO 6.- Propargiloxi-1-fenoxi-3-carbamil-2-propano

10 Se trata, en presencia de dietil anilina (1 mol), el propargiloxi-1-fenoxi-3-propanol-2 (1 mol) con fosgeno en solución toluénica (1,5 moles)

Después de la separación del clorhidrato de amina y después de eliminación del fosgeno en exceso, se trata el clorocarbonato con amoniaco gaseoso.

15 Se añaden 200 ml. de agua para disolver el cloruro de amonio: El producto cristaliza inmediatamente, se filtra con succión, se lava con agua y después se recrystaliza en alcohol absoluto. P. de f.: 98°C.

20 EJEMPLO 7.- Propargiloxi-1-butoxi-3-propanol-2

25 Se preparan primeramente de manera sucesiva el butoxi-3-propanol-1 y el alil-oxi-1-butoxi-3-propano tratando el propanodiol-1,3 en tolueno a ebullición en presencia de sodio con bromuro de butilo, y en una segunda etapa con bromuro de alilo.

30 El derivado etilénico obtenido (p. de eb. 0,05 = 50-55°C.) es dibromado por acción de bromo en tetracloruro de carbono a -8°C. El compuesto dibromado es purificado por destilación y es tratado segui-



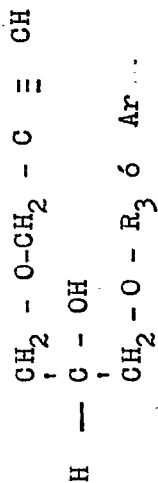
damente con amiduro de sodio en suspensión en amoniaco líquido (3 moles de amiduro de sodio por 1 mol. de derivado dibromado).

5 Después de la evaporación del amoniaco y de la extracción con éter, se destila el éter óxido acetilénico: p. de eb.  $0,4 = 55^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos enumerados en las tablas I, II y III, que siguen, han sido preparados mas especialmente por los procedimientos anteriores.

10

TABLA I



R <sub>3</sub> ó Ar	Nº	F.E.	P.M.	P.de eb./ p.Hg. °C./mm.	N D	Análisis elemental encontrado												
						calculado						encontrado						
						C	H	O	N	Cl	C	H	O	N	Cl			
-CH <sub>3</sub>	6544	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	144,166	70/0,05	1,4536	58,31	8,40	33,29			58,25	8,38	33,44					
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6551	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	158,192	75/0,01	1,4502	60,74	8,92	30,34			60,67	8,84	30,41					
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	6520	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	170,202	80/0,5	1,4639	63,50	8,29	28,20			63,43	8,15	28,29					
-CH <sub>2</sub> C≡CH	6508	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	168,186	100/05	1,4738	64,27	7,19	28,54			64,44	7,12						
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	6523	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	172,248	77/0,01	1,4490	62,76	9,36	27,87			62,68	9,22	28,02					
-OH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	6531	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	172,248	70/0,01	1,4468	62,76	9,36	27,87			62,65	9,32	28,00					
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	703	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	186,244	80/0,05	1,4494	64,49	9,74	27,77			64,44	9,51	25,91					
-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6539	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	186,244	82/0,03	1,4468	64,49	9,74	27,77			64,40	9,64	25,91					
-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6537	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	186,244	75/0,02	1,4478	64,49	9,74	26,77			64,36	9,64	25,89					
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	6533	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	184,244	84/0,01	1,4471	64,49	9,74	26,77			64,58	9,70	25,97					
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	6524	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	200,270	100/0,025	1,4451	65,96	10,07	23,97			65,82	9,90	24,05					



TABLA I (cont.)

R <sub>3</sub> ó Ar	Nº	F.E.	P.M.	p.de eb/ p.Hg. °C./mm.	20 N D	Análisis elemental											
						calculado			encontrado								
						C	H	O	N	Cl	C	H	O	N	Cl		
-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	65145	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	198,254	103/0,005	1,4732	66,64	9,15	24,21			66,53	8,96	24,43				
-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	6595	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	212,280	125/0,75	1,4759	67,89	9,50	22,61			67,76	9,33	22,94				
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	6522	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> Cl	192,641	100/0,01	1,4748	49,88	6,80	44,92		18,40	49,68	6,63	25,11				18,8
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	6529	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> Cl	206,667	110/0,03	1,4719	52,30	7,32	23,22		17,16	52,49	7,20	23,40				17,6
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl	6528	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> Cl	220,693	110/0,01	1,4725	54,42	7,76	21,75		16,07	54,39	7,76	21,90				15,97
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )O	6548	C <sub>12</sub> H <sub>29</sub> N O <sub>4</sub>	243,296	120/0,0025	1,4874	59,24	8,70	26,30	5,76		59,23	8,86	26,49	5,93			
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )O	6552	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N O <sub>4</sub>	171,348	150/0,01	1,4861	61,96	9,29	23,59	5,16		61,88	9,22	23,72	5,27			
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )O	6566	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> N O <sub>4</sub>	257,322	170/0,001	1,4868	60,67	9,01	24,87	5,44		60,43	9,16	25,06	5,62			
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6580	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	206,232	130/0,005	1,5280	69,88	6,84	23,27			69,76	6,88	24,49				
-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6586	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	220,258	140/0,005	1,5197	70,89	7,32	21,79			70,74	7,19	22,04				
-CH <sub>2</sub> -CH = CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6588	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	246,294	160/0,005	1,5451	73,14	7,37	19,49			72,94	7,24	19,63				
-2-4-(i C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) (CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	6598	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	262,336	135/0,005	1,5150	73,26	8,45	18,30			73,21	8,30	18,54				



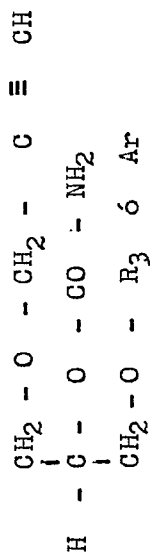
TABLA I (cont.)

R <sub>3</sub> ó Ar	Nº	F.E.	P.M.	p.de eb/ p.Hg. °C./mm.	20 N D	Análisis						elemental					
						calculado			encontrado			calculado			encontrado		
						C	H	O	N	Cl	C	H	O	N	Cl	C	H
-2(-CO-CH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	65102	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	248,268	140.150/ 0,01	1,54,13	67,73	6,50	25,78			67,59	6,46	25,90				
-4-(COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65105	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	262,294	175.180/ 0,0025	1,54,73	68,68	6,92	24,40			68,52	6,92	24,63				
-2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	65126	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	256,288	190/0,001	1,5935	74,98	6,29	18,73			74,88	6,16	19,06				
-4Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65131	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl O <sub>3</sub>	240,681	150/0,001	1,540	59,88	5,44	19,94		14,73	59,72	5,57	20,11			14,63	
-3(-CF <sub>3</sub> ) - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65132	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	274,234	135/0,05	1,4802	56,93	4,78	17,50		F20,79	56,85	4,65					F21,58
-2(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65133	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub>	220,258	140/0,05	1,5250	70,89	7,32	21,79			70,77	7,25	21,94				
1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	65141	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	256,288	185/0,01	1,5910	74,98	6,29	18,73			74,81	6,18	18,97				
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65137	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub>	250,284	172/0,01	1,5202	67,18	7,25	25,57			67,01	7,23	25,77				
-C(OH) <sub>3</sub> )-2- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65196	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	248,31	140/0,05	1,5103	72,55	8,12	19,33			72,45	8,22	19,52				
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6613	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	234,284	145/0,01	1,5159	71,77	7,74	20,49			71,76	7,94	20,53				





TABLA II



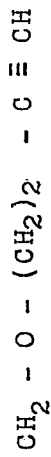
R <sub>3</sub> ó Ar	Nº	F.E.	P.M.	p.de eb./ p.Hg E/p °C/mm. Hg	20 N D	p.de f. °C.	Análisis calculado				elemental encontrado			
							C	H	O	N	C	H	O	N
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6526	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	229,270	140/0,002	1,4642		57,62	8,35	27,91	6,11	57,49	8,32	27,88	6,23
-CH <sub>3</sub>	6555	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	187,192	150/0,01	1,4722	60º	51,33	7,00	34,19	7,48	51,51	7,12	34,22	7,52
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	6556	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	213,228	140/0,01	1,4779		56,32	7,09	30,01	6,57	56,24	7,04	30,22	6,71
-CH <sub>2</sub> -C ≡ CH	6557	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	211,212	150/0,001	1,4858		56,86	6,20	30,30	6,63	56,76	6,23	30,41	6,82
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	6584	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	215,244	150/0,01	1,4642		55,79	7,96	29,73	6,51	55,99	7,98	29,84	6,60
-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6585	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	229,270	147/0,0025	1,4611 (21º)		57,62	8,35	27,91	6,11	57,47	8,52	28,16	6,11
-CH(CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>3</sub>	6587	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	229,270	135/0,005	1,4634		57,62	8,35	27,91	6,11	57,47	8,24	27,89	6,18
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	6599	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	243,296	170/0,04	1,4630	45º	59,24	8,70	26,31	5,76	59,40	8,51	26,44	5,82
-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	65100	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	215,244	150/0,03	1,4639		55,80	7,96	29,73	6,51	55,79	8,03	29,95	6,68

TABLA II (cont.)

R <sub>3</sub> ó Ar	Nº	F.E.	P.M.	p.de p.Hg E/P °C./mm.Hg.	20 N D	p.de f. °C.	Análisis										elemental				
							calculado					encontrado					C	H	O	N	Cl
							C	H	O	N	Cl	C	H	O	N	Cl					
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65103	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	201,218	135/0,005	*	64º	53,72	7,51	31,81	6,96		53,88	7,69	31,75	6,88						
C-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	65104	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	229,270	150/0,01	1,4648	45º	57,62	8,35	27,92	6,11		57,59	8,29	28,04	6,25						
-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	65110	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	255,306	160/0,001	1,4862		61,15	8,29	25,07	5,48		61,08	8,45	24,89	5,29						
-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	65180	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	241,280	165/0,01	1,4842		59,73	7,94	26,52	5,81		59,63	7,96	26,77	5,86						
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	65128	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub>	235,667	180/0,05		52º	45,87	5,99	27,16	5,94	15,05	45,81	6,09	27,12	5,86	14,94					
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65109	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	249,258	*	*	98º	62,64	6,07	25,67	5,62		62,84	6,24	25,56	5,72						
-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65115	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	263,284	200/0,001	*	62º	63,86	6,51	24,31	5,32		63,73	6,63	24,24	5,30						
2-(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65179	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	263,284	*	*	85º	63,86	6,51	24,31	5,32		63,74	6,30	24,50	5,44						
3(CF <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6603	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F <sub>3</sub>	317,260	*			53,00	4,45	20,17	4,42	F17,97	52,81	4,30		4,58	F17,76					



TABLA III



R<sub>1</sub> C R<sub>2</sub>



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Nº	F.E.	P.M.	p.de eb./ p.Hg.	20 N D	p.de f.	Análisis							
									calculado			encontrado				
									C	H	O	N	C	H	O	N
H	OH	H	6560	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	130,140	100/0,01	1,4748		55,37	7,75	36,88		55,39	7,74	37,04	
H	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6578	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	170,244	55/0,1	1,4332		70,55	10,66	18,79		70,48	10,61	19,01	
H	OC(=O)NH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	6593	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	216,192	*	*	124	44,44	5,60	37,00	12,96	44,34	5,72	37,14	12,8





Los compuestos de acuerdo con el invento han sido ensayados sobre animales. Son particularmente interesantes ya que presentan propiedades relajadoras de los músculos por depresión de las neuronas intercalares de la médula espinal, y propiedades tranquilizantes. Estas sustancias no tienen actividad hipnótica, curarizante o neuroleptica.

Aspecto cualitativo

10 1ª) Acción paralizante:

La administración oral o parenteral de estas sustancias al ratón, a la rata, al cobaya, al conejo y al gato está seguida primeramente por una deceleración de la actividad espontánea y después por una disminución del tono muscular y finalmente por una parálisis de tipo ascendente de la motilidad voluntaria sin que se afecte notablemente a la respiración. En este estado, se pierde el reflejo de posición o postura. La recuperación es bastante rápida e integral.

20 2ª.- Acción anticonvulsiva.

La administración oral o parenteral de estas sustancias al ratón, a la rata, al conejo y al gato previenen las convulsiones debidas al cardiazol, a la estrichnina o al electrochoque. La fase clónica es hecha desaparecer o es aliviada; la fase clónica es suprimida mientras que la mortalidad es anulada. Es posible observar también, en los ratones, en el conejo y en el gato, la actividad curativa de estas sustancias cuya inyección subcutánea o intravenosa hace cesar las crisis convulsivas desencadenadas por el cardiazol y la



estricnina.

3º.- Acción sobre la rigidez de descerebración

La disección del mesencéfalo es seguida por la instauración de una rigidez muscular característica. Las sustancias indicadas anulan este estado y restauran un tono muscular medio.

4º.- Acción sobre los reflejos medulares

Las sustancias indicadas deprimen los reflejos medulares polisínticos tales como el reflejo de flexión y el reflejo de extensión cruzada; esto ha sido observado en la rata descerebrada y en el conejo ligeramente anestesiado. Por el contrario, estas sustancias no deprimen los reflejos monosínticos, tales como el reflejo patelar en dosis no paralizantes: la prueba se ha obtenido en el gato ligeramente anestesiado.

5º) Acción tranquilizante

Las sustancias indicadas han manifestado una actividad tranquilizante en el curso de numerosos ensayos tales como la plancha con orificios, la toxicidad del grupo amfetaminico, la potencialización de los barbitúricos y la agresividad.

6º.- Ausencia de acción hipnótica.

Las sustancias indicadas están desprovistas de actividad hipnótica tal como lo han mostrado los estudios electroencefalográficos.

7º) Ausencia de acción curarizante

Las sustancias indicadas no bloquean la transmisión neuromuscular al nivel de la placa motriz; esto ha sido observado en la rana (ciático, gas-



19 SEP.

tronémico) así como en el conejo (ciático, tibial anterior).

8º) Ausencia de acción neuroleptica

5 Las sustancias indicadas no modifican el comportamiento (actografía) y la agilidad (rota-rod) de los ratones más que en dosis próximas a la dosis atáxica. Su poder hipotérmico es debil así como su poder de potencialización de los barbitúricos. Además están prácticamente desprovistas de actividad vegetativa (vease 10 9º).

9º) Ausencia de actividad sobre el sistema nervioso autónomo

15 La fibra muscular lisa no es alcanzada por estas sustancias. Las diferentes secrecciones tampoco son alcanzadas.

10º) Ausencia de actividad sobre el sistema cardiovascular

20 Las sustancias indicadas no ocasionan ligerar y fugaces variaciones de tensión más que con las fuertes dosis administradas por vía intravenosa.

11º).- Ausencia de actividad sobre la respiración

25 La actividad depresora sobre la respiración de la sustancia 6.584 es netamente inferior a la del meprobamato o del metocarbamol.

Aspecto cuantitativo.

30 La tabla IV que sigue resume los ensayos hechos con los compuestos indicados en las tablas I a III, llevando el mismo producto el mismo número en todas las tablas. DP designa la dosis paralizante; IP designa la via intraperitoneal.



TABLA IV

	Nº	D.P. 50% ratón mg/kg	I.P.	Poder anticar- diazol 0' y 30' comparado con me fenesina	Poder antiestric- nina 0' y 30' compara do con mefenesina
5	6544	900		1,6	4,8
	6551	1.000		1,8	5
	6520	650		2,1	5,3
	6508	575		2,1	4,7
10	6523	450		2,4	6,9
	6531	700		2	3,7
	703	300		1,5	2,8
	6539	230		0,9	0,7
	6537	320		1,3	1,4
15	6533	400		0,7	0,3
	6524	220		0,2	0,3
	65145	270		0,7	0,1
	6595	230		0,1	0,1
	6522	800		1,9	2,4
20	6529	400		1,4	2,3
	6528	290		0,6	1,6
	6580	210		0,3	1,7
	6586	210		0,3	1,6
	65126	200		0,6	2,7
25	65131	250		0,9	1,5
	65132	480		0,9	1,1
	65133	180		0,6	1,1
	65141	160		1	1,6
	6526	210		1,7	1,5
30	6555	900		2,3	4,4

TABLA IV (cont.)



	Nº	D.P. 50% ratón mg/kg	I.P.	Poder anticar- diazol 0' y 30' comparado con mefenesina	Poder antiestric- nina 0' y 30' compa rado con mefene- sina	
5	6556	370		2,3,	1	
	6557	550		2,3	3,5	
	6584	350		2,2	2,8	
	10	6585	290		1,6	2,1
6587		260		1,5	2	
6599		135		1	1,6	
65100		390		1,8	1,3	
65103		780		1,9	7,2	
15		65104	330		0,2	0,1
		65110	210		0,9	0,6
	65128	550		2,2	1,1	
	65109	> 500	< 1000	0,5	0,1	
20	65115	150		1,3	2,2	
	65179	320		0,8	1,	
	6560	1.000		1,1	0,1	
	6578	310		0,6	0,3	
	6593			0,1		



Los 3 compuestos nº 6.556, 6.584 y 65.115 han sido objeto de diferentes ensayos que están resumidos en las tablas V a IX. Los métodos seguidos para la obtención de los resultados cifrados contenidos en las diferentes tablas están indicados antes de cada tabla.

TABLA V

-Determinación por vía oral e intraperitoneal en la rata y en el ratón de la toxicidad aguda (DL) y de la dosis que hace perder el reflejo de posición o postura (D.P.R.P.) en 5 animales sobre 10.

-Determinación de la dosis mínima mortal (D.M.M.) en el cobaya (Dosis administrada en perfusión venosa) que determina una parada del corazón al cabo de 20 a 30 minutos.

-Evaluación de la latencia y de la duración de la parálisis (P.R.P.) para una dosis oral que hace perder el reflejo de posición o postura a 9 ratones de cada 10.

-Evaluación de la duración de acción sobre un cilindro que gira a 10 vueltas/minuto para una dosis que hace perder la agilidad a 5 animales de cada 10 en el curso de 3 minutos.

-Actividad espasmolítica contra el cloruro de bario con relación a la papaverina y contra la acetil colina con relación a la atropina sobre el duodeno de la rata aislado.





TABLA VI

Actividad espasmolítica "in vitro" sobre el utero de la rata en contracciones espontáneas.

5 -Deceleración (expresada en % con relación a los testigos) del tránsito o circulación intestinal a lo largo del intestino delgado del ratón.

10 -Actividad anti-Straub; la inhibición de la hipertonia caudal inducida por 20 mg/kg. S/C de morfina, se expresa en % con relación a los testigos del día. Productos administrados 15 minutos antes de la morfina.

-Inhibición de la curiosidad por el método de la plancha con orificios; el % de disminución de orificios; explorados en el curso de 5 minutos es calculado con ayuda de testigos del día.

15 -Aumento del número de rayos atravesados por ratas en un "open field" o campo abierto.

20 -Disminución de la agilidad sobre un "rota rod" o cilindro giratorio que gira a la velocidad constante de 10 vueltas/minuto. Los porcentajes de caídas en el curso del tiempo son comparados al testigo con mefenesina.

-Actividad relajadora muscular determinada con ayuda del ensayo de la rejilla y de la tracción, expresada con relación a la mefenesina.

25 -Inhibición del reflejo pineano (sacudida refleja del pabellón de la oreja obtenida con ayuda de una crin en la entrada del conducto auditivo) expresada con relación a la mefenesina.

30 -Inhibición de un reflejo polisináptico (reflejo de flexión contra-lateral) en el cobaya



no anestesiado.

Fuerte inhibición 3+

Recuperación rápida 3+

5 -% de protección contra una toxicidad de grupo (10 ratones) amfetamínica al cabo de 24 horas, expresada con relación a los testigos del día.

TABLA VI

	Utero aisla do ra ta ♀ póder espas moliti co	Circu lación intes tinal %dece lera ción a la D.P. en I.P. (ratón) Prev. 30'	Acción sobre el fe nomeno de Straub %inhibi ción de ca tatonía de la cola DF.50%IP (ratón) Prev. 15'	Plan cha con orifi cio % de inhibi ción a los 2/3 de la D.P.50% I.P. (ratón) Prev. 30'	Openfield (% de aumen to de rayos atravesa dos a los 2/3 D.P. 50% I.P. (s) (ratas) Prev. 30'	Rota rod acción a la D.P. 5%I.P. (ratón) activi dad re ferida a la me fenesi na	Reji lla ac ción a la D.P.5% I.P.(ra tón) 5%I.P. (ra tón) activi dad re (ra tón) acti vidad referi da a la mefenesi na	Trac ción a la D.P.5% I.P.(ra tón) 5%I.P. (ra tón) activi dad re (ra tón) acti vidad referi da a la mefenesi na	Refle jo pi neano acción a la D.P.5% I.P.(ra tón) 5%I.P. (ra tón) activi dad re (ra tón) acti vidad referi da a la mefenesi na	Anti toxi cidad grupo Amfeta mina DP5% I.P.(s)	Inhibición reflejo flexión contrala teral (co baya)DP50% I.P.(s)
Sus tan cia		28%	35%	29%	30%	1	1	1	1	0%	+++
Mefe nesi na											+++
meto carba mol	insol uble	56%	55%	67%	25%	4	2,4	1,4	1,5	35%	+++
mepro bamato		60%	93%	73%	55%	6	5,4	3,4	+0	20%	+++
6584	nulo	57%	90%	67%	45%	5	4,9	1,8	0,4	50%	++
6556		29%	41%	62%	38%	3	3	2	0,7	0%	+++
65115	insol uble	23%	69%	61%	24%	1	0,5	0,4	1	35%	+

1956





TABLA VII

- 5 -Potencialización de hipnóticos barbitúricos y no barbitúricos (pentotal, flutetimida, uretano) por la vía I.P. Se utilizan 2 métodos en el ratón:
- a) Inducción de sueño con una dosis infra-hipnótica (DH 5% IP).
- 10 b) Reinducción de sueño primario con una dosis supra-hipnótica (DH 95% IP).
- Las sustancias son administradas 15 minutos antes de la DH 5% e inmediatamente después del despertar primario en el segundo caso.
- 15 La conservación durante 30 segundos de la posición lateral o dorsal es considerada como un sueño.
- 20 -Actividad anti-temblor en el ratón (ensayo de EVERETT). La inhibición de los temblores y de la salivación es anotada con relación a testigos y se calcula un porcentaje según éstos.
- Inhibición de la masticación lenta y pesada estereotipada de la rata, inducida por 10 mg/kg. de amfetamina en I.V.
- 25 Las sustancias son administradas simultáneamente por la vía S/C y las observaciones tienen lugar 55 y 65 minutos después.
- Actividad sobre el diámetro de las pupilas de la rata.
- 30 -Potencialización de un analgésico (Palfium) Ensayo realizado sobre la placa calefactora de Eddy.

TABLA VII

Sustancia	Potencialización (ratón)	Ensayo de Evrett Protección	Masticación	Actividad	Potencialización
	<p>1/2 D.P. 50% I.P. (Prev. 15') Uretano Pentotal D.H. 5% I.P. 95% Inducción sueño</p> <p>1/4 D.P. 50% I.P. (Prev. 15') Uretano Pentotal Glutetimida D.H. 5% I.P. Inducción sueño</p>	<p>D.P. 5% I.P. (15%) Pentotal D.H. 5% I.P. D.P. Inducción 50% sueño (Ratón) I.P. en OBS 3' s/c. observ. temblor salivac. 55'y65'</p>	<p>Amfetamina % Inhibición (Ratas 2/3 D.P. 50% I.P. en</p>	<p>Actividad Miaríctica (rata) D.P. 5% I.P. (ratón) en I.P.</p>	<p>Potencialización Analgésico (Palfium) Placa calefactora (ratón) s/c</p>
Meferensina	<p>no estudiado</p>	<p>38' H.P.R.P. 52% 8/10</p>	<p>0%</p>	<p>no estudiado</p>	<p>+</p>
metocarbamol	<p>49' 78' 27' 15' 31'</p>	<p>56' 1. P.R.P. 1/10</p>	<p>0%</p>	<p>0%</p>	<p>0</p>
Meprobamato	<p>34' 150' 68' 117' 110' 88'</p>	<p>183' O.P.R.P. 4/10</p>	<p>0%</p>	<p>0%</p>	<p>0</p>
6584	<p>38' 76' 117' 33'</p>	<p>215' A.P.R.P. 4/10</p>	<p>10%</p>	<p>0%</p>	<p>0</p>
6556	<p>no estudiado</p>	<p>170' s.p.r.p. 4/10</p>	<p>no estudiado</p>	<p>0%</p>	<p>0</p>
65115	<p>no estudiado</p>	<p>99' O.P.R.P. 4/10</p>	<p>no estudiado</p>	<p>no estudiado</p>	<p>+</p>



TABLA VIII

5                    -Actividad anti-inflamatoria ensayada en la rata por la vía PO. La protección del edema experimental con la carragenina está expresada en %.

-Actividad analgésica adecuada sobre la placa calefactora de Eddy. La administración en S/C. se realiza en el ratón (D.H. 100%, dosis analgésica 100%).

10                   -Actividad cardio vascular sobre el gato al 1/10 de la dosis que hace perder el reflejo de postura o de posición a los ratones por la vía I.P. Se estudian: la acción sobre la tensión. Acción sobre el S.N.A. Acción sobre la fuerza de contracción. Acción sobre el ritmo cardiaco.

15                   -Actividad sobre la respiración del conejo en la dosis anterior.

TABLA VIII

Sustancia	Anti-inflamatoria (Ede Carragena (rata) P.O. %prot. no estudiado)	Analgesica (placa calefactora) (rata) D.A.100	Cardio-Vascular			Actividad sobre la respiración (conejo) I.P. (s)			
			Actividad sobre la tensión (gato) D.P.R.P. 1/10 50%(s) I.P. (s)	Actividad sobre el S.N.A. (gato) 1/10 D.P.R.P. I.P.(s)	Actividad sobre la fuerza con tractil cardiaca 1/10 D.P.R.P. IPP(s) (gato)	Actividad sobre el ritmo cardiaco 1/10 D.P.R.P. I.P.(s) (gato)	amplitud	frecuencia	duración
Mefensina	no estudiado	165	breve hipotensión ligera	Adrenolítica	No estudiado	breve el ritmo cardiaco	--	--	+ (s.10')
Metiocarbamol	18%(u.s.) 420mg/l)	270	breve hipotensión ligera	no estudiada	no estudiada	no estudiada	--	+	+ (5.10')
Meprobamato	2% (300mg/l)	435 (P.O.P)	breve hipotensión ligera	no estudiada	-30%	0	--	0	+ 5 mm
6584	34% (300mg/l)	260	breve hipotensión ligera	Adrenolítica	-30%	0	+	0	+ (< 5mm)
6556	no estudiado	385	breve hipotensión ligera	no estudiada	-30%	+	-	0	+ (50'10')
65115	no estudiada	0	breve hipotensión ligera	no estudiada	no estudiada	no estudiada	+	0	+ (5 a 10')





TABLA IX

-Protección contra el electrochoque supra-máximo creado por una corriente intra-auricular de 60 voltios en ratas previamente seleccionadas.

5

-Protección contra las crisis convulsivas mortales del cardiazol y de la estricnina en el ratón; curativa (-2') simultánea (0') y preventiva (15', 30', 60').

10

-Los agentes convulsivos químicos son administrados en S/C a una DL 100% para la estricnina y a una DL de 90% para el cardiazol.

Las sustancias son administradas en S/C en la dosis que hace perder por la vía I.P. el reflejo de postura o posición a 5 ratones de cada 10.

15

La notación de la protección se efectúa con la escala siguiente:

0 Muerte

1 Convulsión tónica

2 Convulsión clónica

20

2,5 Pseudo-convulsión o protección casi total

3 Protección total

La calificación máxima es por lo tanto de 3.

TABLA IX

Expresión de los Resultados	Calificación	Calificación	Calificación	( Muerte ... 0 ( Convulsión tónica .. 1 ( Convulsión clónica . 2 ( Pseudo clónica . 4,5 ( Protección total ... 3	( .... 0 ( .... 1 ( .... 2 ( .... 4 ( .... 3
Ensayo anti-elec-trochoque	Poder anti-cardiazol	Poder anti-estricnina			
animal	Ratas (♂ y ♀)	Ratón (♂ y ♀)			
Via del con-vulsivo	corriente intra-auricular (60 V)	DL 90% s/c	DL 100% s/c		
Dosis anti-convulsivo	1/2 D.P. 50%IP(s)	L/H.D.P. 50%IP(s)	D.P. 50% I.P.(s)	1/4D.P. 1/4D.P. 50%I.P. 50%PO.	1/4D.P. 1/4 D.P. 50%I.P. 50% P.O. 50%
Via anti-convulsivo	I.P.	I.P.	s/c	P.O.	s/c P.O.
Tampoco	15' 30'	30'	-2' 0'	15'	30' 60' 30' 60' 0' 15' 30' 60'
Mefenesi-na	20 13	4	19	11	8 6 11 2 2 1 0



TABLA IX (cont.)

Metiocar- bamol	21	24	11	21	22	24	24	19	15	2	9	9	27	10	10	10	11	7
Meproba- mato	3	9	3	/	24	30	30	30	27	29	/	0	16	20	16	16	6	3
6584	20	22	6	24	29	30	29	29	18	24	9	19	20	18	20	17	17	5
6556	25	23	6	24	29	30	30	26	17	14	3	7	18	8	19	9	3	
65115	20	30	8	16	19	20	17	21	6	10	5	11	9	16	12	5	4	







TABLA X (cont.)

Dosis P.R.P. 90% dura- ción (R O)	/	137'	123' 151'	> 500'	/	195'	174'	216'
Dosis P.R.P. 90% latente (R O)	/	28'	25' 31'	8'	3'	9'	/	/
Dosis P.R.P. 50% (R O)	≥ 30"	382*	305 479	≈ D.L. 5%	/	2020*	887	1150
Reflejo pinea- no 50% (R O)	30'	580	464 725	730	646	750	555	1012
Rota-Rod 50% (R O)	30'	270	229 318	500	467	420	392	449
Duración de la acción sobre Rota-Rod a D.P. 5% P.O.	/	168'	142' 194'	≈ 675'	/	/57'	50'	64



TABLA X (cont.)

Plancha con orificios 50% curiosidad (R O)	30'	OBS. 5'	220	185	262	350	284	430	480	403	571
Plancha con orificios Motilidad D.E. 50% (R O)	30'	OBS. 5'	++	/	/	+	/	/	-	/	/
OpenField Rayos atravesados (R O)	30'	OBS. 3'	a 225 mg/kg. ++	/	/	a 225 mg/kg. +	/	/	Poco activo	/	/
Potencializacion pentotal (R O)	30'	D.A. 5% I.P.	67	50	88	220	202	240	240	208	276
Anti-Cardiazol (R O)	30'	D.L. 95% s/c	55	41	73	180	84	334	300	240	375



TABLA X (cont.)

Anti-Electro-choque R ♀	30'	60 V infra-auricular	NO ESTUDIADO	180	150	216	200	166	240
Anti-Electro-choque R ♀	60'	60 V infra-auricular	220	165	293	NO ESTUDIADO			
Anti-Estricnina R ♂	30'	D.L.O 5% s/c	97	73	129	137	198	84	143
Anti-Agresividad Ratón	30'	120 volts. 20H - 0,5 ms.140	103	189	310	258	372	384	650
Anti-toxicidad grupo amfetamina ( R ♂ )	30'	20 mg/l. s/c duración 24h	230	190	270	235	532	546	925





Abreviaturas utilizadas

	D.L.		Dosis tóxica
	D.P.	} ó {	Dosis paralizante Dosis que hace perder el reflejo de posición o postura
5	D.P.R.P.)		
	D.M.M.		
	D.E.	Dosis eficaz	
	D.H.	Dosis hipnótica	
	P.O.	Vía oral	
10	I.P.	Vía intraperitoneal	
	S/C.	Vía subcutánea	
	I.V.	Vía intravenosa	
	PREV.	Preventivo	
	CUR.	Curativo	
15	L.I.	Límite inferior	
	L.S.	Límite superior	
	L.W.	Litchfield y Wilcoxon	
	N.S.	Experiencia no significativa	
	S.N.A.	Sistema nervioso autónomo.	

20 Las conclusiones que se pueden sacar de los ensayos hechos sobre animales son confirmados por las observaciones siguientes:

Observación nº 1.- Señora R.....

25 Atacada por la enfermedad de Parkinson, gran ansiedad; esta enferma es tratada con la dosis de 2 g. por día con el 6.584.

Al cabo de 3 días desaparición de la ansiedad y retorno a un sueño practicamente normal.



Observación nº 2.- Señora F.....

Gran insuficiencia cardiaca con varias crisis de O.A.P. tratada con digitalina desde hace 10 años.

5 Esta enferma presenta numerosas crisis de angustia, sobre todo durante la noche, con palpitaciones y taquicardia. Se ha instaurado un síndrome de ansiedad, por miedo a la aparición de crisis de ahogo.

10 Esta enfermedad es tratada con la dosis de 2 g. por día de 6.584.

Al cabo de algunos días (4) esta enferma se encuentra muy mejorada, las angustias han desaparecido y puede llevar una vida casi normal.

Observación nº 3.- Señor Pedro F....., 20 años.

15 Ansioso (fenómenos de ansiedad debidos probablemente a un ambiente generador de ansiedad con un padre psicopata). Este enfermo es triste y se queja de insomnios desde hace unos 10 días, con cefaleas de cabeza. Por otra parte, se observa una anorexia.

20 El enfermo es tratado a razón de 2 g. por día de 6.584 y 3 días más tarde se siente muy mejorado. Hay que anotar una mejora del contacto y del sueño.

25 En el 12º día la dosis es disminuida a 1,50 g. sin ningún inconveniente. Después de una interrupción de tratamiento de algunos días, el enfermo se queja de nuevo de insomnios.

30 Se establece un nuevo tratamiento con el 6.584 y al cabo de 2 días, el enfermo duerme normalmente y no se queja más.



Observación nº 4.- Señor Pedro B.....

22 años

Este enfermo se queja de una baja progresiva de su nivel intelectual y en particular de la atención y de la memoria. Está en un estado depresivo menor. Este estado parece ser debido a una falta profesional ligera.

Puesto en reposo, el enfermo se queja de insomnio.

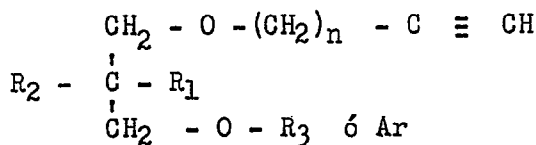
Se establece el tratamiento en la dosis de 2 g. por día de 6.584. Después de 8 días de tratamiento, el enfermo ya no experimenta angustia frente a un problema a resolver, y al cabo de 15 días se declara apto para reanudar sus actividades profesionales.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el día 27 de julio de 1965, bajo el nº 31.936 prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



- N O T A -

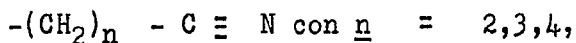
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de compuestos de propano sustituidos con acción medicamentosa, que responden a la fórmula general:

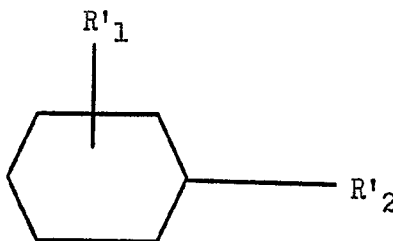




en la cual  $\underline{n}$  está comprendido entre 1 y 4 inclusive;  $R_1$  representa hidrógeno o el radical metilo,  $R_2$  representa H, OH o un radical alcohilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono, y  $R_3$  representa: a) H o un grupo alcohilo inferior saturado: metilo, etilo, propilo, e isopropilo, butilo primario, secundario y terciario, isobutilo y amilo; o insaturados; alilo, y propargilo; b) una cadena halogenada: cloro-2-etano, cloro-3-propano y cloro-4-butano, así como los derivados bromados correspondientes; (c) una cadena nitrogenada  $-(CH_2)_n N$   donde  $\underline{n}$  es igual a 2,3,4 y donde  $N$   es una amina terciaria alifática o heterocíclica; d) cadenas con grupo nitrilo



así como los esteres carbámicos en posición 2 cuando  $R_1$  representa hidrógeno y  $R_2$  es un hidróxilo; finalmente Ar. representa un radical del tipo



25 en la cual  $R'_1$  es hidrógeno y  $R'_2$  el radical  $-O-CH_3$  o un radical alifático saturado o no saturado de  $C_1$  a  $C_5$  o también  $R'_1$  y  $R'_2$  representan ambos  $-OCH_3$  o Cl o Br, que consiste en alcohilar un 2,3 epoxipropano con un alcohol o un fenol conveniente en presencia de fluoroetera  
30 to de Boro.



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se trata el 1-propargiloxi-2,3-epoxi-propano con un alcohol, un fenol o un fenolato alcalino correspondiente a R o Ar.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se trata un 1-alcoholoxi- o 1-ariloxi-2,3-epoxipropano con alcohol propargílico.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar como materia prima el 1-3-propanodiol eventualmente sustituido en 2, en alcoholar o arilar la función alcohol en posición 1, y en tratar el producto obtenido con un halogenuro de propargilo en presencia de un amiduro alcalino en suspensión en amoníaco líquido.

15 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, que consiste en introducir gota a gota el propargiloxi-1-epoxipropano-2,3- en el alcohol correspondiente al que se ha añadido trifluoruro de boro, efectuándose la adición bajo agitación y a temperatura inferior a aproximadamente 80°C., en mantener los reactivos en contacto durante aproximadamente 20 minutos cuando la adición ha terminado, y en separar el producto final por destilación bajo presión reducida en atmósfera neutra.

20 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, en el cual se utiliza una proporción de 1 mol de propargiloxi-1-epoxipropano-2,3 por aproximadamente 3 moles de alcohol.

25 7.- Procedimiento de preparación de compuestos de propano sustituidos con acción medicamentosa.



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 Nov. 1933

P.A.

*[Handwritten signature]*

f.b.