

P.- 40.935

164/69

364330

20 MAR. 1969

364330

Memoria descriptiva

20 MAR. 69

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE D	K



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY

~~entidad de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en Route de Marsat, Riom (Puy-de-Dôme), Francia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TETRAHIDRO 1,4  
OXACINAS 2,4 DISUSTITUIDAS" (Clase Internacional  
C07d)

15.3.69



La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas tetrahidro-1,4 oxacinas o morfolininas y particularmente de sus derivados disustituídos en 2,4. Tales compuestos poseen en particular propiedades interesantes como medicamentos o como intermediarios en la síntesis de productos farmacéuticos.

En la técnica anterior, se han propuesto ya numerosos procedimientos de preparación de compuestos de este tipo. Un estudio reciente [König y col., Angew. Chem. 77 (7), pág. 329 (1965)] resume la mayor parte de los procedimientos conocidos de preparación de las tetrahidro-1,4-oxacinas y de sus derivados sustituidos, pudiendo tomarse cómodamente como referencia bibliográfica de base.

A título ilustrativo, se indicarán los dos procedimientos que han sido principalmente descritos y utilizados en la técnica anterior.

Un primer procedimiento consiste en condensar aminas primarias con derivados bis( $\beta$ -halogenados) de éteres óxidos. Así, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de América núm. 3.155.656 describe, conforme a este procedimiento, la síntesis de la 2,4,6-trimetil-tetrahidro-1,4-oxacina.

Un tal procedimiento posee un campo de aplicación bastante restringido y no permite llegar fácilmente a todos los compuestos de morfolina deseados,

Un segundo procedimiento consiste en deshidratar, con objeto de conseguir la ciclación, bis (2-hidroxi etil)-aminas, bien sea por el ácido sulfúrico (patente de los Estados Unidos de América núm. 3.112.311), bien por el ácido paratoluensulfónico (patente de la República Federal

Alemana núm. 1.137.439), o bien también por el ácido pirofosfórico (patente inglesa núm. 861.463).



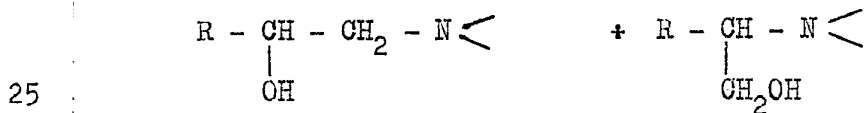
Este procedimiento básico ha constituido el objeto de cierto número de variantes de solicitud de patente, las principales de las cuales se citarán ahora brevemente.

Se ha propuesto así (König y col., arriba citado) la siguiente sucesión de operaciones: condensación de nitroalcanos con aldehídos, reducción del grupo  $-\text{NO}_2$  a  $-\text{NH}_2$ , condensación de los amino-alcoholes así obtenidos con epóxidos y, por último, ciclación por deshidratación de las dietanolaminas convenientemente sustituidas.

Se pueden condensar también epóxidos con aminas primarias según procedimientos bien conocidos y efectuar seguidamente la ciclación.

Esta reacción conduce a tetrahidrooxacinas-1,4-disustituidas simétricas en 2,6 [CHERBULLIEZ y col., Helv. Chim. Acta 47 (7), pág. 2106 (1964)].

Procede citar a este respecto que en ciertos casos, y según los trabajos de R.E.PARKER y N.S.ISAACS, [Chemical Reviews 59 (4), agosto de 1965] el último procedimiento mencionado puede conducir a mezclas de amino-alcoholes primarios y secundarios, del tipo:



Según otro procedimiento conocido (J.K.OSA: J. Prakt. Chem. 21 (1-2), 12-17 (1963), se condensa la norefedrina racémica con la clorhidrina del glicol, y se obtiene la tetrahidro-1,4-oxacina por deshidratación ciclante

364330

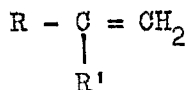


te.

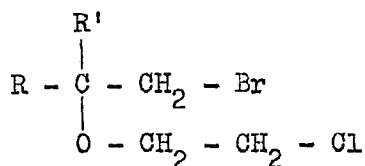
Según otro procedimiento también conocido  $\overline{\text{ZYMAL-}}$   
KOWSKI y col., Arch. Pharm., 294, 453-468 (1961) se con-  
densan los amino-alcoholes con el alcohol glioxílico por  
5 hidrogenación catalítica y seguidamente se pasa, por des-  
hidratación ciclante, a la tetrahidro-1,4-oxacina.

Se recordará también en procedimiento anterior  $\overline{\text{DRR-}}$   
FAHL y col., Chem. Ber. 99 (8), pág. 2716 (1966) en el  
cual se condensan amino-alcoholes convenientemente susti-  
10 tuídos con el oxalato de etilo para obtener oxazina-  
dionas. Se sabe, no obstante, que la reducción de las  
oxacina-dionas presenta dificultades como lo ha demostra-  
do el artículo de WINTERFELD y col., Ann. Chem. 685,  
181-186 (1965).

Finalmente, la patente francesa núm. 1.535.615 des-  
cribe un procedimiento de obtención de tetrahidro-1,4-  
oxacinas 2,4 y 2,2,4-sustituídas. Este procedimiento, en  
su forma de realización preferida, consiste esencialmente  
en realizar en una primera etapa, una alcoxi-bromuración  
20 de una olefina de fórmula:



por el hipobromito de butilo terciario, en presencia de  
25 clorhidrina del glicol, para obtener los derivados de la  
forma:



30  
**364330**

Estos se condensan en seguida con aminas primarias para dar las tetrahidro-1,4-oxacinas correspondientes.

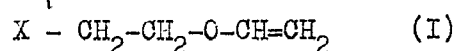


5 Cuando se consideran los casos más particulares en los cuales el sustituyente en 2 es un núcleo fenilo sustituido por uno o varios átomos de halógenos o un grupo  $-\text{CF}_3$ , el procedimiento que se acaba de mencionar requiere la utilización de materias primas relativamente costosas.

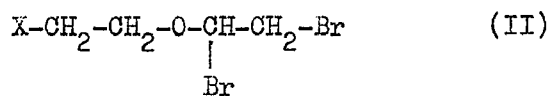
10 La invención tiene por objeto un nuevo procedimiento en tres etapas que permite obtener fácilmente tetrahidro-1,4-oxacinas-2,4-disustituídas utilizando productos de partida fácilmente asequibles y poco costosos.

El procedimiento de la invención se caracteriza por el hecho de que se efectúan las tres etapas de reacción sucesivas siguientes:

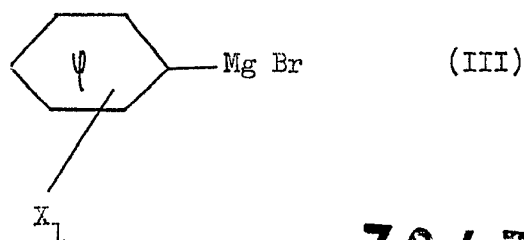
15 (1) reacción de adición del bromo sobre un éter vinílico  $\beta$ -halogenado de fórmula (I):



20 donde X representa un halógeno, con preferencia al cloro, la cual conduce a un derivado de fórmula (II):



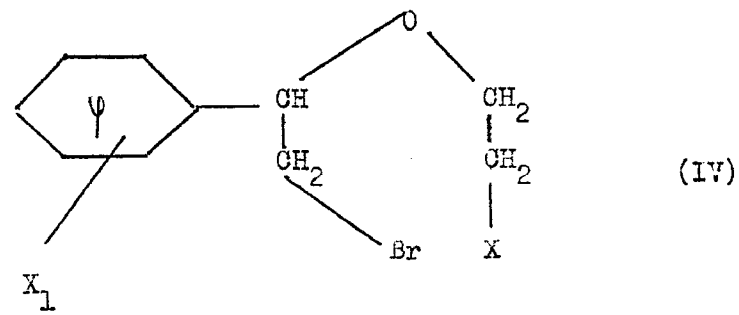
25 (2) condensación del derivado de fórmula (II) con un compuesto de organomagnesio de fórmula (III):





donde  $X_1$  representa un halógeno o un grupo  $-CF_3$  en posición meta o para, la cual conduce a un compuesto de fórmula (IV):

5

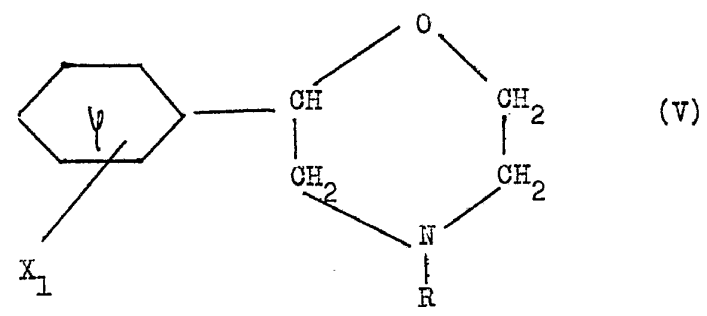


10

(3) condensación del compuesto de fórmula (IV) con una amina primaria de fórmula  $R-NH_2$ , en la que R es un radical hidrocarbonado cualquiera, que puede llevar heteroátomos, con preferencia un radical alcohilo, ciclcalcohilo, alqueniilo, arilo, o arilalcohilo, la cual conduce al compuesto deseado de fórmula (V):

15

20

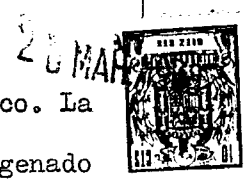


25

donde R y  $X_1$  tienen la significación ya citada.

La reacción (1) de adición del bromo a los éteres vinílicos  $\beta$ -halogenados (I) se efectúa a una temperatura inferior a la normal, y con preferencia inferior a  $0^\circ C$ , en particular entre  $-15^\circ C$  y  $-10^\circ C$ , en un medio disol-

30



5      vente o diluyente, por ejemplo en medio clorofórmico. La  
relación molar del bromo al éter vinílico  $\beta$ -halogenado  
es sensiblemente igual a 1. Se puede recuperar parcialmente  
el disolvente, una vez que la adición se ha terminado, por  
destilación del medio de reacción.

10      La reacción (2) de condensación de los derivados  
bromados (II) con los organomagnesianos (III) puede efec-  
tuarse en las condiciones previstas para las condensacio-  
nes denominadas de Boord [H.Krauch y H.Kunz, Reaktionen  
15      der organischen Chemie, 3ª edición, pág. 88 (1966)]. Se  
opera ventajosamente en un disolvente éter alifático o cí-  
clico, tal como el éter etílico, a la temperatura de ebu-  
llición del éter, manteniendo un ligero reflujo de este  
disolvente. La relación molar del derivado bromado (II)  
15      al organomagnésiano (III) está próxima a 1.

20      La condensación de los derivados de fórmula (IV) con  
las aminas primarias se efectúa en las proporciones aproxi-  
madas de una molécula del derivado (IV) por tres molécu-  
las de amina primaria. La reacción se lleva a cabo en  
20      un disolvente hidrocarbonado bencénico, tal como el to-  
lueno, a temperaturas moderadamente elevadas, del orden  
de 100°C y eventualmente en autoclave.

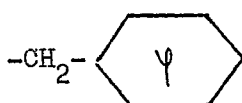
25      El procedimiento de la invención presenta un inte-  
rés particular con vistas a la preparación de las 2-(3-  
trifluorometil) fenil tetrahidro-1,4-oxacinas sustituidas  
en 4 por el radical R, que representa en particular un  
grupo alcohol cicloalcoholo, alquénil arilo o aralcoholo.  
lo.

30      Se debe tener presente que, para la obtención de los  
productos que responden a la fórmula (V), en los que R

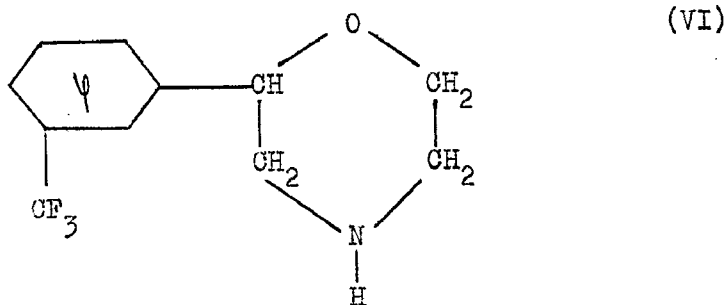


es un átomo de hidrógeno o un radical metilo, teniendo el significado precedente (halógeno ó -CF<sub>3</sub>), la amina

R-NH<sub>2</sub> que interviene en la etapa (3) es un gas. En la práctica, es más interesante obtener estos compuestos en los que R es H ó -CH<sub>3</sub> partiendo de otro compuesto que responda a la fórmula (V) y en el que R sea igual a



En consecuencia, según una variante del procedimiento de la invención, con vistas a la obtención de 2-(3-trifluorometil)fenil tetrahydro-1,4-oxacina de fórmula (VI)



se efectúa la hidrogenación catalítica del compuesto de

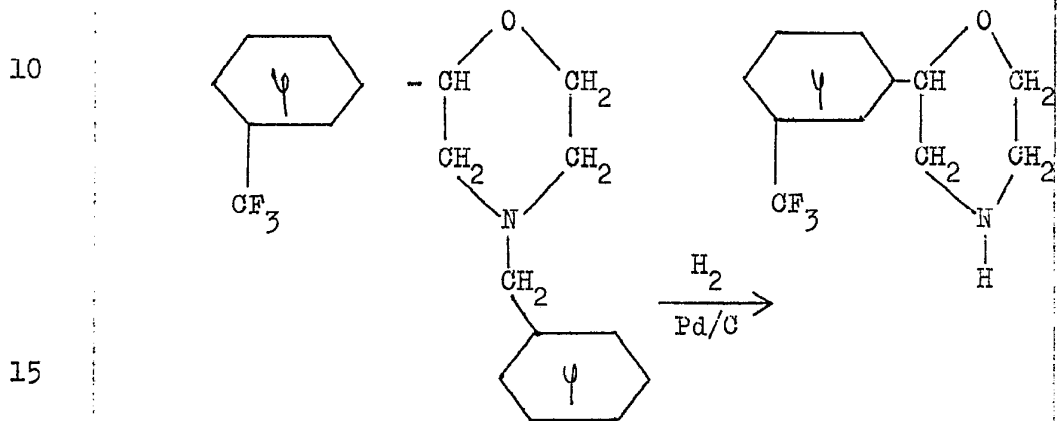
fórmula (V), en el que R = -CH<sub>2</sub>-C1CCCCC1, a saber de

la 2-(3-trifluorometil)fenil-4-bencil tetrahydro-1,4-oxacina, lo cual tiene por objeto eliminar el sustituyente bencilo de este último compuesto.

364330



Las condiciones de la hidrogenación catalítica son clásicas. La reacción se desarrolla fácilmente a la temperatura ambiente en medio hidroalcohólico, y a una presión de hidrógeno del orden de varios  $\text{kg/cm}^2$ , siendo el catalizador carbón activo con 5% de paladio. La reacción puede ilustrarse por el esquema siguiente:



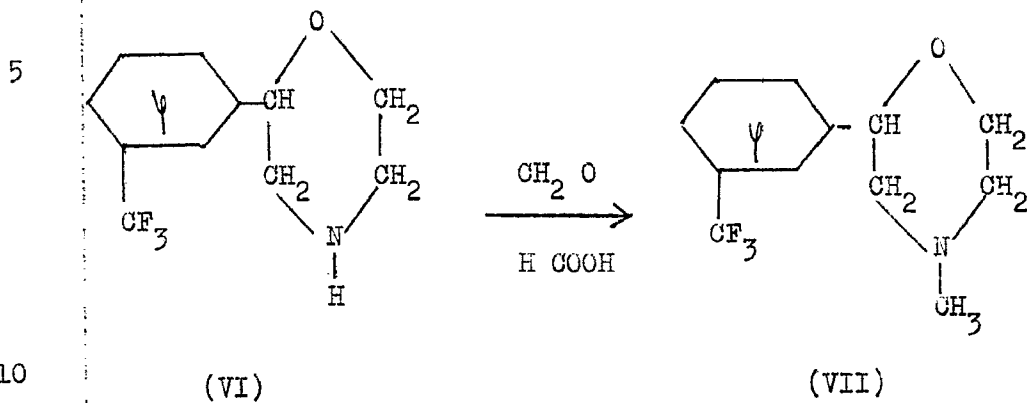
El compuesto (VI) así preparado puede servir como compuesto de partida para la obtención del compuesto de fórmula (V) en el que  $\text{R} = -\text{CH}_3$ .

Así, el compuesto (VI) puede ser metilado en posición 4 por calentamiento a temperaturas moderadas, del orden de  $100^\circ\text{C}$  en presencia de una mezcla de ácido fórmico y de formaldehído acuoso, conforme al procedimiento descrito en la obra "Organic Reactions", Vol. V, pág. 307 (Eschweiler Clark). Esta reacción puede ser esquematizada por la ecuación siguiente:

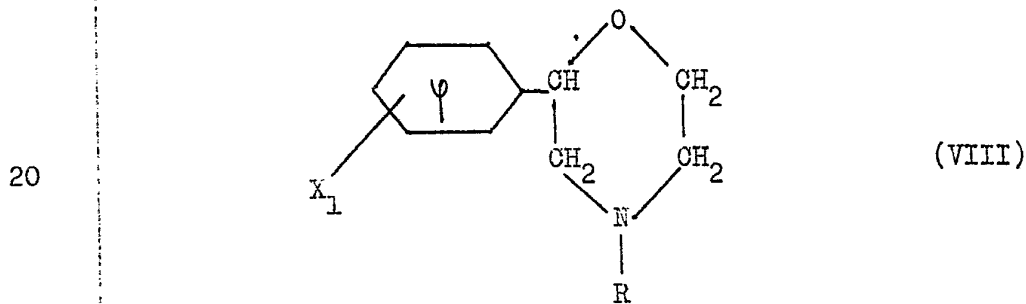
30

364330

15.3.69



15 La invención permite, así pues, en su conjunto, obtener tetrahidro-1,4-oxacinas-2,4-disustituídas, que responden a la fórmula (VIII):



25 en la cual R es un átomo de hidrógeno, o un radical alcohilo, tal como un radical metilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, isopentilo, o ciclohexilo, un radical alquenilo tal como un radical alilo, un radical arilo, o un radical arilalcohilo tal como un radical bencilo o feniletilo, y en la cual  $X_1$  es

30 un halógeno o un grupo  $-\text{CF}_3$ , en posición meta o para.



Los compuestos de fórmula (VIII) constituyen productos nuevos, al menos en el estado actual de la bibliografía disponible. Poseen interesantes propiedades que los hacen utilizables como medicamentos, en particular propiedades tranquilizantes, analgésicas y antiinflamatorias.

El procedimiento de la invención y las propiedades de los nuevos compuestos, a título de medicamentos, se ilustran en los ejemplos que siguen:

EJEMPLO 1

10 Primera etapa: 1,2-dibromo, 2-(2-cloro)etoxi etano

Se añaden gota a gota, agitando, 640 g. de bromo (4 N) a 426 g. (4 M) de éter 2-cloro etil vinílico disuelto en 1.040 ml. de cloroformo mantenido a -10°C.

15 Cuando ha terminado la adición, se destila el disolvente y luego el residuo a vacío para obtener 690 g. de producto.

$E = 102^{\circ}C;$        $n_D^{23} = 1,5305;$  Rendto.: 65%.

20 Segunda etapa: 2-(3-trifluorometil)-2-(2-cloro)etoxi, 1-bromo etano

25 Se prepara, en las condiciones habituales para los derivados magnesianos, el bromuro de (3-trifluorometil)fenil magnesio a partir de 48,6 g. de magnesio en virutas y 455,7 g. de (3-trifluorometil) bromobenceno y 1500 ml. de éter anhidro.

30 A la solución de compuesto magnesiano así obtenida, se añade gota a gota, con agitación y en condiciones tales que se mantenga un ligero reflujo del éter, la siguiente solución:

**364330**



-1,2-dibromo,2-(2-cloro)etoxi etano 550 g.  
 ..éter anhidro 300 ml.

Después de la adición, se calienta todavía durante dos horas a reflujo, se deja enfriar nuevamente y se hidroliza por medio de la mezcla:

Hielo 500 g.  
 HCl concentrado 200 ml.

Se decanta la fase orgánica, se lava con agua saturada de ClNa y se seca sobre  $SO_4Na_2$  anhidro; se destila el éter y se rectifica el residuo a vacío, para obtener 361 g. de producto.

$n_{D,1}^{20} = 1,4970$ ; Rendto. = 54%

El producto así obtenido es, de acuerdo con la cromatografía en fase gaseosa, de una pureza del 95% aproximadamente y puede ser utilizado sin una segunda rectificación en las reacciones ulteriores.

Tercera etapa: Clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)fenil,4-isopropil tetrahidro-1,4-oxacina.

Se calienta en autoclave a 100°C la mezcla siguiente:

-2-(3-trifluorometil)2-(2-cloro)-  
 -etoxi 1-bromo etano 33,15 g. (0, 1 M)  
 -isopropilamina 20 g. (0,34 M)  
 -tolueno 100 ml.

Después de filtrar el clorhidrato y el bromhidrato de isopropilamina, se expulsa el disolvente y se toma el residuo por HCl aprox. 4N, lavando la fase acuosa con éter. Se trata la fase acuosa con NaOH acuosa al 50%, se



extrae la amina con éter y, después de secar sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro, se destila el éter y se rectifica el residuo bajo vacío para obtener 14 g. de producto.

5  $E_3 = 99^\circ\text{C}; n_D^{24} = 1,4751; \text{rendto.} = 50\%$

Se recristaliza el clorhidrato tomando nuevamente la base en acetato de etilo y añadiendo la cantidad necesaria de alcohol absoluto saturado de HCl seco.

10  $F = 164^\circ\text{C}$

Composición:  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NClF}_3\text{O} = 309,77$

N% calculado = 4,52 N% encontrado = 4,49

Cl<sup>-</sup>% calculado = 11,44 Cl<sup>-</sup>% encontrado = 11,40

15 EJEMPLO 2

Clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)-fenil 4-alil tetrahidro,1,4-oxacina

20 Se obtiene este compuesto en las mismas condiciones que se han descrito para la tercera etapa del ejemplo 1 anterior, con:

- 18 g. de alilamina

- 33,15 g. (0,1 M) de 2-(3-trifluorometil)2-(2-cloro)etoxi 1-bromo etano tal como se obtiene en la segunda etapa del ejemplo 1.

25 Después de la destilación, se obtienen 13,5 g. de producto.

$E_2 = 103^\circ\text{C}; n_D^{21,4} = 1,4828; \text{Rendto.} = 51\%$

30 Se obtiene el clorhidrato según las condiciones des-

364330



critas para la obtención del clorhidrato del ejemplo 1 anterior.

F = 140°C.

Composición:  $C_{14}H_{17}NClF_3O = 307,75$

5

N% calculado = 4,55      N% encontrado = 4,50  
 Cl<sup>-</sup>% calculado = 11,44      Cl<sup>-</sup>% encontrado = 11,50

EJEMPLO 3

10

Clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)fenil,4-ciclohexil tetrahydro 1,4-oxacina

Se calientan a reflujo durante diez horas:

- 33,15 g. (0,1 M) de 2-(3-trifluorometil)2-(2-cloro)etoxi 1-bromo-etano obtenido en la segunda etapa del ejemplo 1.

15

- 27,7 g. de ciclohexilamina (0,3 M) en 100 ml. de tolueno.

Se opera después como en los ejemplos 1 y 2 precedentes para obtener 19 g. de producto.

20

$E_1 = 146°C$ ;  $n_D^{24} = 1,4945$ ; Rendto. = 60%.

El clorhidrato se obtiene como en los ejemplos 1 y 2 anteriores.

F = 190°C.

25

Composición:  $C_{17}H_{23}NClF_3O = 349,83$

N% calculado = 4,00      N% encontrado = 4,05  
 Cl<sup>-</sup>% calculado = 10,13      Cl<sup>-</sup>% encontrado = 10,20

EJEMPLO 4

30

Clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)fenil,4-bencil tetrahydro,1,4-oxacina



Se opera como en el ejemplo 3, pero utilizando 0,3 g. o sea 32,1 g., de bencilamina en lugar de 0,3 M de ciclohexilamina, y se obtienen 18 g. del producto arriba mencionado.

5  $E_2 = 140^\circ\text{C}; n_D^{22} = 1,5195; \text{Rendto.} = 56\%$

El clorhidrato se obtiene como anteriormente.

F = 152°C

Composición:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NClF}_3\text{O} = 357,8$

10 N% calculado = 3,91 N% encontrado = 3,90  
Cl<sup>-</sup>% calculado = 9,90 Cl<sup>-</sup>% encontrado = 10,00

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)fenil,4-n-butil tetrahidro 1,4-oxacina

15 Se opera como en el ejemplo 3, pero con 18,9 g. de n-butilamina. Se obtienen 15 g. del producto definido más arriba.

$E_2 = 112^\circ\text{C}; n_D^{22} = 1,4710; \text{Rendto.} = 52\%$

Clorhidrato: F = 153°C

20 Composiciones:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N Cl F}_3\text{O} = 323,79$

N% calculado = 4,32 N% encontrado = 4,35  
Cl<sup>-</sup>% calculado = 10,91 Cl<sup>-</sup>% encontrado = 11,00.

EJEMPLO 6

Preparación de la 2-(3-trifluorometil)fenil tetrahidro 1,4-oxacina (VI).

25 139 g. de 2-(3-trifluorometil)fenil 4-bencil tetrahidro 1,4-oxacina en forma de clorhidrato, disueltos en 250 ml. de etanol del 96% y 100 ml. de agua, se someten a la hidrogenación catalítica en presencia de 14 g. de  
30 carbón activo con 5% de paladio (temperatura: 20°C - pre-



si3n inicial: 3,5 kg/cm<sup>2</sup>).

Al cabo de 6 horas, se ha absorbido la cantidad te3rica de hidr3geno. Se detiene entonces la reacci3n, se filtra para separar el catalizador y, despu3s de haber expulsado bajo vac3o el disolvente y el tolueno formado, se

5

alcaliniza el residuo con NaOH del 40%. La amina deseada se extrae con 3ter y el residuo se rectifica bajo vac3o.

Se obtienen as3 63 g. de un aceite incoloro de olor a aminas:

10

$$E_{10} = 132^{\circ}\text{C}; \quad n_D^{22} = 1,4852; \quad \text{Rendto.} = 70\%$$

El an3lisis cromatogr3fico indica una pureza de 98-99%.

15

Por disoluci3n de la amina en 3ter anhidro y adici3n de etanol absoluto saturado de HCl, se obtiene el clorhidrato, que se presenta en forma de un polvo cristalino blanco, soluble en agua y en alcohol, e insoluble en acetato de etilo.

20

Las caracter3sticas f3sico-qu3micas del clorhidrato son las siguientes:

$C_{11}H_{13}NF_3ClO = 267,69$	$T_f = 139^{\circ}\text{C}$
$Cl^{-}\% \text{ calculado} = 13,24$	$N\% \text{ calculado} = 5,23$
$Cl^{-}\% \text{ encontrado} = 13,20$	$N\% \text{ encontrado} = 5,23$

EJEMPLO 7

25

Preparaci3n de la 2-(3-trifluorometil)fenil 4-metil-tetrahidro 1,4-oxacina (VII)

Se a3aden, enfriando, 23,1 g. del compuesto (VI) preparado en el ejemplo 6, a 30 g. de 3cido f3rmico del 98%, y a continuaci3n se a3aden a esta soluci3n 12 g. de formol acuoso del 30%.

30

364330

20 MA



Se calienta al baño maría durante 5 horas. Después de enfriar nuevamente, se añaden 20 ml. de HCl concentrado, y seguidamente se concentra a vacío. El residuo, tomado con 50 ml. de agua, se alcaliniza con NaOH acuosa al 40%. Se extrae la amina deseada con éter y, después de haber expulsado el disolvente, se rectifica a vacío para obtener 18 g. de un aceite incoloro de olor a aminas:

$$E_{10} = 124^{\circ}\text{C}; \quad n_D^{22} = 1,475; \quad \text{Rendto.} = 73\%$$

El análisis cromatográfico indica una pureza de 99%.

Se prepara de la misma manera que en el ejemplo 6 el clorhidrato, que se presenta en forma de un polvo cristalino blanco que tiene las características físico-químicas siguientes:

- Soluble en agua y en alcohol
- Insoluble en acetato de etilo

$C_{12}H_{15}NF_3ClO = 281,717$	$F = 168^{\circ}$
Cl-% calculado = 12,58	N% calculado = 4,97
Cl-% encontrado = 12,50	N% encontrado = 5,02

EJEMPLO 8

Preparación del clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)-fenil,4-n-hexil tetrahidro 1,4-oxacina.

Este compuesto se obtiene en las mismas condiciones que las descritas en el ejemplo 1, excepto que, en la tercera etapa, se hacen reaccionar:

- 30,3 g. (0,3 M) de n-hexilamina
- 33,15 g. (0,1 M) de 2-(3-trifluorometil),2-(2-cloro)etoxi,1-bromo etano, tal como se obtiene en la segunda etapa de síntesis del ejemplo 1.

364330

201



Se obtienen así 17 g. del producto definido más arriba:  
Rendto. = 53%.

5 El clorhidrato se cristaliza tomando de nuevo la base en acetato de etilo y añadiendo la cantidad necesaria de alcohol absoluto saturado de HCl seco : F = 149°C.

EJEMPLO 9

Preparación del clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)-  
fenil-4,n-pentil tetrahidro 1,4-oxacina.

10 Este compuesto se obtiene en iguales condiciones que las descritas para el ejemplo 8 anteriormente, salvo que se utilizan 26,1 g. (0,4 M) de n-pentilamina en lugar de 30,3 g. (0,3 M) de n-pentilamina.

Se obtienen 15,6 g. del producto definido más arriba:  
Rendto. = 52%.

15 El clorhidrato se obtiene según las condiciones descritas para la obtención del clorhidrato del ejemplo 8 precedente: F = 134°C.

EJEMPLO 10

Preparación del clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)-  
fenil,4-n-propil tetrahidro 1,4-oxacina

20 Este compuesto se obtiene en las mismas condiciones descritas para el ejemplo 8 arriba, salvo que se utilizan 20 g. (0,34 M) de n-propilamina, en lugar de 30,3 g. de hexilamina.

25 Se obtienen 15 g. del producto definido más arriba:  
Rendto. = 54%.

El clorhidrato se obtiene en las condiciones descritas para la obtención del clorhidrato del ejemplo 8 anterior: F = 183°C.

30

364330

EJEMPLO 11



Preparación del clorhidrato de 2-(3-trifluorometil)-  
fenil-4-(2-fenil,etil)tetrahidro 1,4-oxacina.

Este compuesto se obtiene en las mismas condiciones  
5 que se han descrito para el ejemplo 8 arriba, salvo que  
se utilizan 36,3 g. (0,3 M) de 2-fenil etilamina, en lugar  
de 30,3 g. de hexilamina. Se obtienen 17 g. del producto  
definido más arriba: Rendto. = 51%.

Se obtiene el clorhidrato en las condiciones descri-  
10 tas para la obtención del clorhidrato del ejemplo 8 ante-  
rior: F = 246°C.

Se ha preparado de la misma manera que en los ejem-  
plos anteriores un cierto número de compuestos representa-  
tivos de la fórmula (VIII) precitada, y se han reunido  
15 en la Tabla A siguiente, junto con los compuestos ya des-  
critos en los ejemplos anteriores:

Para todos los compuestos que aparecen en la tabla  
A, se indica el significado de R y el radical X<sub>1</sub> signifi-  
ca un grupo -CF<sub>3</sub> en posición meta.

20



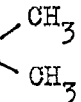
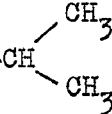
TABLA A

Núm. de identificación	Compuesto Composición de R en la fórmula (VIII)	Punto de fusión	Solubilidad
25 1766	$- \text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	clorhidrato F = 164°C	- Soluble: agua-alcohol - insoluble: éter

30




TABLA A (cont.)

Núm. de identificación	Compuesto Composición de R en la fórmula (VIII)	Punto de fusión	Solubilidad
5	1767 	clorhidrato F = 190°C	- soluble: agua-alcohol - insoluble: éter
10	1784 -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	clorhidrato F = 140°C	- soluble: agua-alcohol - insoluble: éter-acetato de etilo
	1785 n (C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	clorhidrato F = 153°C	- soluble: agua-alcohol - insoluble: acetato de etilo
15	1786 -CH <sub>2</sub> 	clorhidrato F = 152°C	- soluble: agua-alcohol - insoluble: éter
	1841 -H	clorhidrato F = 139°C	- soluble: agua-alcohol - insoluble: acetato de etilo
20	1863 -H <sub>2</sub> C - CH 	clorhidrato F = 166°C	- soluble: agua-alcohol - insoluble: acetato de etilo
	1864 - C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	clorhidrato F = 143°C	- soluble: agua-alcohol - insoluble: éter
25	1870 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH 	clorhidrato F = 157°C	- soluble: agua-alcohol - insoluble: éter

364330

TABLA A (cont.)



	Núm. de identificación	Compuesto Composición de R en la fórmula (VIII)	Punto de fusión	Solubilidad
5	1872	-CH <sub>3</sub>	clorhidrato F = 168°C	-soluble: agua-alcohol -insoluble: acetato de etilo
10	1920	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	clorhidrato F = 149°C	-soluble: agua
	1921	-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	clorhidrato F = 134°C	-soluble: agua
15	1922	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	clorhidrato F = 183°C	-soluble: agua
	1953	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 	clorhidrato F = 246°C	- Poco soluble en el agua

20

Para ilustrar las propiedades, como medicamentos, de los productos preparados por el procedimiento de la invención, se describen ahora en detalle los estudios farmacodinámicos hechos sobre compuestos representativos de la fórmula (VIII).

25

EJEMPLO 12

30 2-3-(trifluorometil)fenil 4-isopropil-tetrahidro-1,4-oxacina (producto del ejemplo 1; referencia 1766).

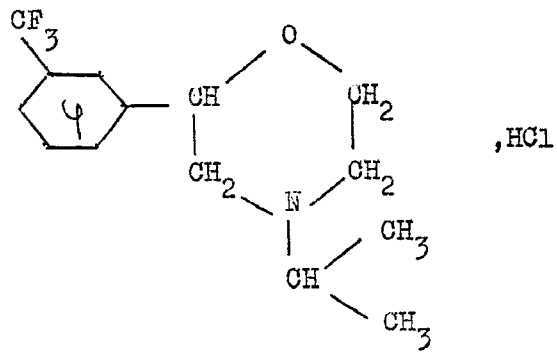
364330

Los ensayos se han efectuado sobre el producto aril  
citado en forma de clorhidrato, de fórmula:

2.0.0.0



5



10

El clorhidrato representado en la fórmula se presenta en forma de cristales blancos, insolubles en éter, solubles en agua y en alcohol. Punto de fusión = 164°C.

Este compuesto es un agente activo como medicamento, teniendo esencialmente un efecto tranquilizador y poseyendo además poderosas propiedades antiinflamatorias, así como una neta acción analgésica.

Las propiedades farmacodinámicas de este nuevo medicamento se ilustran por los ensayos siguientes:

TOXICIDAD AGUDA

La dosis letal media se ha calculado según el método de BEHRENS y KARBEN (Arch. Exp. Path. Pharm. 177, 379, 1935).

En el caso del ratón, por vía oral, la dosis letal media es de 365 ,mg./kg.; por vía intravenosa, dicho valor se cifra en 90 mg./kg.

30

364330

PROPIEDADES TRANQUILIZANTES



Se han estudiado las propiedades tranquilizantes del nuevo medicamento y se les ha comparado con las de un conocido tranquilizante, el clorhidrato de clordiazepóxido, medicamento disponible en el mercado particularmente bajo la denominación "Librium".

a) Acción sobre la movilidad espontánea del ratón

Protocolo

Los animales, de sexo macho y de un peso comprendido entre 17 y 20 gramos, se agrupan por lotes de diez y reciben, por intubación esofágica, después de dos horas en ayunas, el producto a estudiar (animales tratados) o una cantidad equivalente del disolvente utilizado (animales testigo).

Una hora después de la administración del producto o del disolvente, los animales se depositan, por grupos de dos, en un pasillo circular. Este último es barrido por seis haces de luz infrarroja. Los haces son radiales, equidistantes y centrados cada uno sobre una célula fotoeléctrica. Cada interrupción de un haz motivada por el paso de un animal es registrada en un contador. El número de interrupciones, y por tanto el de desplazamientos de los dos animales, se anota al cabo de diez minutos. Los resultados obtenidos con los animales tratados se expresan en forma de porcentaje de aumento o de disminución con relación a los obtenidos con los animales testigo.

La dosis eficaz al 50% es la dosis que disminuye en un 50% el número de desplazamientos de los animales tratados con relación a los de los animales testigo. Se expresa en mg./kg.

364330

Los resultados se consignan en la tabla I.



TABLA I

5

	Producto según la invención	Clorhidrato de clordiazepóxido
Dosis eficaz al 50%	95 mg/kg	65 mg/kg

10

b) Potencialización de una dosis inactiva de un producto barbitúrico sedante e hipnótico, a saber, del Mebubarbital, igualmente conocido bajo las denominaciones "Nembutal" o "Pentobarbital".

Protocolo:

15

En una primera etapa, se investiga sobre lotes de diez ratones machos de un peso medio de 23 gramos y dejados en ayunas desde dos horas antes, la dosis máxima de Mebubarbital que, inyectada por vía intraperitoneal, no provoca la pérdida del reflejo de enderezamiento en ninguno de los animales.

20

En una segunda etapa, los animales agrupados por lotes de diez, reciben, 30 minutos después de la administración por vía oral del producto a estudiar, la dosis de mebubarbital determinada anteriormente. Se anota entonces el número de ratones que duermen más de 15 minutos.

25

La dosis eficaz al 50% es la dosis que hace dormir al 50% de los animales tratados con relación a los animales testigo. Se expresa en mg/kg. Los resultados se consignan en la Tabla II.

30

364330

20/11



TABLA II

5		Producto según la invención	Clorhidrato de clordiazepóxido
	Dosis eficaz al 50%	75 mg/kg	12 mg/kg

10 C) Acción sobre la rata vuelta agresiva por estímulos eléctricos.- PRINCIPIO

Los estímulos eléctricos repetidos sobre dos ratas reunidas en una misma jaula hacen aparecer en estas últimas un comportamiento agresivo, fenómeno suprimido por los tranquilizantes (SIOU, G.J. Physiol. París 1958, 50, 504-5). La eficacia del tranquilizante se aprecia por la disminución de la agresividad en la rata tratada.

15 METODO

Los animales (cepa Wistar), de sexo macho y de un peso comprendido entre 250 y 300 gramos, se reparten en lotes de seis. Media hora después de la administración oral del producto o del disolvente (testigos) utilizado, los animales se introducen por grupos de dos en una jaula cuyas dimensiones son: 24 x 12 x 34 cm., y cuyo fondo está formado de barras de acero inoxidable paralelas, dispuestas en el sentido de la longitud, y unidas dos a dos.

Una hora y una hora y media después de la administración del producto, los animales se estimulan durante un minuto y medio, cada cinco segundos, con una corriente cuyo voltaje es de 110 V.; la frecuencia, de 50 c/s, y la dura-

ción de paso, de 25 ms.

Para cada grupo de animales, se anota:

- si, en el curso de cada período de estimulación, las dos ratas se enfrentan o no, levantadas sobre sus patas posteriores,

- y si una tal actitud, denominada de las "ratas boxeadoras" cesa en el mismo momento del fin del estímulo o persisten más o menos de dos minutos después de la interrupción del paso de la corriente.

El observador ignora el reparto de los diferentes grupos del mismo lote, testigos o tratados, en la batería de jaulas, y todos los resultados ya obtenidos por un grupo dado.

Durante cada paso, atribuye:

- por una parte, respectivamente el valor 0 ó el valor 1 a la ausencia o a la presencia de un comportamiento agresivo durante la estimulación,

- por otra parte, después del final de la estimulación, el valor 0 a la no-persistencia de la actitud descrita anteriormente y el valor 1 ó 2, respectivamente, a la persistencia de la misma actitud menos o más de dos minutos.

Se suman los valores obtenidos durante los dos períodos de estimulación en cada uno de los tres grupos que constituyen un mismo lote. A partir del valor encontrado, se calcula el porcentaje de disminución de la agresividad de los lotes tratados con relación al lote testigo.

La dosis para la cual la agresividad disminuye en un 50% con relación a los testigos (dosis eficaz al 50%) se determina a partir de la recta log. dosis/respuesta.



20 MA



Los resultados obtenidos se consignan en la Tabla III.

TABLA III

5

	Producto según la invención	Clorhidrato de clordiazepóxido
Dosis eficaz al 50%	6,5 mg/kg	30 mg/kg

10

3) PROPIEDADES ANTI-INFLAMATORIAS

15

Se han investigado estas propiedades en la rata según el método de WILHELM, G., y DOMENJOZ, R., *Arzneimittel Forsch.*, 1, 151 (1951). Se ha comparado el medicamento de la invención con la fenilbutazona.

20

La acción antiflogística se investiga, en el caso de la rata, frente al estado agudo de la inflamación (caracterizado por la importancia de las reacciones vasculares).

Se provoca la inflamación por inyección sub-aponeurótica de caolín (0,15 ml. de solución al 10%) en la pata posterior, y se evalúa la reacción edematosa regularmente en el tiempo, por pletismometría (aparato de GIONO y CHEVILLARD modificado).

25

La comparación del volumen de la pata, antes y después de la inyección, permite apreciar la importancia de la inflamación, que se calcula según la fórmula:

364330

30



$$\% \text{ de aumento del volumen de la pata} = \frac{\text{volumen de la pata inflamada} - \text{vol. inicial}}{\text{volumen inicial}} \times 100$$

5

La sustancia en estudio se administra por vía oral, treinta minutos antes de la inyección de la sustancia irritante.

10

Los resultados (tabla IV) se expresan en porcentaje de inhibición de la hinchazón en los animales tratados con relación a los testigos (100%).

TABLA IV

15

Producto	Dosis	Disminución del edema, en %	Valor pla-nimétrico
Según la invención	100 mg/kg	87%	460
Fenilbutazona (comparación)	100 mg/kg	49%	270

20

4) Propiedades analgésicas:

Administrándose el producto por vía oral, se ha investigado la actividad analgésica en el ratón según dos métodos:

25

a) Estímulo calorífico

Método de EDDY, N.B., y LEIMBACH, D. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 107:385-393, 1953). Véase también CHEN, J.Y.P. y BECKMAN, H. [Science, 113, 63 (1951)].

30

364330

20 MA



El dolor es provocado en el ratón por estímulo calorífico de contacto.

Los animales se colocan sobre una placa mantenida a temperatura constante por ebullición de acetona (56,5°C) y se anota el tiempo de reacción al estímulo doloroso. Esta consiste en un lamido de las patas anteriores.

El aumento, en segundos, del tiempo de exposición de los animales tratados con relación a los animales testigo, da el grado de la acción analgésica de la sustancia estudiada.

Esta se administra treinta minutos antes del ensayo, por vía oral (intubación esofágica), a diferentes dosis sobre lotes de catorce animales.

b) Estímulo químico

Método de KOSTER modificado por WITKIN [KOSTER, R., ANDERSON, M. y DE BEER, E.J. Fed. Proc. 18:412 (1959) - WITKIN, L.B., HEVBNER, C.F., GALDI, F., O'KEEFE, E., SPITALMATA, P. y PLUMMER, A.J., J. Pharmacol, Exp. Ther. 133 : 400-408 (1961)].

Se provoca el dolor, en el ratón, por inyección intraperitoneal de ácido acético (300 mg/kg de una solución al 3%).

Esta inyección provoca la aparición de crisis dolorosas características (torsión del tronco, estiramiento de los miembros posteriores) cuyo número es totalizado durante veinte minutos en un grupo de seis a ocho animales.

El número de crisis observadas en los animales tratados con relación a los animales testigo da el grado de la acción analgésica, que se calcula según la fórmula siguiente:

364330



5

$$\% \text{ de anal-} = \frac{\text{Número de crisis en los testigos} - \text{Número de crisis en los tratados}}{\text{Número de crisis en los testigos}} \times 100$$

gesia

10

La sustancia que se estudia se administra a diferentes dosis por vía oral (intubación esofágica) treinta minutos antes del ensayo. La dosis eficaz al 50% expresada en mg/kg., representa la dosis que hace disminuir en un 50% el número de crisis dolorosas en los animales tratados, con relación a los animales testigo.

15

Los resultados obtenidos se reúnen en la Tabla V.

TABLA V

20

	Estímulo calorífico	Estímulo químico
Dosis eficaz al 50%	125 mg/kg	150 mg/kg

25

Los resultados arriba indicados demuestran que el medicamento de la invención posee principalmente propiedades de apaciguamiento y de laxación en el dominio de las perturbaciones emocionales y de la ansiedad. Sus principales indicaciones terapéuticas son particularmente: inestabilidad de carácter, perturbaciones del comportamiento, agresividad.

30

El nuevo medicamento puede administrarse en forma de comprimidos en dosis de 10 a 40 mg. para los adultos, sien-

364330

20 MA

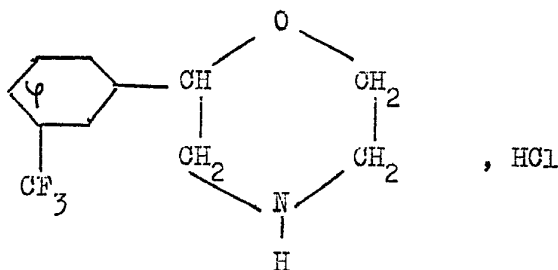


do la dosis preferente de 20 mg., y de 3 a 10 mg. para niños, siendo la dosis preferente de 5 mg.; en estos comprimidos, el principio activo está asociado a los excipientes habituales: almidón, talco, estearato de magnesio. Basándose siempre en la misma posología media que la indicada arriba, se puede igualmente disponer el nuevo medicamento según los medios convencionales para la administración por vía oral en forma de cápsulas, píldoras gelatinosas, comprimidos de acción retardada, etc... En caso de necesidad, el principio activo de la invención puede administrarse también por vía intravenosa.

EJEMPLOS 13 y 14

Los ensayos consignados a continuación comprenden:

1º) El clorhidrato de la 2-(3-trifluorometil)fenil tetrahidro 1,4-oxacina, de fórmula:



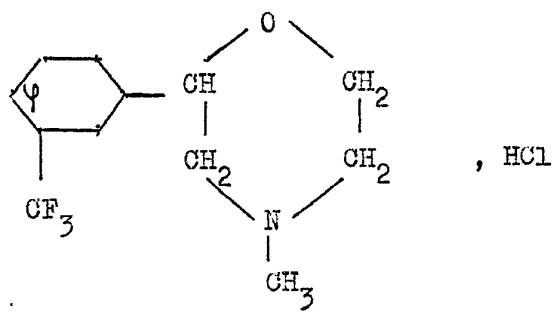
que se presenta en forma de un polvo blanco cristalino, soluble en agua y en alcohol, e insoluble en acetato de etilo; F = 139°C. Número de identificación : 1841.

2º) El clorhidrato de la 2-(3-trifluorometil) fenil, 4-metil tetrahidro-1,4-oxacina, de fórmula:

364330



5



10

que se presenta en forma de un polvo blanco cristalino, soluble en agua y en alcohol, e insoluble en acetato de etilo: F = 168°C. Número de identificación: 1872.

Las propiedades farmacodinámicas de estos dos compuestos (1841 y 1872) se han puesto en evidencia por los siguientes ensayos:

1) TOXICIDAD AGUDA

Se ha investigado la dosis letal media en el ratón por vía oral y por vía intravenosa, y se ha calculado según el método de BEHRENS y KARBBER (Arch. Exp. Path. Pharm. 177, 379, 1935).

25

PRODUCTO	VIA ORAL (mg/kg)	VIA INTRAVENOSA (mg/kg)
1841	600	70
1872	1.300	110

30

364330

20



2) PROPIEDADES TRANQUILIZANTES COMPARADAS CON LAS DEL CLOR-  
HIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO.

a) Acción sobre la movilidad espontánea del ratón

Protocolo

5 Los animales, de sexo macho y de un peso comprendido  
entre 17 y 20 gramos, se agrupan por lotes de diez y re-  
ciben, por intubación esofágica, después de dos horas en  
ayunas, el producto a estudiar (animales tratados) o una  
cantidad equivalente del disolvente utilizado (animales  
10 testigo).

Una hora después de la administración del producto o  
del disolvente, los animales se depositan, por grupos de  
dos, en un pasillo circular. Este último es barrido por  
seis haces de luz infrarroja. Los haces son radiales,  
15 equidistantes y centrados cada uno sobre una célula fotoe-  
léctrica. Cada interrupción de un haz motivada por el paso  
de un animal es registrada en un contador. El número de  
interrupciones, y por tanto el de desplazamientos de los  
dos animales, se anota al cabo de diez minutos. Los resul-  
20 tados obtenidos con los animales tratados se expresan en  
forma de porcentaje de aumento o de disminución con rela-  
ción a los obtenidos con los animales testigo.

La dosis eficaz al 50% es la dosis que disminuye en  
un 50% el número de desplazamientos de los animales trata-  
25 dos con relación a los de los animales testigo. Se expre-  
sa en mg./kg.

30

364330



PRODUCTO	DOSIS EFICAZ AL 50%
1841	80 mg/kg
1872	La dosis eficaz al 25% se alcanza solamente con 80 mg/kg
Clorhidrato de clordiazepóxido	65 mg/kg

5  
  
  
  
  
  
10

b) Potencialización de una dosis inactiva de mebubarbital.

Protocolo

En una primera etapa, se investiga sobre lotes de diez ratones machos de un peso medio de 23 gramos y dejados en ayunas desde dos horas antes, la dosis máxima de mebubarbital que, inyectada por vía intraperitoneal, no provoca la pérdida del reflejo del equilibrio en ninguno de los animales.

15  
  
  
  
  
  
20

En una segunda etapa, los animales agrupados por lotes de diez, reciben, 30 minutos después de la administración por vía oral del producto a estudiar, la dosis de mebubarbital determinada anteriormente. Se anota entonces el número de ratones que duermen más de 15 minutos.

25

La dosis eficaz al 50% es la dosis que hace dormir al 50% de los animales tratados con relación a los animales testigo. Se expresa en mg/kg.

30

364330



	PRODUCTO	Dosis eficaz al 50%
5	1841	A 80 mg./kg., potencialización nula
	1872	100 mg./kg
10	Clorhidrato de diazepóxido (comparación)	12 mg./kg.

15 c) Acción sobre la rata vuelta agresiva por estímulos eléctricos.- (SIOU, G.- J. Physiol. París, 1958, 50, 504-5).

El producto se administra por vía oral en lotes de seis animales.

20 La dosis para la cual la agresividad se disminuye en un 50% con relación a los testigos (dosis eficaz al 50%) se determina a partir de la recta log. dosis/respuesta.

	PRODUCTO	Dosis eficaz al 50%
25	1841	2 mg./kg.
	1872	15 mg./kg.
30	Clorhidrato de diazepóxido (comparación)	30 mg./kg.

3.6.69



5) PROPIEDADES ANTI-INFLAMATORIAS

Se han investigado estas propiedades en la rata según el método de WILHEIMI, G. y DOMENJOZ, R., *Arzneimittel Forsch.*, 1 : 151 (1951), administrándose el producto por vía oral.

5

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de la hinchazón en los animales tratados con relación a los animales testigo (100%).

10

PRODUCTO	DOSIS	↓ DEL EDEMA	VALOR PLANIMETRICO
1841	100 mg/kg	100%	542
1872	100 mg/kg	74%	356
Fenilbutazona (comparación)	100 mg/kg	49%	270

15

4) PROPIEDADES ANALGESICAS

Administrándose el producto por vía oral, se ha investigado la actividad analgésica en el ratón según dos métodos:

20

a) Estímulo calorífico

Método de EDDY, N.B., y LEIMBACH, D. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 107 : 385-393, 1953).

25

b) Estímulo químico

Método de KOSTER modificado por WITKIN  $\overline{\text{KOSTER}}$ , R., ANDERSON, N. y DE BEER, E.J. *Fed. Proc.*, 18 : 412 (1959) - WITKIN, L.B., HEUBNER, C.F., GALDI, F., O'KEEFE, E., SPITALETTA, P. y PLUMMER, A.J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*,

30

364330



137 : 400-408. (1961)7.

5 La dosis eficaz al 50%, expresada en mg./kg., representa la dosis que hace disminuir en un 50% el número de crisis dolorosas en los animales tratados, con relación a los animales testigo.

PRODUCTO	Dosis eficaz al 50% ESTIMULO CALORIFICO	Dosis eficaz al 50% ESTIMULO QUIMICO
10 1841	110 mg./kg.	60 mg./kg.
1872	280 mg./kg.	280 mg./kg.

15 Los productos según la invención poseen principalmente propiedades de apaciguamiento y de laxación en el dominio de las perturbaciones emocionales y de la ansiedad. Sus principales indicaciones terapéuticas son: La inestabilidad de carácter, las perturbaciones del comportamiento, y la agresividad. Poseen, además, poderosas propiedades anti-inflamatorias, así como una neta acción analgésica.

20 Estos productos, asociados a los excipientes habituales, almidón, talco, estearato de magnesio, pueden ser administrados al hombre en forma de comprimidos.

25 La dosis terapéutica diaria del compuesto (1841) es de 2 a 50 mg. para los adultos, siendo la dosis preferente de 10 mg., y de 0,5 a 10 mg. para los niños, siendo la dosis preferente de 2,5 mg.

EJEMPLOS 15 a 21

30 Los ensayos consignados a continuación se refieren a



los compuestos de la fórmula (VIII) en los que R es un radical ciclohexilo, alilo, n-butilo, bencilo, isobutilo, heptilo o isopentilo, y en los que  $X_1$  es un grupo  $-CF_3$  en posición meta.

5           En la tabla A anterior, los compuestos arriba indicados poseen los números de identificación siguientes: 1767, 1784, 1785, 1786, 1863, 1864 y 1870. Sus características físico-químicas se indican en la tabla A.

10           Este grupo de nuevos compuestos químicos es útil en terapéutica, dado que estos compuestos presentan marcadamente una actividad tranquilizante y poseen también una actividad anti-inflamatoria y analgésica.

15           Las propiedades farmacodinámicas de los nuevos compuestos se han puesto en evidencia por los ensayos siguientes:

1) TOXICIDAD AGUDA

Se ha investigado la dosis letal media en el ratón por vía oral, y se ha calculado según el método de BEHRENS y KARBBER (Arch. Exp. Path. Pharm., 177, 379, 1935).

20           Los resultados se recogen en la tabla 2.

TABLA 2

PRODUCTO	Dosis letal media, vía oral, en el ratón, (mg/kg)
1 767	> 3000
1 784	# 1700
1 785	1730
1 786	1700
1 863	1190
1 864	# 3000
1 870	# 2000

2) PROPIEDADES TRANQUILIZANTES COMPARADAS CON LAS DEL CLC

HIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO (disponible en el mercado bajo la denominación "Librium")

a) Acción sobre la movilidad espontánea en el ratón.-Protocolo

Los animales, de sexo macho y de un peso comprendido entre 17 y 20 gramos, se agrupan por lotes de diez y reciben, por intubación esofágica, después de dos horas en ayunas, el producto a estudiar (animales tratados) o una cantidad equivalente del disolvente utilizado (animales testigo).

Una hora después de la administración del producto y del disolvente, los animales se depositan por grupos de dos en un pasillo circular. Este último es barrido por seis haces de luz infrarroja. Los haces son radiales, equidistantes y centrados cada uno sobre una célula fotoeléctrica. Cada interrupción de un haz motivada por el paso de un animal se registra en un contador. Al cabo de diez minutos, se anota el número de interrupciones, y por tanto el de desplazamientos de los dos animales. Los resultados obtenidos con los animales tratados se expresan en forma de porcentaje de aumento o de disminución con relación a los obtenidos con los animales testigo.

La dosis eficaz al 50% es la dosis que disminuye en un 50% el número de desplazamientos de los animales tratados con relación a los de los animales testigo. Se expresa en mg./kg. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.





TABLA 3

5	PRODUCTO	Dosis eficaz al 50%
	1 767	La dosis eficaz al 25% se alcanza únicamente a 80 mg/kg
	1 784	Acción nula a 160 mg/kg
10	1 785	Acción nula a 160 mg/kg.
	1 786	Acción nula a 160 mg/kg
	1 863	Acción nula a 160 mg/kg
15	1 864	Acción nula a 120 mg/kg
	1 870	Acción nula a 160 mg/kg
	CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO	65 mg/kg.

20

b) Potencialización de una dosis inactiva de mebubarbital.-  
Protocolo.

25

En una primera etapa, se investiga sobre lotes de diez ratones machos de un peso medio de 23 gramos y dejados en ayunas desde dos horas antes, la dosis máxima de mebubarbital que, inyectada por vía intraperitoneal, no provoca la pérdida del reflejo de enderezamiento en ninguno de los animales.

30

En una segunda etapa, los animales agrupados por lotes de diez, reciben, 30 minutos después de la administra-



ción por vía oral del producto a estudiar, la dosis de mebarbital determinada anteriormente. Se anota entonces el número de ratones que duermen más de 15 minutos. La tabla 4 indica los resultados obtenidos con una dosis de 80 mg./kg.

TABLA 4

PRODUCTO	A 80 mg./kg. por vía oral
1 767	2 de 10
1 784	1 de 10
1 785	3 de 10
1 786	2 de 10
1 863	0 de 10
1 864	0 de 10
1 870	0 de 10
CLORHIDRATO DE DIAZEPOXIDO	7 de 10

c) Acción sobre la rata vuelta agresiva por estímulos eléctricos. - (SIOU, G.- J. Physiol.-París, 1958, 50, 504-5)

El producto se administra por vía oral en lotes de seis animales.

364330



La dosis para la cual la agresividad se reduce <sup>20 uah.</sup> en un 100% con relación a los animales testigos (dosis eficaz al 100%) se determina a partir de la recta log. dosis/respuesta.

5

TABLA 5

10

15

20

PRODUCTO	Dosis Eficaz al 100% inferior a:
1 767	200 mg/kg
1 784	50 mg/kg
1 785	25 mg/kg
1 786	25 mg/kg
1 863	10 mg/kg
1 864	60 mg/kg
1 870	100 mg/kg
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOKIDO	60 mg/kg

25

d) Acción sobre el ratón vuelto agresivo por estímulos eléctricos (YEN, C. Y., STANGER, L., y MILLMAN, N. (1959) - Arch. Inteen. Pharmacodyn. 123, 179).

El producto se administra por vía oral a lotes de seis animales.

30

La dosis para la cual la agresividad se disminuye en un 50% con relación a los animales testigo (dosis eficaz al 50%) se determina a partir de la recta log.

364330



dosis/respuesta.

TABLA 6

PRODUCTO	Dosis eficaz al 50%
1 767	27,5 mg/kg
1 784	13 mg/kg
1 785	
1 786	≈ 30 mg/kg
1 863	15 mg/kg
1 864	≈ 30 mg/kg
1 870	23 mg/kg
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO	≈ 80 mg/kg

3) Propiedades anti-inflamatorias

Se han investigado estas propiedades en la rata según el método de WILHELM, G. y DOMENJOZ, R., *Arzneimittel Forsch.* 1 : 151 (1951), siendo administrado el producto por vía oral.

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de la hinchazón en los animales tratados con relación a los animales testigo (100%).

364330



TABLA 7

5  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
10  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
15  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
20  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
25  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
30

PRODUCTO	DOSIS	Disminución del Edema	VALOR PLANIMETRICO
1767	100 mg/kg	61,5 %	346
1784	100 mg/kg	66,5 %	246
1785	50 mg/kg	66 %	288
1786	50 mg/kg	13 %	42,5
1 863	50 mg/kg	39 %	138,5
1 864	100 mg/kg	48 %	148,5
1 870	100 mg/kg	66,5 %	311
FENILBUTAZONA	100 mg/kg	49 %	270

4) PROPIEDADES ANALGESICAS

Administrándose el producto por vía oral, se ha investigado la actividad analgésica en el ratón según dos métodos:

a) Estímulo calorífico

Método de EDDY, N.B. y LEIMBACH, D. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 107: 385-393, 1953).

b) Estímulo químico

Método de KOSTER modificado por WITKIN /KOSTER, R., ANDERSON, M. y DE BEER, E.J. Fed. Proc. 18 : 412 (1959) -

364330

WETKIN, L.D., HEUBNER, C.F., GALDI, F., O'KEEFE, E.,  
SPITALETTA, P. y PLUMMER, A.J., J. Pharmacol. Exp. Ther.  
133 : 400-408 (1961)7.



La dosis eficaz al 50%, expresada en mg/kg., representa la dosis que hace disminuir en un 50% el número de crisis dolorosas en los animales tratados, con relación a los animales testigo.

10

TABLA 8

PRODUCTO	DOSIS EFICAZ AL 50% ESTIMULO CALORIFICO	DOSIS EFICAZ AL 50% ESTIMULO QUIMICO
1 767	<del>#</del> 500 mg/Kg	300 mg/kg
1 784	125 mg/kg	50 mg/kg
1 785	Subactivo >300 mg/kg	300 mg/kg
1 786	Inactivo	Subactivo
1 863	Inactivo	~ 200 mg/kg
1 864	Inactivo	Inactivo
1 870	Subactivo	200 mg/kg

15

20

25

Los productos según la invención poseen principalmente propiedades de apaciguamiento y de laxación en el dominio de las perturbaciones emocionales y de la ansiedad. Sus

15.3.69

364330

20 MAR



principales indicaciones terapéuticas son: inestabilidad de carácter, perturbaciones del comportamiento, y agresividad.

5 Estos productos, asociados a los excipientes habituales: almidón, talco, estearato de magnesio, se pueden administrar en forma de comprimidos. Son igualmente administrables, por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras gelatinosas, grageas, etc... en asociación con los excipientes habituales.

10 La dosis diaria está comprendida entre 2 y 50 mg. al día, y preferiblemente, es de 10 mg. para los adultos.

Se han sometido a los ensayos farmacodinámicos descritos en detalle arriba, otros compuestos representativos de la invención. Se han reunido todos los resultados obtenidos en la Tabla B que sigue, al mismo tiempo que los resultados ya dados anteriormente, a fin de tener una vista de conjunto acerca de las propiedades de los nuevos compuestos como medicamentos.

20 Se observará que, en la tabla B, se ha representado la acción sobre la rata vuelta agresiva por el valor de la dosis eficaz al 50%.

25 La toxicidad se ha puesto en evidencia por el valor de la dosis letal al 50%, por vía oral. Sin embargo, para los productos identificados como 1920, 1921, 1922 y 1953, no se ha dado la dosis letal al 50%, sino que se ha indicado, para una dosis de 900 mg/kg de producto, administrada por vía oral, el número de ratones muertos por lote de 10 ratones.

30 La invención no está limitada por los ejemplos que preceden. En particular, durante la tercera etapa del pro-

20



cedimiento descrito anteriormente, se pueden introducir aminas primarias diversas de fórmula  $R-NH_2$ . Estos modos de puesta en práctica no se salen del marco de la invención.

5

**364330**

15.3.69

Nº DE IDENTIFICACION	TOXICIDAD AGUDA Dosis letal al 50%	PROPIEDADES TRANQUILIZANTES				PRC
		Novilidad espontánea del ratón	Potencialización de una dosis inactiva de Mebubarbital : Dosis : 80 mg/kg Número de animales que duermen más de 15 minutos	Acción sobre la rata agresiva Dosis eficaz al 50%	Acción sobre el ratón agresivo Dosis eficaz al 50%	
1766	V.O. * (mg/kg) 365	D.E. 50% = 95 mg/kg	5/10 (D.E. 50% = 75 mg/kg)	6,5 mg/kg	7,2	100
1767	> 3000	D.E. 25% = 80 mg/kg	2/10	~100 mg/kg	27,5	100
1784	1700	Acción nula a 160 mg/kg	1/10	a 50 mg/kg, disminución del 100%	13	100
1785	1730	Acción nula a 160 mg/kg	3/10	~15 mg/kg		50
1786	1700	Acción nula a 160 mg/kg	2/10	~8 mg/kg	~30	50
1841	600	D.E. 50% = 80 mg/kg	0/10	2 mg/kg	4,5	100
1863	1190	Acción nula a 160 mg/kg	0/10	~7 mg/kg	15	50
1864	3000	Acción nula a 120 mg/kg	0/10	~30 mg/kg	~30	100
1870	2000	Acción nula a 160 mg/kg	0/10	~20 mg/kg	23	100
1872	1300	D.E. 25% = 80 mg/kg	6/10 (D.E. 50% = 100 mg/kg)	15 mg/kg	11	100
1920	900-1/10***		0/10		10	100
1921	900-2/10***		0/10	a 50 mg/kg, disminución del 100%	10	100
1922	900-2/10***		1/10	a 50 mg/kg, disminución del 100%	10	100
1953	900-1/10***	D.E. 50% = 80 mg/kg			~20	100
CICLORIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO (comparación)		D.E. 50% = 65 mg/kg	7/10 (D.E. 50% = 12 mg/kg)	30 mg/kg	80	
FEHIL-BUTAZONA (comparación)						100

\* V.O. = VIA ORAL \*\* DOSIS de 900 mg/kg; número de ratones muertos por lote de 10 ratones

EFFECTOS TRANQUILIZANTES			PROPIEDADES ANTI-INFLAMATORIAS				PROPIEDADES ANALGESICAS	
Potencialización de una dosis inactiva de Mebubarital : Dosis : 80 mg/kg Número de animales que duermen más de 15 minutos	Acción sobre la rata agresiva Dosis eficaz al 50%	Acción sobre el ratón agresivo Dosis eficaz al 50%	Dosis (mg/kg)	Disminución del edema en %	Valor planimétrico	Estímulo calorífico Dosis eficaz al 50%	Estímulo químico Dosis eficaz al 50%	
5/10 (D.E. 50% = 75 mg/kg)	6,5 mg/kg	7,2	100	87	460	125 mg/kg	150 mg/kg	
2/10	~100 mg/kg	27,5	100	61,5	346	~500 mg/kg	300 mg/kg	
1/10	a 50 mg/kg, disminución del 100%	13	100	66,5	246	125 mg/kg	50 mg/kg	
3/10	~15 mg/kg		50	66	288	Subactivo > 300 mg/kg	300 mg/kg	
2/10	~8 mg/kg	~30	50	13	42,5	Inactivo	Subactivo	
0/10	2 mg/kg	4,5	100	100	542	110 mg/kg	60 mg/kg	
0/10	~7 mg/kg	15	50	39	138,5	Inactivo	~200 mg/kg	
0/10	~30 mg/kg	~30	100	48	148,5	Inactivo	Inactivo	
0/10	~20 mg/kg	23	100	66,5	311	Subactivo	200 mg/kg	
6/10 (D.E. 50% = 100 mg/kg)	15 mg/kg	11	100	74	356	280 mg/kg	280 mg/kg	
0/10		10	100	43,5	209	Inactivo	~400 mg/kg	
0/10	a 50 mg/kg, disminución del 100%	10	100	58,5	301	150 mg/kg	80 mg/kg	
1/10	a 50 mg/kg, disminución del 100%	10	100	82,5	469,5	450 mg/kg	80 mg/kg	
7/10 (D.E. 50% = 12 mg/kg)	30 mg/kg	~20	100	15	27	Inactivo	~300 mg/kg	
		80					<b>300330</b>	
			100	49	270	Inactivo	350 mg/kg	

de ratones muertos por lote de 10 ratones

Nº DE IDENTIFICACION	TOXICIDAD AGUDA Dosis Letal al 50%	PROPIEDADES TRANQ	
	V.O. * (mg/kg)	Movilidad espontánea del ratón	Potenciali inactiva d Dosis Número de más de
1766	365	D.E. 50% = 95 mg/kg	5 (D.E. 50%)
1767	> 3000	D.E. 25% = 80 mg/kg	2
1784	‡ 1700	Acción nula a 160 mg/kg	1
1785	1730	Acción nula a 160 mg/kg	3
1786	1700	Acción nula a 160 mg/kg	2
1841	600	D.E. 50% = 80 mg/kg	0
1863	1190	Acción nula a 160 mg/kg	0
1864	‡ 3000	Acción nula a 120 mg/kg	0
1870	‡ 2000	Acción nula a 160 mg/kg	0
1872	1300	D.E. 25% = 80 mg/kg	6 (D.E. 50%)
1920	900-1/10 <sup>***</sup>		0
1921	900-2/10 <sup>***</sup>		0
1922	900-2/10 <sup>***</sup>		1
1953	900-1/10 <sup>***</sup>	D.E. 50% = 80 mg/kg	
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO (comparación)		D.E. 50% = 65 mg/kg	7 (D.E. 50%)
FENIL-BUTAZONA (comparación)			

\* V.O. = VIA ORAL

\*\* DOSIS de 900 mg/kg; numero de ratones

‡ V.O. = vía oral

364330

PROPIEDADES TRANQUILIZANTES

Movilidad espontánea del ratón	Potencialización de una dosis inactiva de Mebubarbital : Dosis : 80 mg/kg Número de animales que duermen más de 15 minutos		Acción sobre la rata agresiva Dosis eficaz al 50%	Acción agresiva Dosis
D.E. 50% = 95 mg/kg	5/10 (D.E. 50% = 75 mg/kg)		6,5 mg/kg	
D.E. 25% = 80 mg/kg	2/10		≈ 100 mg/kg	2
acción nula a 160 mg/kg	1/10		a 50 mg/kg, disminución del 100%	1
acción nula a 160 mg/kg	3/10		≈ 15 mg/kg	
acción nula a 160 mg/kg	2/10		≈ 8 mg/kg	≈ 3
D.E. 50% = 80 mg/kg	0/10		2 mg/kg	
acción nula a 160 mg/kg	0/10		≈ 7 mg/kg	1
acción nula a 120 mg/kg	0/10		≈ 30 mg/kg	≈ 3
acción nula a 160 mg/kg	0/10		≈ 20 mg/kg	2
D.E. 25% = 80 mg/kg	6/10 (D.E. 50% = 100 mg/kg)		15 mg/kg	1
	0/10			10
	0/10		a 50 mg/kg, disminución del 100%	10
	1/10		a 50 mg/kg, disminución del 100%	10
D.E. 50% = 80 mg/kg				≈ 20
D.E. 50% = 65 mg/kg	7/10 (D.E. 50% = 12 mg/kg)		30 mg/kg	80

900 mg/kg; numero de ratones muertos por lote de 10 ratones

64330

364330

				PROPIEDADES ANTI-INFLAMATORIAS		
dosis : uermen	Acción sobre la rata agresiva Dosis eficaz al 50%	Acción sobre el ratón agresivo Dosis eficaz al 50%	Dosis (mg/kg)	Disminución del edema en %	Valor planimétrico	
	6,5 mg/kg	7,2	100	87	460	
	≈100 mg/kg	27,5	100	61,5	346	
	a 50 mg/kg, dis- minución del 100%	13	100	66,5	246	
	≈ 15 mg/kg		50	66	288	
	≈ 8 mg/kg	≈ 30	50	13	42,5	
	2 mg/kg	4,5	100	100	542	
	≈ 7 mg/kg	15	50	39	138,5	
	≈ 30 mg/kg	≈ 30	100	48	148,5	
	≈20 mg/kg	23	100	66,5	311	
	15 mg/kg	11	100	74	356	
		10	100	43,5	209	
	a 50 mg/kg, dis- minución del 100%	10	100	58,5	301	
	a 50 mg/kg, dis- minución del 100%	10	100	82,5	469,5	
		≈20	100	15	27	
	30 mg/kg	80				
			100	49	270	

n lote de 10 ratones

364330

	PROPIEDADES ANTI-INFLAMATORIAS			PROPIEDADES ANALGESICAS	
el ratón al 50%	Dosis (mg/kg)	Disminución del edema en %	Valor planimétrico	Estímulo calorífico Dosis eficaz al 50%	Estímulo químico Dosis eficaz al 50%
	100	87	460	125 mg/kg	150 mg/kg
	100	61,5	346	# 500 mg/kg	300 mg/kg
	100	66,5	246	125 mg/kg	50 mg/kg
	50	66	288	Subactivo > 300 mg/kg	300 mg/kg
	50	13	42,5	Inactivo	Subactivo
	100	100	542	110 mg/kg	60 mg/kg
	50	39	138,5	Inactivo	≈ 200 mg/kg
	100	48	148,5	Inactivo	Inactivo
	100	66,5	311	Subactivo	200 mg/kg
	100	74	356	280 mg/kg	280 mg/kg
	100	43,5	209	Inactivo	≈ 400 mg/kg
	100	58,5	301	150 mg/kg	80 mg/kg
	100	82,5	469,5	450 mg/kg	80 mg/kg
	100	15	27	Inactivo	≈ 300 mg/kg
				<b>364330</b>	
	100	49	270	Inactivo	350 mg/kg



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 4 de Marzo de 1.968, bajo el Nº PV. 142.279, el día 29 de Mayo de 1.968, bajo el Nº PV 153.287, el día 18 de Junio de 1.968, bajo el Nº PV 155.482, el día 27 de Agosto de 1.968, bajo el Nº PV 164.260, el día 15 de Noviembre de 1.968, bajo el Nº PV 173.894, y el día 19 de Febrero de 1.969, bajo el Nº 6904203, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

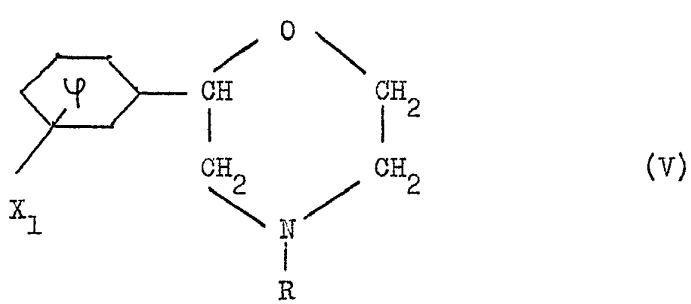
- N O T A -

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:

15

1.- Procedimiento para la obtención de tetrahidro 1,4 oxacinas 2,4 disustituídas que responden a la fórmula (V)

20



25

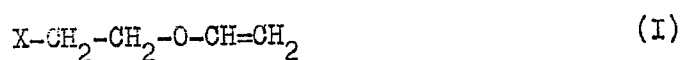
en la que X<sub>1</sub> representa un halógeno o un grupo -CF<sub>3</sub> en po-

15.3.69

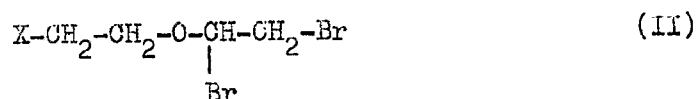


sición meta o para, y R es un radical hidrocarbonado cualquiera que puede llevar heteroátomos, particularmente un radical alcohilo, cicloalcohilo, alqueniilo, arilo o arilalcohilo, estando caracterizado dicho procedimiento por el hecho de que se desarrollan las tres etapas sucesivas de reacción:

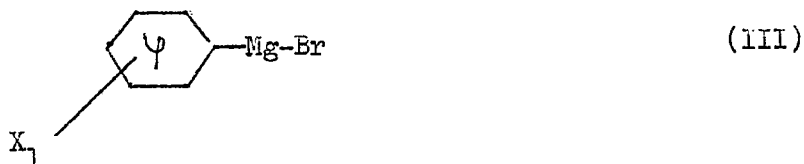
(1) reacción de adición de bromo a un éter vinílico  $\beta$ -halogenado de fórmula (I)



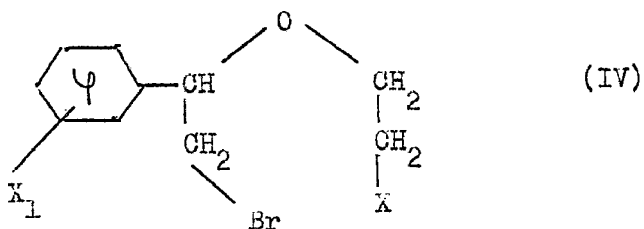
donde X representa un halógeno, con preferencia el cloro, lo que conduce a un derivado de fórmula (II)



(2) condensación del derivado de fórmula (II) con un compuesto organomagnesiano de fórmula (III)



donde  $X_1$  tiene el significado citado anteriormente, lo que conduce a un compuesto de fórmula (IV)



364330



(3) condensación del compuesto de fórmula (IV) con una amina primaria de fórmula  $R-NH_2$ , donde R tiene el significado anteriormente citado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción (1) de adición del bromo a los éteres vinílicos  $\beta$ -halogenados (I) se efectúa a una temperatura inferior a la normal, y con preferencia inferior a  $0^\circ C$ , en particular entre  $-15^\circ C$  y  $-10^\circ C$  en un medio disolvente o diluyente, por ejemplo en medio clorofórmico.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que la relación molar del bromo al éter vinílico  $\beta$ -halogenado es sensiblemente igual a 1.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que para la reacción (2) de condensación de los derivados bromados (II) con los organomagnesianos (III) se opera en un disolvente constituido por un éter alifático o cíclico, tal como el éter etílico, a la temperatura de ebullición del éter, manteniendo un ligero reflujo de este disolvente.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por el hecho de que la relación molar del derivado bromado (II) al organomagnésiano (III) está próxima a 1.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la condensación de los derivados de fórmula (IV) con las aminas primarias se efectúa en las proporciones aproximadas de una molécula del derivado (IV) por tres moléculas de amina primaria.



7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 6, caracterizado por el hecho de que la reacción de condensación con las aminas primarias se lleva a cabo en el seno de un disolvente, tal como un hidrocarburo ben-  
5 cénico, como el tolueno, a temperaturas moderadamente elevadas, del orden de 100°C y eventualmente en autoclave.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se utiliza un compuesto organomagnesiano (III) en el cual  $X_1$  es un grupo  $-CF_3$   
10 en posición meta.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se utiliza una amina primaria  $R-NH_2$  en la que R es un radical alcoholo o ciclo  
15 alcoholo elegido entre los radicales propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, isopentilo y ciclohexilo.

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se utiliza una amina primaria  $R-NH_2$  en la que R es un radical alilo.  
20

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que se utiliza una amina primaria  $R-NH_2$  en la que R es un radical arilalcoholo  
elegido entre los radicales bencilo y feniletilo.

12.- Procedimiento para la obtención de tetrahidro  
25 1,4 oxacinas 2,4 disustituídas.



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

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

5

Madrid,

1 JUL 1971

P.A.

*[Handwritten signature]*  
El Secretario

364330