

413487

Int. Cl.: C07D; A61K



M E M O R I A D E S C R I P T I V A

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de Invencción que, por veinte años, se solicita para todo el territorio nacional, a favor de la firma CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY, "CERM", Sociéte Anonyme, de nacionalidad francesa, residente en RIOM (Francia), Route de Marsat, con prioridad de la Patente francesa núm. 72 12 893 de fecha 13 de Abril de 1.972, - - - - -

p o r

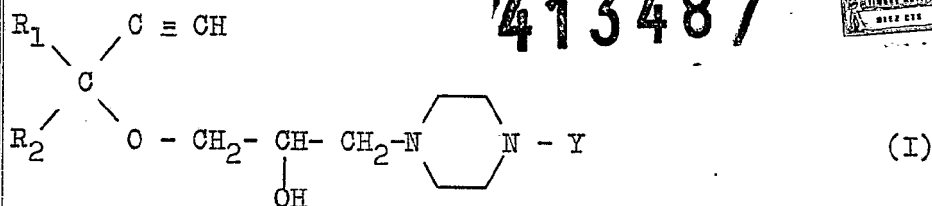
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS QUIMICOS A PARTIR DE LA REACCION DE UN ALCOHOL ACETILENICO CON LA EPICLORHIDRINA EN PRESENCIA DEL FLUORO DE BORO HACIENDO REACCIONAR LA CLORHIDRINA OBTENIDA CON UNA PIPERACINA"

La presente invención tiene por objeto una nueva familia de compuestos químicos definidos por la fórmula general siguiente:

413487



5

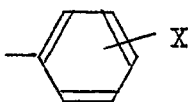


en la cual:

10 - R₁ y R₂ representan unos agrupamientos alquilos inferiores idénticos o diferentes que pueden formar entre ellos un resto cicloalquilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono;

- e Y puede representar:

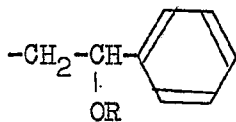
15 a) = según un primer modo de realización de la invención, un grupo de forma



20 en el cual X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un resto trifluorometilo, un resto alquilo inferior poseyendo de 1 a 4 átomos de carbono, o un resto alcoxil inferior poseyendo de 1 a 4 átomos de carbono.

b) = según un segundo modo de realización de la invención, un grupo de forma

25



en el cual R representa un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Estos compuestos son útiles en terapéutica especialmente por su acción sobre el sistema nervioso central, su acción hipotensiva, su acción antiemética y su acción antitusiva.

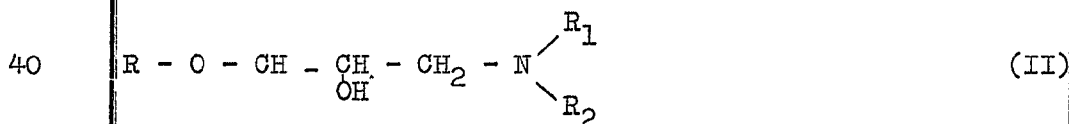
Algunos estudios anteriores, entre los que se pueden citar



tar:

35 - A. BURGER - Medicinal Chemistry p. 1053 - J. Wiley. ed. (1.970);

- BLACK J.W. et Coll. Lancet 1, p. 1080 (1.964), han demostrado que los derivados de aminopropanodiolos de fórmula general:

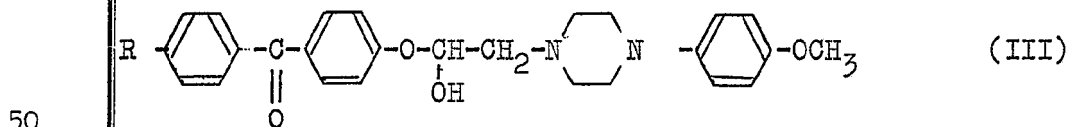


R = arilo eventualmente sustituido o naftilo,

R₁, R₂ = H o alquilo,

45 presentan unas actividades antagonistas competitivas de la epinefrina ante los receptores β adrenérgicos.

Por otra parte, también se conocen las propiedades psicosedativas de las moléculas de estructura general:



(R = Cl o F).

Ahora bien, el solicitante ha descubierto que los compuestos de fórmula I según la invención, presentan la particularidad de estar desprovistos de todo efecto β bloqueador adrenérgico, todo y presentando una actividad depresiva sobre el sistema nervioso central.

60 La invención prevé por tanto la aplicación en terapéutica humana, a título de medicamentos, para todas las afecciones de orden psicoléptico, de los compuestos de la fórmula general I anterior, y muy especialmente de aquellos en los que el sustituyente Y tiene la significación a.

Por otra parte, se ha comprobado que los compuestos que pertenecen a la misma familia poseen igualmente unas propiedades hipotensivas y anti-eméticas interesantes.

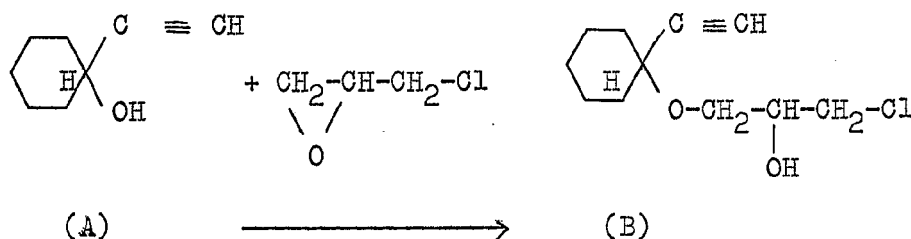


A continuación y a título de ejemplo, se da el detalle del modo operatorio del procedimiento según la invención, aplicado al compuesto de fórmula I, en el cual los sustituyentes R₁ y R₂ forman conjuntamente un ciclo ciclohexanol, mientras que Y representa la (4-fluoro) fenilpiperacina.

EJEMPLO 1:

Preparación de la I-3-(I-Etinil) ciclohexiloxi 2-hidroxi) propil 4-(4-fluoro) fenil piperacina, (compuesto núm. 4):

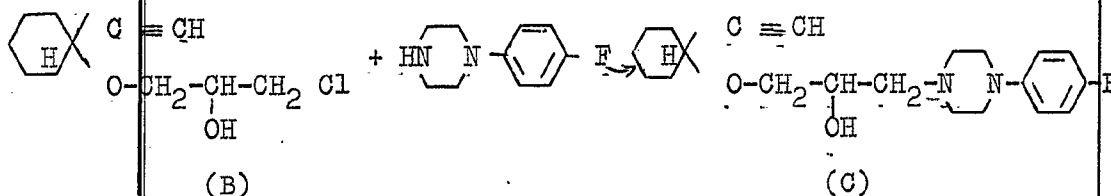
105 Primera etapa:



110 A 186 g. (1,5 M) de etinil-ciclohexanol (A) adicionado de 1 ml. de una solución al 40% de BF₃ en el éter, se añaden progresivamente 92,5 g. (1 M) de epiclorhidrina, manteniéndose la temperatura a 50 - 55 °C. Seguidamente, se continúa el calentamiento a 60 °C durante una hora, se deja reposar durante una noche, se vuelven a añadir 10 ml. de agua y se destila bajo presión reducida.

115 Se obtienen 110 g. del producto (B), E_{0,5} = 107 °C, n_D²⁰ = 1,4972.

Segunda etapa:



Se calienta a reflujo y en agitación durante 20 horas

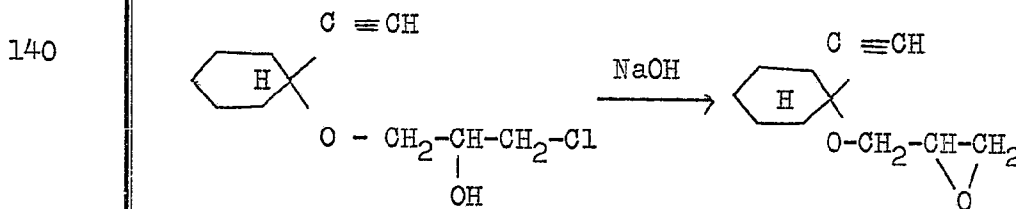


125 108 g. (0,5 M) del producto (B) resultante de la primera
 etapa, con 59 g. (0,33 M) de parafluorofenilpiperacina di-
 suelta en 350 ml. de butanol normal en presencia de 42 g.
 de bicarbonato de sodio. Después de la eliminación del pre-
 cipitado, se concentra la solución al 50% y el producto
 130 cristaliza en el enfriamiento. Después de recristalización
 en etanol, se obtienen 88 g. de producto bajo forma de la
 base (F = 106 °C).

Se prepara el diclorhidrato disolviendo la base en el
 etanol a 96 °C y añadiendo la cantidad justa necesaria de
 HCl en solución titulada en el etanol absoluto. F = 183 °C

EJEMPLO 2 = Variante de la segunda etapa del Ejemplo 1.

135 Según otro modo de realización de la invención, se pue-
 de transformar la clorhidrina obtenida en la fase anterior
 en un epoxido, el cual epoxido estará abierto por la pipe-
 racina N-sustituída.



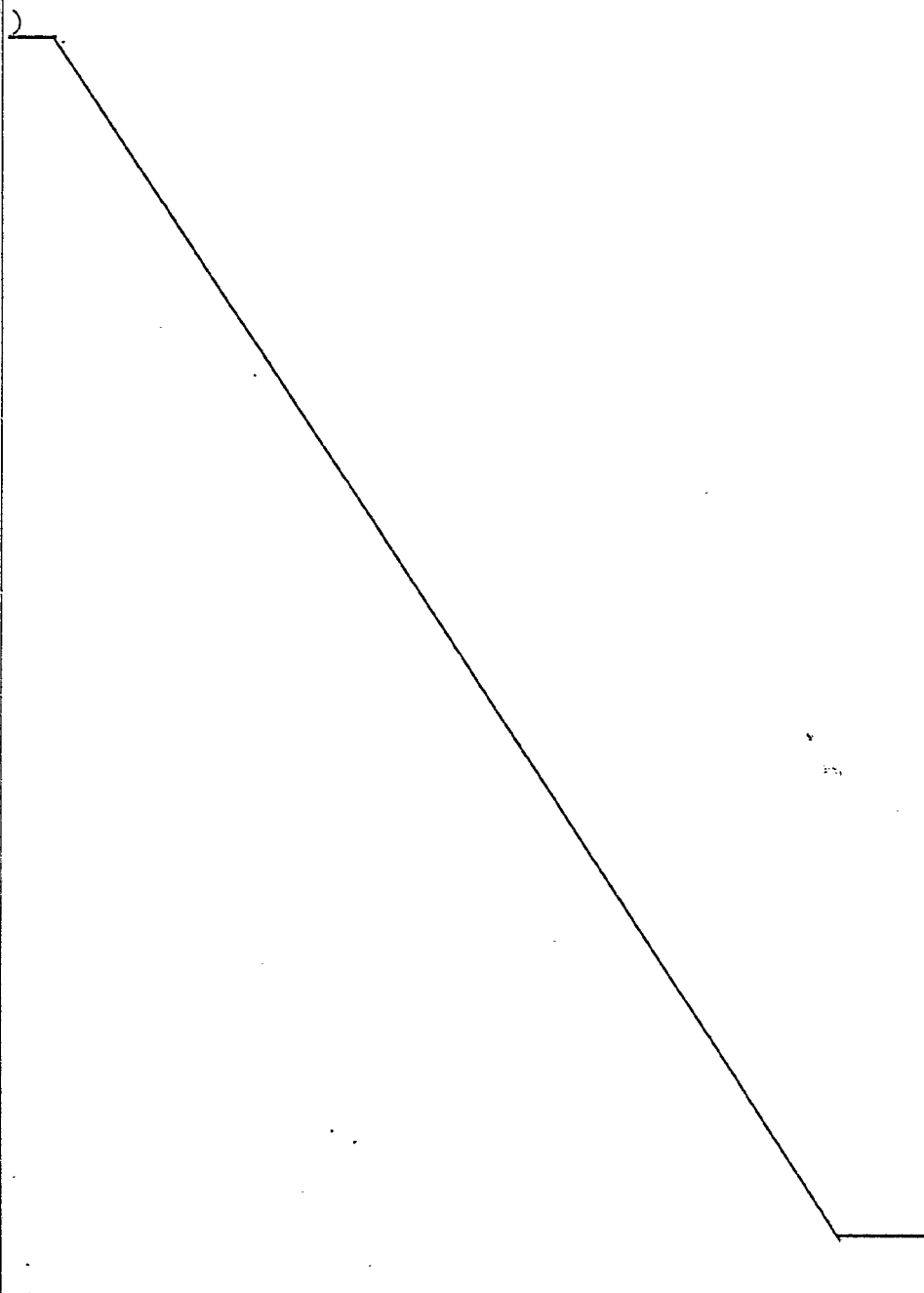
145 A 100 g. de clorhidrina obtenida en la primera etapa
 del Ejemplo 1, se añade en refrigeración una solución de
 sosa a 100 g. por 100 cc. de agua. Se deja revenir a la
 temperatura ambiente y reaccionar durante 4 ó 5 horas. Des-
 pués de filtración se extrae la fase orgánica al éter, se
 seca sobre Na₂SO₄ después de haber separado el solvente,
 se extrae el producto por destilación bajo vacío. Se obtie-
 150 ne 66 g. de producto (E₁ = 92 °C - n₂₀^D = 1,4791).



185

En unas condiciones análogas a las del Ejemplo 1, se ha
ce reaccionar 76 g. de orto-metoxi fenil piperacina sobre
143 g. de la clorhidrina obtenida en la primera fase del
Ejemplo 1, obteniéndose 41 g. del producto.

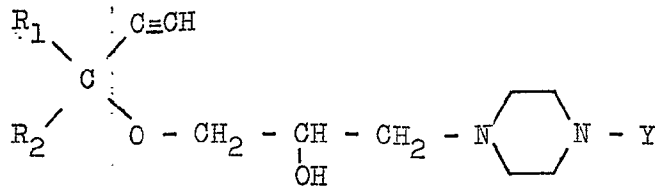
La subsiguiente Tabla I reúne la identificación de un
cierto número de compuestos según la invención, ilustran-
do la variedad de las significaciones de Y en la fórmula
general (I), así como sus propiedades principales.



413487




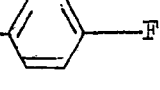
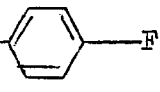
TABLA I

190



(CH)

195

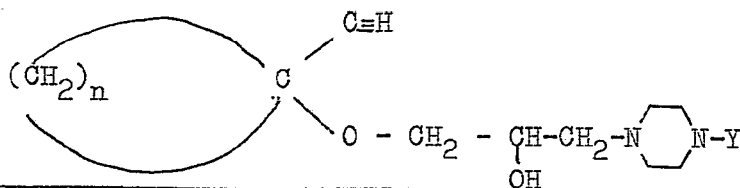
| COMPUESTO NUM. | n | | Y | Clorhidrato | | C% | |
|----------------|-------------------------------|-----------------|--|-------------|-------|--------|----|
| | o | | | M | F(°C) | teoria | na |
| | R ₁ | R ₂ | | | | | |
| 1 | CH ₃ | CH ₃ |  | 375,35 | 188 | 57,59 | 5 |
| 2 | 5 | |  | 413,42 | 187 | 60,71 | 6 |
| 3 | C ₂ H ₅ | CH ₃ |  | 389,38 | 179 | 58,60 | 5 |
| 4 | 5 | |  | 433,4 | 183 | 58,2 | 5 |
| 5 | CH ₃ | CH ₃ |  | 393,34 | 169 | 54,96 | 5 |

200

205

TABLA I

13487



hidrato

ANALISIS ELEMENTAL


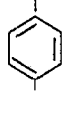
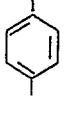
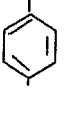
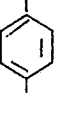




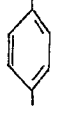
| F(°C) | C% | | H% | | N% | |
|-------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|
| | teoria | hallado | teoria | hallado | teoria | hallado |
| 188 | 57,59 | 56,84 | 6,98 | 6,72 | 7,46 | 7,43 |
| 187 | 60,71 | 61,2 | 7,76 | 7,85 | 6,74 | 6,68 |
| 179 | 58,60 | 59,23 | 7,77 | 7,83 | 7,20 | 7,29 |
| 183 | 58,2 | 59,09 | 7,20 | 7,43 | 6,46 | 6,51 |
| 169 | 54,96 | 54,97 | 6,92 | 7,22 | 7,12 | 7,00 |

413487

413487

(continuación)

TABLA I.

| COMPUES TO NUM. | n | | Y | Clorhidrato | | ANÁLISIS ELEMENTAL | | | | | |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|---|-------------|--------|---------------------|---------|----------------------|---------|-------|------|
| | R ₁ | R ₂ | | M | F (°C) | HCl teoría | | HCl hallado | | | |
| | | | | | | teoría | hallado | teoría | hallado | | |
| | | CH ₃ | CH ₃ | C% | | H% | | N% | | | |
| 6 | 5 | |  | 433,41 | 173 | 16,84 | 16,93 | | | | |
| 7 | CH ₃ | CH ₃ |  | 409,80 | 168 | 52,75 | 52,84 | 6,64 | 6,73 | 6,83 | 6,90 |
| 8 | 5 | |  | 449,87 | 180 | 56,06 | 56,70 | 6,95 | 7,05 | 6,23 | 6,21 |
| 9 | C ₂ H ₅ | CH ₃ |  | 407,37 | 172 | 56,01 | 55,94 | 7,18 | 7,17 | 6,88 | 6,85 |
| 10 | C ₂ H ₅ | CH ₃ |  | 423,83 | 171 | 53,84 | 53,40 | 6,89 | 7,22 | 6,61 | 6,68 |
| 11 | 5 | |  | 482,41 | 175,5 | HCl teoría 15,13 | | HCl hallado 14,98 | | | |
| 12 | C ₂ H ₅ | CH ₃ |  | 457,39 | 162 | 15,96 | | | | 16,08 | |
| 13 | CH ₃ | CH ₃ |  | 443,36 | 166,5 | 16,46 | | | | 16,40 | |
| 14 | 5 | |  | 429,44 | 187 | 16,99 | | | | 16,53 | |
| 15 | 5 | |  | 445,44 | 194 | 16,39 | | | | 16,47 | |

210

215

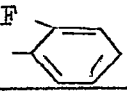
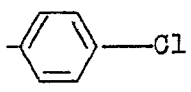
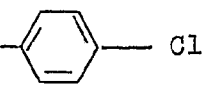
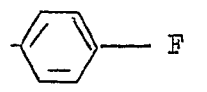
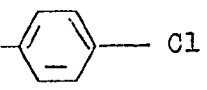
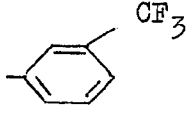
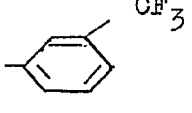
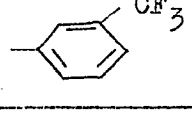
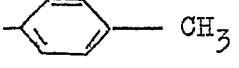
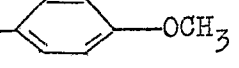
220

225

230

413487

TABLA L. (continuaci

| COMPUES TO NUM. | n o | | Y | Clorhidrat _o | | HCl |
|--------------------|----------------|---|---|-------------------------|-------|-----------------|
| | R ₁ | R ₂ | | M | F(%) | |
| 210 | 6 | 5 |  | 433,41 | 173 | 16,84 |
| | 7 | CH ₃ CH ₃ |  | 409,80 | 168 | teoria 52,75 |
| 215 | 8 | 5 |  | 449,87 | 180 | 56,06 |
| | 9 | C ₂ H ₅ CH ₃ |  | 407,37 | 172 | 56,01 |
| 220 | 10 | C ₂ H ₅ CH ₃ |  | 423,83 | 171 | 53,84 |
| | 11 | 5 |  | 482,41 | 175,5 | HCl 15, |
| 225 | 12 | C ₂ H ₅ CH ₃ |  | 457,39 | 162 | 15, |
| | 13 | CH ₃ CH ₃ |  | 443,36 | 166,5 | 16, |
| 230 | 14 | 5 |  | 429,44 | 187 | 16, |
| | 15 | 5 |  | 445,44 | 194 | 16, |

413487



1 I. (continuación)

| Estado | ANALISIS ELEMENTAL | | | | | |
|--------|---------------------|---------|--------|----------------------|--------|---------|
| (No) | HCl teoría | | | HCl hallado | | |
| 73 | 16,84 | | | 16,93 | | |
| 8 | C% | | H% | | N% | |
| | teoría | hallado | teoría | hallado | teoría | hallado |
| | 52,75 | 52,84 | 6,64 | 6,73 | 6,83 | 6,90 |
| 0 | 56,06 | 56,70 | 6,95 | 7,05 | 6,23 | 6,21 |
| 2 | 56,01 | 55,94 | 7,18 | 7,17 | 6,88 | 6,85 |
| 1 | 53,84 | 53,40 | 6,89 | 7,22 | 6,61 | 6,68 |
| 5,5 | HCl teoría 15,13 | | | HCl hallado 14,98 | | |
| 2 | 15,96 | | | 16,08 | | |
| 5,5 | 16,46 | | | 16,40 | | |
| 7 | 16,99 | | | 16,53 | | |
| - | 16,39 | | | 16,47 | | |



413487

-11-

413487

(continuación)

TABLA I

| COMPUESTO NUM. | n | | Y | Clorhidrato | | ANÁLISIS ELEMENTAL | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|---|-------------|--------|--------------------|-------|-------------|------|----------------|-------|------|--|
| | R ₁ | R ₂ | | M | F (°C) | HCl teoría | | HCl hallado | | HCl hallado | | | |
| 16 | CH ₃ | CH ₃ | | 405,38 | 193,5 | 18,00 | | | | | 18,04 | | |
| 17 | C ₂ H ₅ | CH ₃ | | 389,38 | 190 | 18,75 | | | | | 18,66 | | |
| 18 | C ₂ H ₅ | CH ₃ | | 419,41 | 169,6 | 56,36 | 57,27 | 7,69 | 7,49 | 6,68 | 6,63 | | |
| 19 | CH ₃ | CH ₃ | | 405,38 | 177,7 | 56,54 | 56,29 | 7,46 | 7,48 | 6,91 | 6,84 | | |
| 20 | | 5 | | 445,44 | 191 | 16,39 | | | | | 16,76 | | |
| 21 | | 5 | | 473,5 | 213 | teoría hallado | 60,87 | 8,09 | 7,76 | teoría hallado | 5,91 | 6,04 | |
| 22 | | 5 | | 487,52 | 211 | 61,59 | 60,17 | 8,27 | 7,75 | 5,74 | 5,71 | | |
| 23 | CH ₃ | CH ₃ | | 433,43 | 216 | 58,19 | 57,80 | 7,91 | 8,01 | 6,46 | 6,51 | | |
| 24 | CH ₃ | CH ₃ | | 447,46 | 216 | 59,05 | 58,83 | 8,11 | 8,17 | 6,26 | 6,33 | | |
| 25 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | | 461,49 | 211,5 | 59,86 | 58,07 | 8,30 | 8,01 | 6,07 | 6,11 | | |

235

240

245

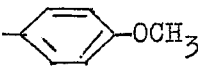
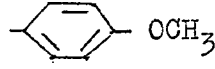
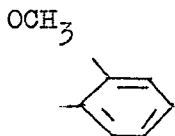
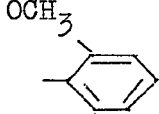
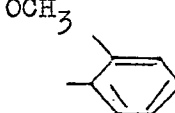
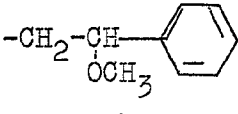
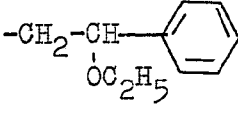
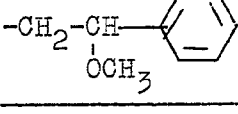
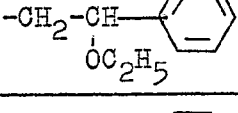
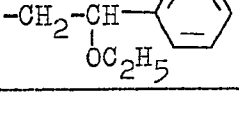
250

255

260

413487

TABLA III (continuac

| 235 | COMPUESTO NUM. | n | | Y | Clorhidrato | | HC |
|-----|----------------|-------------------------------|-------------------------------|---|-------------|-------|-----------------|
| | | R ₁ | R ₂ | | M | F(°C) | |
| | 16 | CH ₃ | CH ₃ |  | 405,38 | 193,5 | |
| 240 | 17 | C ₂ H ₅ | CH ₃ |  | 389,38 | 190 | |
| | 18 | C ₂ H ₅ | CH ₃ |  | 419,41 | 169,6 | 57,27 |
| 245 | 19 | CH ₃ | CH ₃ |  | 405,38 | 177,7 | 56,29 |
| | 20 | | 5 |  | 445,44 | 191 | |
| 250 | 21 | | 5 |  | 473,5 | 213 | teoría 60,87 |
| | 22 | | 5 |  | 487,52 | 211 | 61,59 |
| 255 | 23 | CH ₃ | CH ₃ |  | 433,43 | 216 | 58,19 |
| | 24 | CH ₃ | CH ₃ |  | 447,46 | 216 | 59,05 |
| 260 | 25 | CH ₃ | C ₂ H ₅ |  | 461,49 | 211,5 | 59,86 |

413487



TABLA I. (continuación)

| rato | ANALISIS ELEMENTAL | | | | | |
|-------|--------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| F(°C) | HCl teoría | | | HCl hallado | | |
| 93,5 | 18,00 | | | 18,04 | | |
| 90 | 18,75 | | | 18,66 | | |
| 69,6 | 57,27 | 56,36 | 7,69 | 7,49 | 6,68 | 6,63 |
| 77,7 | 56,29 | 56,54 | 7,46 | 7,48 | 6,91 | 6,84 |
| 91 | 16,39 | | | 16,76 | | |
| 13 | teoría 60,87 | hallado 59,66 | teoría 8,09 | hallado 7,76 | teoría 5,91 | hallado 6,04 |
| 11 | 61,59 | 60,17 | 8,27 | 7,75 | 5,74 | 5,71 |
| 16 | 58,19 | 57,80 | 7,91 | 8,01 | 6,46 | 6,51 |
| 16 | 59,05 | 58,83 | 8,11 | 8,17 | 6,26 | 6,33 |
| 11,5 | 59,86 | 58,07 | 8,30 | 8,01 | 6,07 | 6,11 |



413487

Las propiedades farmacológicas de los términos de esta serie han sido buscadas de acuerdo con lo que sigue, no siendo dados los resultados más que para los términos más representativos de la actividad descrita.

265 ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Esta acción ha sido puesta en evidencia mediante un conjunto de pruebas de las que los resultados más significativos se resúmen a continuación:

1) Toxicidad agua - DL 50 - P.O.

270 Esta fué buscada sobre ratón por vía oral, siendo calculada la DL 50 por el método de B. BEHRENS y C. KARBBER (Arch F. EXP. Path. Pharm. 177, 379 (1.935)).

2) Motilidad espontánea sobre el ratón.

275 Los animales fueron situados en un corredor circular barrido por 6 haces infrarrojos que permiten contar los desplazamientos. Un lote de animales sirve de testigo. La motilidad fué medida 10 minutos después de la absorción por vía oral.

280 3) Potencialización de una dosis inactiva de barbitúrico.

Después de la administración de una dosis inactiva de mebubarbital, la DE 50 expresa la dosis que produce el sueño en el 50% de los animales, 15 minutos después de la administración del producto.

285 4) Acción cataléptica.

Ella fué determinada sobre rata por el método de cruzamiento de las patas homolaterales, de acuerdo con el método descrito por: - BOISSIER J.R. y SIMON P. Thérapie 1963, 18 1257 - 1277.

290 5) Toxicidad de grupo a la anfetamina.

Esta fué determinada sobre el ratón de acuerdo con el



protocolo descrito en Méd. Pharmacol. Exp. 14, 435 - 442 -
(1.966).

295

6) Resistencia eléctrica sobre el ratón.

La prueba realizada es la descrita por:

- TEDESHI y Al - J. Pharmacol. Exp. Thér. 125 - 28.

7) Actividad bioquímica dopamina cerebral.

300

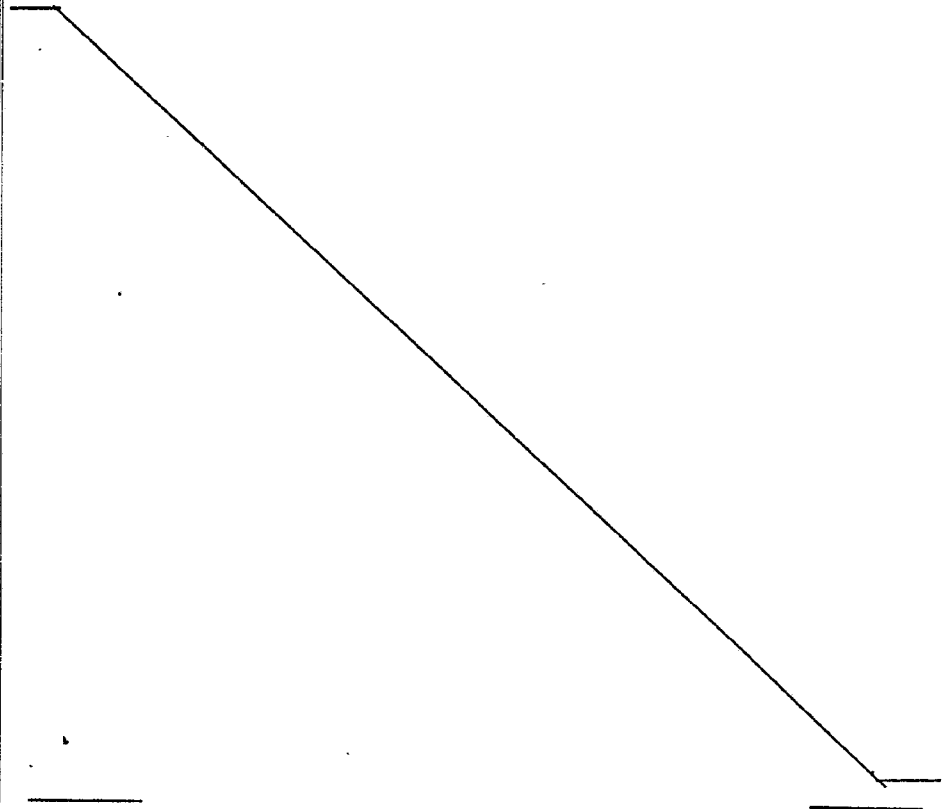
Esta actividad ha sido medida por dosificación espectro
fluorimétrica, con un aparato Jobin-Yvon BEARN, sobre cere
bros de ratones de origen OF₁.

8) Acción antiapomorfínica sobre la rata.

305

Esta acción ha sido puesta en evidencia por la prueba -
de Janssen P.A.J., Nienegers C.I.E., Jagenau A.H.M. Arz-
neim. Forsch. (Drug research) 10, 1003, (1960), utilizando
una dosis de apomorfina de 0,6 mg/kg I.V.

La subsiguiente Tabla II indica por otra parte los re-
sultados obtenidos con el haloperidol, producto de referen
cia clásico para los psicolépticos.



413487

413487



TABLA II

| Prueba Nº Com pués to. Ho | TOXICIDAD DL 50 (1) P.O. | MOTILIDAD (2) P.O. | BARBITURIL- COS (3) P.O. | CATALIPSIA (4) I.P. | ANFETAMINA (5) -I.P. | RESISTENCIA ELECTRICA (6) P.O. | DOPAMINA CE REBRAL (7) I.P. | ANTI-APOMOE FINA (8) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------|
| 2 | > 600 | 10 | 100 | 50 | > 40 | 50 | A 40 mg/kg -53% | 50 SC |
| 3 | > 600 | 100 | > 100 | inactivo a 40 | > 40 | 50 | A 60 mg/kg -45% | / |
| 4 | 800 | 2,5 | 20 | 20 | > 10 | 30 | A 10 mg/kg -50% | 92 PO |
| 8 | > 600 | 15 | 50 | 30 | > 40 | 50 | A 80 mg/kg -78% | / |
| 9 | > 600 | > 100 | > 100 | 60 | / | > 50 | A 60 mg/kg -50% | / |
| 11 | 783 | 25 | 90 | inactivo a 40 | 5 | 12,5 | Inactivo | 15 PO |
| 18 | < 200 | inactivo | > 25 | inactivo a 40 | > 5 | / | A 20 mg/kg -24% | 10 SC |
| 20 | 60 | 40 | inactivo | inactivo a 20 | 10 | 40 | Inactivo | 5 IP |
| Haloperidol | 125 | 1 | 12 | 1 | 0,5 | 0,5 | A 10 mg/kg -50% | > 0,5 SC |

310

315

320

325

413487

TABLA II

| | Prueba Nº | TOXICIDAD DL 50 (1) P.O. | MOTILIDAD (2) P.O. | BARBITURI- COS (3) P.O. | CATALEPSIA (4) I.P. | ANFETAMIN (5) I.P. |
|-----|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 310 | Com pues to nº | | | | | |
| | 2 | > 600 | 10 | 100 | 50 | > 40 |
| 315 | 3 | > 600 | 100 | > 100 | inactivo a 40 | > 40 |
| | 4 | 800 | 2,5 | 20 | 20 | > 10 |
| | 8 | > 600 | 15 | 50 | 30 | > 40 |
| 320 | 9 | > 600 | > 100 | > 100 | 60 | / |
| | 11 | 783 | 25 | 90 | inactivo a 40 | 5 |
| | 18 | < 200 | inactivo | > 25 | inactivo a 40 | > 5 |
| 325 | 20 | 60 | 40 | inactivo | inactivo a 20 | 10 |
| | Haloperidol | 125 | 1 | 12 | 1 | 0,5 |

413487

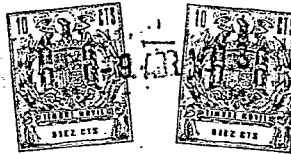


TABLA II

| DRI- D.O. | CATALEPSIA (4) I.P. | ANFETAMINA (5) I.P. | RESISTENCIA ELECTRICA (6) P.O. | DOPAMINA CE REBRAL (7) I.P. | ANTI-APOMOR FINA (8) |
|--------------|---------------------------|---------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------|
| 0 | 50 | 40 | 50 | A 40 mg/kg -33% | 50 SC |
| 0 | inactivo a 40 | 40 | 50 | A 60 mg/kg -45% | / |
| 0 | 20 | 10 | 30 | A 10 mg/kg -50% | 92 PO |
| 0 | 30 | 40 | 50 | A 80 mg/kg -78% | / |
| 0 | 60 | / | 50 | A 60 mg/kg -50% | / |
| 0 | inactivo a 40 | 5 | 12,5 | Inactivo | 15 PO |
| 5 | inactivo a 40 | 5 | / | A 20 mg/kg -24% | 10 SC |
| ivo | inactivo a 20 | 10 | 40 | Inactivo | 5 IP |
| 2 | 1 | 0,5 | 0,5 | A 10 mg/kg -30% | 0,5 SC |

413487

-15-



330 Se notará igualmente que estos productos en mayor o menor grado son todos analgésicos. Para los términos de esta serie, ha parecido interesante completar el estudio precedente con la busca de los efectos sobre la presión arterial.

ACCION SOBRE LA PRESION ARTERIAL.

335 Ha sido medida sobre perro anestesiado con cloralosa mediante registro en intensidad y duración de la presión carótida. El producto estudiado se administró por vía I.V. en las dosis indicadas en la Tabla III.

TABLA III

| COMPUESTO NUM. | DOSIS (mg/kg I.V.) | EFEECTO MEDIO SOBRE LA PRESION ARTERIAL % | DURACION DE ACCION (minutos) |
|----------------|--------------------|---|------------------------------|
| 340 1 | 1,25 | - 20,3 | ≥ 35 |
| 3 | 1,25 | - 21,5 | 35 |
| 4 | 5 | - 50 | 20 |
| 345 5 | 1,25 | - 19,5 | ≥ 35 |
| 9 | 1,25 | - 27 | 20 |
| 11 | 1,25 | - 15 | 30 |
| 350 20 | 1,25 | - 35,6 | ≥ 70 |
| α metil dopa | 1,25 | - 8,7 | 95 |



Estos primeros resultados experimentales ponen de relieve que los términos de esta serie química presentan un espectro de actividad farmacológica del tipo psicoléptico y más precisamente del neuroléptico.

Sin embargo, en oposición a lo que se encuentra en las series neurolépticas conocidas - fenotiacinas y butirofenonas - existe en la serie considerada una marcada disociación entre las diferentes propiedades, lo cual constituye todo el interés de esta familia.

Y así, ocurre que el compuesto núm. 4, tiene un espectro neuroléptico bastante completo, teniendo como característica principal el acarrear una depleción en mono-aminas cerebrales a la manera de la reserpina. El compuesto núm. 11 es muy activo en estereotipias a la apomorfinas, poco hipotensor, poco cataleptígeno y bastante sedativo.

Los compuestos núms. 18 y 20, aparecen activos en estereotipias a la apomorfinas, no cataleptígenos y no sedativos, aunque el compuesto núm. 20 es particularmente hipotensor.

El compuesto núm. 3, aparece poco neuroléptico pero es un marcado hipotensor.

ACCION ANTIEMETICA:

Por otra parte, la actividad antiemética que puede constituir una componente de la acción central ha sido buscada sistemáticamente de acuerdo con el protocolo siguiente:

Varios perros de raza Beagle son repartidos según las leyes del azar en grupos de tres animales. Después de un ayuno de 24 horas, los animales reciben una gélula vacía y una hora después, sufren la inyección subcutánea de clorhidrato de apomorfinas (0,3 mg/kg). El número de los esfuerzos de vómito se contabiliza durante 45 minutos.

413487-2



385 Después de un reposo de 15 días, los mismos animales reciben una gélula idéntica a la precedente y conteniendo el producto a estudiar. La inyección de apomorfina se realiza en las mismas condiciones que para el experimento testigo.

La comparación de los resultados obtenidos durante las dos secuencias permite establecer el grado de actividad del producto.

390 La Tabla IV resume los resultados obtenidos en comparación con la metoclopramida, antiemético potente muy conocido y comercializado actualmente.

TABLA IV

| 395 | COMPUESTO NUM. | DOSIS (mg/kg) | VIA DE ADMINISTRACION | INHIBICION DE LOS ESFUERZOS DE VOMITO (%) |
|-----|----------------|---------------|-----------------------|---|
| | 4 | 1 | S.C. | 74 |
| | 8 | 5 | P.O. | 76 |
| 400 | 11 | 10 | P.O. | 75 |
| | 20 | 1 | S.C. | 100 |
| | | 1 | P.O. | 100 |
| | metoclopramida | 1 | S.C. | 100 |
| | | 1,5 | P.O. | 100 |

405 Todos estos compuestos presentan una potente actividad antiemética. La inhibición de la acción emética de la apomorfina sobre el perro es particularmente limpia para el compuesto núm. 20, ya que ella es:

410 - igual a la de la metoclopramida después de inyección subcutánea;

- superior a la de la metoclopramida después de absorción oral.

413487



ACCION ANTI-TUSIVA

415 Finalmente, los compuestos según la invención que se han revelado como potentes antitusivos han dado en la siguiente Tabla V el resultado de estudios comparativos de esta actividad sobre cuatro de los dichos compuestos de la invención y sobre la pentoxiverina, uno de los más potentes antitusivos que se conocen actualmente.

420 La técnica utilizada es el método de DOMENJOZ R.- Arch. Exp. Pathol. V. Pharmacol., 215, 19 (1.952).

Se anestesia con éter un gato y se le traqueotomiza.

425 Las sacudidas de tos son provocadas por estimulación de un nervio laríngeo. Después de la administración del producto a estudiar, nuevas estimulaciones permiten evaluar la inhibición obtenida y su duración.

TABLA V

| COMPUESTO NUM. | DOSIS (mg/kg I.D.) | ACTIVIDAD DEL PRODUCTO (%) | DURACION DE ACCION (minutos) |
|----------------|--------------------|----------------------------|------------------------------|
| 430 21 | 10 | 54 | 20 |
| 22 | 10 | 75 | 50 |
| 23 | 10 | 31 | 25 |
| 435 25 | 10 | 71 | 80 |
| | 7,5 | 49 | 62 |
| | 5 | 41 | >35 |
| pentoxi-verina | 50 | 71 | 110 |
| | 10 | 45 | 30 |

440 Estos resultados ponen de relieve una neta actividad antitusiva, siendo los dos compuestos más interesantes los núms. 22 y 25.

En comparación con un antitusivo no opiado, la pentoxi-



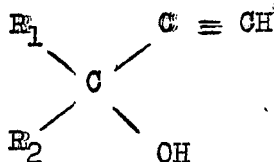
verina, se comprueba que, para obtener unas actividades comparables, es necesario utilizar unas dosis cinco veces más elevadas que las utilizadas para estos dos compuestos.

445 Por tanto, es previsible la utilización de estos productos en terapéutica humana por su acción sobre el sistema nervioso central, así como a título de antiemético o de antitusivo con unas dosis diarias de 5 a 50 mg. Estas dosis pueden ser aumentadas hasta 100 mg. si el efecto buscado es hipotensor. Estos productos podrán ser administrados bajo las formas farmacéuticas usuales.

N O T A

455 EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para todo el territorio nacional, con prioridad de la Patente francesa núm. 72 12 893, de fecha 13 de Abril de 1972, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

460 la: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS QUIMICOS A PARTIR DE LA REACCION DE UN ALCOHOL ACETILENICO CON LA EPICLORHIDRINA EN PRESENCIA DEL FLUORO DE BORO HACIENDO REACCIONAR LA CLORHIDRINA OBTENIDA CON UNA PIPERACINA", de aplicación en terapéutica humana como medicamentos del sistema nervioso central, antieméticos y antitusivos, en dosis de 5 a 50 mg. y bajo cualquier forma de administración, caracterizado porque, en una primera etapa, se hace 465 reaccionar un alcohol acetilénico de fórmula:



470 con la opiclorhidrina en presencia de fluoro de boro (eterato) y, en una segunda etapa, se hace reaccionar la clor-

413487

19 ABR.



hidrina obtenida con una piperacina N-sustituída correspon-
diente a la significación y expresada más adelante.

475

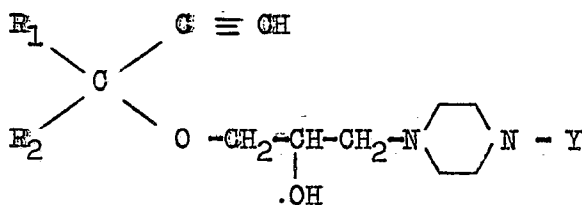
2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS QUI-
MICOS A PARTIR DE LA REACCION DE UN ALCOHOL ACETILENICO
CON LA EPICLORHIDRINA EN PRESENCIA DEL FLUORO DE BORO HACIEN-
DO REACCIONAR LA CLORHIDRINA OBTENIDA CON UNA PIPERACINA",
según la reivindicación 1a, caracterizado porque, antes de la
segunda etapa, se transforma la clorhidrina en epoxida.

480

3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS QUI-
MICOS A PARTIR DE LA REACCION DE UN ALCOHOL ACETILENICO
CON LA EPICLORHIDRINA EN PRESENCIA DEL FLUORO DE BORO HA-
CIENDO REACCIONAR LA CLORHIDRINA OBTENIDA CON UNA PIPERACI-
NA; según las anteriores reivindicaciones, caracterizado

485

por el hecho de que, los productos que se obtienen después
de la segunda etapa corresponden a la fórmula general:

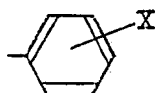


490

en la cual R₁ y R₂ representan cada uno un agrupamiento al-
quilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono que pueden for-
mar conjuntamente un resto ciclo-alquilo conteniendo de 5
a 8 átomos de carbono, e Y está elegido entre:

495

a) - un grupo de forma:



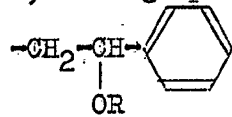
en el cual X está elegido entre el hidrógeno, un halógeno,
un resto trifluorometilo, un resto alquilo inferior de 1 a
4 átomos de carbono y un resto alcoxi inferior de 1 a 4
átomos de carbono, y

500

413487



b) - un grupo de forma:



505

en el cual R representa un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono.

4a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para todo el territorio nacional, - - - - -

510

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS QUIMICOS A PARTIR DE LA REACCION DE UN ALCOHOL ACETILENICO CON LA EPICLORHIDRINA EN PRESENCIA DEL FLUORO DE BORO HACIENDO REACIONAR LA CLORHIDRINA OBTENIDA CON UNA PIPERACINA"

515

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva, que consta de veintiuna páginas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 9 de Abril de 1.973

P.A.,