

Clas. CIP: 6076, D//A61K



431312

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

Société Anonyme C M INDUSTRIES, de nacionalidad francesa.

Residente en PARIS CEDEX 05 (Francia).-20, rue des Fossés St-Jacques.

p o r :

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENIL-PROPENILAMINA".



La presente invención se refiere a derivados de la fenilpropenilamina, productos industriales nuevos. Se refiere igualmente, al procedimiento de preparación de los mencionados derivados y a su aplicación en terapéutica.

5.- Se entiende aquí por derivados de la fenilpropenilamina, no sólomente a las fenilpropenilaminas sustituidas, sino también a las fenilpropenilaminas sustituidas que resultan en especial de las fenilpropenilaminas mediante hidrogenación del doble enlace CH=CH. Más concretamente, los derivados de la fenilpropenilamina

10.- son compuestos cuyo radical fenilo es sustituido en posición 4 por un grupo fenilo o ciclohexilo.

Se sabe que se han propuesto en la Patente belga 477.026, como sustancias analgésicas, anestésicos locales y/o espasmolíticos, bifenilaminas y, más concretamente, fenil-4 y fenil-2 benci-

15.- laminas y fenetilaminas, y fenil-2 y ciclohexil-2 ciclohexilmetilaminas.

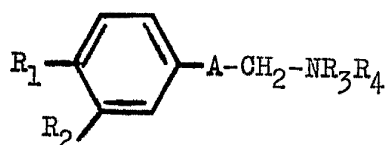
Se sabe igualmente, que en la Patente belga nº 774.228, se han propuesto como sustancias analgésicas y anti-inflamatorias, ciclohexil-4 cloro-3 α -metilbencilaminas N-sustituidas.

20.- Acaba de descubrirse actualmente, que los derivados de la fenilpropenilamina de Fórmula I, que se encuentra principalmente sustituidos en posición 4 del radical fenilo por un grupo fenilo o ciclohexilo poseen propiedades terapéuticas interesantes como agentes psicoestimulantes, especialmente en el tratamiento de los

25.- estados de adinamia y depresivos.

Los nuevos derivados según la invención, se escogen entre el conjunto formado por

a) los compuestos que obedecen a la fórmula general:



(I)



en la que R_2 representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; A representa el grupo CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$; R_3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_3$; R_4 representa un grupo alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_3$ idéntico o diferente al grupo alquilo de R_3 , R_3 y R_4 , que considerados en conjunto pueden formar con el átomo del nitrógeno al que se encuentran enlazados, un grupo heterocíclico de 5 a 7 vértices, y pudiendo encerrar el mencionado grupo heterocíclico un segundo heteroátomo, como O, N y S en especial, pudiendo ser sustituido; R_1 representa el grupo ciclohexilo, pudiendo ser R_1 fenilo cuando $R_2=\text{H}$; y

b) sus sales de adición de ácidos.

40.- De acuerdo con la invención, se entienden por átomo de halógenos, los átomos de fluor, de cloro, de bromo y de yodo, siendo el preferido el átomo de cloro.

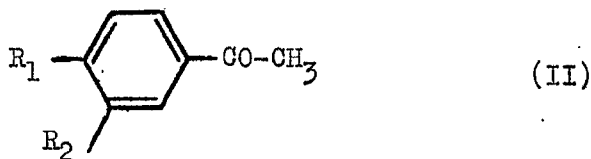
De acuerdo con una característica de la invención, el grupo heterocíclico NR_3R_4 , puede presentar uno o varios sustituyentes, especialmente grupos alquilo inferiores en $\text{C}_1\text{-C}_5$ y grupos hidroxialquilo que posean de 1 a 5 átomos de carbono. Entre los grupos heterocíclicos que convienen, pueden mencionarse a los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, dimetil-2,6 morfolino, piperidino, metil-4 piperidino, piperacino, β -hidroxietil-4 piperacino, metil-4 piperacino y acepino.

Las sales de adición de los ácidos de acuerdo con la invención, son las obtenidas poniendo en contacto un compuesto de la fórmula I con un ácido mineral u orgánico. Entre los ácidos utilizables a tal efecto, pueden citarse en especial los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, oxálico, succínico, maleico, fumárico, acético, benzoico, cítrico, láctico, málico, ascórbico, salicílico, glutámico, metanosulfónico y paratoluenosulfónico.

El procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, se caracteriza porque, sucesivamente,



a) se condensa según Mannich una acetofenona de fórmula:



en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, con formaldehído y una amina de fórmula:



en la que R_3 y R_4 se definen como anteriormente;

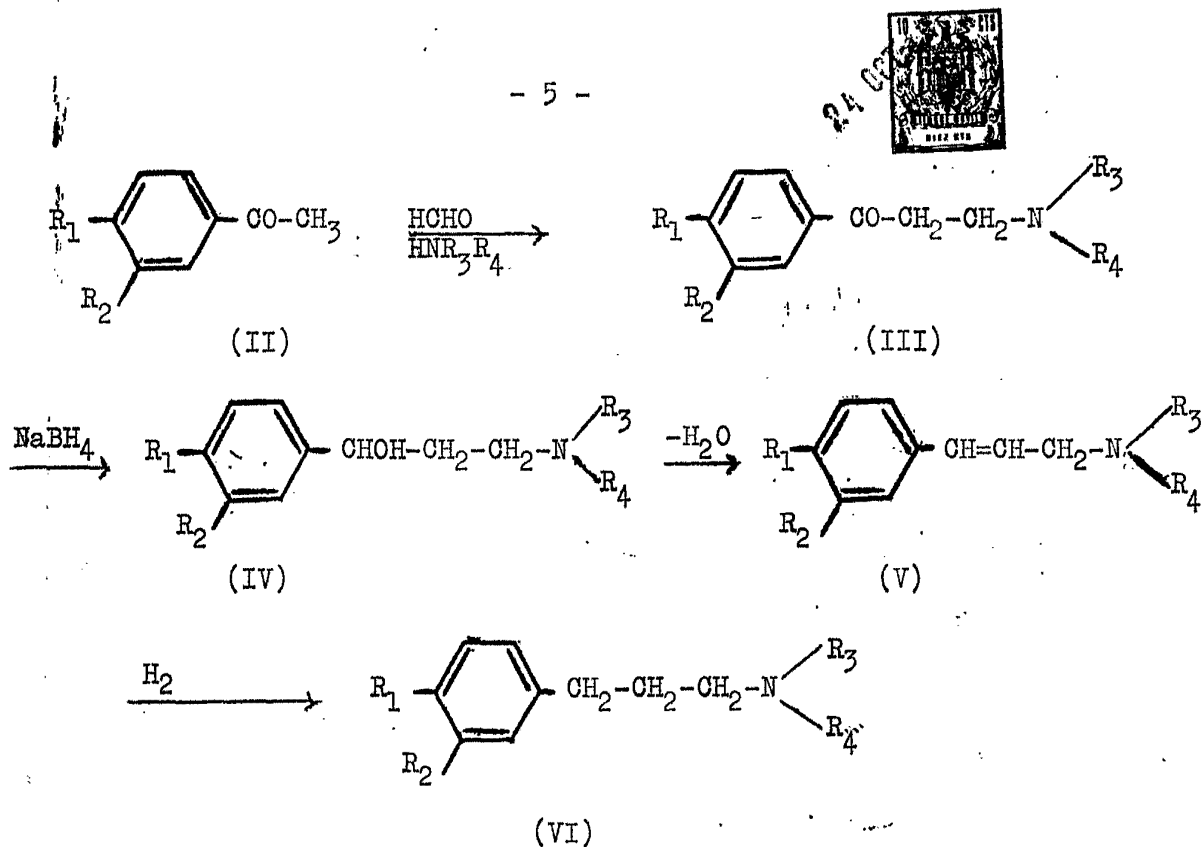
65.- b) se somete la aminocetona así formada a la acción de un agente reductor, con preferencia un hidruro, a una temperatura inferior a 10°C en un alcohol; y

70.- c) se somete el amino-3 propanol-1 así formado a la acción de un agente de deshidratación, especialmente el ácido p-tolueno sulfónico, para preparar un compuesto de fórmula I en el que A es CH=CH; después, si es necesario, se hidrogena, especialmente en presencia de óxido de platino, el compuesto insaturado así formado, para preparar un compuesto de fórmula I en el que A es CH₂CH₂, pudiendo transformarse en sal de adición de ácido el producto final en el que A es CH=CH ó CH₂CH₂.

75.- Según una característica del procedimiento de la invención, la reducción de la aminocetona según b) se efectúa en presencia de NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, KBH₄, siendo el agente reductor preferido el borohidruro de sodio.

80.- De acuerdo con otra característica del procedimiento de la invención, la deshidratación del amino-3 propanol-1 según c) se efectúa con ácido p-tolueno sulfónico, en el tolueno a la temperatura de reflujo del medio de reacción durante 20 horas aproximadamente, sustrayendo continuamente el agua del citado agente de reacción.

85.- Se esquematiza a continuación la cadencia de las reacciones del procedimiento contemplado en la invención:



Se comprenderán mejor otras características y ventajas de la invención, con la lectura que seguirá, de ejemplos de preparación en modo alguno limitativos, y ofrecidos a título de ilustración.

90.-

EJEMPLO 1

Cloro-3 ciclohexil-4 (dietilamino-3 propeno-1 il)-1 benceno N^o de clave 933 CB.

95.-

a) se calientan con reflujos durante 4 horas 54 g. de clorhidrato de dietilamina, 100 g. de cloro-3 ciclohexil-4 acetofenona y 15,1 g. de paraformaldehído en 75 ml. de etanol absoluto en presencia de 1,5 ml. de ácido clorhídrico 10 N. Una vez terminada la operación, se evapora el disolvente al baño maría en vacío

100.-

de trompa de agua y se recristaliza el residuo en acetona. Se recogen 116 g. de cloro-3 ciclohexilo-4 (dietilamino-3 oxo-1 propil)-benceno. P.F.=156-158°C (con descomposición), rendimiento 76,5%.

b) a la suspensión de 116 g. de producto preparado según 1 a), en 1 litro de metanol y 60 ml. de lejía de sosa al 40%, se

105.-

añaden 40 g. de borohidruro de sodio en pequeñas fracciones, man-



110.- teniendo la temperatura inferior a 8° C. Una vez terminada la operación, se expone durante 12 horas a la temperatura ambiente, se introduce después 1,5 l. de solución de sosa al 5% y se extrae la mezcla con 700 ml. de éter isopropílico. Se lava la fase orgánica con agua. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en seco. Se obtienen 81 g. (rendimiento del 77%) de cloro-3 ciclohexil-4 (dietilamino-3 hidroxil-1 propil)-1 benceno bajo la forma de un aceite amarillo.

115.- c) a la solución de 81 g. del compuesto preparado según b) anterior, en 500 ml. de tolueno, se añade la solución de 76 g. de ácido p-tolueno sulfónico que se indica, en la cantidad mínima de agua. Se calienta por reflujo separando el agua de manera continua, lo que requiere, aproximadamente 20 horas. Una vez terminada la operación, se enfría la solución y se vierte en 2 l. de agua, se alcaliniza con amoníaco, se separa la fase orgánica, se lava con agua y se seca con sulfato de sodio. De esta manera se obtienen 66 g. (rendimiento 86%) de cloro-3 ciclohexil-4 (dietilamino-3 propeno-1 il)-1 benceno, N° clave 933 CB, en forma de un aceite marrón claro. Disuelta en éter, la base, bajo la acción de la cantidad suficiente de ácido clorhídrico disuelto en el mismo disolvente, arroja el clorhidrato 67 g. P.F. = 164° C.

120.- EJEMPLO 2
Cloro-3 ciclohexil-4 (dimetilamino-3 propeno-1 il)-1 benceno N° clave 31004 CB.

125.- a) siguiendo el método indicado en el ejemplo 1 a), pero substituyendo el clorhidrato de dietilamina por clorhidrato de dimetilamina en cantidad equimolecular, se obtiene el clorhidrato de cloro-3 ciclohexil-4 (dimetilamino-3 oxo-1 propil)-1 benceno (rendimiento 78%). P.F. = 186-188° C (con descomposición).

130.- b) a partir del compuesto preparado según 2 a) y siguiendo

135.-



la técnica indicada en el ejemplo 1 b), se recoge el cloro-3 ciclohexil-4 (dimetilamino-3 hidroxil-1 propil)-1 benceno en forma de un aceite marrón (rendimiento 90%).

140.- c) a partir del compuesto preparado según 2 b) y siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1 c), se obtiene el cloro-3 ciclohexil-4 (dimetilamino-3 propeno-1 il)-1 benceno (rendimiento 80%). Se prepara cuantitativamente el clorhidrato de este compuesto según se indica en el ejemplo 1 c). P.F. = 163-164° C.

EJEMPLO 3

145.- Cloro-3 ciclohexil-4 (morfolino-3 propeno-1 il)-1 benceno Nº clave 31013 CB.

150.- a) aplicando la técnica indicada en el ejemplo 1 a) pero sustituyendo el clorhidrato de dietilamina por clorhidrato de morfolina en cantidad equimolecular, se obtiene el clorhidrato de cloro-3 ciclohexil-4 (morfolino-3 oxo-1 propil)-1 benceno. P.F. = 192-193° C (rendimiento 73%).

155.- b) a partir del compuesto preparado según 3 a) y siguiendo la técnica del ejemplo 1 b), se obtiene el cloro-3 ciclohexil-4 (morfolino-3 hidroxil-1 propil)- benceno en forma de un aceite amarillo (rendimiento 86%).

160.- c) A partir del compuesto preparado según 3 b) y siguiendo la técnica del ejemplo 1 c), se obtiene el cloro-3 ciclohexil-4 (morfolino-3 propeno-1 il)-1 benceno en forma de un aceite amarillento (rendimiento 88%). Se prepara el clorhidrato de este compuesto según se indica más arriba, con un rendimiento del 95%. P.F. = 198-200° C.

EJEMPLO 4

Cloro-3 ciclohexil-4 (pirolidina-3 propeno-1 il)-1 benceno Nº clave 31015 CB.

165.- a) siguiendo la técnica del ejemplo 1 a) pero sustituyendo



el clorhidrato de dietilamina por la cantidad equimolecular de clorhidrato de pirrolidina, se obtiene el clorhidrato de cloro-3 ciclohexil-4 (pirrolidina-3 oxo-1 propil)-1 benceno (rendimiento 73%) P.F. = 189-190° C (con descomposición).

170.- b) a partir del compuesto preparado según 4 a) y siguiendo la técnica del ejemplo 1 b), se obtiene el cloro-3 ciclohexil-4 (hidroxi-1 pirrolidino-3 propil)-1 benceno. P.F. = 90° C. (Rendimiento 91%).

175.- c) a partir del compuesto preparado según 4 b) y siguiendo la técnica del ejemplo 1 c), se obtiene el cloro-3 ciclohexil-4 (pirrolidino-3 propeno-1 il)-1 benceno, con un rendimiento del 87% y se prepara el clorhidrato como se indica anteriormente P.F. = 161-162° C.

EJEMPLO 5

180.- (Dietilamino-3 propeno-1 il)-4 difenilo - N° de Clave 994¹GB.

185.- a) se calientan con reflujo durante 6 horas 50 g. de bifenil-metil-cetona, 10 g. de paraformaldehído, 30 g. de clorhidrato de dietilamina en 200 ml. de etanol absoluto en presencia de 1 ml. de ácido clorhídrico 10 N. Por enfriamiento, cristaliza una mezcla del producto de la reacción en forma de clorhidrato y de cetona inicial. Se les separa tratando la mezcla con 500 ml. de ácido clorhídrico al 10%. Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo, se elimina la fase orgánica y se alcaliniza la fase acuosa con sosa 10 N, finalmente se extrae la base liberada con éter. Se seca la solución eterizada con sulfato de sodio y se elimina el éter. Se obtiene el (dietilamino-3 oxo-1 propil)-4 difenilo (rendimiento 55%) en forma de un aceite amarillo.

195.- b) a partir del compuesto preparado según 5 a) y siguiendo la técnica del ejemplo 1 b), se obtiene el (hidroxi-1 dietilamino-3 propil)-4 difenilo en forma de un aceite marrón (Rendimiento



87%).

200.- o) a partir del compuesto preparado según 5 b) y siguiendo la técnica del ejemplo 1 c), se obtiene el (dietilamino-3 propeno-1 il)-4 difenilo, P.F. = 60° (Rendimiento 88%). Se prepara el clorhidrato en éter, P.F. = 210-212° C (rendimiento 87%).

EJEMPLO 6

(Dietilamino-3 propil)-4 difenilo - N° de clave 31001 CB.

205.- Se reduce por medio del hidrógeno a la presión ambiente, el clorhidrato de (dietilamino-3 propeno-1 il)-4 difenilo preparado como el ejemplo 5 c), en 10 volúmenes de etanol en presencia de óxido de platino (1% del peso del producto aplicado). Cuando ha terminado la absorción del hidrógeno, se separa el catalizador, se evapora el alcohol y se traslada el residuo a éter anhidro. Se obtiene el clorhidrato de (dietilamino-3 propil)-4 difenilo, P.F. = 140° C (Rendimiento 77%).

EJEMPLO 7

Cloro-3 ciclohexil-4 (dietilamino-3 propil)-1 benceno N° clave 934 CB.

215.- Se procede como se indica en el ejemplo 6. Siguiendo la técnica del ejemplo 6 pero aplicándola al clorhidrato del 933 CB preparado según el ejemplo 1 c), se obtiene el compuesto enunciado en forma de clorhidrato, P.F. = 134° C, después de cristalización en éter (Rendimiento 83%).

EJEMPLO 8

220.- Cloro-3 ciclohexil-4 (dimetilamino-3 propil)-1 benceno N° clave 31012 CB.

225.- Siguiendo la técnica del ejemplo 6 pero aplicándola al clorhidrato del 31004 CB preparado según el ejemplo 2 c), se obtiene el compuesto enunciado en forma de clorhidrato, P.F. = 190-191° C, después de cristalización en éter (Rendimiento 86%).



EJEMPLO 9

Cloro-3 ciclohexil-4 (pirrolidino-3 propil)-1 benceno N° de clave 31016 CB.

230.- Aplicando la técnica del ejemplo 6 pero refiriéndola al clorhidrato del 31015 CB preparado según el ejemplo 4 c), se obtiene el compuesto indicado en forma de clorhidrato, P.F. = 175-177° C, después de cristalización en éter (Rendimiento 53%).

EJEMPLO 10

235.- Ciclohexil-4 (dietilamino-3 propeno-1 il)-1 benceno - N° de clave 31023 CB.

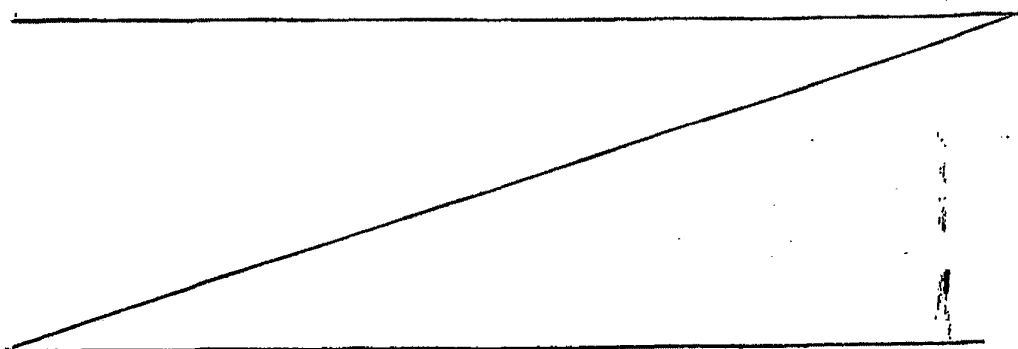
240.- Procediendo según se indica en el ejemplo 1, pero sustituyendo la cloro-3 ciclohexil-4 acetofenona por una cantidad equivalente de ciclohexil-4 acetofenona, se obtiene el 31023 CB que se cristaliza en estado de clorhidrato en el éter. F. = 171-172° C.

EJEMPLO 11

Ciclohexil-4 fluoro-3 (dietilamino-3 propeno-1 il)-1 benceno - N° de clave 31030 CB.

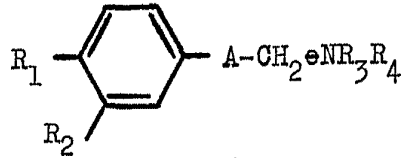
245.- Actuando según se indica en el ejemplo 1, pero sustituyendo la cloro-3 ciclohexil-4 acetofenona por una cantidad equivalente de ciclohexil-4 fluoro-3 acetofenona, se obtiene el 31030 CB que se cristaliza en estado de clorhidrato en el éter. F. 171-172° C.

250.- En el cuadro I, se ha relacionado el conjunto de los productos de los ejemplos 1 a 11. El producto adoptado es el 933 CB, es decir; el producto del ejemplo 1.





CUADRO I



Ejemplo	Nº clave	R ₁	R ₂	A	NR ₃ R ₄	Punto de fusión del clorhidrato a C
1	933 CB	ciclohexilo	Cl	CH=CH	N(C ₂ H ₅) ₂	161
2	31 004 CB	ciclohexilo	Cl	CH=CH	N(CH ₃) ₂	163-164
3	31 013 CB	ciclohexilo	Cl	CH=CH	morfolino	198-200
4	31 015 CB	ciclohexilo	Cl	CH=CH	pirrolidino	161-162
5	994 CB	fenilo	H	CH=CH	N(C ₂ H ₅) ₂	210-212
6	31 001 CB	fenilo	H	CH ₂ CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	140
7	934 CB	ciclohexilo	Cl	CH ₂ CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	134
8	31 012 CB	ciclohexilo	Cl	CH ₂ CH ₂	N(CH ₃) ₂	190-191
9	31 016 CB	ciclohexilo	Cl	CH ₂ CH ₂	pirrolidino	175-177
10	31 023 CB	ciclohexilo	H	CH=CH	N(C ₂ H ₅) ₂	171-172
11	31 030 CB	ciclohexilo	F	CH=CH	N(C ₂ H ₅) ₂	171-172

De acuerdo con una característica de la invención, se proponen composiciones terapéuticas que comprenden en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un compuesto de fórmula I o una de sus sales de adición de ácidos no tóxicos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácidos no tóxicos, presentan interesantes propiedades farmacológicas, y en especial propiedades psicoestimulantes por una parte, y propiedades antiespasmódicas, hipotensivas y analgésicas por otra. Las pruebas farmacológicas que se han realizado, se resu-



men a continuación.

La actividad psicofarmacológica de los productos, ha sido puesta de relieve por medio de los ensayos siguientes:

265.- Ensayo de actografía (BOISSIER J.R. y SIMON P.-Archives Internationales de Pharmacodynamie, 1965, 153, 212)

Se coloca un ratón en una jaula de plexiglás atravesada por rayos luminosos que impresionan células fotoeléctricas. La interrupción de los rayos por efecto de los desplazamientos del ratón, provoca un impulso que se registra en un contador. La medida, practicada sobre lotes de 6 animales tratados y 6 animales testigo, dura 20 minutos.

270.- Ensayo de tracción (COURVOISIER S., DUCROT R. y JULOU L.-Psychotropie Drugs, Elsevier, 1957, pág. 373).

275.- Esta prueba consiste en fijar en un hilo extendido un ratón por las patas anteriores. Normalmente, el animal efectúa por sí mismo un restablecimiento, agarrándose con las patas posteriores en 5 segundos. Bajo la influencia de drogas de efectos centrales, los animales no consiguen realizar esta operación.

280.- Prueba de equilibrado (BOISSIER J.R., DUMONT C. y RATOUIS R. Thérapie, 1960, 15, 1170).

285.- La prueba del vástago giratorio (Rota-Rod) consiste en depositar durante 1 minuto ratones sobre un eje horizontal de madera, al que se imprime un movimiento regular de rotación (12 vueltas/minuto). Los ratones compensan este movimiento haciendo intervenir reflejos posturales y de equilibrado. Cualquier acepción central perturba estos reflejos y provoca la caída en determinado número de animales.

290.- Ensayo de exploración (BOISSIER J.R. y SIMON P.-Archives Internationales de Pharmacodynamie, 1964, 147, 372).

La prueba de la placa agujereada permite objetivar la acti-

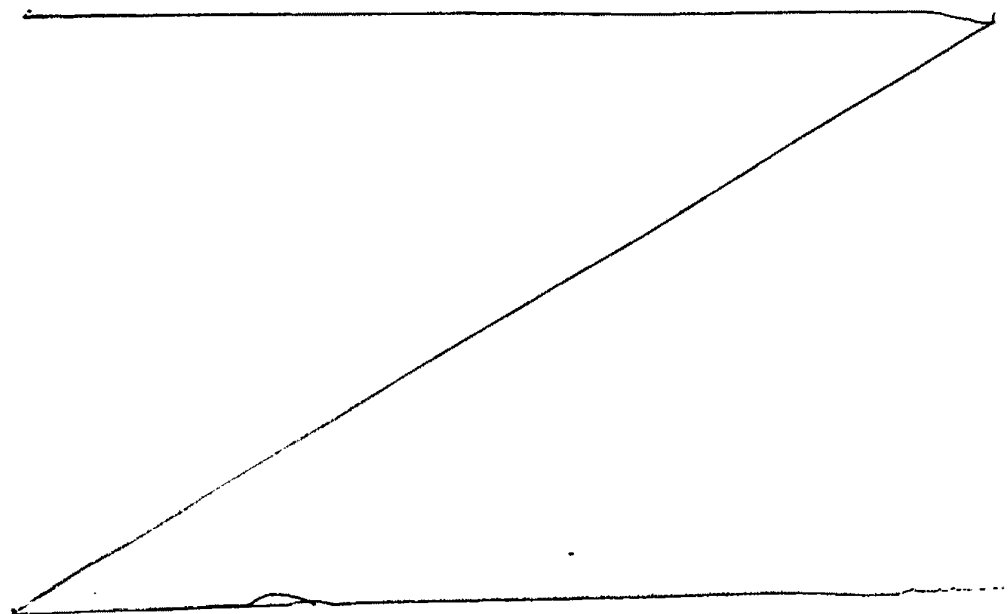


vidad ansiolítica de una molécula por la disminución del número de orificios explorados en un tiempo determinado por un ratón tratado, en contraste con un ratón testigo. Los lotes son de 10 animales. La exploración dura 5 minutos.

295.- Prueba de reserpina (RUBIN B., MALONE H.H. WAUGH H.H. y BURKE J.C. Journal of pharmacology and experimental Therapeutic, 1957, 120, 129.

La resepina, administrada al ratón en dosis de 5 mg/kg por vía subcutánea, provoca un síndrome depresivo intenso con fijación absoluta, ptosis de los párpados, hipotermia y catatonía. 300.- La administración simultánea de una sustancia de propiedades antidepressivas, provoca la desaparición progresiva, total o parcial de este cuadro depresivo.

Los resultados obtenidos gracias a las cinco pruebas que 305.- anteceden, se han resumido en el cuadro II. Las cifras indican, para cada ensayo, el valor de la dosis eficaz media. El modo de administración se ha indicado mediante las letras I.V., para la vía intravenosa, I.P. para la vía intraperitoneal y P.O. para la vía bucal.





CUADRO II

Nº clave	Actografía	Tracción	Equilibrado	Exploración	Reserpina
933	25 I.P. 100 P.O.	50 I.P. 100 P.O.	30 I.P. 50 P.O.	25 I.P. 25 P.O.	75 I.P. 100 P.O.
31004	12,5 I.P.	>100 I.P.	100 I.P.	60 I.P.	-
31013	50 I.P.	-	-	50 I.P.	-
31015	20 I.P.	50 I.P.	50 I.P.	25 I.P.	50 I.P.
994	100 I.P.	100 I.P.	50 I.P.	50 I.P. 50 P.O.	50 I.P. 50 P.O.
31001	50 I.P.	100 I.P.	100 I.P.	-	-
934	30 I.P.	-	12,5 I.P.	20 I.P.	50 I.P.
31012	50 I.P.	100 I.P.	100 I.P.	50 I.P.	-
31016	12,5 I.P.	-	-	20 I.P.	50 I.P.
31023	25 I.P.	25 I.P.	30 I.P.	-	-
31030	100 I.P.	50 I.P.	25 I.P.	>50 I.P.	-

310.-

Se han efectuado igualmente ensayos complementarios en lo relativo a la actividad anticataléptica y a la actividad antiepasmódica.

La actividad anticataléptica ha sido estudiada conforme al ensayo de proclorperacina según BOISSIER J.R. y SIMON P. (Thera-



315.- pie (1963) 18, 1257). La proclorperacina, administrada a la rata en dosis de 25 mg/kg por vía intraperitoneal, provoca un estado de catalepsia caracterizado especialmente por el cruce de las patas homolaterales. Ha sido éste último criterio el adoptado para apreciar la acción anticataléptica de los productos de la fórmula I. Los lotes son de cinco ratas testigo, y cinco ratas tratadas con diferentes dosis. A título de ejemplo, para 933 CB y 994 CB, la dosis activa en esta prueba por vía intraperitoneal, es de 25 mg/kg y por vía oral de 30 mg/kg.

325.- La actividad antidepresiva ha sido valorada conforme a dos métodos: Úlcera reserpínica en la rata (BLACKMAN I.G. y CAMPION D.S.-Brit. J.Pharmacol. 1959, 14, 112-116)

330.- La administración de reserpina (5 mg/kg, vía intraperitoneal), provoca en la rata la aparición de úlceras gástricas al cabo de 10 horas a 20 horas. Los antidepresores, tipo imipramina, se oponen a la aparición de las úlceras, o disminuyen su frecuencia y su gravedad. A título de ejemplo, la dosis activa en este ensayo, es, para el 933 CB, de 25 mg/kg por vía intraperitoneal y de 50 mg/kg por vía oral, y para el 994 CB, de 50 y respectivamente de 100 mg/kg.

335.- Estudio electroencefalográfico (SCHMITT H. y SCHMITT H.- Therapie, 1966, 2, 675-684).

340.- La estimulación eléctrica del hipocampo dorsal (6 V; 30 ciclos/segundo; 5 segundos, amplitud: 1,5 milisegundos) provoca en el conejo la aparición de descargas eléctricas que se prolongan muchos segundos después de la parada de la estimulación eléctrica. Estas post-descargas, tienen una duración del orden de 15 a 19 segundos en el animal normal. Bajo el efecto de una sustancia antidepresiva, aumenta significativamente la duración de estas post-descargas. Se ha operado sobre lotes de 6 conejos en estado de vigilia, implantados conforme a la técnica de HONNIER M. y

345.-



GANGLOFF H. "Atlas of stereotaxic brain research on the conscious rabbit" Elsevier 1961, haciéndose por vía intravenosa la administración de los productos. A título de ejemplo, el aumento de las post-descargas es, en el caso del tratamiento por 933 CB, 350.- del 60%, y en el caso del tratamiento con 994 CB, del 20%.

Por otra parte, la actividad antiespasmódica de los productos ha sido estudiada sobre el duodeno aislado de rata conservado en un baño de Tyrode ventilado y a 37°C. El espasmo se provocó por medio de cloruro de bario a razón de 100 µg/l. Se investigó la concentración del producto que añadido al baño de Tyrode 355.- 3 minutos antes del agente espasmógeno, reduce en un 50% la magnitud de la contracción obtenida mediante la adición de dicho agente. En el cuadro III se indican, a título explicativo, las concentraciones eficaces al 50% obtenidas, expresadas en micro- 360.- gramos/litro de los productos estudiados.

CUADRO III

Nº Clave	concentracion eficaz 50% en relación con BaCl ₂ µg/l
933 CB	0,6 a 1
31004 CB	1 a 3
31015 CB	1 a 3
994 CB	3
31001 CB	1
934 CB	0,6
31012 CB	3
31016 CB	0,6 a 1
Papaverina (clorhidrato)	



Además, los productos de la fórmula I presentan interesantes propiedades analgésicas.

La toxicidad de los productos es en general poco elevada, como lo demuestra el cuadro IV en el que se relacionan las dosis letales 50 en mg/kg para el ratón y para cada uno de los productos de la invención escogidos a título de ejemplo.

CUADRO IV - Toxicidades

DL - 50

Nº Clave	Vía I.P. mg/kg	Vía oral mg/kg
933 CB	125	>1075
31004 CB	125	>750
31013 CB	500	>750
31015 CB	62,50	>750
934 CB	125 a 250	>750
31012 CB	250 a 300	>750
31016 CB	50 a 100	>750

Los productos de acuerdo con la invención, se utilizaron con éxito en clínica, para el tratamiento de estados de adinamia y de estados depresivos como la melancolía, las depresiones de reacción y la psicosis maniáco-depresivas.

Para preparar compuestos terapéuticos en los que se comprendan los productos acordes con la invención, pueden utilizarse vehículos líquidos o sólidos fisiológicamente aceptables. Las preparaciones sólidas comprenden principalmente los polvos, los comprimidos, los granulados, las cápsulas, las grageas, las pastillas y los supositorios.

El vehículo sólido que puede utilizarse, incluye una o va-



rias sustancias que actúen como diluyente, perfume, solubilizante, lubricante, aglomerante, tensoactivo, o agente de desintegración del comprimido. El vehículo sólido puede comprender igualmente una o varias sustancias de revestimiento o encapsulado.

En forma de polvo, el compuesto activo se asocia al vehículo sólido finamente dividido. En los comprimidos, el compuesto activo se mezcla en proporciones convenientes con un vehículo que posea las propiedades de compresibilidad y de liberación del principio activo exigidas. Los polvos y comprimidos encierran del 1 al 90% en peso de ingrediente activo. Entre los vehículos sólidos, puede citarse en especial al carbonato de magnesio, al estearato de magnesio, al talco, la sacarosa, la glucosa, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, la goma tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, las ceras de bajo punto de fusión, la manteca de cacao y los glicéidos semi-sintéticos.

Los preparados líquidos incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones. El vehículo, puede estar constituido en este caso por una solución acuosa de polietilenglicol o de polipropilenglicol por una parte, y por el aceite por la otra, en especial, el aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas para aplicaciones orales, se preparan dispersando el compuesto activo finamente dividido en agua con una sustancia viscosa, una goma natural o sintética, una resina, etc., por ejemplo con goma arábica, una resina cambiadora de iones, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa o cualquier otro agente de suspensión bien conocido.

Las formas galénicas preferidas para la administración de los compuestos acordes con la invención, son las que convienen por vía oral y por vía inyectable. Puede utilizarse igualmente



la vía rectal. Para una administración oral, se recomiendan
410.- los comprimidos que incluyen respectivamente de 1 a 500 mg. de
ingrediente activo, y para una administración por vía inyecta-
ble, ampollas que contengan respectivamente de 1 a 500 mg. de
ingrediente activo. En especial para el 933 CB, se han obtenido
buenos resultados en las personas administrando diariamente de
415.- 4 a 6 pastillas con un contenido respectivo de 10 mg. de produc-
to activo, o de 1 a 5 ampollas inyectables con una dosificación
activa de 10 mg.

A continuación, se expresan ejemplos de formulación:

Comprimido.

420.- 933 CB, clorhidrato..... 10 mg.
Lactosa..... 160 mg.
Polimetilacrilato de potasio..... 20 mg.
Estearato de magnesio..... 10 mg.

Pastillas.

425.- 933 CB, clorhidrato..... 10 mg.
Talco, cantidad suficiente..... 105 mg.

Supositorios.

933 CB, clorhidrato..... 15 mg.
430.- Mezcla de mono-di y triglicéridos de
ácidos grasos saturados c.s..... 3 g.

Ampolla inyectable.

933 CB, clorhidrato..... 10 mg.
Agua destilada c.s..... 5 ml.

Se resumen a continuación los resultados de las pruebas
435.- clínicas efectuadas con el 933 CB clorhidrato, en enfermos hos-
pitalizados que presentan una sintomatología depresiva mayor,
tanto con ideas como con tentativas de suicidio en muchos casos.

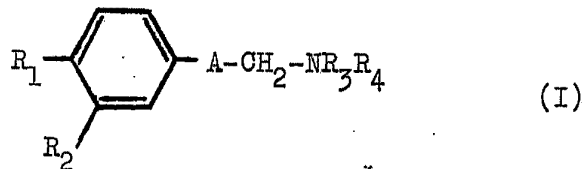
Se administró el producto a 30 enfermos; se trataba de



- 440.- - 13 depresiones neuróticas
 - 10 depresiones de reacción
 - 7 depresiones psicóticas, de ellas 3 melancolías graves.
- La acción sobre la timia depresiva, fué claramente positiva en 21 casos de 30; se manifestó rápidamente, especialmente en menos de una semana en 13 casos.
- 445.- La posología diaria utilizada, ha variado de 20 a 200 mg. En muchos casos, el producto se ha mostrado activo después del fracaso de los antidepresores tricíclicos. Se desprende de estos ensayos, que la posología que ha arrojado mejores resultados es la que consiste en administrar diariamente de 40 a 60 mg. de este producto.
- 450.-

REIVINDICACIONES

- 1ª).-"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENILPROPENILAMINA", de utilidad en terapéutica, especialmente como agente psicoestimulante, que responda a la fórmula general:
- 455.-

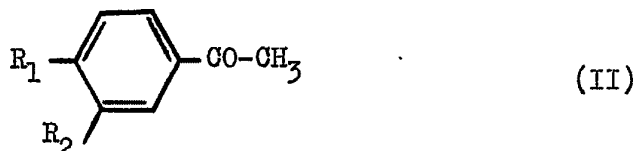


- en la que R₂ representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; A representa el grupo CH₂CH₂ ó CH=CH; R₃ representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁-C₃; representa un grupo alquilo en C₁-C₃ idéntico o diferente al grupo alquilo de R₃, R₃ y R₄ considerados en conjunto como capaces de formar con el átomo de nitrógeno al que van enlazados, un grupo heterocíclico de 5 a 7 vértices, grupo heterocíclico capaz de encerrar un segundo heteroátomo, tal como O, N y S en especial, pudiendo
- 460.-

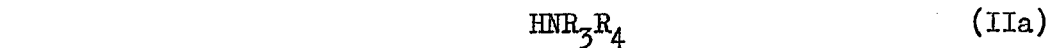
Rey



465.- sustituirse; R_1 representa el grupo ciclo-hexilo, R_1 podrá ser fenilo cuando $R_2 = H$; y sus sales de adición de ácidos, caracterizándose el procedimiento citado, porque sucesivamente, a) se condensa según Mannich una acetofenona de fórmula:



en la que R_1 y R_2 se definen como antecede, con formaldehído y una amina de fórmula:



en la que R_3 y R_4 se define como antecede; b) se somete la aminocetona así formada a la acción de un agente reductor, con preferencia un hidruro a una temperatura inferior a $10^{\circ}C$ en un alcohol; y c) se somete el amino-3 propanol-1 así formado a la

475.- acción de un agente de deshidratación, especialmente el ácido p-tolueno sulfónico, para preparar un compuesto de fórmula I en el que A es $CH=CH$; y porque el compuesto insaturado así formado, se hidrogena si es necesario, especialmente en presencia de óxido de platino para preparar un compuesto de fórmula I en el que A es CH_2CH_2 , pudiendo transformarse el producto final en el que A es $CH=CH$ ó CH_2CH_2 , en sal de adición de ácido.

480.- 2ª).-"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENILPROPENILAMINA" según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción de la fase b) se efectúa en presencia de $NaBH_4$, $LiBH_4$, $LiAlH_4$ ó KBH_4 .

485.- 3ª).-"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENILPROPENILAMINA" según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidratación de la fase c) se efectúa con ácido p-tolueno sulfónico en el tolueno a la temperatura de reflujo del medio de reacción durante 20 horas aproximadamente, sustrayendo

490.-



continuamente el agua de dicho medio de reacción.

4ª).-"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENILPROPENILAMINA" según la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 es H, Cl ó F, NR_3R_4 es $N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, morfolino ó pirrolidino, y R_1 es ciclohexilo, pudiendo ser R_1 , C_6H_5 cuando R_2 es H.

5ª).-"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENILPROPENILAMINA".

La presente memoria descriptiva consta de veintidos hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de quinientas una líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 24 de Octubre de 1.974.-

JOSE M^o LERO
P. 3

Esc. Ind. 1.974

RO