

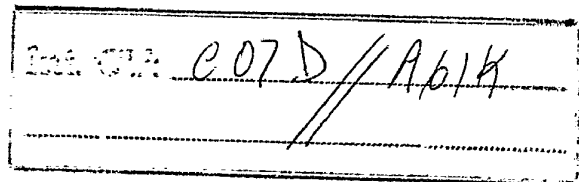
430-233

16 ABR. 1975

P.- 60.043

E 4170-

MS/JPK/JR



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar 1^{er}. CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de DELALANDE, S.A.

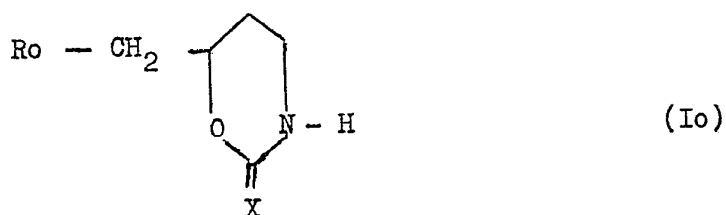
sociedad anónima francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, 92402,
COURBEVOIE, Francia.

por: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 402.400 presentada el 5 de Mayo de 1972 por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TETRAHIDRO-m-OXAZINAS SUSTITUIDAS (Clase Internacional C07D)

La solicitud de patente principal se refiere a un procedimiento para preparar derivados de tetrahidro-m-oxazinas sustituidas, que responden a la fórmula general (Io):

5



10

en la que

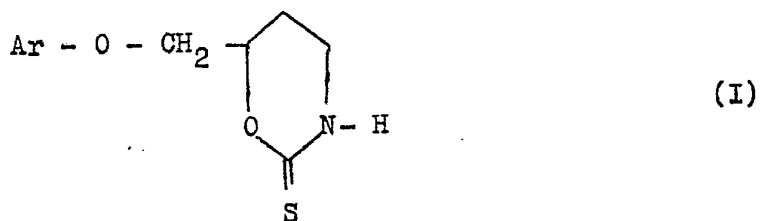
- X representa un átomo de oxígeno o de azufre, y
- Ro designa un grupo metoxi, fenoxi o morfolino.

La presente adición se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados del mismo tipo.

15

Los derivados preparados según la adición responden a la fórmula:

20



donde Ar es un núcleo fenilo sustituido:

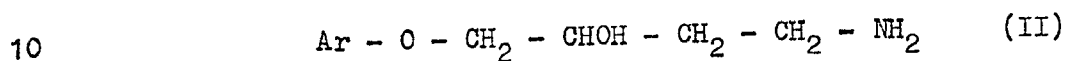
25

. con uno o dos átomos de halógeno elegidos de entre cl_o

ro y flúor;

- con uno o dos radicales alcohilo que comprenden como máximo cuatro átomos de carbono;
- con una o dos agrupaciones metoxi, o
- 5 • con un radical elegido de entre los siguientes: tri fluorometilo, benciloxi y metilcarbonilamino.

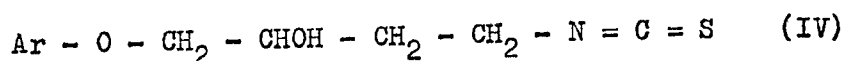
El procedimiento según la invención consiste en condensar un aminoalcohol de fórmula (II):



con tiofosgeno de fórmula (III):



15 para dar un isotiocianato hidroxilado de fórmula (IV):



que luego se ciclisa,

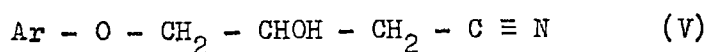
20 teniendo Ar en las fórmulas (II) y (IV) el mismo significado que en la fórmula (I).

La condensación se efectúa a baja temperatura, de preferencia a una temperatura inferior a 5°C, en presencia de una solución saturada de bicarbonato sódico.

25 La ciclización se obtiene luego por calenta-

miento a 40 - 50°C, en presencia de una solución acuosa de sosa al 20%.

Los aminoalcoholes de fórmula (II), en cuanto a ellos, son compuestos originales, preparados por reducción catalítica de nitrilos de fórmula (V):



donde Ar tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

Es de señalar que el procedimiento según la invención es particularmente interesante, y permite sobre todo una mejora muy clara de los rendimientos, en relación al procedimiento según la solicitud de patente principal, siendo los rendimientos obtenidos por el nuevo procedimiento superiores generalmente al 50%.

La siguiente preparación se da a título de ejemplo, para ilustrar la invención.

EJEMPLO: p-metoxifenoximetil-6-tetrahidro-oxazina-1,3-tiona-2

Número de código: 730 155

. 1ª etapa: p-metoxifenoxi-4-hidroxi-3-butilamina-1

Número de código: 740 028

Se ponen en un aparato de hidrogenación a presión 0,58 moles (126 g) de p-metoxifenoxi-4-hidroxi-3-butironitrilo disueltos en 750 cm³ de metanol y 350 cm³ de amoníaco líquido, se añaden 10 g de níquel Raney y se

introduce hidrógeno a 35 atmósferas, calentando a 60°C durante 4 horas. Tras filtración del catalizador, y evaporación de los disolventes, se disuelve el producto en acetato de etilo y una solución diluida de ácido clorhídrico. La solución acuosa del clorhidrato se lava con acetato de etilo, y luego se trata con sosa. El producto se extrae con cloroformo. Tras evaporación del disolvente, el producto se purifica por lavado con éter isopropílico.

- 10 . Punto de fusión: \neq 50°C
- . Rendimiento: 90%
- . Fórmula empírica: $C_{11}H_{17}NO_3$
- . Análisis elemental:

	C	H	N
15 Calculado (%)	62,54	8,11	6,63
Hallado (%)	62,36	8,04	6,70

- 20 . 2ª etapa: p-metoxifenoximetil-6-tetrahydro-oxazina-
-1,3-tiona-2
Número de código: 730 155

Se añade lentamente una solución acuosa saturada de 0,7 moles (59 g) de bicarbonato sódico y 0,27 moles (56 g) de p-metoxifenoxi-4-hidroxi-3-butylamina, de

número de código 740 028, a una solución enfriada a 0°C de 0,32 moles (37 g) de tiofosgeno en 650 cm³ de cloroformo. Se mantiene luego la preparación bajo buena agitación, a temperatura ambiente, durante una veintena de horas.

Tras decantación, la solución en cloroformo se lava varias veces con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío a 20°C.

El residuo de evaporación es el p-metoxifenoxi-4-hidroxi-3-isotiocianato-1-butilo, cuyo espectro I.R. presenta las características siguientes: pico a 3 420 cm⁻¹, debido a la presencia de la agrupación OH, y pico a 2 100 - 2 200 cm⁻¹, debido a la presencia de la agrupación - N = C = S. Se vuelve a disolver este residuo en 800 cm³ de cloroformo, y se calienta a 40°C. Luego se añade lentamente, bajo buena agitación, una solución de sosa al 20%, manteniendo la temperatura por debajo de 50°C. Se vuelve a calentar 2 horas a 50°C.

Tras enfriamiento y decantación, la solución en cloroformo se lava sucesivamente con una solución diluida al 5% de ácido clorhídrico, con una solución de bicarbonato sódico, y por último con agua. Tras evaporación del disolvente, el producto se purifica por recristalización con acetona.

. Punto de fusión: 128°C

- Rendimiento: 60%
- Fórmula empírica: $C_{12}H_{15}NO_3S$
- Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	56,89	5,97	5,53
Hallado (%)	56,95	6,05	5,59

10

Los aminoalcoholes relacionados en la tabla I, y los derivados de tetrahidro-m-oxazina consignados en la tabla II, han sido preparados según los modos de operación descritos en las etapas primera y segunda del ejemplo, respectivamente.

15

20

25

5

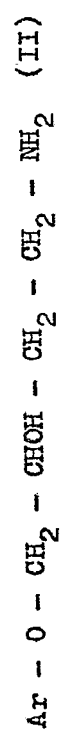
10







15

20

25

TABLA I



Número de código	Ar	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión	Punto de ebullición (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elementales					
							Calculado %			Hallado %		
							C	H	N	C	H	N
730 037		$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$	215,68	75	-	75	55,69	6,54	6,49	55,53	6,36	6,45
730 214		$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$	215,68	70	-	84	55,69	6,54	6,49	55,89	6,69	6,40
730 286		$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$	199,22	50	-	83	60,29	7,08	7,03	59,96	7,24	6,76
740 030		$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$	250,12	# 40	-	70	48,02	5,23	5,60	47,95	5,01	5,43
740 031		$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	195,25	# 45	-	86	67,66	8,77	7,17	67,38	9,00	6,93
740 032		$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	195,25	# 40	-	90	67,66	8,77	7,17	67,40	8,99	6,87

5

10

15

20

25

TABLA I (Cont.)

Número de código	Ar	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elementales					
							Calculado %			Hallado %		
							C	H	N	C	H	N
740 033		$C_{11}H_{17}NO_2$	195,25	< 40	-	96	67,66	8,77	7,17	67,75	7,99	7,00
740 034		$C_{12}H_{19}NO_2$	209,28	> 40	-	88	68,86	9,15	6,69	67,89	9,03	6,58
740 029		$C_{11}H_{17}NO_3$	211,25	55	150-155 0,05	65	62,54	8,11	6,63	62,05	8,28	6,46
730 384		$C_{11}H_{14}FNO_2$	249,23	-	-	87	53,01	5,66	5,62	52,73	5,83	5,31
740 035		$C_{17}H_{21}NO_3$	287,35	65	-	90	71,05	7,36	4,87	72,81	7,11	4,65
740 036		$C_{12}H_{19}NO_2$	209,28	// 40	-	85	68,86	9,15	6,69	68,45	9,22	6,51

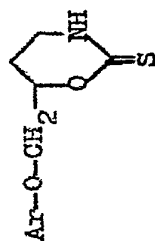
5

10

15

20

25



(I)

TABLA II

Número de código	Ar	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elementales					
						Calculado (%)			Hallado (%)		
						C	H	N	C	H	N
730 092		C ₁₁ H ₁₂ Cl NO ₂ S	257,74	148	40	51,26	4,69	5,43	51,14	4,56	5,55
730 239		C ₁₁ H ₁₂ Cl NO ₂ S	257,74	148	67	51,26	4,69	5,43	51,09	4,61	5,39
730 294		C ₁₁ H ₁₂ FO ₂ S	241,28	145	60	54,75	5,01	5,81	54,54	5,00	5,61
730 378		C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ N O ₂ S	292,19	158	50	45,21	3,79	4,79	45,41	3,75	4,60
730 670		C ₁₂ H ₁₅ N O ₂ S	237,31	160	59	60,73	6,37	5,90	60,70	6,42	5,75
730 665		C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ S	237,31	127	55	60,73	6,37	5,90	60,77	6,30	5,94

TABLA II (Cont.)

Número de código	Ar	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elementales					
						Calculado (%)			Hallado (%)		
						C	H	N	C	H	N
730 681		$C_{12}H_{15}N O_2S$	237,31	155	35	60,73	6,37	5,90	60,81	6,54	5,71
730 671		$C_{13}H_{17}N O_2S$	251,34	162	73	62,12	6,82	5,57	62,23	6,92	5,29
730 293		$C_{12}H_{15}N O_3S$	253,31	110	70	56,89	5,97	5,53	56,95	6,05	5,50
730 365		$C_{12}H_{12}F_3NO_2S$	291,29	110	66	49,48	4,15	4,81	49,58	4,25	4,85
730 696		$C_{18}H_{19}NO_3S$	329,41	150	30	65,63	5,81	4,25	65,85	6,01	4,22
730 043		$C_{13}H_{17}N O_2S$	251,34	138	50	62,12	6,82	5,57	61,85	6,66	5,49
740 247		$C_{13}H_{17}NO_4S$	283,34	158	35	55,10	6,05	4,94	54,98	5,84	5,14
740 385		$C_{13}H_{16}N_2O_3S$	280,34	215	50	55,69	5,75	9,99	55,43	5,61	10,02

Los derivados de fórmula (I) han sido ensayados en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades antidepresivas, neurotropas, sedantes, anticatalépticas, anticonvulsivas, tranquilizantes y miorrelajadoras, analgésicas, antiinflamatorias, antiulcerosas, antitibroncoconstrictoras y anticolinérgicas, vasodilatadoras, analépticas cardiovasculares, hipotensoras, y anticolinérgicas centrales.

1º) Propiedades antidepresivas

Los derivados de fórmula (I), administrados preventivamente por vía oral a ratones, son capaces de oponerse a la ptosis provocada por inyección de reserpina por vía intraperitoneal o intravenosa.

A título de ejemplos, la siguiente tabla III presenta las dosis eficaces 50 de diferentes derivados de fórmula (I).

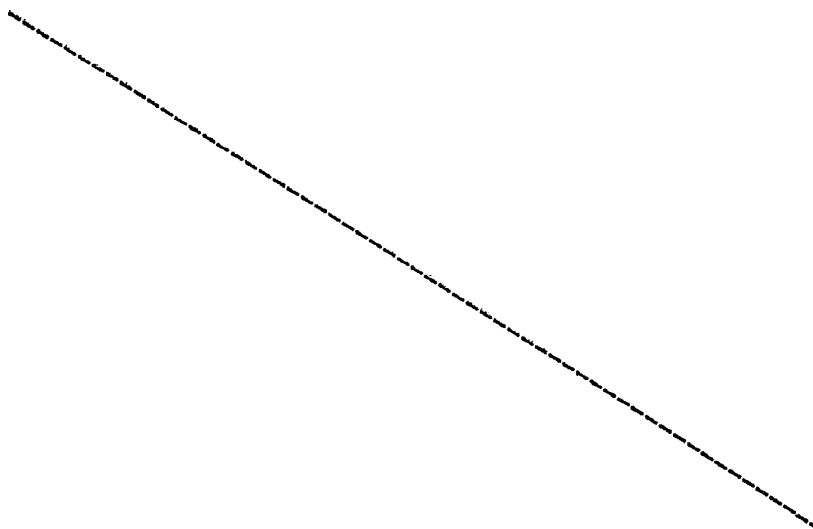


TABLA III

	Número de código del derivado ensayado	Vía de inyección de la reserpina	Dosis eficaz 50 (mg/kg/p.o.)
5	730 092	i.v.	63
	730 239	i.p.	67
	730 294	i.v.	35
	730 378	i.v.	90
	730 365	i.p.	125
10	730 155	i.v.	18
	730 293	i.v.	45
	730 665	i.v.	70
	730 670	i.v.	75
	730 671	i.v.	100
15	730 681	i.v.	90
	740 247	i.v.	210
	740 385	i.v.	52

20 Además, los derivados de fórmula (I) son capaces de oponerse a la hipotermia provocada por inyección intraperitoneal de reserpina en ratones.

A título de ejemplo, el derivado de número de código 730 155, administrado en dosis de 50 mg/kg/p.o., reduce a 1,4°C la hipotermia provocada por inyección intraperitoneal de reserpina.

25

2º). Propiedades neurotropas

Los derivados de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones previamente tratados con una sustancia inhibidora de la monoaminoxidasa (I.M.A.O.) potencian al hidroxí-5-triptófano (5 H.T.P.), la triptamina y la β -
5 --(dihidroxí-3,4-fenil)- α -alanina (DOPA). Potencian igualmente el efecto letal de la yohimbina en ratones, y las estereotipias por anfetamina en ratas.

A título de ejemplos, las siguientes tablas IV y V presentan, para algunos derivados de fórmula (I):
10

- las dosis eficaces 50 en algunos de los ensayos señalados; y
- los tantos por ciento de potenciación de los efectos debidos a la administración 5 H.T.P. y anfetamina, respectivamente.
15

20

25

TABLA IV

	Ensayo efectuado	Número de código del derivado ensayado	DE 50 (mg/kg/p.o.)
5	Potenciación de los temblores por 5 H.T.P. en ratones previamente tratados con un I.M.A.O.	730 092 730 239 730 378 730 365 730 155 730 293 730 665 730 670 730 671 730 681	73 53 42 50 45 24 90 80 50 100
10	Potenciación de las estereotipias por triptamina en ratones previamente tratados con un I.M.A.O.	730 092 730 239 730 294 730 378 730 365 730 155 730 293	18 25 25 38 50 15 24
15	Potenciación del salto inducido por la l.DOPA en ratones previamente tratados con un I.M.A.O.	730 092 730 365 730 155	63 32 57
20	Potenciación del efecto letal debido a la inyección de yohimbina en ratones	730 239 730 155 730 294 730 378 730 293	40 50 90 100 63
25			

TABLA V

Ensayo efectuado	Número de código del derivado ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Porcentaje de potenciación (%)
5 Potenciación de los temblores por 5 H.T.P. en ratones previamente tratados con un I.M.A.O.	730 294	200	50
10 Potenciación de las estereotipias por anfetamina en ratas	730 294 730 155	100 100	38 72

3º) Propiedades sedantes

Los derivados de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, reducen el número de exploraciones en el recinto de evasión y en actímetro de rayos luminosos y de células fotoeléctricas.

Potencian el efecto narcótico del tiopental sódico en ratones, y disminuyen la agresividad provocada en ratas o ratones por estímulo eléctrico (ensayo de la batalla eléctrica).

A título de ejemplos, las siguientes tablas VI y VII presentan, para algunos derivados de fórmula (I):

- las dosis eficaces 50 en algunos de los ensayos señalados; y
- los tantos por ciento de reducción del número de exploraciones en el recinto de evasión, respectivamente.

TABLA VI

5

10

15

20

25

Ensayo efectuado	Número de código del derivado ensayado	DE 50 (mg/kg/PO)	Intervalo de confianza (mg/kg/PO)
Reducción del número de exploraciones en actímetro en ratones	730 092	35	-
	730 294	39	-
	730 155	18	-
	730 293	38	-
Potenciación del efecto narcótico del tiopental sódico en ratones	730 092	75	-
	730 239	170	-
	730 294	70	-
	730 365	80	-
	730 293	63	-
Reducción del número de exploraciones en el recinto de evasión	730 155	45	-
	730 155	29	-
Disminución de la agresividad provocada en ratas por estímulo eléctrico	730 155	29	-
Inhibición de la agresividad provocada en ratones por estímulo eléctrico	730 294	35	16- 77
	730 092	82	58 - 115
	730 365	60	43 - 84
	730 681	65	46 - 84
	730 670	46	31 - 69
	730 043	110	73 - 165
	730 293	40	23 - 68
	730 155	47	33 - 66

TABLA VII

Número de código del derivado ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Porcentaje de reducción del número de exploraciones en el recinto de evasión (%)
730 092	100	60
730 294	100	67
730 293	50	58
730 670	100	70

42) Propiedades anticatalépticas

Los derivados de fórmula (I), administrados por vía oral, se oponen a la catalepsia provocada por inyección de proclorperazina a ratas.

Los resultados obtenidos por administración de diferentes derivados de fórmula (I) se relacionan en las siguientes tablas VIII y IX.

Estas tablas indican, respectivamente:

- . las dosis eficaces 50 de algunos derivados de fórmula (I); y
- . los tantos por ciento de protección de la catalepsia conseguidos por administración de otros derivados de fórmula (I).

TABLA VIII

Número de código del derivado ensayado	DE 50 (mg/kg/p.o.)
730 092	80
730 294	75
730 670	42

5

TABLA IX

Número de código del derivado ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Porcentaje de protección (%)
730 239	100	40
730 365	50	41
730 293	100	50
730 665	100	50
730 671	50	66

15

20

52) Propiedades anticolvulsivas, tranquilizantes y miorrelajadoras

Los derivados de fórmula (I), administrados preventivamente por vía oral a ratones, reducen la mortalidad provocada

25

por inyección subcutánea de estriknina.

La siguiente tabla X menciona, a título de ejemplos, los resultados obtenidos por administración de 100 mg/kg/p.o. de diferentes derivados de fórmula (I).

5

TABLA X

10

Número de código del derivado ensayado	Porcentaje de protección respecto al carácter letal debido a la estriknina (%)
730 092	60
730 239	45
730 365	70
730 293	60

15

El compuesto de número de código 740 247, en cuanto a él, presenta una DE 50 de 88 mg/kg/p.o.

6º) Propiedades analgésicas

20

Los derivados de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, son capaces de reducir el número de estiramientos dolorosos consecutivos a la inyección intraperitoneal de fenilbenzoquinona.

Así, la DE 50 del derivado de número de código 730 155 es de 8 mg/kg/p.o.

25

Por otra parte, se indican, siempre a título de ejemplo, en la siguiente tabla XI, los resultados obtenidos

por administración de diferentes derivados de fórmula (I).

TABLA XI

Número de código del derivado ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Porcentaje de disminución del número de estiramientos dolorosos (%)
730 092	100	99
730 239	100	65
730 294	100	100
730 365	50	83
730 293	50	75
740 247	100	60

7º) Propiedades antiinflamatorias

Estas propiedades se traducen en una disminución, tras administración oral de los derivados de fórmula (I), del edema local provocado en ratas por inyección subplantar de un agente flogógeno, tal como carragenina.

Así, la administración de 100 mg/kg/p.o. de los derivados de números de código 730 239 y 630 294 permite reducir el edema subplantar en un 30% y 67%, respectivamente.

8º) Propiedades antiulcerosas

Los derivados de fórmula (I), administrados por

vía intraduodenal, reducen la superficie de las ulceraciones provocadas por ligadura del píloro en ratas (úlceras de Shay).

5 A título de ejemplos, se señala que la administración de 50 mg/kg/i.d. de los derivados de número de código 730 239, 730 365 y 730 671 permite reducir la úlcera de Shay, en ratas, en 43%, 40% y 46%, respectivamente.

9a) Propiedades antibroncoconstrictoras y anticolinérgicas

10 Inyectados por vía intraduodenal, los derivados de fórmula (I) son capaces de oponerse a la broncoconstricción provocada en cobayas por inyección intravenosa de acetilcolina, y evaluada según el método de Konzett.

15 Así, la administración de 100 mg/kg/i.d. de los derivados de número de código 730 239 y 730 665 permite inhibir la broncoconstricción en un 56% y 52%, respectivamente.

10a) Propiedades vasodilatadoras

20 Los derivados de fórmula (I) son capaces de aumentar el caudal de los vasos coronarios del corazón aislado de cobaya, cuando son añadidos al líquido de perfusión de ese órgano.

25 A título de ejemplos, la siguiente tabla XII da los resultados obtenidos por administración de diferentes derivados de fórmula (I).

TABLA XII

Número de código del derivado ensayado	Concentración en el líquido de perfusión (μ g/ml)	Porcentaje de aumento del caudal del corazón aislado (%)
730 378	1	55
730 155	0,5	82

11^a) Propiedades analépticas cardiovasculares

10 Estas propiedades se traducen en un aumento de la amplitud de los batidos (acción inotropa positiva) en el corazón aislado de cobaya mantenido en supervivencia por un medio y condiciones experimentales apropiadas.

15 Así, el derivado de número de código 730 155, a concentración de 0,5 μ g/ml en el medio de supervivencia, permite aumentar en un 83% la amplitud de los batidos, en el corazón aislado de cobaya.

12^a) Propiedades hipotensoras

20 Administrados por vía intravenosa a ratas anestesiadas, los derivados de fórmula (I) provocan una disminución de la tensión arterial.

25 A título de ejemplo, la administración de 2 mg/kg/i.v. del derivado de número de código 730 665 permite reducir la tensión arterial de ratas anestesiadas del orden de 30%, durante una duración de 45 minutos.

13º) Propiedades anticolinérgicas centrales

Los derivados de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, se oponen a las convulsiones provocadas por inyección de nicotina, a la hipotermia inducida por la oxotremorina, y a los temblores debidos a la inyección de tremorina.

A título de ejemplos, las siguientes tablas XIII, XIV y XV presentan los resultados obtenidos por administración de diferentes derivados de fórmula (I).

a) Antagonismo a la hipotermia por oxotremorina en ratones

TABLA XIII

Número de código del derivado ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Antagonismo a la hipotermia por oxotremorina en ratones (°C)
730 092	25	- 1,7
730 239	100	- 2,2
730 155	25	- 1,6
730 293	100	- 3,2

b) Antagonismo a las convulsiones provocadas por inyección de nicotina en ratones

TABLA XIV

5

10

15

20

Número de código del derivado ensayado	Porcentaje de reducción del número de convulsiones consecutivas a la administración de 100 mg/kg/p.o. del derivado en sayado (%)	DE 50 (mg/kg/p.o.)
730 092	-	62
730 239	60	-
730 294	40	-
730 378	50	-
730 365	-	19
730 155	-	80
730 293	-	19
740 247	60	-

25

c) Antagonismo a los temblores provocados por inyección de tremorina en ratones

TABLA XV

5

Número de código del derivado ensayado	DE 50 (mg/kg/p.o.)
730 294	65
730 293	35

10

Por otra parte, por ser poco tóxicos los derivados de fórmula (I), como se desprende de la siguiente tabla XVI, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficiente, en estos derivados, para permitir su utilización en terapéutica.

15

20

25

TABLA XVI

	Número de código del derivado ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Porcentaje de mortalidad (%)
5	730 092	1 200	~ 50
	730 239	1 600	~ 50
10	730 294	820	~ 50
	730 378	1 000	~ 70
	730 365	720	~ 50
	730 155	760	~ 50
	730 293	460	~ 50
15	730 665	700	~ 50
	730 670	800	~ 50
	730 681	760	~ 50
	730 671	540	~ 50
	740 247	2 000	~ 60
20	740 385	2 000	0

Los derivados de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de la depresión, de las deficiencias cerebrales, de la ansiedad, del nerviosismo, de la epilepsia, de las contracciones, de los dolores de orígenes

diversos, de los dolores inflamatorios, de las úlceras gastroduodenales, del asma, de los espasmos viscerales, de las insuficiencias circulatorias, de la hipotensión y de la hipertensión.

5 Están más particularmente indicados en el tratamiento de la ansiedad, debido a su notable actividad ansiolítica.

 Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen
10 20 a 200 mg de principio activo (1 a 5 al día), en forma de gotas que contienen 0,2 a 2,5% de principio activo (10 a 40 gotas - 1 a 3 veces al día), por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen 5 a 100 mg de principio activo (1 a 3 al día), y por vía rectal en
15 forma de supositorios que contienen 10 a 100 mg de principio activo (1 a 3 al día).

 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 9 de Abril de 1974, bajo el Nº 74 12388, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del
20 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

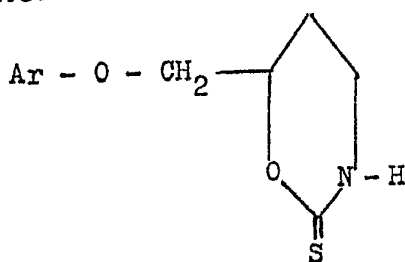
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 402.400 presentada el 5 de Mayo de 1972, por: "Procedimiento de preparación de nuevos derivados de tetrahidro-m-oxazinas sustituidas", según las cuales cuando dichos derivados responden a la fórmula general siguiente:

15

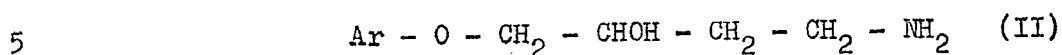


20

donde Ar es un núcleo fenilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno elegidos de entre cloro y flúor, o con uno o dos radicales alcohilo que comprenden como máximo cuatro átomos de carbono, o con una o dos agrupaciones metoxi, o con un radical elegido de entre los siguientes:

25

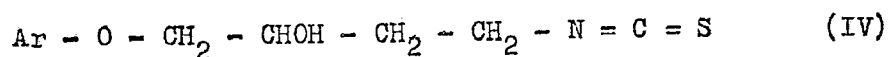
trifluorometilo, benciloxi y metilcarbonilamino; dichas mejoras consisten en condensar un aminoalcohol de fórmula (II):



con tiofosgeno de fórmula (III):



para dar un isotiocianato hidroxilado de fórmula (IV):



que luego se cicliza; teniendo Ar en las fórmulas (II) y (IV) el mismo significado que en la fórmula (I).

20 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la condensación se efectúa a baja temperatura, en presencia de una solución saturada de bicarbonato sódico.

3ª.- Mejoras según la reivindicación 2ª, caracterizadas porque la condensación se efectúa a una temperatura inferior a 5°C.

25 4ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracte

terizadas porque la ciclización se obtiene por calentamiento a 40 - 50°C, en presencia de una solución acuosa de sosa al 20%.

5 5a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 402.400 presentada el 5 de Mayo de 1972 por: "Procedimiento de preparación de nuevos derivados de tetrahidro-m-oxazinas sustituidas".

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

10 Esta Memoria consta de treinta y una hojass escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A. 04. MAY 1976

Oscar de Eizabury
Por Poder.

