



445543

ES
11
21
22

NUMERO	3
FECHA DE PRESENTACION	

A1

PATENTE DE INVENCION

26 FEB.



(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO 554.177	(32) FECHA 28-2-75	(33) PAIS U.S.A.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDO-ESTERES DE ACIDOS BENZOIL-ALCANOICOS"		
(71) SOLICITANTE (S) ISTITUTO CHEMIOTERAPICO ITALIANO, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Via Grocefisso 12 MILAN (Italia)		
(72) INVENTOR (ES) Aldo GARZIA.		
(73) TITULAR (ES) ISTITUTO CHEMIOTERAPICO ITALIANO, S.A.		
(74) REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

26 FEB



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDO-ESTERES DE ACIDOS BENZOIL-ALCANOICOS", a favor de la firma italiana ISTITUTO CHEMIOTERAPICO ITALIANO, S.p.A., residente en Via Grocefisso 12 MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos, procedimientos para su preparación y a métodos para su empleo como depresores de la actividad del sistema nervioso central de un cuerpo vivo. Mas particularmente este invento se refiere a ésteres amídicos de ácidos benzoil-alcanoicos.

- 5.
- Se conocen muchos agentes dotados de efectos depresivos sobre el sistema nervioso central de animales vivos. Estos agentes se han utilizado, por ejemplo, como anticonvulsivos, sedantes, tranquilizadores y similares. Por
10. ejemplo, uno de estos depresivos del sistema nervioso cen-

26 FEB 1958

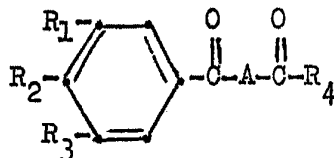


tral es la clorpromacina. Debido a su efecto sobre el sistema nervioso central está ha sido indicada para utilizarse como un tranquilizador y sedante para remediar la agitación mental, la tensión, aprensión o ansiedad y como agente para

5. para controlar las nauseas, el vómito y el hipo. La clorpromacina sirve también para reducir mediante potenciación las exigencias narcóticas, sedantes y anestésicas para los animales, reduciendo así cualquier riesgo que pueda existir en el empleo del narcótico, sedante o anestésico. La clorpromacina se ha utilizado también en medicina psiquiátrica para controlar los síntomas exhibidos en neurosis y condiciones psicóticas tales como esquizofrenias, estados maníaco-depresivos, trastornos intensos de la personalidad, psicosis involuacional, estados degenerativos y psicosis senil.
- 10.
15. Con frecuencia los depresivos de la actividad del sistema nervioso central adolecen de desventajas tales como efectos secundarios indeseados, como reacciones alérgicas, abituamiento y similares. Por consiguiente existe la necesidad de proporcionar agentes alternativos que posean actividad depresora del sistema nervioso central.
- 20.

Los ésteres amídicos de ácidos benzoil-alcanóicos del invento, que en lo sucesivo se denominaran "compuestos A-F" pueden representarse por la fórmula

25.



en la que



- A es alquileno, por ejemplo alquileno inferior, o sea de hasta unos 8 átomos de carbono o mas, de preferencia de unos 2 a unos 5 átomos de carbono y con frecuencia es un alquieno normal, como
5. $\{CH_2\}_2, \{CH_2\}_3$, etc.,
- R_1, R_2 y R_3 pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o alcoxilo, por ejemplo alcoxilo inferior, preferentemente de hasta unos 4 átomos de carbono como el metoxilo y
10. R_4 es heteroacíclico o heterocíclico en donde el heteroátomo es nitrógeno u oxígeno y un heteroátomo, por lo menos, es nitrógeno y está enlazado al grupo carbonílico y, por lo menos, es secundario, por ejemplo
15. $\begin{array}{c} R_5 \\ \diagup \\ -C \\ \diagdown \\ R_6 \end{array}$ ó $\begin{array}{c} \diagup \\ -N \\ \diagdown \end{array} X$, en donde R_5 y R_6 son hidrógeno o alquilo inferior, de preferencia con 1 a 4 átomos de carbono, con la salvedad de que uno, por lo menos, de R_5 y R_6 es alquilo inferior y X es oxígeno, hidrocarbilo, por ejemplo
20. $\begin{array}{c} R_7 \\ \diagup \\ -C \\ \diagdown \\ R_8 \end{array}$, o $\begin{array}{c} \diagup \\ -N \\ \diagdown \end{array} R_7$ en donde R_7 y R_8 pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo inferior, de preferencia con 1 a unos 4, átomos de carbono.

25. Los compuestos AP exhiben actividad depresiva del sistema nervioso central cuando se administran a animales vivos, por ejemplo animales de sangre caliente tales como mamíferos y humanos que, por conveniencia, en lo sucesivo se les denominará con la expresión "animales". La actividad



depresiva proporcionada por los compuestos AP se asemeja a la actividad exhibida por la clorpromacina. Los compuestos AP pueden ser particularmente atractivos para proporcionar actividad tranquilizante a un animal, o sea, para reducir la

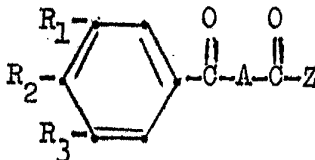
- 5. inquietud, agitación, tensión, aprensión y ansiedad. Los compuestos AP pueden utilizarse también como sedantes o con un sedante, anestésico, narcótico o similar para inducir sueño, o hipnosis, anestesia o similar. Algunos de los compuestos AP pueden utilizarse también como anticonvulsivos y pueden
- 10. utilizarse para tratar los transtornos mentales en donde se desea la depresión de la actividad del sistema nervioso central.

Ejemplos de los compuestos de este invento son

- 15. N,N'-dietil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida; N-morfolinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida; N-piperidinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida; N-morfolinil-beta-benzoil-propionamida; clorhidrato de N-(4-metil)-piperacoinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida; N-morfolinil-beta-(4-metoxibenzoil)-propionamida;
- 20. N-morfolinil-gamma-(4-metoxibenzoil)-butiramida y N-morfolinil-gamma-benzoilbutiramida.

Los compuestos AP pueden prepararse a partir de un ácido benzoil-alcancico o haluro de ácido, por ejemplo cloruro y una amina. Se conocen los ácidos benzoil-alcancicos y los haluros de ácido de la fórmula

25.





- en la que A, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado antes indicado y Z es -OH o halógeno, por ejemplo cloro. La patente estadounidense nº 3.803.222, expedida el 4 de Abril de 1974 a Aldo Garzia describe la preparación de ácidos benzoil-alcanoicos y se cita a quí como referencia. Los ácidos benzoil-alcanoicos, por ejemplo el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-butírico puede prepararse haciendo reaccionar un benzoilacetato de alquilo con beta-bromopropionato de alquilo en presencia de sodio a baja temperatura, por ejemplo a 0°C, seguido
5. de hidrólisis del éster bruto con ácido sulfúrico. El haluro de ácido puede prepararse para el ácido correspondiente siguiendo procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similares. El reactivo amínico puede representarse por la fórmula
10. la
- 15.



- en donde R₄ tiene el significado antes indicado. Las aminas que pueden utilizarse para proporcionar los compuestos del invento incluyen dietilamina, morfolina, piperidina, 4-metil-
20. -piperacina y similares.

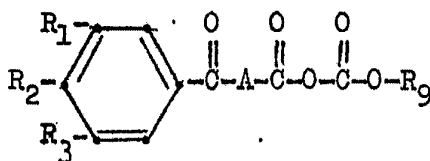
- Quando se procede con el ácido benzoil-alcanoico para la sintetización de los compuestos AP, que es la vía preferida de síntesis, el ácido benzoil-alcanoico puede convertirse en un anhídrido de ácido como intermediario, haciéndose reaccionar luego con la amina para proporcionar el compuesto AP. El anhídrido de ácido puede prepararse haciendo reaccionar el ácido benzoil-alcanoico con un éster alquilico de un haloformato (por ejemplo halocarbonato), particularmen-
- 25.



- te un cloroformato. El éster alquílico puede ser un éster de alquilo inferior y se prefiere el cloroformato de etilo y el cloroformato de isobutilo. La reacción se efectúa a la temperatura del ambiente; sin embargo pueden utilizarse temperaturas superiores o inferiores. La temperatura de la reacción no debe tan baja que retarde indebidamente la velocidad de la reacción o tan alta que conduzca al deterioro de los materiales o productos de partida. Con frecuencia puede utilizarse una temperatura de unos 0° a 50°C o superior. La reacción produce un subproducto de hidroháluro. Puede utilizarse un aceptor de hidroháluro tal como una amina terciaria. Un aceptor de hidroháluro preferido es la trietilamina. Por ejemplo, el clorhidrato de trietilamina precipitará de un menstruo de benceno. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, bajo condiciones esencialmente anhidras y en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, benceno, tolueno y similares.

El compuesto intermediario o el anhídrido de ácido mixto puede representarse por la fórmula

20.



25.

en la que

A, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado antes indicado y R₉ es alquilo inferior.

La relación molar entre el ácido benzoil-alcanoico y el haloformato de alquilo puede variar ampliamente, si bien,



debido a que el haloformato de alquilo puede obtenerse mas facilmente puede utilizarse con exceso del requerido para completar la reacción sobre una base estequiometrica. Con frecuencia la relación molar entre ácido benzoil-alcanoico

5. y haloformato de alquilo puede hallarse entre 0,1:1 y 5:1, de preferencia alrededor de 0,5:1 y 1,1:1. El aceptor de hidrohuro puede utilizarse también en cantidades ampliamente variables, de preferencia con una relación molar frente al ácido behzoil-alcanoico de alrededor de 0,1:1 a 10:1, mas
10. preferentemete alrededor de 0,8:1 a 1,5:1. El disolvente puede proporcionarse en cantidades que proporcionen disolución, por ejemplo, alrededor de 5 a 1000 cc por gramo de ácido benzoil-alcanoico.

15. Por lo general se prefiere adicionar la amina a la mezcla reaccional después de la adición de haloformato de alquilo. La reacción entre la amina y el anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo a la temperatura del ambiente, si bien pueden utilizarse temperaturas superiores e inferiores bajo las mismas limitaciones que las previstas para la
20. preparación del anhídrido de ácido mixto.

25. Con frecuencia se utiliza una temperatura de alrededor de 0° a 50°C o mas. Debido a que la amina puede con frecuencia encontrarse mas facilmente que el anhídrido de ácido mixto, ésta se utiliza de preferencia en exceso de lo requerido para la reacción sobre una base estequiometrica con el ácido benzoil-alcanoico. Frecuentemente la relación molar entre ácido benzoil-alcanoico y amina puede ser de alrededor de 0,5:1 a 20:1, de preferencia de alrededor de 1,5:1 a 3:1. La reacción se lleva a cabo con rapidez, parti-

25 FEB



cularmente bajo agitación, y la reacción puede completarse sustancialmente en alrededor de 0,01 a 50 horas a la temperatura del ambiente.

5. El éster amídico de ácido benzoil-alcanoico puede recuperarse con métodos convencionales, por ejemplo, por filtración del aceptor de hidroháluro; lavado de la fase orgánica; neutralización, si se desea, con, por ejemplo, bicarbonato sódico; concentración, por ejemplo, mediante evaporación, separación y luego reocrystalización del producto del disolvente.
- 10.

15. En el procedimiento de preparación de los compuestos AP, en donde el haluro de ácido se utiliza como material de partida, la reacción con la amina puede llevarse a cabo en presencia de una base, por ejemplo, una base alcalinometálica, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, o piridina, a la temperatura del ambiente. Pueden utilizarse temperaturas de alrededor de 0° a 100°C. La base sirve como un aceptor de haluro. La relación molar entre haluro de ácido y amina puede hallarse en la gama de alrededor de 0,1:1 a 10:1 y la relación molar entre haluro de ácido y base puede hallarse en la gama de alrededor de 0,1:1 a 10:1. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno y similares.
- 20.

25. En el método para deprimir la actividad del sistema nervioso central de conformidad con el invento la dosificación de los compuestos AP que puede administrarse puede variar ampliamente dentro de distanciados límites para proporcionar el efecto de actividad depresora del sistema nervioso central deseada. La dosificación varía, por lo general,



entre, por lo menos, alrededor de 1 mg/kg/día (miligramos por kilogramos de peso corporal por día), de preferencia alrededor de 1 a 1000 mg/kg/día, y mas preferentemente alrededor de 2 a 200 o 500 mg/kg/día. Una dosificación puede com-

5. prender en su mezcla uno, dos o mas compuestos AP.

Los compuestos AP pueden administrarse, con fines terapéuticos, a un paciente en cualquier forma conveniente; sin embargo se prefiere la administración interna. La administración, por ejemplo, puede ser oral o parenteral, por ejemplo mediante inyección cutánea, subcutánea, percutánea, 10. intraarterial, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular y similares. Los compuestos AP son por lo general mas efectivos cuando se administran por vía parenteral que por vía oral y, por consiguiente, pueden administrarse menores dosis

15. para obtener un resultado dado. Sin embargo, la administración oral puede ser mas conveniente y mas aceptable para el paciente.

Los compuestos AP pueden administrarse una vez al día o de forma fraccionada a intervalos periódicos durante 20. el día. Cuando se administran por vía oral se prefieren dos o tres o mas dosis fraccionadas. Las formas de dosificación unitaria que contienen de 50 a 500 miligramos del compuesto son totalmente satisfactorias y pueden prepararse según las técnicas conocidas por los expertos en el arte.

25. En conexión con la administración oral los compuestos AP pueden adoptar forma de dosificación farmacéutica como de pildora, comprimido, pastilla o cápsula, en un vehículo aceptable en farmacia. Estas formas de dosificación unitaria pueden contener los diluyentes, excipientes, agentes lubri-



5. cantes y rellenos normales y regularmente utilizados en la preparación de estas formas. Ejemplos de vehículos son los sólidos como la lactosa, estearato de magnesio, estearato cálcico, almidón, terra alba, fosfato dicálcico, sacarosa, talco, ácido esteárico, gelatina, agar, pectina o acacia.

10. Alternativamente, los compuestos AP pueden suspenderse o disolverse en un vehículo líquido apto para administración oral. La preparación final puede adoptar forma de una solución, emulsión, suspensión, jarabe o similar. Los vehículos líquidos que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de oliva, agua y similares. La preparación líquida puede contener también agentes humectantes y otros aditivos convencionales para las formas líquidas de dosificación farmacéutica.

15. Los compuestos AP pueden estar contenidos también en una solución o suspensión estéril apropiada de un vehículo aceptable en farmacia para inyección parenteral. Los compuestos AP que tienen grupos amínicos terciarios, tales como N-(4-metil)-piperacínil)-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-
20. -butiramida pueden proporcionarse en forma de su sal clorhidrato y pueden ser solubles en agua deseable para administración parenteral.

25. Por otra parte, los compuestos AP utilizados en el método del invento, o las composiciones que los contienen, puede administrarse junto con o incluir otros materiales y/o medicamentos fisiológicamente activos, por ejemplo agentes tamponantes, antiácidos, sedantes, tranquilizantes, analgésicos, anestésicos, o similares. Se entenderá que las composiciones utilizadas en el método de este invento pueden



adoptar forma de dosificación unitaria siguiendo cualquier técnica apropiada conocida por los expertos en el arte.

La preparación de los compuestos AP se ilustra en los ejemplos siguientes. Todas las partes y porcentajes se expresan en peso y los procedimientos se llevan a cabo en condiciones ambientales a menos que se indique de otro modo.

5.

EJEMPLO 1.

10. Se prepara una suspensión de 14 gramos (0,05 moles) de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-gamma-butírico (J. Am. Chem. Soc., 75, 720, 1955) en 400 cc de benceno seco y se adicionan 5,25 g de trietilamina. A la suspensión se adicionan, a la temperatura del ambiente, 7,5 gramos de cloroformato de etilo, con lo que se obtiene el anhídrido de ácido mixto. Una vez completada la adición del cloroformato de

15. etilo se adicionan 9 gramos (0,1 mol) de morfolina y se agita la mezcla durante dos horas, luego se filtra para separar el clorhidrato de trietilamina precipitado. Se lavan las aguas madres con una solución acuosa de bicarbonato sódico y luego se concentra mediante evaporación hasta volumen

20. reducido para proporcionar un producto sólido y suficiente líquido para filtración, por ejemplo de unos 20 a 40 cc. El producto sólido que se obtiene se cristaliza en metanol para obtener unos 13 gramos de N-morfolinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida con un punto de fusión de 105^o a 107^oC.

25.

EJEMPLO 2.

Se prepara una suspensión de 17,8 gramos (0,1 mol) de ácido beta-benzoilpropiónico (síntesis orgánica, 2, 81) en 500 cc de benceno seco y se adicionan secuencialmente

26 FEB.



- 10,5 gramos de trietilamina, 15 gramos de cloroformato de etilo y 18 gramos (0,2 moles) de morfolina. Se agita la suspensión durante dos horas a la temperatura del ambiente y luego se filtra para separar el clorhidrato de trietilamina precipitado.
5. Se evaporan las aguas madres hasta reducido volumen por filtración y se separa por filtración el producto sólido que se obtiene y se recrystaliza en etanol para proporcionar unos 15 gramos de N-morfolinil-beta-benzoilpropionamida con un punto de fusión de 87^o-89^oC.

10. EJEMPLO 3.

- Se prepara una suspensión de 14 gramos (0,05 moles) de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-gamma-butírico en 400 cc de benceno seco y se adicionan 5,25 gramos de trietilamina, 7,5 gramos de cloroformato de etilo y luego 7,5 gramos
15. (0,1 mol) de dietilamina. Se agita la suspensión durante dos horas a la temperatura del ambiente y luego se filtra para separar el clorhidrato de trietilamina precipitada. Se evaporan las aguas madres hasta que se obtiene un producto seco, o sea, un aceite residual. El aceite residual se vuelve sólido después de tratamiento con éter dietílico y luego se filtra para proporcionar 10 gramos de N,N'-dietil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida.
- 20.

EJEMPLO 4.

- Se repite esencialmente el procedimiento del ejemplo 1 a excepción de que se utiliza piperidina en lugar de morfolina. El producto es la N-piperidinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida con un punto de fusión de 65^o a 68^oC.

EJEMPLO 5.



Se repite esencialmente el procedimiento del ejemplo 1 a excepción de que se utiliza 4-metil-piperacina en lugar de morfolina. El producto es el clorhidrato de N-(4-metil)-piperacinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida con un punto de fusión de 104°-106°C.

EJEMPLO 6.

Se repite esencialmente el procedimiento del ejemplo 1, a excepción de que se utiliza el ácido 4-metoxibenzoil-beta-propiónico en lugar del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-gamma-butírico. El producto es la N-morfolinil-beta-(4-metoxibenzoil)-propionamida con un punto de fusión de 85° a 87°C.

EJEMPLO 7.

Se repite esencialmente el procedimiento del ejemplo 1, a excepción de que se utiliza el ácido 4-metoxibenzoil-gamma-butírico en lugar del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-gamma-butírico. El producto es la N-morfolinil-gamma-(4-metoxibenzoil)-butiramida con un punto de fusión de 92°-93°C.

EJEMPLO 8.

Se repite esencialmente el procedimiento del ejemplo 1 a excepción de que se utiliza el ácido gamma-benzoil-butírico en lugar del ácido gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butírico. El producto es la N-morfolinil-gamma-benzoil-butiramida con un punto de fusión de 59° a 61°C.

Una substancia clínicamente útil para deprimir la actividad del sistema nervioso central puede afectar la motilidad espontánea de un animal cuando es administrada a éste. La administración de clorpromacina a un ratón, por



ejemplo, proporciona una reducción en el movimiento espontáneo del animal y el animal aparece mas quieto y menos intranquilo. En el ejemplo que sigue se administraron compuestos AP a ratones y se observó la motilidad espontánea del ratón.

5. En cada caso los compuestos AP proporcionan una reducción del movimiento espontánea de los animales indicando con ello la existencia de una actividad depresora sobre el sistema nervioso central y un efecto tranquilizante.

EJEMPLO 9.

10. Los compuestos AP se administran por vía intraperitoneal a ratones adultos y se observa la motilidad espontánea de éstos. La motilidad espontánea se mide situando los ratones en una jaula por la que pasa un haz de luz. Se registran las interrupciones del haz de luz producidas por el movimiento de los ratones. El número relativo de las interrupciones después del tratamiento de los ratones comparado con las producidas antes del tratamiento indica la reducción de la motilidad espontánea producida por la actividad del compuesto AP. Debido a que el ratón puede someterse a un shock debido a la administración intraperitoneal de cualquier substancia se establece un testigo en el que los ratones reciben por vía intraperitoneal una solución salina. Los resultados se exponen en la Tabla I y, con fines comparativos, la motilidad espontánea se expresa como un valor porcentual de la motilidad espontánea antes del tratamiento.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
-



TABLA I

Prueba No	Sustancia administrada	Dosis mg/kg	Motilidad espontánea como valor porcentual de la motilidad espontánea antes del tratamiento
1	Compuesto AP del ejemplo 1	200	21
	Testigo	-	74
2	Compuesto AP del ejemplo 1	50	34
	Testigo	-	77
3	Compuesto AP del ejemplo 1	25	44
	Testigo	-	78
4	Compuesto AP del ejemplo 1	25	29
	Testigo	-	80
5	Compuesto AP del ejemplo 1	10	29
	Testigo	-	75
6	Compuesto AP del ejemplo 2	100	16
	Testigo	-	74
7	Compuesto AP del ejemplo 2	25	16
	Testigo	-	77
8	Compuesto AP del ejemplo 2	10	35
	Testigo	-	78
9	Compuesto AP del ejemplo 2	10	26
	Testigo	-	80
10	Compuesto AP del ejemplo 2	5	65
	Testigo	-	75
11	Compuesto AP del ejemplo 7	10	33
	Compuesto AP del ejemplo 7	5	41
	Testigo	-	70
12	Compuesto AP del ejemplo 8	10	28
	Testigo	-	87
13	Compuesto AP del ejemplo 8	10	30
	Testigo	-	75

En adición a los datos proporcionados en la Tabla I puede apreciarse que el compuesto AP del ejemplo 6 exhibe menos actividad en la depresión de la motilidad espontánea de los ratones que el compuesto AP del ejemplo 1. El producto comparativo, la clorpromacina, sobre una base en peso,

26 FEB



exhibe una actividad depresiva de la motilidad espontánea de los ratones ligeramente superior a la del compuesto AP del ejemplo 1.

- Otra indicación del efecto de los compuestos AP
5. sobre la actividad del sistema nervioso central es la prueba bien conocida de supresión de la respuesta de evitación acondicionada. Una forma de esta prueba consiste en acondicionar, por ejemplo, ratas para que se muevan hacia un compartimento no electrificado de una jaula de prueba cuando se proporcionan señales acústicas y visuales. El tiempo relativo después de las señales para que el sujeto previamente acondicionado entre en el compartimento no electrificado de la jaula de prueba después de la administración de una sustancia en comparación con el anterior es una indicación de la supresión, o aumento, de una respuesta de evitación acondicionada.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 10.

- Se utiliza una jaula de acondicionamiento provista de dos cámaras con libre acceso entre éstas para observar en las ratas la respuesta de evitación acondicionada. El piso de uno de los compartimentos se adapta para activarse eléctricamente con el fin de proporcionar un suave colapso a la rata. Las ratas se acondicionan proporcionándoles primero una señal acústica y visual y luego, después de un breve período de tiempo, activando el piso para impartir un colapso eléctrico a cualquier rata que no haya penetrado en el compartimento no electrificado. Eventualmente, las ratas aprenden a abandonar el compartimento eléctrico después de la señal de aviso y de este modo se acondicionan.
- 20.
- 25.

A las ratas acondicionadas se les administra, por



vía intraperitoneal, diversas cantidades de los compuestos AP del ejemplo 1 y 2. Al igual que en el ejemplo 9, se administra una solución salina a ratas que se utilizan en grupos testigos. Los resultados se exponen en la Tabla II e ilustran el tiempo medio de espera para la respuesta acondicionada en unidades de tiempo de 1/12 de segundo.

TABLA II

P Nº	Substancia ad ministrada	Dosis (mg/kg)	Nº de ani males	Tiempo medio de espera total		
				Dias antes del tratamiento 2	Dia del trata- miento 1	
1	Compuesto AP del ejemplo 1	50	4	895	837	914
	Compuesto AP del ejemplo 1	100	3	1009	946	1270
	Compuesto AP del ejemplo 1	150	3	881	826	1200
	Testigo	-	4	835	789	684
2	Compuesto AP del ejemplo 2	50	4	-	986	1008
	Compuesto AP del ejemplo 2	100	4	-	934	1480
	Testigo	-	4	-	957	909
3	Clorpromacina	5	4	-	872	1269
	Clorpromacina	2,5	4	-	960	1214
	Testigo	-	4	-	1026	880

Según ilustra la Tabla II, los compuestos AP proporcionan actividad depresiva sobre el sistema nervioso central. La actividad, por ejemplo, con compuestos AP en donde A es alquileo de unos 2 a 3 átomos de carbono y R₄ es morfolinilo, aparece relativamente insignificante con dosis inferiores, como de 50 mg/kg., de N-morfolinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida y N-morfolinil-beta-benzoil-propionamida. Por otra parte, se proporciona una notable supresión de la respuesta de evitación acondicionada con la



administración de una cantidad tan reducida como de 2,5 y 5 mg/kg. de clorpromacina. Cuando se desea una supresión destacada de la respuesta de evitación acondicionada utilizando los compuestos AP, esta supresión puede obtenerse utilizando superiores cantidades de los compuestos AP, por ejemplo de 100 mg/kg.

Otra actividad que se exhibe con la clorpromacina es la potenciación del sueño inducido por barbituato, o hipnosis, con la previa administración de clorpromacina. El ejemplo que sigue ilustra la actividad de los compuestos AP sobre el sistema nervioso central mediante la potenciación de la prueba de hipnosis inducida por barbituato.

EJEMPLO 11.

El efecto sedante de los compuestos AP se observa administrando el compuesto a un ratón seguido de la administración intraperitoneal de 15 miligramos de pentobarbital sódico por kilo de peso del ratón. El período de hipnosis se define aquí como el período de tiempo en el que los animales pierden sus reflejos de orientación. En las pruebas de testigos solo se administra a los ratones del grupo testigo el pentobarbital sódico. Los resultados se exponen en la Tabla III.

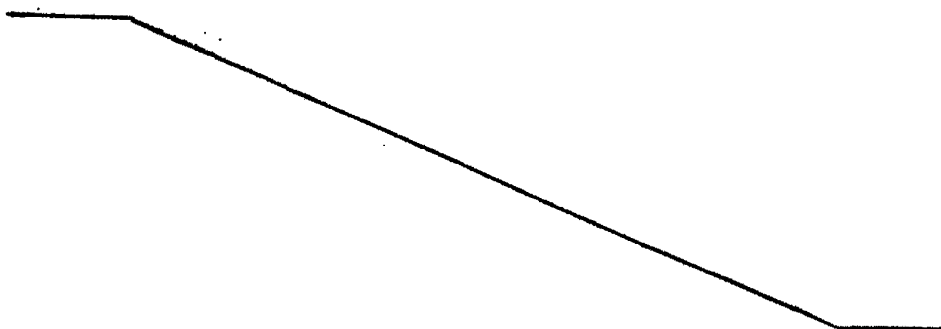




TABLA III

	Substancia administra da	Dosis (mg/ kg)	Forma de admi- nis- tra- ción	Nº de anima les	Nº de anima les bajo hipno sis	Perio- do me- dio de hipno- sis	Nº de ani- males que fallecie- ron
5.	Compuesto AP del ejemplo 1	200	i.p.	4	4	159	2
	Compuesto AP del ejemplo 1	125	i.p.	4	4	120	0
	Compuesto AP del ejemplo 1	50	i.p.	4	4	52	0
10.	Testigo	-	-	10	2	1-2	0
	Compuesto AP del ejemplo 1	250	oral	4	4	106	0
	Compuesto AP del ejemplo 1	125	oral	4	2	51-52	0
	Testigo	-	-	4	0	0	0
15.	Compuesto AP del ejemplo 2	25	i.p.	4	3	6	0
	Compuesto AP del ejemplo 2	50	i.p.	4	4	38	0
	Compuesto AP del ejemplo 2	100	i.p.	4	4	88	0
20.	Testigo	-	-	8	0	0	0

25. Cuando, por ejemplo se administra por vía intra-
peritoneal clorpromacina a ratas en dosis de 25 y 12,5 mg/
kg de peso, seguido de la administración intraperitoneal de
15 mg/kg de pentobarbital sódico, el período de hipnosis es
de 165 y 137 minutos, respectivamente. Se utilizan cuatro
ratas en calidad de grupo de prueba para cada nivel de dosi-
ficación. Se produce una muerte en cada uno de los grupos.

30. En otra prueba se administra a ratones N-morfoli-
nil-gamma-(3,4,5-metoxibenzoil)-butiramida, por vía intra-
peritoneal, a los que se ha adiestrado para que permanezcan



durante tres minutos en una barra giratoria. Con una dosis de 250 mg/kg. ninguno de los cinco ratones ensayados puede permanecer sobre la barra giratoria durante el período de tres minutos; sin embargo, con una dosis de 125 mg/kg. de

5. cada cinco ratones dos pueden completar la función.

El efecto anticonvulsivo de la N-morfolinil-beta-benzoil-propionamida y N-morfolinil-gamma-(4-metoxibenzoil)-butiramida, que son compuestos AP en donde uno, por lo menos, de R₁, R₂ y R₃ es hidrógeno y R₄ es morfolinilo, se de-

10. termina sometiendo los ratones tratados a un shock eléctrico. El shock eléctrico se administra a través de electrodos de oreja. Un procedimiento típico se lleva a cabo con el empleo de parámetros de estimulación que pueden inducir una máxima captación de shock eléctrico (MES). Esto puede obtenerse aplicando shocks de entrada rectangular durante 0,6 segundos. Cada entrada puede durar 0,4 milisegundos y la frecuencia de entrada puede ser de unos 25 hertzios. Una

15. dosis de unos 25 mg/kg. de N-morfolinil-beta-benzoil-propionamida protege al ratón del shock eléctrico y este último compuesto AP exhibe también un claro efecto anticonvulsivo, si bien éste no es tan marcado. La N-morfolinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-butiramida no antagoniza el efecto convulsivo de la estricnina o el shock eléctrico en la rata aún con dosis tan elevadas como de 250 mg/kg, en administración intraperitoneal.

20. 25. ción intraperitoneal.

EJEMPLO 12.

Se administran diversos compuestos AP, por vía intraperitoneal, a ratones y se observa su comportamiento. Los resultados se exponen en la Tabla IV.



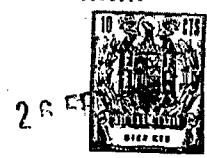
TABLA IV

	<u>Substancia administrada</u>	<u>Dosis mg/kg</u>	<u>Observaciones</u>
	Compuesto AP del ejemplo 1	100	débil sedación
5.	Compuesto AP del ejemplo 1	200	sedación
	Compuesto AP del ejemplo 1	300	sedación
	Compuesto AP del ejemplo 1	50	débil sedación
10.	Compuesto AP del ejemplo 1	25	moderada excitación, sin sedación
	Compuesto AP del ejemplo 6	100	sin efecto
	Compuesto AP del ejemplo 6	200	débil sedación
15.	Compuesto AP del ejemplo 6	300	marcada sedación
	Compuesto AP del ejemplo 2	100	sedación
	Compuesto AP del ejemplo 2	200	Somnolencia durante 20 minutos
20.	Compuesto AP del ejemplo 2	300	Somnolencia durante 30 minutos.
	Compuesto AP del ejemplo 2	25	sedación
	Compuesto AP del ejemplo 2	12,5	moderada excitación seguida de sedación

25. Se investiga también la toxicidad y el efecto sobre la temperatura corporal y la presión sanguínea que proporcionan los compuestos AP.

EJEMPLO 13.

El compuesto AP del ejemplo 1 se administra a ratas



Wistar adultas y ratas suizas adultas para determinar la toxicidad aguda. Los resultados con las ratas Wistar se proporcionan en la Tabla V y con las ratas suizas en la Tabla VI.

5.

TABLA V

	<u>Forma de administración</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Muertes/ tratados</u>	<u>Sedados/ tratados</u>	<u>Somnolientes/ tratados</u>
	i.p.	50	0/4	0/4	0/4
	i.p.	100	0/4	0/4	0/4
10.	i.p.	150	0/4	4/4 S.L.	0/4
	i.p.	200	0/4	4/4	0/4
	i.p.	250	0/4	4/4	0/4
	i.p.	500	0/4	4/4 S.I.	0/4
	i.p.	750	1/4	4/4	4/4
15.	i.p.	1,000	4/4	4/4	4/4
	oral	250	0/4	0/4	0/4
	oral	500	0/4	4/4	0/4
	oral	1,000	0/4	4/4 S.I.	0/4

S.L. = débil sedación

S.I. = marcada sedación

20.

TABLA VI

	<u>Forma de administración</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Sedados/ tratados</u>	<u>Muertes/ tratados</u>
	i.p.	1,000	4/4	0/4
	i.p.	1,200	4/4	2/4
25.	i.p.	1,400	4/4	3/4
	i.p.	1,600	4/4	4/4
	i.p.	1,800	4/4	4/4
	oral	1,000	4/4	0/4
	oral	1,400	4/4	0/4



TABLA VI (continuación)

<u>Forma de administración</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Sedados/tratados</u>	<u>Muertes tratadas</u>
oral	1,600	4/4	0/4
oral	2,000	4/4	0/4

5. EJEMPLO 14.

Se administra a ratas el compuesto AP del ejemplo 1 y se observa el efecto del compuesto AP sobre la temperatura media del recto. Los resultados se exponen en la Tabla VII.

10.

TABLA VII

Prueba Nº	Substancia administrada	Nº de Animales tratados	Forma de administración	Dosis (mg/kg)	Temperatura media rectal en °C		
					0'	30'	60'
15. 20.	Vehículo	5	i.p.	-	37,8±1,2	37,7±0,5	37,7±0,7
	Compuesto AP	5	i.p.	200	37,5±0,7	34,2±0,5	33,4±0,6
	Vehículo	5	oral	-	37,8±0,8	37,7±0,7	37,6±0,3
	Compuesto AP	5	oral	500	37,7±0,8	37,1±0,0	36,4±0,4
	Compuesto AP	5	oral	400	37,7±0,7	37,4±0,8	36,9±0,4
	Compuesto AP	5	oral	200	37,7±0,0	37,4±0,3	37,3±0,5



TABLA VII (continuación)

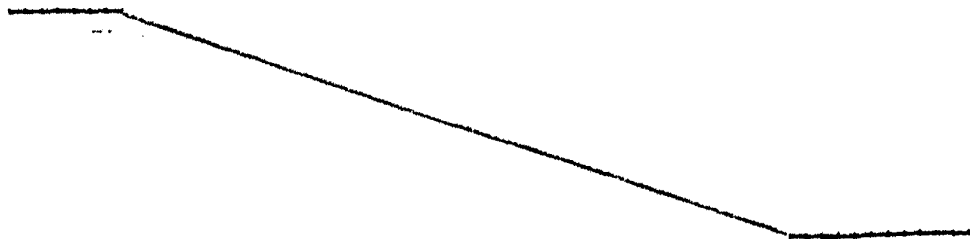
Prue ba Nº	Substancia adminis- trada	Nº de Ani- ma- les	For- ma de admi- nis- tra- ción	Dosis (mg/ kg)	Temperatura media rectal en ºC	
					90'	120'
5.	1 Vehículo	5	i.p.	-	37,5 ± 0,5	37,5 ± 0,5
	Compuesto AP	5	i.p.	200	-	33,4 ± 0
10.	2 Vehículo	5	oral	-	37,5 ± 0,7	37,5 ± 0,5
	Compues- to AP	5	oral	500	36,2 ± 0,0	35,8 ± 0,8
	Compuesto AP	5	oral	400	36,8 ± 0,4	36,6 ± 0,0
	Compuesto AP	5	oral	200	37,4 ± 0,0	37,3 ± 0,3

15.

Se observa asimismo el efecto de la administra-
ción de la N-morfolinil-gamma-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-
butiramida sobre la presión sanguínea. El efecto observa-
do es suave y consiste en solo una reducción de la presión
sanguínea cuando se administran dosis elevadas, lo que en
ciertas ocasiones puede estar precedido de una modesta

20.

elevación de la presión. Este es el tipo de efecto que
se observa con otras sustancias depresivas de la activi-
dad del sistema nervioso central.

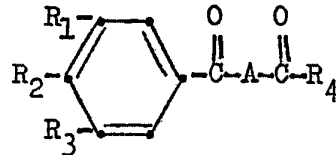


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente U.S.A. nº 5. 554.177 del 28 de Febrero de 1975.

1.- Un procedimiento para la preparación de amido-ésteres de ácidos benzoil-alcanoicos, de la fórmula general

10.



en la que

15.

R_1 , R_2 y R_3 representan, cada uno, hidrógeno o alcoxilo inferior,

R_4 es $\begin{matrix} \diagup R_5 \\ -N \\ \diagdown R_6 \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \diagup \\ -N \\ \diagdown X \end{matrix}$, en donde R_5 y R_6 son

hidrógeno o alquilo inferior, con la salvedad de que uno, por lo menos, de R_5 y R_6 es alquilo

20.

inferior, y $\begin{matrix} \diagup \\ X \\ \diagdown \end{matrix}$ es oxígeno, $\begin{matrix} \diagup R_7 \\ C \\ \diagdown R_8 \end{matrix}$, o

$\begin{matrix} \diagup \\ N-R_7 \\ \diagdown \end{matrix}$, en donde R_7 y R_8 representan, cada uno, hidrógeno o alquilo inferior, y

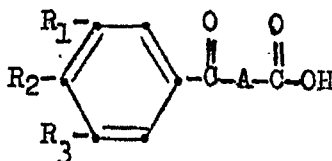
25:

A es alquileo inferior,

que constituye la materia activa en la formulación de composiciones farmacéuticas de acción depresiva sobre el sistema nervioso central en animales de sangre caliente, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de

la fórmula

5.



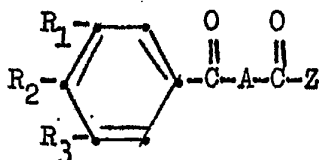
10. con un éster de alquilo inferior de haloformato bajo condiciones anhidras para proporcionar un anhídrido de ácido mixto, y hacer reaccionar el anhídrido de ácido mixto con un compuesto de la fórmula H-R₄ para proporcionar el compuesto de la fórmula general dada.

15. 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éster de alquilo inferior de haloformato es cloroformato de etilo y porque la reacción para proporcionar el anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno de amina terciaria.

20. 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el aceptor de hidrocioruro de amina terciaria es trietilamina.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una variante de su realización comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25.



en la que Z es halógeno, con H-R₄ para proporcionar el compuesto de la fórmula general dada en la reivindicación 1.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque Z es cloro y porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base de metal alcalino o piridina.

6.- Un procedimiento para la preparación de amido-
5. -ésteres de ácidos benzoil-alcanoicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 26 FEB. 1976

P.a.

~~JAIME ISERN~~

~~P.P.~~

~~Firmador JOSE F. NIETO.~~