

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 SET 1977



ESPAÑA

Contenido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(21) NUMERO	(10) A1
	457.105	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	22-3-77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 11710 06298	(32) FECHA 23-3-76 15-2-77	(33) PAIS Gran Bretaña. Gran Bretaña.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS ACETOHIDROXAMICOS.		
(71) SOLICITANTE (S) LABORATOIRE L. LAFON.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1 Rue Georges Méderic- 94700 Maisons Alfort- Francia.		
(72) INVENTOR (ES) Louis Lafon, de nacionalidad francesa.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

POOR
QUALITY

1 La presente invención se refiere como productos in-
dustriales nuevos a los ácidos acetohidroxámicos de fórmula
I dada a continuación y sus sales metálicas. La invención
se refiere igualmente al procedimiento de preparación de
5 estos productos y a su aplicación en terapéutica, princi-
palmente como agentes activos sobre el sistema nervioso
central.

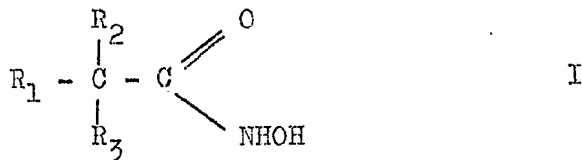
Se sabe que ya se han descrito los ácidos hidroxámi-
cos, algunos se han mostrado inactivos en terapéutica par-
10 ticularmente el ácido 4- α -naftiloxi-3-hidroxi-butirchi-
droxámico [comp. ejemplo 5 (comparativo) de la patente de
los Estados Unidos de América No. 3.819.702], otros se han
mostrado interesantes con respecto al sistema nervioso cen-
tral, particularmente los ácidos 4-fenilsulfinilbutirohi-
15 droxámico, 4-(p-fluorofenilsulfinil)-butirohidroxámico, 3-
(p-fluorofenilsulfinil)-propionhidroxámico, y 4-(p-cloro-
fenilsulfinil)-butirohidroxámico [comp. ejemplos 12-15 de
la solicitud de patente francesa No. 75 27483 del 8 de Agus-
to de 1975] y los ácidos β -benzidrilsulfinil-acetohidroxá-
20 mico, 3-benzidrilsulfinil-propionhidroxámico y 4-benzhi-
drilsulfinil-butirohidroxámico [comp. ejemplos 1, 6 y 9 de
la descripción provisional británica No. 40419 del 2 de
Octubre de 1975].

25 Ahora se acaba de observar que nuevos ácidos aceto-
hidroxámicos son útiles en terapéutica con respecto al sis-
tema nervioso central (SNC), particularmente como agentes
psicotropos.

Los nuevos productos de acuerdo con el invento se
seleccionan entre el conjunto constituido por:

30 a) los ácidos acetohidroxámicos de fórmula general

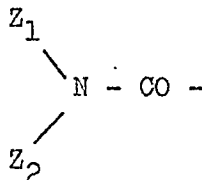
1



5

en la cual R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan cada uno el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ; y R_1 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 ; un grupo carba-
moilo N,N-disustituido de fórmula

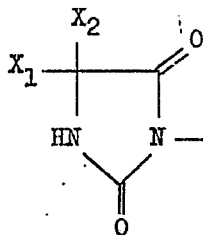
10



15

(donde Z_1 y Z_2 , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo cicloalquilo de C_5-C_6 , fenilo, principalmente fenilo sustituido por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, NH_2 , NO_2 , CF_3), un grupo β -hidantoinilo de fórmula

20

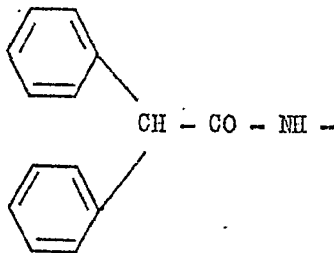


25

(donde X_1 es un grupo fenilo eventualmente sustituido principalmente por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , NH_2 , halógeno, CF_3 , y X_2 es H, un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, CF_3 , NO_2 , NH_2 , un grupo benzhidrilcarboxamido de fórmula

30

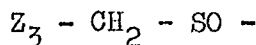
1



5

(donde cada uno de los grupos fenilo puede estar principalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halógeno, NH₂, CF₃, NO₂) un grupo arilsulfonilo de fórmula

10



(donde Z₃ es un grupo arilo principalmente un grupo α-naftilo, β-naftilo, fenilo, pudiendo estar cada uno sustituido principalmente por uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halógeno, NH₂, CF₃, NO₂, metilendioxi), un


15

grupo



[donde Z₄ es un grupo fenilo, un grupo α-naftilo, un grupo β-naftilo (pudiendo estar cada núcleo fenilo de estos grupos principalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, metilendioxi, halógeno, CF₃,

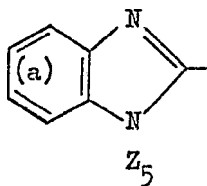
20

NH₂, NO₂) o un grupo adamantilo; y A representa -NH-, -N(alquilo de C₁-C₄)-, -N(cicloalquilo de C₅-C₆)-, -NHCO-, -N(alquilo de C₁-C₄)CO-, -N(cicloalquilo de C₅-C₆)CO-, CONH-, -CON(alquilo de C₁-C₄)-, -CON(cicloalquilo de C₅-C₆)-, -NHCONH-, -N(C₆H₅)CONH-, N(fenil sustituido)CONH-, -

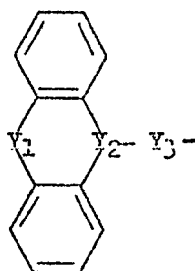
25

Z₄ pudiendo representar un grupo benzhidrilo eventualmente sustituido cuando A es diferente de -CONH-, un grupo benzimidazolilo de fórmula:

30



1 (donde Z_5 es un grupo arilo, principalmente un grupo fenilo,
estando el mencionado grupo arilo y el núcleo (a) eventual-
mente sustituidos por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 ,
alcoxi de C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, CF_3 , NO_2 , NH_2),
5 un grupo tricíclico (T) de fórmula



10

donde Y_1 es un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$,
 $-S-$, $-O-$, $-SCH_2-$, $-OCH_2-$; Y_2 es $>CH-$, $>N-$, $\backslash CH_2$; Y_3 es un en-
lace sencillo o un grupo $-CH_2-$, $-CO-$; y $\begin{matrix} \diagup \\ N- \end{matrix}$ donde cada
uno de los núcleos fenilo puede estar sustituido principal-
mente por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de
15 C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, CF_3 , NO_2 , NH_2); y

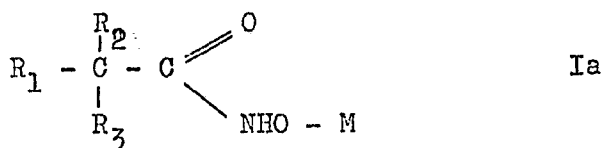
15

b) sus sales metálicas, y de adición de ácidos cuan-
do R_1 comprende un resto básico.

20

Entre las sales metálicas susceptibles de ser utili-
zadas se pueden mencionar principalmente las sales de meta-
les alcalinos, de metales alcalinotérreos, de cinc, de mag-
nesio y de aluminio, por ejemplo las sales que responden a
la fórmula

25



donde M es Na, K, $1/2Ca$, $1/2 Zn$, $1/2 Mg$, $1/3 Al$.

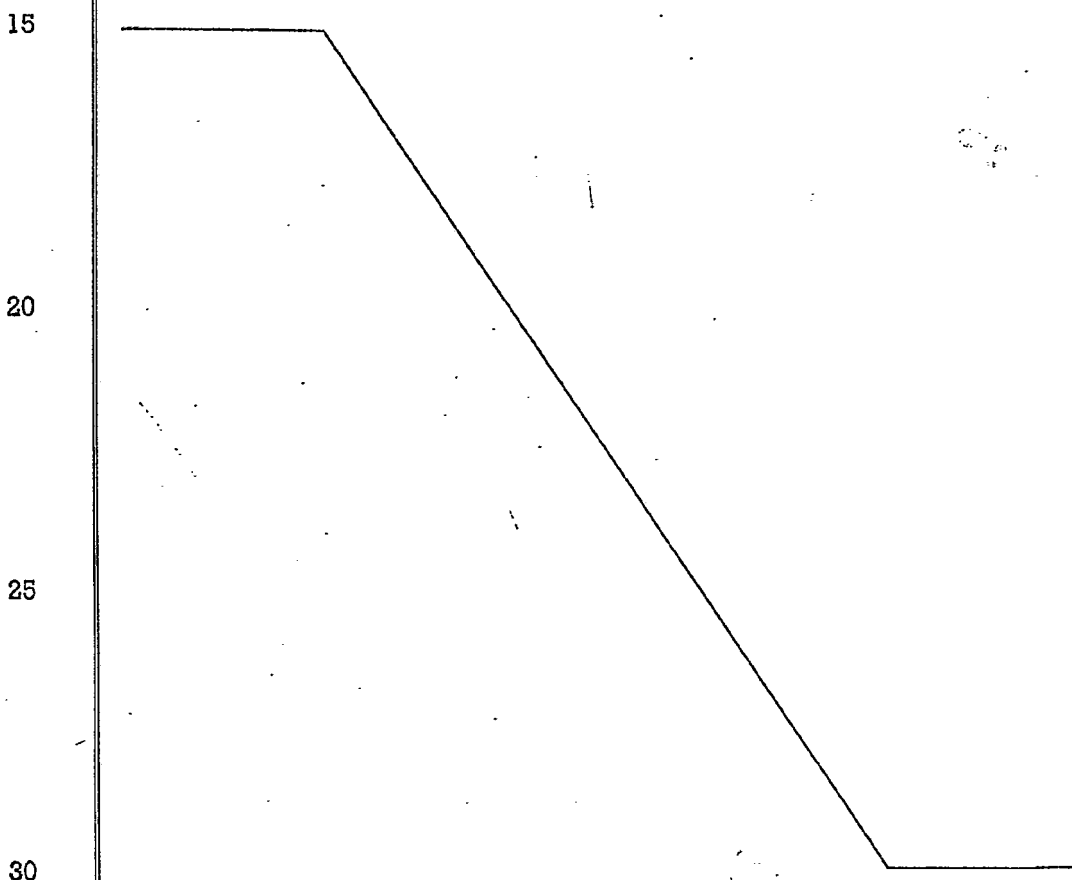
30

Por átomo de halógeno se entiende aquí un átomo de
flúor, cloro, bromo o yodo. Los átomos de halógeno preferi-
dos son los átomos de flúor, cloro y bromo desde el punto

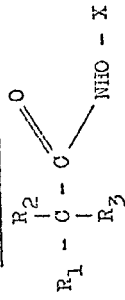
1 de vista farmacológico, y los átomos de cloro y bromo desde
el punto de vista de los mecanismos reaccionales de síntesis.

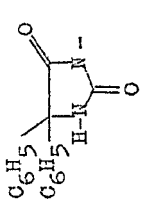
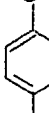
5 Cuando el grupo A representa el grupo -N(fenil sustituido)CONH-, el núcleo fenilo puede estar sustituido por uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, metilendioxi, halógeno, CF₃, NO₂, NH₂. De igual modo, cuando Z₄ representa un grupo benzhidrilo, cada uno de los dos
10 núcleos fenilo del mencionado grupo benzhidrilo puede estar sustituido por uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, metilendioxi, halógeno, CF₃, NO₂, NH₂.

En la Tabla I dada a continuación, se han consignado un cierto número de compuestos de acuerdo con el invento, en modo alguno limitativo.



T A B L A I

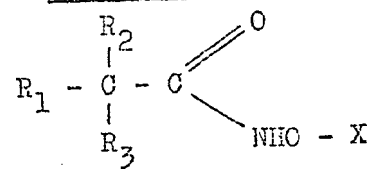


Ejemplo	Nº. de código,	R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
1	CRL 40373	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ (OH ₂) ₃ -	CH ₃ (OH ₂) ₃ -	H	133 - 134°C
2	CRL 40382		H	H	H	(a)
3	CRL 40385	(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-	H	H	H	150 - 151°C
4	CRL 40400	(C ₆ H ₅) ₂ CHCONH-	H	H	H	156°C
5	CRL 40411	Cl- 	H	H	H	210°C (b)

1

5

T A B L A I



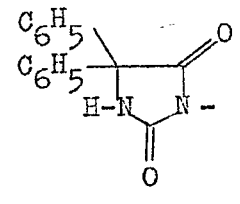
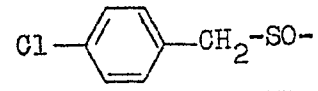
10

15

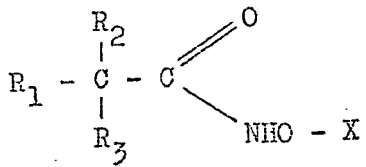
20

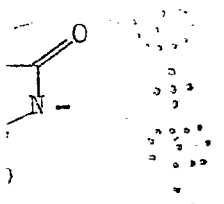
25

30

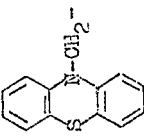
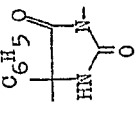
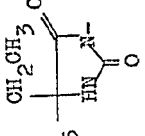
Ejemplo	Nº.de código,	R ₁	R ₂
1	CRL 40373	CH ₃ -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -
2	CRL 40382		H
3	CRL 40385	(C ₆ H ₅) ₂ N-CO	H
4	CRL 40400	(C ₆ H ₅) ₂ CHCONH-	H
5	CRL 40411	Cl-  -CH ₂ -SO-	H

T A B L A I



R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
CH_2CH_2-	$CH_3(CH_2)_3-$	$CH_3(CH_2)_3-$	H	133 - 134°C
	H	H	H	(a)
$N-CO-$	H	H	H	150 - 151°C
$CHCONH-$	H	H	H	156°C
CH_2-SO-	H	H	H	210°C (b)

T A B L A I (cont.)

Ejemplo	Nº. de código	R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
6	CRL 40258		H	H	Na	155 - 160°C (b)
7	CRL 40438	(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-	CH ₃	H	H	171 - 172°C
8	CRL 40439	(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-	CH ₂ CH ₂	H	H	159 - 160°C
9	CRL 40446	N,N-diciclohexil-sarba molilo	H	H	H	198 - 200°C (b)
10	CRL 40447		CH ₃	H	H	(c)
11	CRL 40450		H	H	H	201 - 202°C

1

5

10

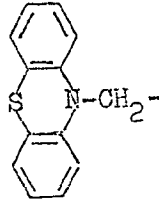
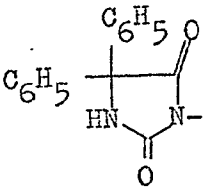
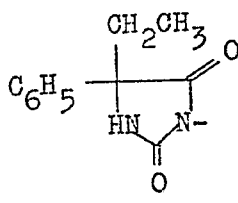
15

20

25

30

T A B L A I (cont.1)

Ejemplo	Nº. de código	R ₁	R ₂
6	CRL 40258		H
7	CRL 40438	$(C_6H_5)_2N-CO-$	CH ₃
8	CRL 40439	$(C_6H_5)_2N-CO-$	CH ₂ CH ₃
9	CRL 40446	N,N-diciclohexil-carbamilo	H
10	CRL 40447		CH ₃
11	CRL 40450		H

1

5

10

15

20

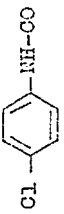
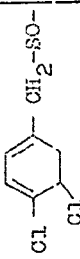
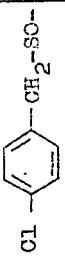
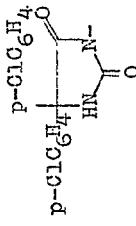
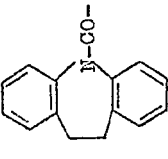
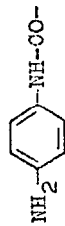
25

30

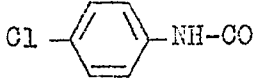
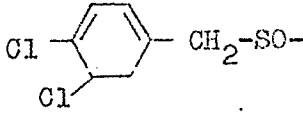
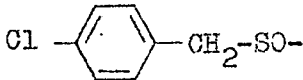
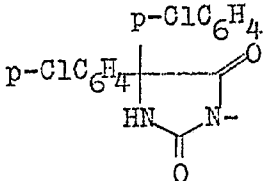
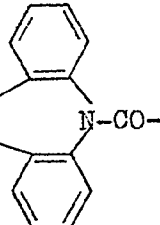
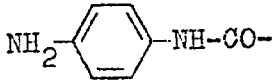
3 L A I (cont.1)

	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
2-	H	H	Na	155 - 160°C (b)
	CH ₃	H	H	171 - 172°C
	CH ₃ CH ₂	H	H	159 - 160°C
1-carba	H	H	H	198 - 200°C (b)
	CH ₃	H	H	(c)
)	H	H	H	201 - 202°C

T A B L A I (cont.2)

Ejemplo	Nº de código	R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
12	CRL 40464		H	H	H	212-213°C (b)
13	CRL 40465		H	H	H	191-192°C
14	CRL 40466		CH ₃	H	H	132-133°C
15	CRL 40468		H	H	H	139-141°C
16	CRL 40471		H	H	H	201-202°C (b)
17	CRL 40472	 clorhidrato	H	H	H	216-220°C (b) (d)

T A B L A I (cont.2)

Ejemplo	N ^o . de código	R ₁	R ₂
12	CRL 40464		H
13	CRL 40465		H
14	CRL 40466		CH ₃
15	CRL 40468		H
16	CRL 40471		H
17	CRL 40472	 <p>clorhidrato</p>	H

1

5

10

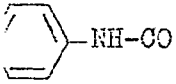
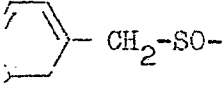
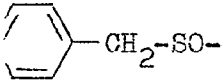
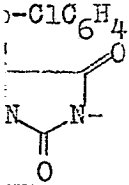
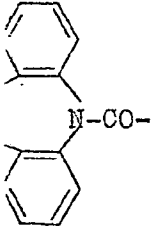
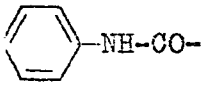
15

20

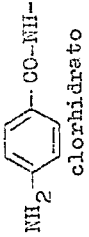
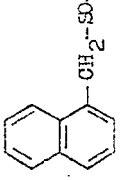
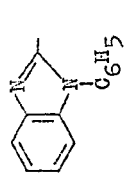
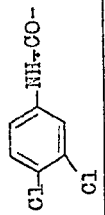
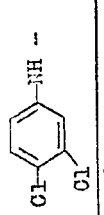
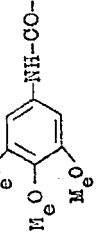
25

30

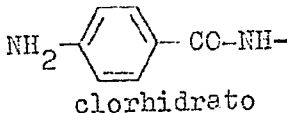
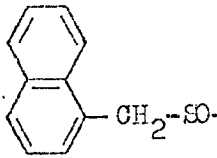
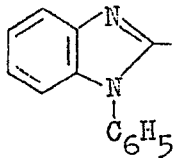
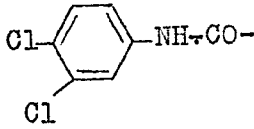
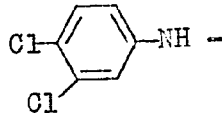
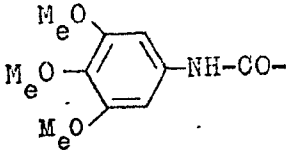
T A B L A I (cont.2)

1	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
	H	H	H	212-213°C (b)
	H	H	H	191-192°C
	CH ₃	H	H	132-133°C
	H	H	H	139-141°C
	H	H	H	201-202°C (b)
 lorhidrato	H	H	H	216-220°C (b) (d)

T A B L A I (cont.3)

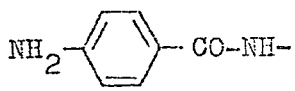
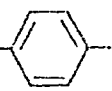
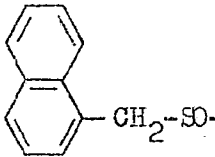
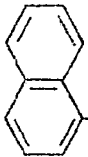
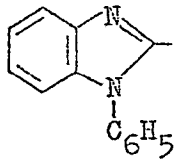
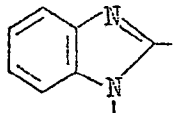
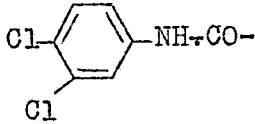

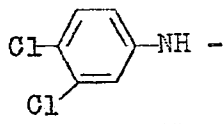

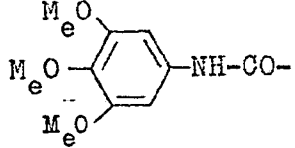
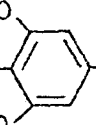
Ejemplo	No. de Código	R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
18	CRL 40473	 NH ₂ - C ₆ H ₄ - CO-NH- clorhidrato	H	H	H	132 - 135°C (b)
19	CRL 40475	 CH ₂ -SO-	H	H	H	209 - 210°C
20	CRL 40490	 C ₆ H ₅	H	H	H	212 - 215°C (b)
21	CRL 40491	 Cl - NH - CO -	H	H	H	201 - 202°C
22	CRL 40500	 Cl - NH -	H	H	H	138 - 140°C
23	CRL 40509	 Me O - NH - CO -	H	H	H	195 - 196°C

T A B L A I (cont.3)

Ejemplo	No. de Código	R ₁	R ₂
18	CRL 40473	 clorhidrato	H
19	CRL 40475		H
20	CRL 40490		H
21	CRL 40491		H
22	CRL 40500		H
23	CRL 40509		H

1
5
10
15
20
25
30

T A B L A I (cont.3)

R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
 NH ₂ -  -CO-NH- clorhidrato	H	H	H	182 - 185°C (b)
  -CH ₂ -SO-	H	H	H	209 - 210°C
  -N-C ₆ H ₅	H	H	H	212 - 215°C (b)
 Cl-  -NH-CO- Cl	H	H	H	201 - 202°C
 Cl-  -NH- Cl	H	H	H	138 - 140°C
 MeO-  -NH-CO- MeO- MeO-	H	H	H	195 - 196°C

T A B L A I (Cont.4)

Ejemplo	No. de Código	R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
24	GRL 40512		H	H	H	205 - 207°C
25	GRL 40510		H	H	H	175 - 176°C
26	GRL 40513		H	H	H	165 - 166°C
27	GRL 40511		H	H	H	177°C
28	GRL 40498		H	H	H	159°C
29	GRL 40515		H	H	H	204 - 205°C
30	GRL 40516		H	H	H	201°C

1

5

10

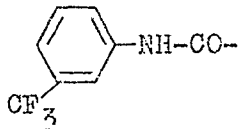
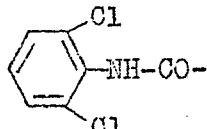
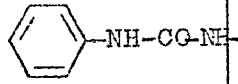
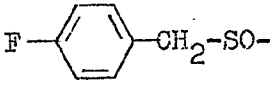
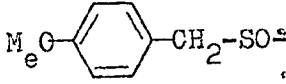
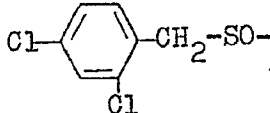
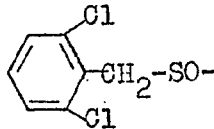
15

20

25

30

T A B L A I (Cont.4)

Ejemplo	No. de Código	R ₁	R ₂
24	CRL 40512		H
25	CRL 40510		H
26	CRL 40513		H
27	CRL 40511		H
28	CRL 40498		H
29	CRL 40515		H
30	CRL 40516		H

1

5

10

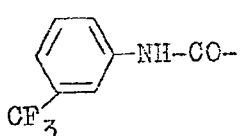
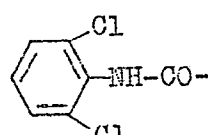
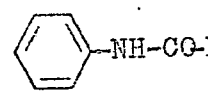
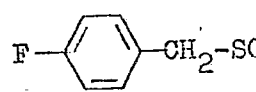
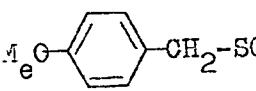
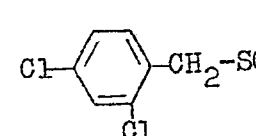
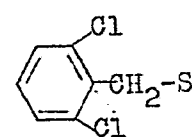
15

20

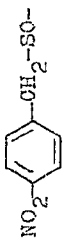
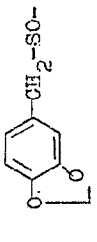
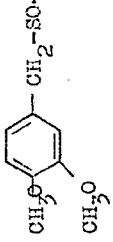
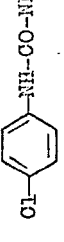
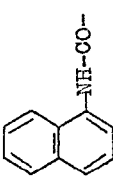
25

30

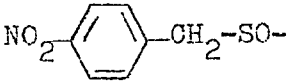
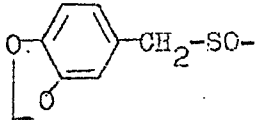
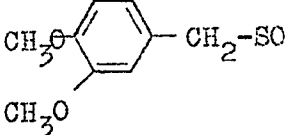
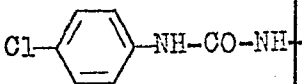
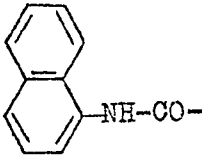
T A B L A I (Cont.4)

R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
	H	H	H	205 - 207°C
	H	H	H	175 - 176°C
	H	H	H	165 - 166°C
	H	H	H	177°C
	H	H	H	159°C
	H	H	H	204 - 205°C
	H	H	H	201°C

T A B L A I (Cont.5)

Ejemplo	No. de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
31	CRL 40539		H	H	H	227°C
32	CRL 40538		H	H	H	206°C
33	CRL 40564		H	H	H	202°C
34	CRL 40517		H	H	H	220 - 222°C (b)
35	CRL 40518		H	H	H	184 - 186°C (b)

T A B L A I (Cont.5)

Ejemplo	No. de Código	R ₁	R ₂
31	CRL 40539		H
32	CRL 40538		H
33	CRL 40564		H
34	CRL 40517		H
35	CRL 40518		H

1

5

10

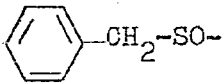
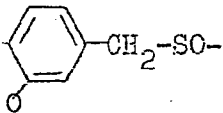
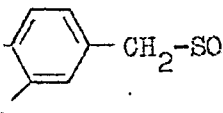
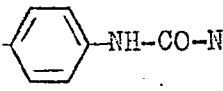
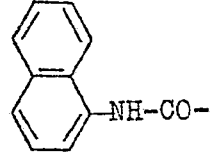
15

20

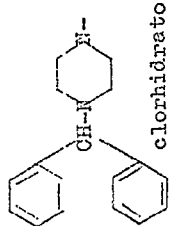
25

30

A B L A I (Cont.5)

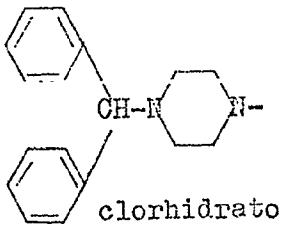
R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
	H	H	H	227°C
	H	H	H	206°C
	H	H	H	202°C
	H	H	H	220 - 222°C (b)
	H	H	H	184 - 186°C (b)

T A B L A I (Cont.6)

Ejemplo	No. de Cód. no	R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
36	CRL 40536	 clorhidrato	H	H	H	206 - 208°C (b)
37	CRL 40537	(C ₆ H ₅) ₂ NHCONH-	H	H	H	228 - 230°C (b)
38	CRL 40499	adamantilo-NH-CO-	H	H	H	215 - 216°C (b)

Notas: a) doble punto de fusión a 132-134°C y después a 214 - 216°C
 b) con descomposición
 c) doble punto de fusión a 128-130°C y después a 205 - 206°C
 d) la base libre funde a 164-165°C

T A B L A I (Cont.6)

Ejemplo	No. de Código	R ₁	R ₂
36	CRL 40536		H
37	CRL 40537	$(C_6H_5)_2NHCONH-$	H
38	CRL 40499	adamantilo-NH-CO-	H

Notas: a) doble punto de fusión a 132-134°C y después
 b) con descomposición
 c) doble punto de fusión a 128-130°C y después
 d) la base libre funde a 164-165°C

1

5

10

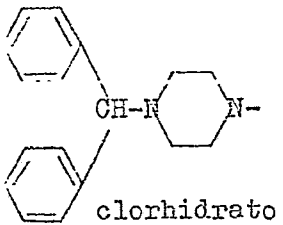
15

20

25

30

T A B L A I (Cont.6)

R ₁	R ₂	R ₃	X	Punto de fusión
 clorhidrato	H	H	H	206 - 208°C (b)
(C ₆ H ₅) ₂ NHCONH-	H	H	H	228 - 230°C (b)
adamantilo-NH-CO-	H	H	H	215 - 216°C (b)

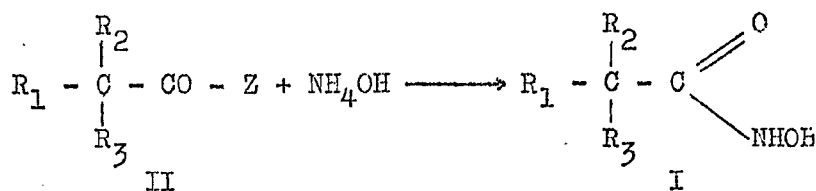
Fusión a 132-134°C y después a 214 - 216°C

ión

Fusión a 128-130°C y después a 205 - 206°C

nde a 164-165°C

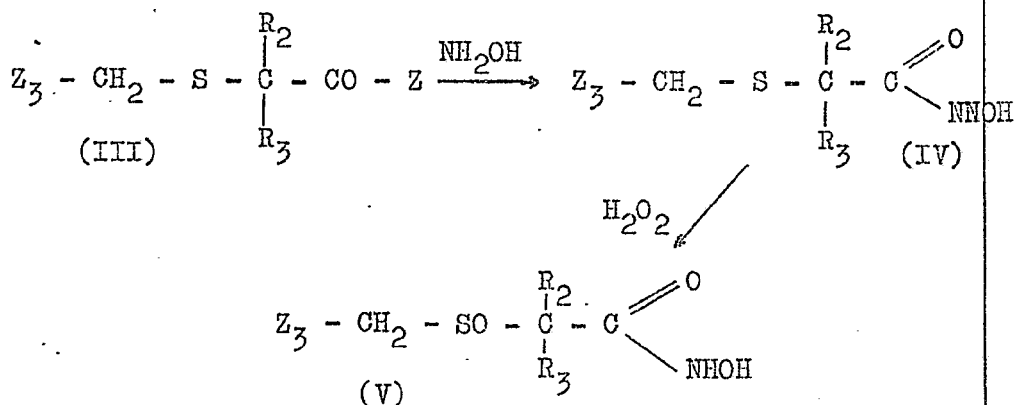
1 Los ácidos hidroxámicos y sus sales metálicas pueden
prepararse de acuerdo con un método conocido por aplicación
de mecanismos reaccionales clásicos. El método preconizado
de acuerdo con el invento consiste en hacer reaccionar un ha-
5 logenuro del ácido carboxílico correspondiente o un carboxi-
lato de alquilo inferior de C₁-C₃ con hidroxilamina. Esta
reacción se realiza en solución o en suspensión en la piridi-
na o un alcohol inferior de C₁-C₃ tal como el metanol, etanol,
propanol, e isopropanol, esquematizándose el mecanismo reac-
10 cional como sigue:



15 donde Z es un átomo de halógeno (de preferencia Cl, Br) o
un grupo metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi.

 Cuando Z es un átomo de halógeno, se hace reaccionar
el halogenuro de ácido con el clorhidrato de hidroxilamina
en solución en la piridina. Cuando Z es un grupo alcoxi
20 inferior de C₁-C₃, se hace reaccionar el carboxilato con
el clorhidrato de hidroxilamina en solución o en suspensión
en un alcohol de C₁-C₃.

 Por último cuando R₁ comprende un grupo sulfinilo SO
se puede preparar en primer lugar el ácido hidroxámico en
25 el cual R₁ comprende un grupo mercapto S, y luego a conti-
nuación oxidar por medio de H₂O₂, el mencionado grupo mer-
capto en grupo sulfinilo. En esta eventualidad se puede pro-
ceder de acuerdo con el mecanismo reaccional:



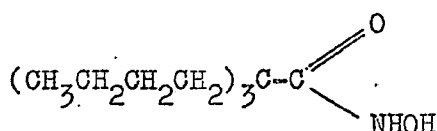
que se ilustra en el ejemplo 5 dado a continuación.

De acuerdo con el invento, se propone una composición terapéutica que incluye, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un compuesto de fórmula I o una de sus sales metálicas no tóxicas.

Otras ventajas y características del invento se comprenderán mejor con la lectura que sigue de los ejemplos de preparación en modo alguno limitativos pero dados a título de ilustración.

EJEMPLO 1

Acido tributilacetohidroxámico



No. de Código: CRL 40 373

Se agita durante 30 minutos a 20°C una solución de 4,56 g (0,02 moles) de ácido tributilacético (F: 34-36°C; Eb/0,5 mm Hg = 126-127°C) en 7,5 ml (0,1 moles) de cloruro de tionilo; se calienta 1 hora al baño maria y se evapora a sequedad a vacío. El cloruro de ácido así obtenido se añade gota a gota a una solución de 3,5 g (0,05 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 25 ml de piridina. Se agita

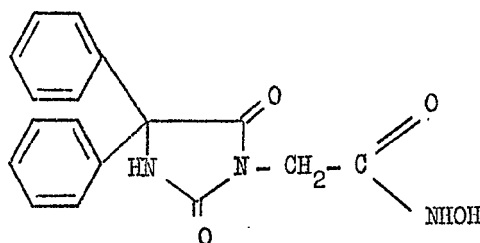
1 durante 1 hora a 20°C, se evapora a sequedad a vacio, se
toma de nuevo con HCl 2N, se escurre, se lava con agua, se
seca, se lava con pentano y recristaliza en éter diisopro-
pílico.

5 Se obtiene el CRL 30 373 con un rendimiento del 48%.
F: 133-134°C.

EJEMPLO 2

Acido 3-(5,5-difenil-hidantoinil)-acetohidroxámico

10



No. de código CRL 40382

15

1°) 3-(5,5-difenil-hidantoina)-acetato de etilo

20

Se calienta a reflujo agitando una solución de 12,6 g (0,05 moles) de 5,5-difenil-hidantoina y 6,1 ml (0,055 moles) de bromoacetato de etilo en 100 ml de etanol absoluto y fluye gota a gota en 3 horas una solución de etilato de sodio preparada con 1,15 g (0,05 átomo-gramo) de sodio y 100 ml de etanol. Se calienta todavía 1 hora, se filtra el bromuro de sodio en caliente, se enfria y escurre. Se obtienen 16,2 g (rendimiento 96%) de éster que funde a 184-185°C.

25

2°) CRL 40 382

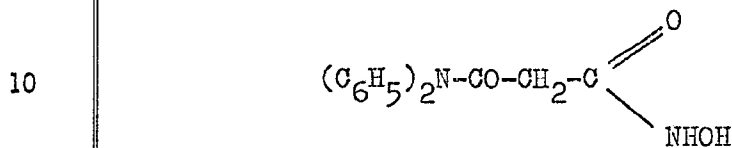
30

Se mezclan 13,6 g (0,04 moles) de 3-(5,5-difenil-hidantoina)-acetato de etilo con una solución de hidroxilamina preparada a partir de 4,2 g (0,06 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 2,3 g de sodio en 200 ml de metanol. Después de una noche en contacto a 20°C, se evapora a se-

1 quedad a vacio, se añaden 100 ml de agua, se filtra y se
precipita el filtrado con HCl 6 N. Se escurre, se lava con
agua, se seca y recristaliza en metanol. Se obtiene el
CRL 40 382 con un rendimiento del 78%. Este producto pre-
5 senta un doble punto de fusión a 132-134°C, por una parte
y a 214-216°C, por otra parte.

EJEMPLO 3

Acido α -(N,N-difenilcarbamoil)-acetohidroxámico



No. de código CRL 40 385

1°) N,N-difenilcarbamoilacetato de etilo

15 Se hacenfluir gota a gota bajo agitación 7,5 g
(0,05 moles) de cloruro de etil-malonilo en una solución
de 17 g (0,1 moles) de difenilamina en 150 ml de benceno
anhidro, se deja una noche en cont_acto y se filtra el
precipitado de clorhidrato de difenilamina. Se lava el
filtrado con HCL 1N bicarbonato diluido y luego agua, se
20 seca, se evapora a sequedad a vacio, se toma de nuevo con
éter de petróleo y se escurre. Se obtienen 12 g (rendimien-
to 85% de éster que funde a 75-76°C.

2°) CRL 40 385

25 Se prepara una solución de hidroxilamina a partir
de 7 g (0,1 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, 3,95 g
(0,17 átomo-gramo) de sodio en 250 ml de metanol. Se filtra
el cloruro de sodio, se añaden 19,8 g (0,07 moles) de N,N-
difenilcarbamoilacetato de etilo y se deja una noche en
contacto. Se evapora a sequedad a vacio, se toma de nuevo
30 con agua, se filtra, acidifica el filtrado y se escurre. El

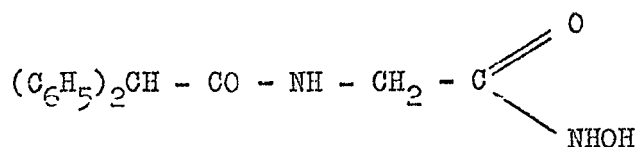
1 precipitado se lava con agua y con éter diisopropílico, se
seca y recristaliza en etanol.

Se obtiene el CRL 40 385 con un rendimiento del 58%.
F: 150-151°C.

5

EJEMPLO 4

Ácido α-(benzhidrilcarboxamido)-acetohidroxámico



10

No. de código CRL 40 400

1°) Cloruro del ácido difenilacético

15

Se mezcla en frío 21,2 g (0,1 moles) de ácido dife-
nilacético y 75 ml (aproximadamente 1 mol) de cloruro de
tionilo. Se lleva a reflujo durante 3 horas la mezcla reac-
cional, se enfría, se evapora el cloruro de tionilo en ex-
ceso, se recoge el cloruro de ácido (cristalizado a baja
temperatura, F < 50°). Se obtienen así 22,9 g de cloruro de
ácido (rendimiento 99% aproximadamente).

2°) α-(benzhidrilcarboxamido)acetato de etilo

20

Se prepara en metanol una solución de 0,2 moles de
éster etílico de la glicina (base) neutralizando una solución
metanólica al 10% de 28 g (0,2 moles) de clorhidrato corres-
pondiente por una solución de metilato de sodio (5 g de Na
en 50 ml de MeOH, o sea aproximadamente 0,218 moles de me-
tilato). Se filtra el cloruro de sodio, se evapora el meta-
nol, se diluye el aminoéster con benceno anhidro, se añade
a temperatura ambiente (15-25°C) el cloruro de ácido en so-
lución al benceno anhidro, se observa un exotermo en la
adición (T_{máx} aproximadamente 35°C). Se lleva a continuación
el conjunto a reflujo durante 2 h, se enfría, se filtra el

25

30

1 precipitado formado, se evapora el benceno, se recoge un
aceite que cristaliza en una mezcla éter dietílico-éter di-
isopropílico (50:50). Se escurre y se seca el precipitado,
se recogen así 19 g de éster etílico del ácido α -(benzhi-
5 drilcarboxamido)acético. F_{inst} : 106-108°C; rendimiento:
64%.

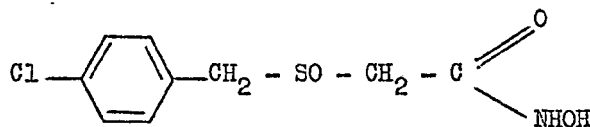
3°) CRL 40 400

Se disuelven 0,064 moles (19 g) del éster preceden-
te en metanol y se prepara una solución metanólica de 0,10
10 moles de hidroxilamina (base) en presencia de un exceso de
metilato de sodio (0,065 moles) añadiendo 0,165 moles de
metilato de sodio a 0,10 moles de clorhidrato de hidroxil-
amina en solución en el metanol y se filtra el cloruro de
sodio, se mezclan las dos soluciones metanólicas y se deja
15 la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante como
mínimo 15 h. A continuación se evapora el metanol, se toma
de nuevo con agua, se acidifica mediante adición de HCl 3N,
se precipitan así 16,6 g de CRL 40 400. Se seca el precipi-
tado y se recrystaliza en acetato de etilo. Se obtienen de
20 este modo 13 g de CRL 40 400. (F_{inst} : 156°C; rendimiento
global = 46%.

EJEMPLO 5

Acido α -(p-clorobencilsulfinil)-acetohidroxámico

25



No. de código: CRL 40 411

30

1 1°) p-clorobenzilmercapto-acetato de metilo

Se mezcla en frio acetona anhidra (100 ml), carbonato de potasio (21 g), p-clorobenzilmercaptano (19,5 ml), cloroacetato de metilo (13,2 ml) y yoduro de potasio (0,1 g). La mezcla así obtenida se agita y se lleva a reflujo durante 7 horas. Se enfria, se filtra el precipitado (K_2CO_3), se evapora la acetona del filtrado y se toma de nuevo con éter. Se lava la solución etérea con NaOH 4N y luego con agua hasta un pH neutro de las aguas de lavado. Se seca sobre $MgSO_4$, se evapora con éter y se recogen 34,5 g (rendimiento 100%) de p-clorobenzilmercapto-acetato de metilo en forma de aceite cromatográficamente puro.

2°) Acido p-clorobenzilmercapto-acetohidroxámico

Se mezcla una solución de 0,15 moles de p-clorobenzilmercaptoacetato de metilo en 50 ml de metanol con una solución de 0,225 moles de hidroxilamina (base) y 0,15 moles de CH_3ONa en 150 ml de metanol.

Se mantiene la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente (15-25°C), se evapora el metanol, se toma de nuevo con agua, y se acidifica con HCl 3 N para precipitar el ácido p-clorobenzilmercaptoacetohidroxámico. Se recogen 31,7 g del mencionado ácido. Rendimiento 91%; F: 130°C aproximadamente.

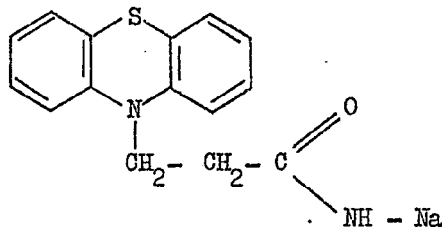
3°) CRL 40411

Se mezclan 31,7 g (0,091 moles) de ácido p-clorobenzilmercaptoacetohidroxámico con 100 ml de ácido acético anhidro y se añaden 9,1 ml de agua oxigenada a 110 volúmenes. La temperatura que es de 20°C al comienzo se eleva, observándose además la disolución del precipitado formado. Se mantiene la temperatura a 50°C y se observa durante va-

1 rios minutos la "toma en masa" del derivado sulfinilo. Se
añaden entonces 50 ml de ácido acético y se mantiene la tem-
peratura a 50°C bajo agitación vigorosa, durante 1 hora. Se
enfria y escurre el ácido p-clorobencilsulfinil-acetohi-
5 droxámico. Se recristaliza este ácido en ácido acético, se
filtra, se lava el precipitado con agua y etanol, se seca y
recogen 31,9 g de CRL 40 411. Rendimiento 85%; F_{inst.} 210°C
(con descomposición).

EJEMPLO 6

10 β -(10-fenotiazinil)-propionhidroxamato de sodio



15 No. de código : CRL 40 258

1°) β -(10-fenotiazinil)propionato de metilo

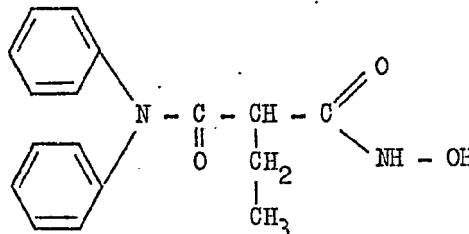
Se calienta durante 20 horas a reflujo 25 g de β -
(10-fenotiazinil)-propionitrilo en solución en 200 ml de
metanol con 25 g de sosa en pastillas en solución en 75 ml
20 de agua. Se evapora el alcohol a vacío, se filtra sobre
carbón, se precipita con HCl concentrado, se escurre, se
recristaliza en metanol y se seca. Se obtienen 20 g de
ácido. F: 161-162°C. A continuación se calienta 4 horas a
reflujo este ácido en solución en 40 ml de dicloroetano
25 con 10 ml de metanol y 0,5 ml SO₄H₂ concentrado. Se lava
con agua, bicarbonato diluido, se seca, se filtra sobre
carbón, se evapora a vacío y recristaliza en metanol. Se
obtienen 19 g (rendimiento 72%) de éster metílico que fun-
de a 64-66°C.

30 2°) CRL 40 258

1 Se añaden 4,9 g (0,125 átomo-gramo) de sodio en pequeñas
porciones a 50 ml de metanol anhidro y se utilizan 2/3
de esta solución de etilato de sodio así obtenida para neu-
5 tralizar una solución de 5,25 g (0,075 moles) de clorhidra-
to de hidroxilamina en 50 ml de metanol anhidro; se añaden
entonces 15 g (0,05 moles) de 2-(N,N-difenilcarbamoil)-pro-
pionato de etilo, y luego en frio el tercio de la solución
de etilato de sodio restante. Se deja una noche en contacto
a 5°C, se evapora a sequedad a vacio, se toma de nuevo con
10 éter y se escurre la sal de sodio, este puesto en solución
en agua se acidifica con HCl concentrado. Se obtiene el
CRL 40 438 por escurrido, secado y recrystalización en ace-
tonitrilo. F: 171-172°C. Rendimiento: 68%.

EJEMPLO 8

15 Acido 2-(N,N-difenilcarbamoil)-butirohidroxámico



20 No. de código: CRL 40 439

1°) 2-(N,N-difenilcarbamoil)-butirato de etilo

25 Método A: En una solución agitada a 20°C de 25,5 g
(0,15 moles) de difenilamina en 150 ml de benceno,
se hace fluir gota a gota una solución de 14,3 g
(0,075 moles) de cloruro de α-etoxicarbonilbutirilo
en 75 ml de benceno. Después de una noche en reposo,
se filtra el clorhidrato de difenilamina. El filtra-
do se lava con HCl diluido, bicarbonato de sodio
diluido y agua. Se seca, se evapora a vacio, se re-
30 cristaliza en éter diisopropílico y se obtiene la

1 amida-éster anunciada (F: 64-65°C) con un rendimiento del
90%.

5 Método B: Se prepara una solución de etilato de sodio con 0,46 g (0,02 átomo-gramo) de sodio en 15 ml de etanol, se añaden 5,66 g (0,02 moles) de N,N-difenilcarbamoil-acetato de etilo, y luego gota a gota 4 g (0,025 moles) de yoduro de etilo. Se calienta durante aproximadamente 2 horas a reflujo hasta un pH de 7 aproximadamente, se evapora a sequedad a
10 vacío, se toma de nuevo con 100 ml de éter y se trata esta solución como en el ejemplo A. Se obtiene el mismo compuesto con un rendimiento del 88%.

2°) CRL 40 439

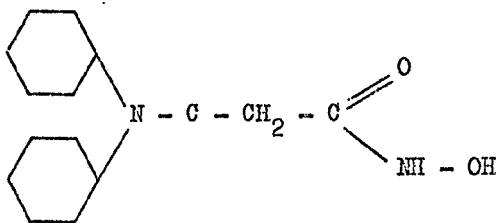
15 Se alcaliniza una solución de clorhidrato de hidroxilamina (7 g; 0,1 moles) en 50 ml de metanol con una solución de etilato de sodio: 3,7 g (0,16 átomo-gramo) de sodio en 50 ml de metanol absoluto. Se filtra y se añade al filtrado 18,6 g (0,06 moles) de 2-(N,N-difenilcarbamoil)-butirato de etilo. Se deja una noche en contacto, se evapora el alcohol
20 a vacío, se toma de nuevo con éter y se escurre la sal de sodio. Se disuelve la sal de sodio en agua, se acidifica con HCl 3N, se escurre, se lava con agua. Por recristalización en acetona se obtiene el CRL 40 439. F: 159-160°C.
Rendimiento: 64%.

25

EJEMPLO 9

Acido N,N-(diciclohexil)-carbamoilacetohidroxámico

30



1 No. de código CRL 40 446

1°) N,N-(d ciclohexil)-carbamoilacetato de etilo

5 Se hace fluir gota a gota bajo agitación, a 25°C
15 g (0,1 moles) de cloruro de etilmalonilo en solución en
100 ml de benceno anhidro, en una solución de 36 g (0,2
moles) de d iciclohexilamina y 200 ml de benceno anhidro.
Después de una noche en contacto, se filtra, se lava el
filtrado con HCl diluido, bicarbonato de sodio diluido y
luego con agua. Se seca, se evapora a vacio, se añaden
10 100 ml de éter de petróleo y se escurre. Se obtienen 29 g
de amidoéster. Rendimiento: 99%; F: 30-35°C.

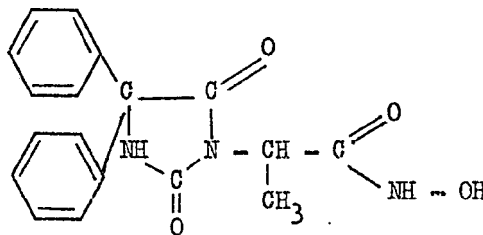
2°) CRL 40 446

15 Se mezcla en frio 29 g (0,1 moles) de N,N-d iciclohexil)-
-carbamoilacetato de etilo, 10,5 g (0,15 moles) de clorhi-
drato de hidroxilamina en 200 ml de metanol anhidro y se
añade una solución de 5,75 g (0,25 átomo-gramo) de sodio
en 100 ml de metanol; después de 18 horas en contacto, se
evapora a sequedad a vacio, se toma de nuevo con agua, se
acidifica con HCl 3N. Por escurrido, secado y recristali-
20 zación en etanol se obtiene el CRL 40 446. F: 198-200°C
(con descomposición). Rendimiento: 68%.

EJEMPLO 10

Acido 2-[3-(5,5-difenilhidantoinil)]-7-propionhidroxámico

25



30

No. de código: CRL 40 447

1 1°) 2-[3-(5,5-difenilhidantoinil)]-7-propionato de etilo.

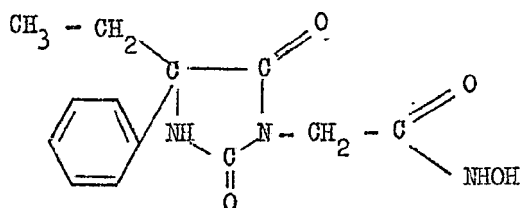
Se lleva a reflujo una solución de 12,6 g (0,05 moles) de 5,5-difenilhidantoina y 10 g (0,055 moles) de 2-bromopropionato de etilo en 100 ml de etanol. Se añade gota a gota en 2 horas bajo agitación una solución de 1,15 g (0,05 átomo-gramo) de sodio en 100 ml de etanol. Se mantiene 1 hora a reflujo, se elimina el etanol a vacío, se toma de nuevo con 250 ml de éter, se lava con NaOH diluido y con agua. Se seca, se evapora y recristaliza en éter diisopropílico. Se obtienen 14,6 g (Rendimiento: 83%) de éster que funde a 94-95°C.

5
10 2°) CRL 40 447

Se mezcla en frío una solución de 5,25 g (0,075 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 150 ml de metanol anhidro con una solución de 2,88 g (0,125 átomo-gramo) de sodio en 75 ml de metanol. Se filtra el cloruro de sodio y se añade al filtrado 17,6 g (0,05 moles) de 2-[3-(5,5-difenilhidantoinil)]-7-propionato de etilo. Después de una noche en contacto, se evapora a sequedad a vacío, se toma de nuevo con 200 ml de agua, se acidifica con HCl 3 N, se añaden 50 ml de éter y se escurre, se lava con agua y éter. Por recristalización en metanol se obtiene el CRL 40 447. Doble punto de fusión F = 128 - 130°C y luego 205-206°C. Rendimiento: 60%.

15
20
25 EJEMPLO 11

Acido 3-(5-etil-5-fenil-hidantoinil)-acetohidroxámico



No. de código: CRL 40 450

1°) 5-etil-5-fenil-hidantoina

Se calienta a reflujo durante 8 horas bajo agitación una solución de 26,8 g (0,2 moles) de propiofenona, 80 g (0,8 moles) de carbonato de amonio disuelto en 300 ml de agua y 28 g (0,4 moles) de cianuro de potasio en 300 ml de etanol. Se enfria la solución en una mezcla de sal-hielo; se precipita la hidantoina. Se escurre el precipitado así obtenido y se lava con agua. Se obtienen 27,1 g. (Rendimiento: 66%) de 5-etil-5-fenil-hidantoina que funde a 202°C.

2°) 3-(5-etil-5-fenil-hidantoinil)-acetato de etilo

Se calienta a reflujo bajo agitación una solución de 20,4 g (0,1 moles) de 5-etil-5-fenil-hidantoina y 12,2 ml (0,11 moles) de bromoacetato de etilo en 200 ml de etanol anhidro y se hace fluir gota a gota en tres horas una solución de etilato de sodio preparada a partir de 2,3 g (0,1 átomo-gramo) de sodio y 200 ml de etanol anhidro. Se calienta aún 1 hora, y luego se evapora el alcohol. El precipitado obtenido se escurre y luego se lava con agua. Se obtienen 27,2 g. (Rendimiento: 93%) de éster que funde a 120-121°C,

3°) CRL 40 450

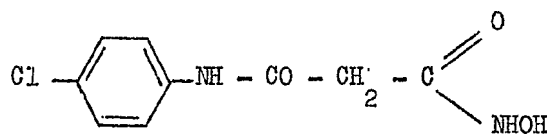
Se mezclan 11,6 g (0,04 moles) del producto precedente con una solución de hidroxilamina preparada a partir de 4,2 g (0,06 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 100 ml

1 de metanol y 2,3 g (0,1 átomo-gramo) de sodio en 100 ml de
metanol. Después de una noche en contacto a 20°C, se evapora
a sequedad a vacío, se añaden 100 ml de agua y se filtra.
Se acidifica la solución con HCl 3N, se extrae la fase
5 orgánica con acetato de etilo, y luego se evapora este. Se
obtiene un aceite que se solubilizará en un mínimo de acetato
de etilo calentándolo ligeramente, se enfría de nuevo,
se escurre y se lava con acetato de etilo. Después del es-
currido y recristalización en etanol se obtiene el CRL 40450
10 F: 201-202°C. Rendimiento: 43%.

EJEMPLO 12

Acido N(4-clorofenil)-carbamoil-acetohidroxámico

15



No. de código CRL 40 464

1°) N(4-clorofenil)-carbamoilacetato de etilo

20

En una solución de 12,7 g (0,1 moles) de 4-cloro-
anilina y 100 ml de benceno anhidro, se hace fluir gota a
gota, bajo agitación, una solución de 7,5 g (0,05 moles)
de cloruro de etilmalonilo en 25 ml de benceno anhidro. Se
agita aún 2 horas a temperatura ambiente, se escurre el
precipitado de clorhidrato de 4-cloroanilina. El filtrado
25 se evapora a sequedad a vacío, el residuo se toma de nuevo
con éter diisopropílico y se escurre. Se obtienen 11,5 g.
Rendimiento 95% del producto anunciado. F: 82°C.

25

2°) CRL 40 464

30

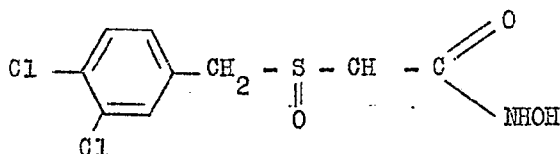
Se deja en contacto 4 horas a 20°C una solución que
contiene 3,5 g (0,05 moles) de clorhidrato de hidroxilamina.

1 0,1 moles de metilato de sodio y 12,1 g (0,05 moles) de N-(4-clorofenil)-carbamoilacetato de etilo. Se evapora a sequedad a vacio, se toma de nuevo con 100 ml de agua, se filtra y acidifica con HCl 3N. Se escurre, se lava con agua,
5 se seca. Por recristalización en etanol al 95%, se obtiene el CRL 40 464. F: 212-213°C (con descomposición). Rendimiento: 82%.

EJEMPLO 13

Acido 3,4-diclorobencilsulfinil-acetohidroxámico

10



No. de código CRL 40 465

15

1°) Acido 3,4-diclorobenciltio-acético

20

Se calienta durante 30 minutos a reflujo y bajo agitación una mezcla de 19,5 g (0,1 moles) de 3,4-diclorobencilcloruro, 7,6 g (0,1 moles) de tiourea en 50 ml de agua, y luego, a 60-70°C, se hace fluir una solución de 16 g
20 (0,4 moles) de NaOH en 25 ml de agua; se calienta durante 15 minutos a reflujo, se hace fluir a 60-70°C una solución de 15 g (0,15 moles) de ácido cloracético, 7 g de carbonato de sodio y 50 ml de agua y se mantiene durante 1 hora a reflujo. Se acidifica en frio con HCl concentrado, se
25 extracta con éter, se lava con agua, se seca y evapora. Se toma de nuevo el residuo con éter de petróleo y se escurre. Se obtienen 21 g (Rendimiento: 83%) del producto anunciado. F: 63-64°C.

30

2°) Acido 3,4-diclorobenciltioaceto-hidroxámico

Se esterifican 20,2 g (0,08 moles) de ácido 3,4-di-

1 clorobenciltioacético con 10 ml de metanol, 0,6 ml de SO_4H_2
concentrado y 100 ml de dicloroetano. Se calienta 4 h a
reflujo, se lava con agua y con bicarbonato diluido y se
seca. Se evapora a vacío. El residuo aceitoso se trata en
5 metanol con una solución de hidroxilamina (0,1 moles) en
presencia de 0,18 moles de metilato de sodio. Después de
una noche en contacto, se evapora a sequedad a vacío, se
toma de nuevo con agua, se filtra sobre carbón y se precipita
10 con HCl 3N, se extracta con éter, se seca, evapora y
cristaliza en éter diisopropílico. Se obtienen 15 g (Rendimiento 71%) de producto anunciado. F: 75-76°C.

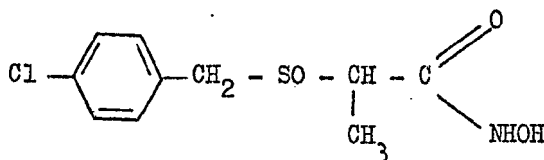
3°) CRL 40 465

Se oxidan 14,6 g (0,055 moles) del producto precedente en 50 ml de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ con 5,2 ml de H_2O_2 a 130 volúmenes. Después de 1 hora a 45-50°C, se escurre y lava con éter. Por recristalización en dioxano, se obtiene el CRL 40 465. Rendimiento 55%. F: 191-192°C.

EJEMPLO 14

Acido 2-(p-clorobencilsulfinil)-propionhidroxámico

20



25 No. de código CRL 40 466

1°) 2-(p-clorobenciltio)-propionato de etilo

Se mantiene durante 6 horas a reflujo la mezcla de 19,5 ml (0,15 moles) de 4-clorobencilmercaptano, 27,1 g (0,15 moles) de α -bromopropionato de etilo, 21 g de carbonato de potasio y 0,1 g de yoduro de potasio en 100 ml de
30

1 acetona anhidra. Se filtra, se lava el precipitado con acetona y evapora el filtrado a vacío. Se añaden al residuo 200 ml de éter, se lava con NaOH diluida, HCl diluido y con agua. Se seca y evapora a vacío.

5 2°) Acido 2-(p-clorobenciltio)-propionhidroxámico

Se tratan 10,5 g (0,15 moles) de clorhidrato de hidroxilamina con una solución de metilato de sodio preparada con 5,75 g (0,25 átomo-gramo) de sodio en 200 ml de metanol. Se filtra el cloruro de sodio y se añade al filtrado 25,85 g (0,1 mol) de 2-(p-clorobenciltio)-propionato de etilo. Después de una noche en contacto, se evapora a vacío, se toma de nuevo con 200 ml de agua, se filtra y precipita con HCl 3N, se escurre, se lava con agua, se seca y obtiene 20,2 g, (rendimiento: 82%) de ácido hidroxámico anunciado. F: 104-105°C.

15 3°) CRL 40 466

Se oxidan 19,6 g (0,08 moles) del producto precedente en solución en 75 ml de ácido acético con 8 ml de agua oxigenada a 110 volúmenes, se mantiene durante una hora a 50°C, evapora a sequedad a vacío, se toma de nuevo con 100 ml de acetato de etilo y se escurre. Por recristalización en acetona y etanol, se obtiene el CRL 40 466 que se presenta bajo la forma de un polvo de color salmón. F: 132-133 ° C. Rendimiento: 58 %.

25 EJEMPLO 15

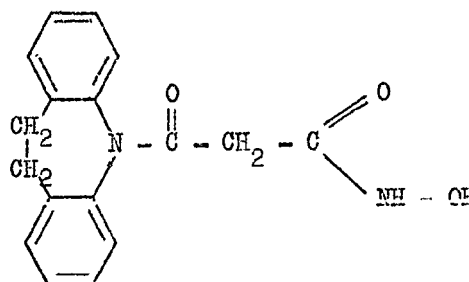
Procediendo como se ha indicado en el ejemplo 2, pero sustituyendo la 5,5-difenil-hidantoina por la 5,5-di-(p-clorofenil)-hidantoina (F: 319-320°C), se obtienen sucesivamente el 3-(5,5-di-p-clorofenil-hidantoinil)-acetato de etilo (F: 145°C) y el ácido 3-(5,5-di-p-clorofenil-hidan-

30

1 toinil)-acetohidroxámico (No. de código CRL 40 468). F:
139-141°C.

EJEMPLO 16

5 Acido 5-(10,11-dihidro-dibenz[*b,f*]azepino)-carbonilace-
tohidroxámico.



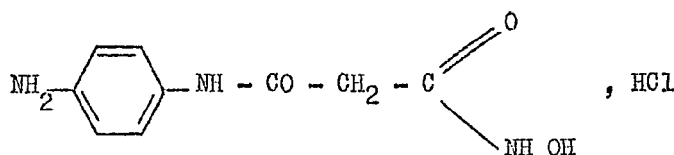
10 No. de código CRL 40 471

Se mezcla a 20°C 9,8 g (0,05 moles) de iminodibencilo y 7,5 g (0,05 moles) de cloruro de etilmalonilo en 100 ml de benceno, se agita bajo corriente de nitrógeno durante 16 horas, se lava con bicarbonato diluido, con agua, y luego se seca y filtra sobre carbón. Se evapora a vacío y se trata el producto aceitoso así obtenido, y que es el 5-(10,11-dihidro-dibenz[*b,f*]azepino)-carbonil-acetato de etilo, con una solución de hidroxilamina preparada con 3,5 g (0,05 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, 2,3 g de sodio y 200 ml de metanol. Después de una noche en contacto, se evapora el metanol a vacío, se toma de nuevo con 150 ml de agua, se filtra sobre carbón, se precipita el ácido con HCl 3N, se escurre, y se seca. Por recristalización en metanol se obtiene el CRL 40 471 que se presenta bajo la forma de un polvo de color salmón. F: 201-202°C (con descomposición). Rendimiento: 76%.

EJEMPLO 17

30 Clorhidrato del ácido 4-amino-fenilcarbamoil-acetohidroxámico.

1



5

No. de código CRL 40 472

1°) 4-nitro-fenilcarbamoilacetato de etilo

10

En una solución a reflujo de 27,6 g (0,2 moles) de p-nitroanilina en 200 ml de cloruro de metileno, se añade gota a gota una solución de 15 g (0,1 moles) de cloruro de etilmalonilo en 50 ml de cloruro de metileno. Después de una noche en reposo, se filtra el precipitado de clorhidrato de para-nitranilina, se evapora el filtrado a vacío, se toma de nuevo con éter diisopropílico, se escurre y se recristaliza con acetato de etilo. Se obtienen 22 g. (Rendimiento 87%) de producto anunciado que funde a 102-103°C.

15

2°) 4-amino-fenilcarbamoilacetato de etilo

20

Se reduce con hidrógeno 25,5 g (0,1 moles) del producto precedente en solución en 250 ml de etanol en presencia de catalizador (2 g de paladio sobre carbón). Se filtra el catalizador, se evapora a vacío, se toma de nuevo con éter diisopropílico, se escurre y se obtienen 21,5 g (Rendimiento 97%) de amino-éster anunciado que funde a 58-59°C.

25

3°) CRL 40 472

30

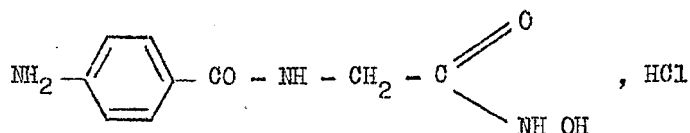
Se mantiene en contacto durante 2 horas a 20°C la mezcla de 17,8 g (0,08 moles) de 4-amino-fenilcarbamoilacetato de etilo, 7 g (0,1 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 4,6 g (0,2 átomo-gramo) de sodio en 250 ml de metanol anhidro. Se evapora el metanol a vacío, se toma de nuevo con 100 ml de agua, se acidifica con HCl 6N, se escurre. Por recristalización en 80 ml de agua se obtiene el CRL

1 40 472. F 164-165°C (con descomposición). Rendimiento: 64%.

EJEMPLO 18

Clorhidrato del ácido 4-amino-benzamido-acetohidroxámico

5



No. de código CRL 40 473

1°) 4-amino-benzamidoacetato de etilo

10

Se hidrogenan 17,6 g (0,07 moles) de 4-nitro-benzamidoacetato de etilo en solución en 250 ml de etanol en presencia de catalizador (2 g de paladio sobre carbón); se filtra el catalizador, se evapora a sequedad a vacío, se toma de nuevo con 100 ml de éter diisopropílico y se escurre. Se obtienen 15 g (Rendimiento 87%) de producto anunciado F: 93-94°C.

15

2°) CRL 40 473

20

Se añaden en pequeñas porciones 5,75 g (0,25 átomo-gramo) de sodio en 150 ml de metanol anhidro, luego se vierte esta solución de metilato de sodio frío en una solución de 10,5 g (0,15 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 100 ml de metanol anhidro. Se agita una media hora en frío, se filtra el precipitado de cloruro de sodio y se añade al filtrado 22,2 g (0,1 moles) de 4-aminobenzamidoacetato de etilo; después de una noche en contacto, se evapora a sequedad a vacío, se toma de nuevo con 100 ml de agua y se precipita el clorhidrato mediante adición de HCl 6N hasta un pH = 1, se escurre, se lava con 10 ml de agua fría. Por recristalización en la mezcla metanol-agua de (4:1) v/v se obtienen así el CRL 40 473.

25

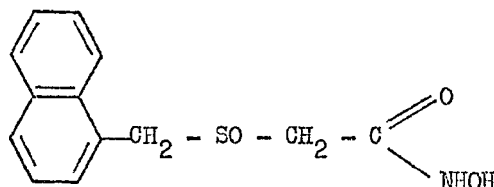
30

1 F 182-185°C (con descomposición) Rendimiento: 72%.

EJEMPLO 19

Acido α-naftilmetilen-sulfinil-acetohidroxámico

5



No. de código CRI. 40 475

1°) Acido α-naftilmetilen-tioacético

10

En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de un dispositivo de agitación magnético, de un refrigerante y de una ampolla de colada, se pone una solución de 15,2 g (0,2 moles) de tiourea en 100 ml de agua y se añade en una sola vez, a 50-60°C, 35,3 g (0,2 moles) de α-clorometilnaftaleno. Se calienta hasta reflujo y se mantiene un cuarto de hora a ebullición. Se precipita la sal de tiouronio. Seguidamente se vuelve a enfriar, y se añade a 60°C, gota a gota, una solución de 32 g de sosa (0,8 moles) en 50 ml de agua. Se lleva la mezcla resultante a reflujo hasta que la solución se vuelva clara, se enfría de nuevo y se añade a 60-70°C, gota a gota, una solución de aproximadamente 0,28 moles de cloroacetato sódico (obtenido neutralizando en 200 ml de agua, 26,36 g de ácido cloracético mediante 23,52 g de bicarbonato de sodio). El conjunto se lleva seguidamente a reflujo durante media hora y luego se enfría de nuevo, acidifica en frío mediante adición de HCl 3N y se precipita así el ácido α-naftilmetilen tioacético que se escurre. Se recogen 44,5 g de producto. (Rendimiento: 95%). F inst = 102-103°C.

15

20

25

30

1 2°) α -naftilmetilen-tioacetato de etilo

Se disuelven 19,72 g (0,085 moles) del producto precedente en 160 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 16 ml de etanol anhidro y 1,6 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se lleva a reflujo durante 2 horas por lo menos, se enfría, se decanta la fase orgánica y se elimina el agua formada, se lava con una solución de sosa diluida, y luego con agua. Se seca sobre $Mg SO_4$ y se evapora el disolvente. Se recogen así 19,8 de α -naftilmetilen-tioacetato de etilo $\left[\right]$ rendimiento global = 89 % 7, este producto se presenta bajo la forma de un aceite color anaranjado limpio.

3°) Acido α -naftilmetilen-tio-acetohidroxámico

Se añade al éster precedentemente obtenido (0,076 moles), diluido en 50 ml de metanol a una solución de hidroxilamina preparada a partir de 7,92 g (0,114 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 190 ml de metanol y 4,37 g (0,19 átomo-gramo) de sodio en 190 ml de metanol anhidro. Después de una noche en contacto a 20°C, se evapora el metanol, se toma de nuevo con agua (medio alcalino), se filtra sobre carbón, se acidifica añadiéndole HCl 3N, se precipita así el ácido α -naftilmetilen-tioacetohidroxámico, se escurre, se lava con agua, luego con éter, se seca y se recogen después de la recristalización en acetato de etilo: 11,2 g (0,0453 moles) de producto (rendimiento global = 59%).
 $T_{inst} = 129 - 130^\circ C$.

4°) CRL 40 475

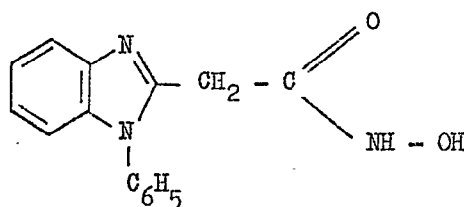
Se ponen en un matraz 9 g (0,0364 moles) del producto precedente y se añaden 100 ml de ácido acético y 3,64 ml de H_2O_2 (aproximadamente 110 volúmenes). Se deja a 40-45°C durante una hora y media aproximadamente; poco a poco van

1 apareciendo unos cristales blancos. El precipitado obtenido
se escurre, se lava con agua, y luego se vuelve a disolver
en una solución de sosa diluida, se filtra y acidifica con
5 HCl 3N. Se precipita así el ácido α -naftilmetilen-sulfinil-
acetohidroxámico. Se recogen 8,4 g de este producto después
de escurrido. F.: 209-210°C. Rendimiento: 87%.

EJEMPLO 20

Acido 2-(1-fenil-bencimidazolil)-acetohidroxámico

10



No. de código CRL 40 490

15 1°) 2-(1-fenil-bencimidazolil)-acetato de etilo

15

Se agita a 20°C una solución de 11,75 g (0,064 moles)
de ortoaminodifenilamina en 90 ml de etanol y se añaden
12,5 g (0,064 moles) de clorhidrato de etilcarboximino-ace-
tato de etilo. Después de 2 horas en contacto, se filtra el
cloruro de amonio formado y se evapora el filtrado a vacío.
20 Se toma de nuevo el residuo con éter, se lava con agua, se
seca, se evapora el éter, se cristaliza el residuo en éter
de petróleo, se escurre y recristaliza en éter diisopropí-
lico. Se obtienen 16 g (rendimiento 89%) de éster anunciado
que funde a 84°C.

20

25

2°) CRL 40490

Se prepara una solución de hidroxilamina con 3,5 g
(0,05 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de
metanol anhidro y 2,3 g (0,1 átomo-gramo) de sodio en 50 ml
de metanol anhidro. Se filtra el cloruro de sodio formado
30 y se añade al filtrado 14 g (0,05 moles) de 2-(1-fenilbenci-

30

1 midazolil)acetato de etilo y se deja una noche en contacto.
Se evapora a sequedad a vacio, se toma de nuevo con agua,
se neutraliza con HCl 3N, se escurre, se lava con agua, se
seca. Por recristalización en metanol, se obtiene el CRL
5 40 490.

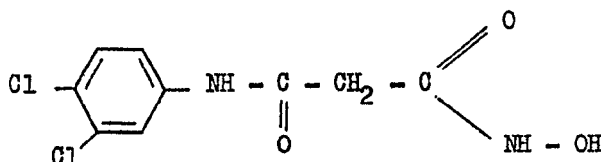
F: 212-215°C (con descomposición)

Rendimiento: 68 %.

EJEMPLO 21

Acido 3,4-diclorofenilcarbamoilacetohidroxámico

10



No. de código CRL 40 491

15

1°) 3,4-diclorofenilcarbamoilacetato de etilo

20

En una solución agitada a 20°C de 32,4 g (0,2 moles) de 3,4-dicloroanilina y 200 ml de cloruro de metileno, se hace fluir gota a gota una solución de 15 g (0,1 moles) de cloruro de etilmalonilo en 100 ml de cloruro de metileno, se agita aún 2 horas y se escurre el precipitado de clorhidrato de 3,4-dicloroanilina, Se evapora el filtrado a sequedad a vacio y se recristaliza el residuo en éter diisopropílico. Se obtienen 24,5 g (rendimiento 89%) de producto anunciado que funde a 74-75°C.

25

2°) CRL 40 491

30

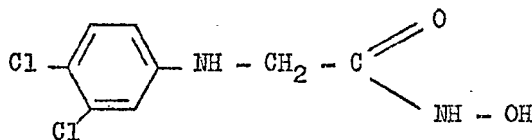
Se prepara una solución de metilato de sodio con 3,7 g (0,16 átomo-gramo) de sodio y 100 ml de metanol anhidro y se añade esta solución en frio a una solución de 5,6 g (0,08 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 100 ml de metanol anhidro. Se filtra el cloruro de sodio formado y se

1 añade al filtrado 22 g (0,078 moles) de 3,4-diclorofenil-
carbamoilacetato de etilo. Se deja una noche en contacto,
se evapora a sequedad a vacio, se toma de nuevo con agua,
se acidifica con HCl 3N, se escurre y se seca. Por recrিস-
5 talización en etanol se obtiene el CRL 40491. F = 201-202°C
Rendimiento: 62%.

EJEMPLO 22

Acido (3,4-dicloroanilino)-acetohidroxámico

10



No. de código CRL 40500

1°) Acido (3,4-dicloroanilino)-acético.

15

Se agita a reflujo una solución de 32,4 g (0,2 moles) de 3,4-dicloroanilina, 28 g (0,2 moles) de acetato de sodio en 200 ml de ácido acético y 40 ml de agua. Se hace fluir en media hora una solución de 28,5 g (0,3 moles) de ácido cloroacético, 15,9 g (0,15 moles) de carbonato de sodio en
20 100 ml de agua. Se mantiene 3 horas a reflujo, se añaden 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y se evapora el ácido acético a vacio. Se toma de nuevo el residuo con éter, se lava con agua, se extracta el ácido con bicarbonato de sodio diluido, se vuelve a precipitar con HCl 3N, se escurre
25 y se seca. Se obtienen 27,2 g (rendimiento 62%) de ácido que funde a 128-130°C.

2°) (3,4-dicloroanilino)-acetato de etilo

30

Se calienta 4 h a reflujo una solución de 27,5 g (0,125 moles) de ácido 3,4-dicloroanilinoacético, 190 ml de dicloroetano, 15 ml (0,2 moles) de etanol y 1,5 ml de

1 SO_4H_2 concentrado. Se lava con agua y bicarbonato de sodio diluido, se seca y evapora a sequedad a vacio. El ester se recristaliza en etanol y se obtiene un rendimiento del 78%. Funde a $103-104^\circ\text{C}$.

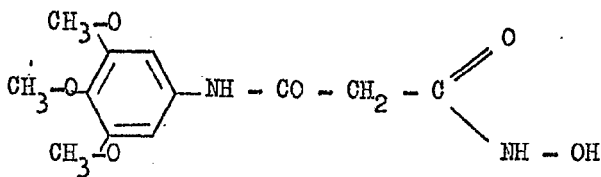
5 3°) CRL 40 500

Se mezcla en frio una solución de metilato de sodio, 3,22 g (0,14 átomo-gramo) de sodio en 75 ml de metanol y 4,9 g (0,07 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en solución en 100 ml de metanol, se filtra el cloruro de sodio
10 y se añade al filtrado 16,1 g (0,065 moles) de 3,4-dicloro-anilinoacetato de etilo. Se deja una noche en contacto, se evapora a sequedad a vacio, se toma de nuevo con agua, se filtra sobre carbón, se precipita con HCl 3N y se escurre. Por recristalización en acetato de etilo, se obtiene el
15 CRL 40 500. F = $138 - 140^\circ\text{C}$ (con descomposición).
Rendimiento : 36%.

EJEMPLO 23

Acido 3,4,5-trimetoxifenil-carbamoil-acetohidroxámico

20



No. de código CRL 40509

25

1°) 3,4,5-trimetoxifenilcarbamoilacetato de etilo

30

En una solución de 18,3 g (0,1 moles) de 3,4,5-trimetoxianilina en 150 ml de benceno anhidro, se hace fluir a reflujo una solución de 7,5 g de cloruro de etilmalonilo en 50 ml de benceno anhidro. Después de una hora a reflujo, se enfria, se escurre, se lava el precepitado con 2 veces 50ml de éter. Se lava el filtrado con HCl diluido y con agua, se seca

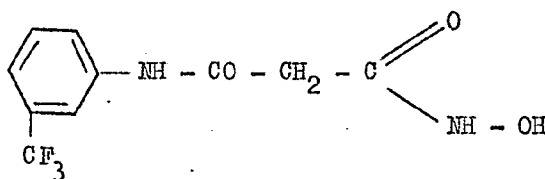
1 se evapora y recristaliza en la mezcla acetato de etilo-éter
diisopropílico (1:1) v/v. Se obtienen 12 g (rendimiento 80%)
de producto anunciado que funde a 93°C.

2°) CRL 40509

5 Se añaden en pequeñas porciones 4,15 g (0,18 átomo-
gramo) de sodio en 100 ml de metanol anhidro, y luego se
vierte esta solución fría en una solución de 7g (0,1 moles)
de clorhidrato de hidroxilamina en 100 ml de metanol, se
10 filtra el cloruro de sodio y se añade al filtrado 23,8 g
(0,08 moles) de 3,4,5-trimetoxifenilcarbamoilacetato de
etilo. Se deja una noche en contacto, se evapora a sequedad
a vacío, se toma de nuevo con agua y se acidifica con HCl
3N, se escurre, se lava con agua fría y con éter diisopro-
pílico. Por recristalización en metanol se obtiene el CRL
15 40 509. F = 195 - 196°C (con descomposición)
Rendimiento: 49%.

EJEMPLO 24

Acido 3-trifluorometilfenil-carbamoil-acetohidroxámico



No. de código CRL 40512

25 Procediendo como se ha indicado en el ejemplo 23,
pero sustituyendo la 3,4,5-trimetoxianilina por la 3-tri-
fluorometilanilina, se obtiene:

1°) el 3-trifluorometilfenil-carbamoilacetato de etilo
(F = 67°C), y

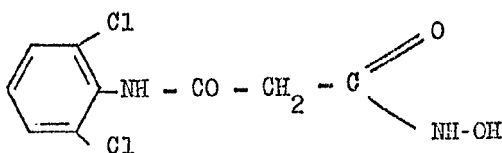
2°) el CRL 40512 (F = 206-207°C, con descomposición) para
30 el cual el disolvente de recristalización es el etanol.

1

EJEMPLO 25

Acido 2,6-diclorofenil-carbamoil-acetohidroxámico

5



No. de código CRL 40 510

Procediendo como se ha indicado en el Ejemplo 23, pero sustituyendo la 3,4,5-trimetoxianilina por la 2,6-dicloroanilina, se obtiene:

10

1º) el 2,6-diclorofenil-carbamoil-acetato de etilo (F = 115 - 116°C), y

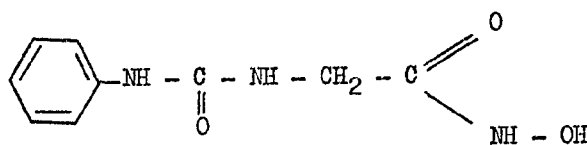
2º) el CRL 40 510 (F = 175 - 176°C, con descomposición) para el cual el disolvente de recristalización es la mezcla etanol-éter diisopropílico.

15

EJEMPLO 26

Acido 5-fenilureidoacetohidroxámico

20



No. de código CRL 40513

1º) 5-fenilureidoacetato de etilo

25

Se agita una solución de 17,6 g (0,17 moles) de aminoacetato de etilo en 200 ml de benceno anhidro y se añade gota a gota, manteniéndole la temperatura por debajo de 40°C, 21 g (19 ml - 0,175 moles) de isocianato de fenilo. Se agita aún durante 2 h a 20°C y se deja durante una noche. Se escurre, se lava con éter diisopropílico, se seca y se obtienen 26,6 g (rendimiento 71%) de producto anunciado que

30

1 funde a 110-111°C.

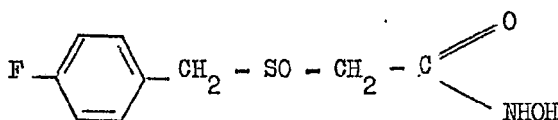
2°) CRL 40 513

5 Se tratan 22,2 g (0,1 moles) del producto anterior con una solución de hidroxilamina preparada con 7,7 g (0,11 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, 5,07 g de sodio y 200 ml de metanol. Después de 3 h en contacto, se evapora a sequedad a vacío, se toma de nuevo con 300 ml de agua y se acidifica en frío con HCl 3N. Se escurre, se lava con agua y con éter diisopropílico, se seca. Por recristalización en etanol se obtiene el CRL 40 513. F = 165 -166°C
10 Rendimiento: 57%.

EJEMPLO 27

Acido p-fluorobencilsulfinil-acetohidroxámico

15



No. de código CRL 40.511

1°) Acido p-fluorobenciltioacético

20

En un matraz de tres bocas de 1 litro, provisto de un dispositivo de agitación magnético, de un refrigerante y de una vasija de colada, se coloca una solución de 15,2 g (0,2 moles) de tiourea en 100 ml de agua y se añade en una sola vez, a 50-60°C, 28,9 g (0,2 moles) de p-fluorobencilcloruro. Se calienta hasta reflujo y se mantiene aproximadamente 15 mn a ebullición, la solución se vuelve límpida.
25 A continuación se enfría de nuevo y se añade a los 60°C, gota a gota, una solución de 32 g (0,8 moles) de NaOH en agua. Se lleva el conjunto a reflujo durante aproximadamente 30 mn, se enfría de nuevo y se adiciona a 60-70°C, gota
30

1 a gota, una solución de aproximadamente 0,28 moles de cloro-
acetato de sodio (obtenido neutralizando en 200 ml de agua
26,46 g de ácido cloroacético por 23,52 g de bicarbonato de
5 sodio). El conjunto se lleva a continuación a reflujo 30
mn, y luego se enfria de nuevo. Se acidifica con HCl 3N,
se toma de nuevo el aceite obtenido con cloruro de metileno,
se lava con una solución diluida de bicarbonato de sodio,
se filtra sobre carbón, se acidifica de nuevo con HCl 3N
y se precipita así el ácido p-fluorobenciltioacético que
10 se escurre. Se recogen después de la recrystalización en
ciclohexano 33,4 g (rendimiento: 83%) del mencionado ácido.
F_{inst} : 68-69°C.

2°) p-fluorobenciltioacetato de etilo

15 Se disuelven 17 g (0,085 moles) del ácido anterior-
mente obtenido en 160 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 16
ml de etanol anhidro y 1,6 ml de H₂SO₄ concentrado. Se lle-
va el conjunto a reflujo durante aproximadamente 6 h, se
enfria de nuevo, se decanta la fase orgánica y se elimina
el agua formada, se lava con una solución de bicarbonato
20 de sodio diluida y luego con agua. La solución se seca a
continuación sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se
obtienen así 17,4 g de un aceite amarillo: el p-fluoroben-
ciltioacetato de etilo (rendimiento global: 89%).

3°) Acido p-fluorobenciltioacetohidroxámico

25 Se añade al éster anteriormente obtenido (0,0763 mo-
les) a una solución de hidroxilamina preparada a partir de
7,92 g (0,114 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en
190 ml de metanol y 4,37 g de sodio en 190 ml de metanol
anhidro. Después de una noche en contacto a temperatura
30 ambiente, se evapora el metanol, se resaca el residuo

1 se filtra sobre carbón, se acidifica con HCl 3N y se precipita así el ácido p-fluorobenciltioacetohidroxámico, que se escurre y lava con agua. Se obtienen 11,2 g (rendimiento: 68%) del mencionado ácido. F_{inst} : 115 - 116°C.

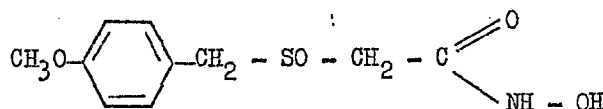
5 4°) CRL 40 511

Se coloca en un matraz 7,5 g (0,0349 moles) de ácido hidroxámico anteriormente obtenido, se añaden 35 ml de ácido acético y 3,8 ml de H₂O₂ (a 110 volúmenes). Se deja la mezcla en contacto aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente; aparecen unos cristales blancos. Estos se escurren y lavan con éter diisopropílico. Se obtienen, después de recristalización en metanol, 6,65 g de ácido p-fluorobencilsulfinilacetohidroxámico. Rendimiento: 83%. F_{inst}: 176 - 177°C.

15

EJEMPLO 28

Acido p-metoxibencil-sulfinil-acetohidroxámico



20

No. de código CRL 40 498

1°) Acido p-metoxibenciltio-acético

25

En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de un dispositivo de agitación magnético y de un refrigerante, se coloca una solución de 18,24 g (0,24 moles) de tiourea en 104 ml de ácido bromhídrico al 48% y 20 ml de agua. Se calienta la mezcla a 60°C y se introducen 27,6 g (0,2 moles) de alcohol p-metoxibencílico. Se sube la temperatura hasta 95°C y se deja enfriar. Aparecen cristales de sal de tiouronio; estas se filtran y se escurren. El precipitado anterior

30

1 mente obtenido se introduce en un matraz de tres bocas de
500 ml con 60 ml de NaOH. La mezcla se lleva a 70°C y se
adiciona gota a gota una solución de 15,6 g (0,164 moles)
de ácido cloroacético disuelto en 30 ml de agua. El conjun-
5 to se lleva a continuación a reflujo durante media hora, y
luego se deja enfriar. Se acidifica con HCl 3N, se toma de
nuevo el aceite obtenido con cloruro de metileno, se lava
con una solución diluida de bicarbonato de sodio, se filtra
sobre carbón, se acidifica de nuevo con HCl 3N para preci-
10 pitar el ácido p-metoxibenciltioacético. Se recogen 25,7 g
(rendimiento 60%) del mencionado ácido (F = 60°C).

2°) p-metoxibenciltio-acetato de etilo

Se disuelven 24 g (0,112 moles) del ácido anterior-
mente obtenido en 210 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden
15 22 ml de etanol anhidro y 2,2 ml de ácido sulfúrico concen-
trado. Se lleva el conjunto a reflujo durante 6 h aproxima-
damente, se enfría, se decanta la fase orgánica y elimina
el agua formada, se lava con una solución de bicarbonato
diluida y luego con agua. La solución se seca a continuación
20 sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se recogen así 26,5
g de un aceite color amarillo límpido; el p-metoxibenciltio-
acetato de etilo (rendimiento global: 96%).

3°) ácido p-metoxibenciltio-acetohidroxámico

Se añade el producto precedente (0,110 moles) dilui-
do en 50 ml de metanol a una solución de hidroxilamina pre-
parada a partir de 11,63 g (0,165 moles) de clorhidrato de
hidroxilamina en 275 ml de metanol y 6,32 g de sodio en
275 ml de metanol anhidro. Después de una noche en contacto
a temperatura ambiente, se evapora el metanol, se toma de
nuevo con agua, se filtra sobre carbón, se acidifica con
30

1 HCl 3N para precipitar así el ácido p-metoxi-benciltio-
acetohidroxámico. Después de escurrido y lavado con agua,
se recogen 19,1 g (rendimiento 77%) del mencionado ácido
($F_{inst} = 107^{\circ}C$).

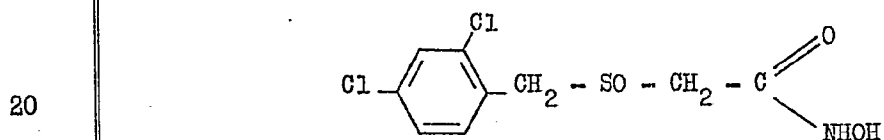
5 4^o) CRL 40498

Se coloca en un matraz 15,89 g (0,07 moles) del áci-
do hidroxámico anteriormente obtenido, se añaden 70 ml de
ácido acético y 7,5 ml de H_2O_2 (aproximadamente 110 volú-
menes). Se deja la mezcla en contacto aproximadamente 2
10 horas a temperatura ambiente; poco a poco aparecen unos cris-
tales blancos. Se escurre el precipitado obtenido y se lava
con éter diisopropílico. Se recogen, después de recrista-
lización en metanol, 10 g de ácido p-metoxibencil-sulfínil-
acetohidroxámico.

15 $F_{inst.} = 160^{\circ}C$ Rendimiento: 60%.

EJEMPLO 29

Acido 2,4-diclorobencilsulfínil-acetohidroxámico



No. de código CRL 40 515

1^o) Acido 2,4-diclorobenciltio-acético

25 En un matraz de tres bocas de 1 litro, se colocan
15,2 g (0,2 moles) de tiourea en 100 ml de agua. Se calien-
ta la mezcla a $50-60^{\circ}C$ y se añade en una sola vez 39,1 g
(0,2 moles) de 2,4-diclorobencilcloruro. Se lleva a reflujo
y se mantiene 15 mn a ebullición; la solución se vuelve lím-
pida. Se deja enfriar y se añade a $60^{\circ}C$, gota a gota, una
30 solución de 32 g (0,8 moles) de NaOH en 50 ml de agua. Se

1 calienta de nuevo a reflujo 30 mn, se enfria, se adiciona
a 60-70°C, gota a gota, una solución de aproximadamente 0,23
moles de cloroacetato de sodio (obtenido neutralizando en
200 ml de agua 26,46 g de ácido cloracético mediante 23,52
5 g de NaHCO₃). El conjunto se lleva a continuación a reflujo
30 mn, se enfria, se filtra, se acidifica mediante HCl 3N;
el precipitado obtenido se escurre, se vuelve a disolver
en frio en una solución de bicarbonato diluido, se lava con
cloruro de metileno, se filtra y acidifica de nuevo. Se re-
10 cogen así 41,7 g (rendimiento: 83 %) de producto. F_{inst}:
72-73°C.

2°) 2,4-diclorobenciltio-acetato de etilo

Se disuelven 37,65 g (0,15 moles) del ácido preceden-
te en 283 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 28,5 ml de eta-
15 nol anhidro y 2,9 ml de H₂SO₄ concentrado. Se lleva el con-
junto a reflujo durante aproximadamente 6 h, se enfria a
continuación, se decanta la fase orgánica y elimina el agua
formada, se lava con una solución de bicarbonato diluido,
y luego con agua. La solución se seca a continuación sobre
20 Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se recogen así 43,6 g
de un aceite color amarillo: el 2,4-diclorobenciltio-aceta-
to de etilo (rendimiento global: 90 %).

3°) Acido 2,4-diclorobenciltio-acetohidroxámico

Se añade el éster precedente (0,156 moles) a una so-
lución de hidroxilamina preparada a partir de 16,38 g
25 (0,235 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 300 ml de
metanol y 9 g (0,391 átomo-gramo) de sodio en 300 ml de me-
tanol anhidro. Después de una noche en contacto a tempera-
tura ambiente, se evapora el metanol, se toma de nuevo con
30 agua, se filtra sobre carbón, se acidifica con HCl 3N, para

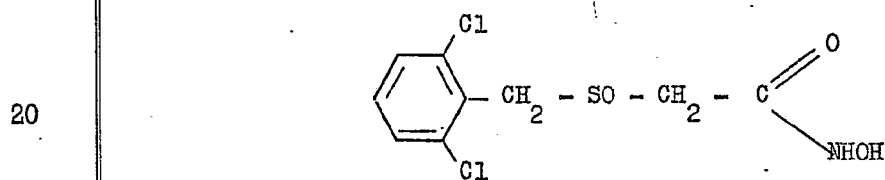
1 precipitar el ácido 2,4-diclorobenciltio-acetohidroxámico, que se escurre y lava con agua. Se recogen 28 g (rendimiento: 67 %) del mencionado ácido. F_{inst} : 116°C.

4°) CRL 40 515

5 Se pone en un matraz 24 g (0,09 moles) del ácido hidroxámico precedente, se añaden 90 ml de ácido acético y 11 ml de H₂O₂ (a 110 volúmenes). Se deja la mezcla en contacto aproximadamente 4 h a temperatura ambiente; aparecen unos cristales blancos. Estos se escurren, se lavan con
10 éter diisopropílico, se secan, se disuelven de nuevo en una solución de NaOH diluido. La solución alcalina obtenida se filtra sobre carbón y acidifica con HCl 3N, para precipitar el ácido 2,4-diclorobencilsulfinilacetohidroxámico. Después de filtración, se recogen 24 g de CRL 40 515. Rendimiento:
15 94 %. F_{inst}: 204 - 205°C.

EJEMPLO 30

Acido 2,6-diclorobencilsulfinil-acetohidroxámico



No. de código CRL 40 516

25 Procediendo como se ha indicado en el ejemplo 29, pero sustituyendo el 2,4-(Cl₂)C₆H₃CH₂Cl por el 2,6-(Cl₂)C₆H₃CH₂Cl, se obtienen sucesivamente:

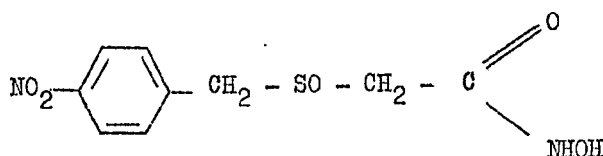
1°) el ácido 2,6-diclorobenciltio-acético (Rendimiento 83%; F_{inst} : 81-82°C),

2°) el 2,6-diclorobenciltio-acetato de etilo (Rendimiento 89%) que se presenta bajo la forma de un aceite color
30 amarillo,

- 1 3°) el ácido 2,5-diclorobenciltio-acetohidroxámico (rendi-
miento 71 %; F_{inst} : $124^{\circ}C$) y
4°) el CRL 40 516 (22,1 g) después de recristalización en
la mezcla $H_2O - CH_3CH_2OH$ (1:1) v/v. Rendimiento 78%.
5 $F_{inst} = 201^{\circ}C$.

EJEMPLO 31

Acido 4-nitrobencilsulfinil-acetohidroxámico



No. de código CRL 40 539

1°) 4-nitrobenciltioacetato de etilo

15 En un matraz de tres bocas de 1 litro, se introducen
sucesivamente 43,2 g (0,2 moles) de p-nitrobencilbromuro,
200 ml de acetona, 0,2 g de yoduro de potasio, 24 ml de
tioglicolato de etilo (o sea un ligero exceso) y 27,6 g
(0,2 moles) de carbonato de potasio. Se lleva la mezcla a
reflujo durante aproximadamente 4 h hasta la desaparición
20 completa del derivado bromado; se evapora la acetona, se
toma de nuevo el aceite obtenido con éter y agua, se lava
la fase etérea con una solución de NaOH diluida con el fin
de eliminar el exceso de tiol, luego con una solución de
HCl diluido, se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente.
25 Se obtienen 49 g (rendimiento: 95%) del producto enunciado
que se presenta bajo la forma de un aceite color anaranjado.

2°) Acido 4-nitrobenciltio-acetohidroxámico

30 Se añade al ester precedente (0,156 moles) diluido
en 50 ml de metanol a una solución de hidroxilamina prepara-
da a partir de 16,38 g (0,235 moles) de clorhidrato de hi-

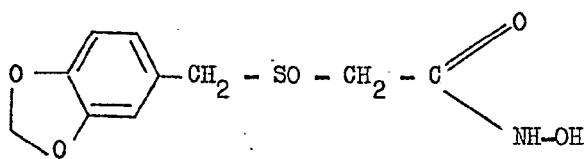
1 droxilamina en 300 ml de metanol y 9 g (0,391 átomo-gramo)
de sodio en 300 ml de metanol anhidro. Se deja el conjunto
en contacto una noche a temperatura ambiente, se filtra el
5 cloruro de sodio formado, se acidifica directamente el
medio reaccional, se evapora el disolvente, se toma de nue-
vo el precipitado obtenido con agua y se escurre. Se obtie-
ne después de la recrystalización en alcohol isopropílico
27 g de ácido p-nitrobenciltio-acetohidroxámico (F_{inst}:
118-119°C; rendimiento: 72%).

10 3°) CRL 40 539

Se pone en un matraz 18,15 g (0,075 moles) del áci-
do hidroxámico precedente, se añaden 75 ml de ácido acético
y 8 ml de H₂O₂ (a 110 volúmenes). Se deja la mezcla en con-
tacto aproximadamente 2 h a temperatura ambiente; aparecen
15 muy rápidamente cristales blancos, estos se filtran y se
escurren. Se recogen después de la recrystalización en di-
metilformamida 15 g de ácido CRL 40 539. F_{inst} : 227°C.
Rendimiento: 77% .

20 EJEMPLO 32

Acido 3,4-metilendioxibencil-sulfinil-acetohidroxámico



25 No. de código CRL 40538

1°) Acido 3,4-metilendioxibenciltio-acético

En un matraz de tres bocas de un litro provisto de
un dispositivo de agitación magnético y de un refrigerante,
se coloca una solución de 18,24 g (0,24 moles) de tiourea
30 en 104 ml de ácido bromhídrico al 48% y 20 ml de agua. Se

1 calienta la mezcla a 60°C y se introducen 30,4 g (0,2 moles)
de alcohol piperonilico. Se eleva la temperatura hasta 95°C
y se deja enfriar . Aparecen unos cristales de sal de tiou
5 ronio; estos se filtran y se escurren. El precipitado así
obtenido se introduce en un matraz de tres bocas de 500 ml
con 60 ml de lejía de sosa. La mezcla se lleva a 70°C y se
adicionan gota a gota 15,6 g (0,164 moles) de ácido cloro-
acético en 30 ml de agua. El conjunto se lleva a continua-
ción a reflujo durante media hora, y luego se deja enfriar.
10 Se acidifica con HCl 3N, se disuelve de nuevo el precipita-
do obtenido en una solución de bicarbonato diluido, se lava
con cloruro de metileno, se filtra sobre carbón, y se acidi-
fica de nuevo con HCl 3N para precipitar el ácido 3,4-me-
tilendioxibenciltio-acético que se escurre. Se recoge des-
15 pués de la recristalización en la mezcla éter diisopropili-
co-éter de petróleo (1:1) v/v 18,2 g (rendimiento 40%) del
mencionado ácido ($T_{inst.} = 87^{\circ}C$).

2°) 3,4-metilendioxibenciltio-acetato de etilo

20 Se disuelven 18,08 g (0,08 moles) del ácido preceden-
te en 160 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 16 ml de etanol
anhidro y 1,6 ml de H₂SO₄ concentrado. Se lleva el conjun-
to a reflujo durante aproximadamente 6 h, se enfria, se
decanta la fase orgánica y se elimina el agua formada, se
25 lava con una solución de bicarbonato diluido, y luego con
agua. La solución se seca a continuación sobre Na₂SO₄ y se
evapora el disolvente. Se obtienen 21 g de un aceite color
anaranjado; el 3,4-metilendioxibenciltio-acetato de etilo
(rendimiento: 96%).

3°) ácido 3,4-metilendioxibenciltio-acetohidroxámico

30 Se añade el producto precedente (0,085 moles) a una

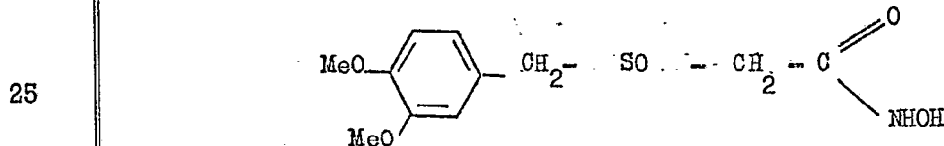
1 solución de hidroxilamina preparada a partir de 8,76 g
(0,126 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 210 ml de
metanol y 4,83 g (0,21 átomo-gramo) de sodio en 210 ml de
5 metanol anhidro. Se deja el conjunto en contacto durante
una noche a temperatura ambiente, se evapora el metanol, se
toma de nuevo con agua, se filtra sobre carbón, se acidifi-
ca con HCl 3N, se escurre el precipitado así obtenido y se
10 lava con agua. Se obtienen 14,5 g (rendimiento = 70%) de
ácido 3,4-metilendioxi-benciltio-acetohidroxámico. $F_{inst.} =$
127-128°C, (rendimiento: 70%).

4°) CRL 40538

Se pone en un matraz 13,1 g (0,054 moles) del ácido
precedente se añaden 60 ml de ácido acético y 6,5 ml de
H₂O₂ (~110 volúmenes). Se deja la mezcla en contacto aproxi-
15 madamente 3 horas a temperatura ambiente; aparecen unos
cristales blancos. Estos se escurren y lavan con éter diiso-
propílico. Se obtienen después de la recristalización en
una mezcla de agua-etanol (1:1) v/v, 11 g de ácido 3,4-me-
tilendioxi-bencil-sulfinilacetohidroxámico. $F = 206^{\circ}C$.
20 Rendimiento: 79%.

EJEMPLO 33

Acido 3,4-dimetoxibencilsulfinil-acetohidroxámico



No. de código CRL 40 564

1°) Acido 3,4-dimetoxibenciltio-acético

30 En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de
un dispositivo de agitación magnético y de un refrigerante,

1 se cargan 13,07 g (0,172 moles) de tiourea y 86 ml de agua.
Se calienta a 50-60°C y se añade en una sola vez 32 g
5 (0,172 moles) de 3,4-dimetoxibencilcloruro. Se lleva a
reflujo y se mantiene durante 15 mn en ebullición; la so-
lución se vuelve límpida. A continuación se enfría y se añá-
de a 60°C, gota a gota, una solución de 27,52 g (0,688 mo-
les) de NaOH en 43 ml de agua. Se calienta de nuevo a re-
flujo durante 30 minutos, se deja enfriar y se adiciona a 60-
70°C, gota a gota, una solución de cloroacetato de sodio
10 (obtenido neutralizándolo en 172 ml de agua 22,76 g de áci-
do cloroacético mediante 20,23 g de NaHCO₃). El conjunto
se lleva seguidamente a reflujo durante 30 mn, se deja en-
friar, se filtra y luego se acidifica con HCl 3N. Se obtie-
nen después de la recristalización en tolueno 28,7 g de
15 ácido 3,4-dimetoxibenciltio-acético. Rendimiento: 69% ^{inst}
: 94°C.

2°) 3,4-dimetobenciltio-acetato de metilo

Se disuelven 24,2 g (0,1 moles) del ácido precedente
en 200 ml de metanol anhidro y se añaden 4 ml de ácido sul-
20 fúrico concentrado. Se lleva el conjunto a reflujo durante
aproximadamente 3 h, se evapora el metanol, se toma de nue-
vo el aceite obtenido con éter, se lava la fase orgánica
con una solución de bicarbonato de sodio diluido y luego
con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.
25 Se recogen así 24,2 g (rendimiento: 94 %) de producto anun-
ciado que se presenta bajo la forma de un aceite color
anaranjado.

3°) Acido 3,4-dimetoxibenciltio-acetohidroxámico

30 Se añade el producto precedente (0,0945 moles) a una
solución de hidroxilamina preparada a partir de 9,95 g

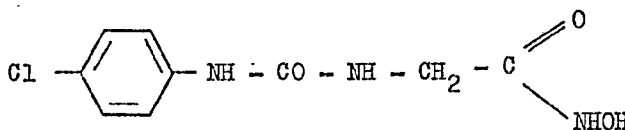
1 (0,143 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 200 ml de
metanol y de 5,45 g (0,237 átomo-gramo) de sodio en 200 ml
de metanol anhidro. Se deja el conjunto en contacto duran-
te una noche a temperatura ambiente, se filtra, se evapora
5 el metanol, se toma de nuevo con agua, se filtra sobre
carbón, se acidifica con HCl 3N, se toma de nuevo el aceite
obtenido con cloruro de metileno, se seca sobre Na₂SO₄, se
evapora, se toma de nuevo con acetato de etilo. Después
de filtración y lavado con éter, se obtienen 16,9 g (Ren-
10 dimiento: 70%) del producto anunciado. F_{inst}: 78°C.

4°) CRL 40 564

Se pone en un matraz 15,42 g (0,06 moles) del pro-
ducto precedente, se añaden 60 ml de ácido acético, 7 ml
de H₂O₂ a 110 volúmenes. Se deja la mezcla en contacto
15 aproximadamente 2 h a 20°C; poco a poco aparecen unos cris-
tales blancos, los cuales son filtrados y escurridos. Se
recogen después de la recristalización en dimetilformamida
11 g de CRL 40 564. Rendimiento: 66%. F_{inst}. = 202°C.

EJEMPLO 34

20 Acido 5-(p-clorofenil)-ureido-acetohidroxámico



25 No. de código CRL 40 517

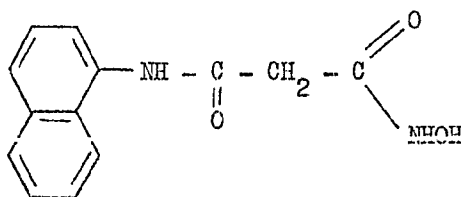
Procediendo como se ha indicado en el ejemplo 26,
pero sustituyendo el fenilisocianato por el p-clorofeniliso-
cianato, se obtienen sucesivamente:

30 1°) el 5-(p-clorofenil)-ureido-acetato de etilo (Rendimien-
to: 62%; F: 160-161°C) y

1 2°) el CRL 40 517 por recristalización en la mezcla dime-
tilformamida-etanol (1:1) v/v. Rendimiento: 58%;
F: 220-222°C (con descomposición).

EJEMPLO 35

5 Acido α -naftilcarbamoilacetohidroxámico



10 No. de código CRL 40 518

1°) α -naftilcarbamoilacetato de etilo

15 Se calienta a reflujo agitando una solución de 23,6
g (0,2 moles) de α -naftilamina en 200 ml de benceno anhidro
y se añade gota a gota una solución de 15 g (0,1 moles) de
cloruro de etilmalonilo en 50 ml de benceno anhidro. Se
calienta aún 1 hora a reflujo, se escurre el precipitado
de clorhidrato de α -naftilamina y se lava con éter; el fil-
trado se lava con HCl diluido y con agua. Se seca, se evapo-
20 ra a sequedad a vacío, se toma de nuevo con éter diisopro-
pílico, se escurre y recristaliza en la mezcla de acetato
de etilo-éter de petróleo (1:1) v/v. Se obtienen 23,5 g
(Rendimiento 91%) de producto anunciado. F: 80-81°C.

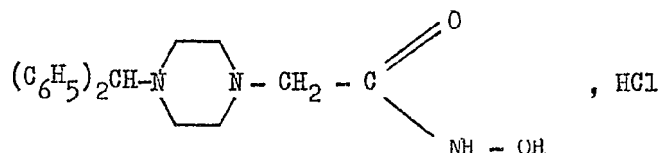
2°) CRL 40 518

25 Se tratan 19,3 g (0,075 moles) de α -naftilcarbamoil-
acetato de etilo con una solución de hidroxilamina prepara-
da con 5,6 g (0,08 moles) de clorhidrato de hidroxilamina;
3,68 g de sodio en 250 ml de metanol. Después de 5 h en con-
tacto, se evapora a sequedad a vacío, se toma de nuevo con
400 ml de agua fría, se filtra sobre carbón, se precipita
30 en frío con HCl 3N, se escurre y lava con agua. Por recrís-

1 talización en etanol, se obtiene el CRL 40 518. Rendimien-
to: 62%. F: 184 - 186°C (con descomposición)

EJEMPLO 36

5 Clorhidrato del ácido 1-(4-benzhidrilpiperazino)-acetohi-
droxámico



10 No. de código CRL 40536

1°) 1-(4-benzhidrilpiperazino)-acetato de etilo

Se calienta durante 4 h a reflujo, bajo agitación, una mezcla de 17,5 g (0,07 moles) de benzhidrilpiperazina de 12,76 g (0,075 moles) de bromoacetato de etilo, de 9,3 g (0,07 moles) de carbonato de potasio y de 0,1 g de yoduro de potasio en 180 ml de etanol. Después de una noche en re-
15 poso, se evapora a sequedad a vacío, se toma de nuevo con 250 ml de éter, se lava con agua 3 veces, se extracta con HCl 3N, se precipita con CO_3Na_2 , se escurre, se lava con
20 agua y se seca. Se obtienen 21,5 g (rendimiento: 91%) de producto anunciado que funde a 54-56°C.

2°) CRL 40 536

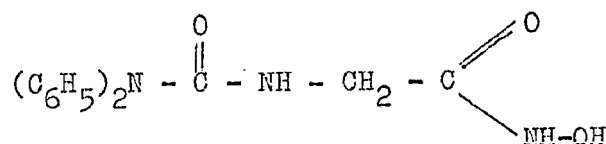
Se prepara una solución de hidroxilamina con 4,2 g (0,06 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 2,5 g (0,11 átomo-gramo) de sodio en 250 ml de metanol, se filtra y se
25 añade al filtrado 16,9 g (0,05 moles) del producto prece-
dente. Después de una noche en contacto, se evapora a se-
quedad a vacío, se toma de nuevo con agua, se neutraliza con HCl 3N, se extracta con cloruro de metileno, se lava
30 este con agua y se seca. Se evapora a vacío, se toma de nue-

1 vo el residuo con etanol clorhídrico, se escurre y recris-
taliza en etanol para obtener el CRL 40536.

F = 206-208°C (con descomposición) Rendimiento: 42%.

EJEMPLO 37

5 Acido N,N-difenilureidoacetohidroxámico



No. de código CRL 40537

10 1°) N,N-difenilureidoacetato de etilo

15 Se prepara una solución de metilato de sodio con
4,6 g (0,2 átomo-gramo) de sodio en 100 ml de metanol anhi-
dro, que se hace fluir en frío en una solución de 28 g (0,2
moles) de clorhidrato de aminoacetato de etilo en 150 ml de
20 metanol. Se filtra el cloruro de sodio formado, se evapora
el filtrado a sequedad a vacío, se toma de nuevo el resi-
duo con 200 ml de benceno; se seca sobre sulfato de sosa,
se filtra y evapora. Se toma de nuevo el residuo aceitoso
con 100 ml de benceno y se añade gota a gota a 25-30°C una
solución de 21 g (0,09 moles) de cloruro de difenilcarbami-
lo en 50 ml de benceno. Se agita aún 4 h a 30°C, se lava
con agua, se seca, se evapora a sequedad a vacío y recris-
taliza en etanol, se obtienen 20,8 g (rendimiento: 78%)
de producto anunciado que funde a 106°C.

25 2°) CRL 40537

30 Se añaden 18 g (0,06 moles) del producto precedente
a 250 ml de una solución metanólica de hidroxilamina obte-
nida con 5,6 g (0,08 moles) de clorhidrato de hidroxilamina
y 3,45 g de sodio. Después de 24 h de contacto, se evapora
a vacío, se toma de nuevo con agua, se precipita con HCl 3N.

1 se escurre, se lava con agua, se seca y recristaliza en dimetilformamida para obtener el CRL 40 537.

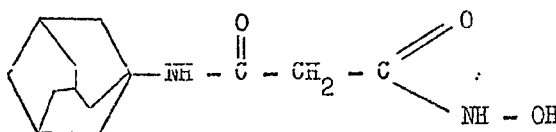
F = 228-230°C (con descomposición)

Rendimiento: 65%.

5

EJEMPLO 38

Acido 1-adamantil-carbamoil-acetohidroxámico



10

No. de código CRL 40499

1°) 1-adamantil-carbamoil-acetato de etilo

Se agita a 20°C hasta disolución 30,4 g (0,2 moles) de 1-adamantanamina en 200 ml de benceno anhidro, luego se hace fluir en 1 hora una solución de 15 g (0,1 moles) de etilmalonilcloruro en 30 ml de benceno. Después de una noche en reposo, se filtra el clorhidrato de adamantanamina, se lava con benceno, se evapora el filtrado a sequedad a vacío, se toma de nuevo con éter diisopropílico y se escurre. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 70%; funde a 97-98°C.

15

20

2°) CRL 40499

Se añaden 15,1 g (0,057 moles) del producto precedente en una solución metanólica de hidroxilamina preparada con 4,2 g (0,06 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 2,75 g de sodio en 150 ml de metanol anhidro. Se agita durante 4 h a 25°C, se evapora el metanol a vacío, se toma de nuevo con 300 ml de agua, se acidifica con HCl 3N, se escurre, se lava con agua, se seca y se recristaliza en etanol para obtener el CRL 40499. F = 215 - 216°C (con descomposición) Rendimiento: 57%.

25

30

1 A continuación se ha resumido una parte de los re-
sultados de los ensayos que se han llevado a cabo con los
productos de acuerdo con el invento, administrándose estos
5 productos (salvo mención contraria) en suspensión en una
solución gomosa (goma arábiga) por vía intraperitoneal,
bajo un volumen de 20 ml/kg en el ratón y de 5 ml/kg en la
rata.

Ensayo del CRL 40373 (producto del ejemplo 1)

A - Toxicidad :

10 A las dosis de 64 mg/kg, 128 mg/kg, 256 mg/kg, 512
mg/kg y 1024 mg/kg no se observa mortalidad alguna en el
ratón aislado.

B - Acción sobre el sistema nervioso central:

1) Interacción con la apomorfina

15 Unos lotes de seis ratas reciben cada uno una inyec-
ción subcutánea de apomorfina (0,5 mg/kg) 30 minutos des-
pués de la administración del CRL 40373. Se observa que el
comportamiento estereotipado inducido por la apomorfina en
la rata no está influenciado por el CRL 40373.

2) Interacción con la amfetamina

20 La amfetamina se inyecta por vía intraperitoneal
a la dosis de 2 mg/kg 30 minutos después de la administra-
ción del CRL 40373. Se observa que este inhibe las estereo-
tipias amfetamínicas, esta inhibición es proporcional a las
25 dosis.

3) Interacción con la reserpina.

30 Unos lotes de 6 ratones reciben cada uno el CRL 40373
después de la administración por vía intraperitoneal de
reserpina (2,5 mg/kg). Se observa que la hipotermia y la
ptosis reserpínicas no se han modificado.

1

4) Intersección con la oxotremorina

30 minutos después de la administración del CRL 40373 de los lotes de 12 ratones reciben cada uno una inyección por vía intraperitoneal de oxotremorina (0,5 mg/kg).

5

Se observa que:

- con respecto a la temperatura, el CRL a las dosis de 128 mg/kg y 512 mg/kg ejerce un efecto hipotermizante y agrava la baja de temperatura producida por la oxotremorina,

10

- con respecto a los temblores, el CRL 40373 no tiene ninguna influencia significativa sobre los temblores provocados por la oxotremorina,

15

- con respecto a los síntomas colinérgicos periféricos, el CRL 40373 a fuertes dosis (128 y 512 mg/kg) aumenta la hipersalivación y la hiperlacrimación producidas por la oxotremorina.

5) Acción sobre el ensayo de las cuatro placas, la tracción y el electrochoc.

20

El ensayo se realiza sobre unos lotes de 10 ratones sensibles (raza EVIC CEBA) 30 minutos después de la administración del CRL 40373. Se observa que este producto no provoca aumento del número de pasos castigados que no trae consigo mayor incoordinación motriz, y que no modifica los efectos convulsivos del electrochoc.

25

6) Acción sobre la motilidad

a) Motilidad espontánea

30

30 minutos después de haber recibido el CRL 40373 los ratones (6 por dosis, 12 testigos) se colocan en actímetro donde su motilidad se registra durante media hora. Se observa que, a fuertes dosis (128 y 512 mg/kg) el

1 CRL 40373 provoca una disminución de la actividad motriz del ratón.

b) Motilidad reducida por habituación al recinto (motilidad residual).

5 Los ratones que han permanecido durante 18 horas en los actímetros reciben el CRL 40373. En seguida son vueltos a colocar en sus recintos y después de un periodo de media hora se registra su motilidad durante 30 minutos (6 animales por dosis, 12 testigos). Se observa que el
10 CRL 40373 no provoca una nueva toma de la actividad exploratoria en el ratón acostumbrado a su medio ambiente.

c) Motilidad reducida por agresión hipóxica

Treinta minutos después de la administración del CRL
15 40373 los ratones (10 por dosis, 20 testigos) son sometidos a una anoxia hipobara (depresión de 600 mmHg en 90 segundos, relajación de 45 segundos) luego se colocan en actímetro donde se observa su motilidad durante 10 minutos. Se observa que el CRL 40373 no trae consigo mejora de la recuperación motriz en el ratón cuya motilidad ha sido deprimida
20 por una anoxia hipobara.

7) Acción sobre la agresividad inter-grupos.

Después de tres semanas de estancia en cada una de las mitades de una jaula separada por un tabique opaco, los
25 ratones reciben el CRL 40373 treinta minutos antes de ser puestos en presencia por retirada del tabique. Se anota entonces el número de peleas que se producen durante 15 minutos, y se observa que el CRL 40373 disminuye a fuertes dosis el número de peleas.

30 Por estos ensayos se desprende que el CRL 40373 es un agente sedante.

1 Ensayos del CRL 40385 (producto del ejemplo 3)

A - Toxicidad:

5 A las dosis mencionadas más arriba no se observa ninguna mortalidad. Se observa en el ratón aislado que, a fuertes dosis (1024 mg/kg y 512 mg/kg), se produce una sedación con aumento de la reacción de miedo, por una parte, y que se produce una piloerección durante 24 horas, por otra parte.

10 A las dosis de 32 mg/kg a 256 mg/kg se observa que los ratones están excitados e hiperreactivos.

Las DL-50 por via intraperitoneal son las siguientes:

DL-50 (ratones aislados): 1500 mg/kg

DL-50 (ratones agrupados): 1050 mg/kg.

15 Se observa que el CRL 40385 es significativamente más tóxico en los ratones agrupados que en los ratones aislados, siendo la relación DL-50 (ratones aislados)/DL-50 (ratones agrupados) de 1,43. Aunque exista una agravación de la toxicidad para los ratones agrupados, no se puede hablar de una toxicidad de grupo.

20 B - Acción sobre el sistema nervioso central:

1) Interacción con la apomorfina

25 Uno's lotes de 6 ratas reciben una inyección subcutánea de 0,5 mg/kg de apomorfina 30 minutos después de la administración del CRL 40385. Se observa que, a fuertes dosis, el CRL 40385 provoca un aumento de la duración de las estereotipias inducidas por la apomorfina.

30 2) Interacción con la amfetamina treinta minutos después de la administración del CRL 40385 las ratas reciben una inyección intraperitoneal de 2mg/kg de amfetamina (6 animales por dosis)

1 Se observa que, a la dosis de 256 mg/kg el CRL 40385 trae consigo una prolongación de la duración de las estereotipias amfetamínicas.

3) Interacción con la reserpina

5 Cuatro horas después de la administración de reserpina (2,5 mg/kg I.P.) los ratones reciben el CRL 40385. Se observa que:

- a las dosis de 64, 128 y 256 mg/kg el CRL 40385 ejerce un antagonismo moderado respecto a la hipotermia reserpínica,
- el CRL 40385 no modifica la intensidad de la ptosis palpebral inducida por la reserpina.

4) Interacción con la oxotremorina

15 Treinta minutos después de la administración del CRL 40385 los ratones (6 por dosis) reciben una inyección intraperitoneal de 0,5 mg/kg de oxotremorina. Se observa que:

- a) con respecto a la temperatura, a las dosis de 32 y 128 mg/kg, el CRL 40385 ejerce un antagonismo muy parcial con respecto a la hipotermia producida por la oxotremorina,
- b) con respecto a los temblores, a 128 mg/kg y sobre todo a 512 mg/kg, el CRL 40385 trae consigo una disminución de la intensidad de los temblores provocados por la oxotremorina,
- c) con respecto a los síntomas colinérgicos periféricos, el CRL 40385 no modifica el aumento de la salivación, de la lacrimación y de la defecación que sobrevienen después de la inyección de oxotremorina.

1 5) Acción sobre el ensayo de las cuatro placas, la
 tracción y el electrochoc.

 Treinta minutos después de haber recibido el CRL
40385 unos lotes de 10 ratones son sometidos a la prueba.
5 Se observa que el CRL 40385 no trae consigo aumento del
 número de pasos castigados, no provoca deficit motor mayor
 y a fuertes dosis se opone a los efectos convulsivos del
 electrochoc.

10 6) Acción sobre la motilidad

 a) Motilidad espontánea

 Treinta minutos después de haber recibido
el CRL 40385 los ratones son colocados en los actímetros
donde se registra su motilidad durante media hora. Se ob-
serva que, a las dosis de 128 y 256 mg/kg, el CRL 40385
15 trae consigo un aumento moderado de la actividad motriz
 espontánea. A dosis mayores este efecto desaparece.

 b) Motilidad reducida por habituación al recinto

 Después de 18 horas de estancia en los ac-
tímetros los ratones reciben el CRL 40385. Los ratones se
20 recuperan en seguida después de su recinto y media hora
 después comienza el registro de la motilidad que se continua
 durante 30 minutos. Se observa que a partir de la dosis de
 32 mg/kg el CRL 40385 provoca una nueva toma de la activi-
 dad en el animal habituado a su recinto.

25 c) Motilidad reducida por agresión hipóxica

 Después de media hora de la administración
del CRL 40385 los ratones (10 por dosis, 20 testigos) ex-
perimentan una anoxia hipobara (depresión de 600 mmHg en
90 segundos, distensión de 45 segundos) después se colocan
30 en los actímetros donde se anota su motilidad durante los

1 10 minutos siguientes. Se observa que el CRL 40385 trae
consigo una mejora de la recuperación motriz en el ratón
cuya actividad ha sido reducida por una agresión hipóxica.
Este efecto, aparece a la dosis de 32 mg/kg y aumenta con
5 la dosis hasta 512 mg/kg I.P.

7) Acción sobre la agresividad intergrupos

Después de 18 días de estancia a uno y otro
lado de un tabique que separa su jaula por el medio de los
grupos de 3 ratones reciben el CRL 40385 y luego media
10 hora más tarde se ponen en presencia por retirada del ta-
bique y se anota el número de peleas que se producen duran-
te 15 minutos. Se observa que el CRL 40385 disminuye la agre-
sividad.

8) Investigación de un efecto anticataléptico

15 El CRL 40385 o la amantadina se administran por vía
intraperitoneal 4 horas y media después de la inyección de
proclorperazina (12,5 mg/kg I.P.). La catalepsia se aprecia
durante los 30 minutos según el ensayo del tapón (9 cm),
cuatro tapones, barras paralelas y cruce de las patas homo-
20 laterales. Se observa que el CRL 40385 se opone a la dosis
de 256 mg/kg a la acción cataleptígena de la proclorperazi-
na. Este efecto permanece sin embargo menos intenso que el
de una dosis 8 veces más pequeña de amantadina.

9) Acción sobre un acondicionamiento de evitación
prolongado.

25 Unas ratas colocadas en cajas de lanzadera se acondi-
cionan para evitar un choc eléctrico al cambiar de lado. El
choc es precedido durante 3 segundos por un estímulo sonoro
y luminoso que cesa al producirse el cambio de lado o al
30 cabo de 8 segundos. La secuencia se repite cada 20 segundos.

1 Los animales así dispuestos presentan en algunas decenas de
minutos un porcentaje de evitamiento que se aproxima al
100%. Continúan todos sometidos los 30 segundos al esti-
mulo y poco a poco van llegando a no cambiar de lado duran-
5 te el periodo de 3 segundos durante el cual, no se suminis-
tra ningún choc. Al cabo de 24 horas los animales parecen
haber perdido su acondicionamiento y no evitan prácticamen-
te ningún choc.

10 El CRL 40385 se administra entonces y se continúa
la eventual toma de evitamientos hasta la extinción del
efecto. Se observa que este producto provoca una nueva toma
de los evitamientos en los animales cuyo acondicionamiento
ha desaparecido como consecuencia de una prolongación de
la sesión. Un efecto de éste tipo puede en primera instan-
15 cia ser asimilado por una toma de actividad acondicionada
en un animal fatigado.

20 Por estos ensayos se deduce que el CRL 40385 actúa
sobre el sistema nervioso central. Algunos de sus efectos
hacen pensar en una actividad de tipo antidepresor, otros
en una actividad de tipo psicoestimulante. La propiedad
más clara es sin embargo la actividad antifatiga, no ac-
tuando el producto como una sustancia amfetamínica (ausen-
cia de toxicidad particular en los ratones agrupados), pero
25 más bien como una sustancia dopaminomimética (como por
ejemplo los piribedilo, metilergometrina, amantadina, apo-
morfina, dopa asociada con carbidopa, aunque el CRL 40385
no sea hipotermizante como estas).

C - Acción sobre el sistema cardiovascular

30 En los ensayos relacionados a continuación, el CRL
40385 ha sido administrado en suspensión en una solución

1 de goma arábica bajo un volumen de 2 ml/kg. La acción hi-
potensora ha sido estudiada en la rata despertada espontá-
neamente hipertensa. Un lote de 7 ratas recibe por via bucal
5 100 mg/kg de CRL 40385 y luego, dos horas más tarde, una
nueva dosis de 100 mg/kg de este producto. Después de la
primera administración se observa que:

- la presión arterial disminuye un 10% por término
medio, y

10 - la frecuencia cardiaca disminuye un 8% (resultado
estadísticamente significativo) pasando de 364 a 334 lat.
/mn.

Se observa después de la segunda administración que:

15 - la presión arterial disminuye progresivamente y
llega a su máximo 4 horas después de la segunda administra-
ción, pasando la presión arterial de 166 mmHg (o sea una
disminución del 13% estadísticamente significativa), y

- la frecuencia cardiaca no varia.

20 Las propiedades psicoestimulantes del CRL 40385 y su
efecto hipotensor a la dosis de 100 mg/kg por via bucal per-
miten considerar su indicación en terapéutica como agente
antifatiga.

Ensayo del CRL 40 382 (producto del ejemplo 2)

25 El CRL 40 382 presenta un perfil psicofarmacológico
original caracterizado por un antagonismo de las estereoti-
pias provocadas por la amfetamina sin que los demas efectos
de esta sustancia (hipermotilidad, toxicidad de grupo) sean
modificadas. Este antagonismo parece específico de las es-
terotipias amfetamínicas ya que el CRL 40 382 no se opone
a la acción de la apomorfina y del metilfenidato.

30 Además, el CRL 40 382 trae consigo una hipomotilidad

1 moderada y, si no provoca catalepsia por si mismo, potencia-
liza los efectos cataleptígenos de una dosis liminar de neu-
roleptico.

5 El mecanismo de acción del CRL 40 382 parece diferen-
te del de todas las sustancias que se oponen a las estereo-
tipias amfetamínicas:

- parece poco probable que el CRL 40 382 actue como la α -metiltirosina inhibiendo la síntesis de dopamina;
- un bloqueo del receptor dopaminérgico comparable
10 al observado con los neurolépticos clásicos (fenotiazinas y
butirofenonas) no puede retenerse en ausencia de antagonis-
mo de los efectos de la oxotremorina;

- el agotamiento o la inactivación de un grupo de
15 aminas sensibles a la amfetamina parece la hipótesis más
verosimil.

Sobre este punto, el CRL 40 382 difiere de la reser-
pina así como de la tetrabenazina que agotan otros grupos
de dopamina.

20 Por otro lado, la actividad sedativa moderada y la
ausencia de catalepsia y de incapacidad motriz indican que
el CRL 40 382 ejerce una actividad antipsicótica asociada
con un efecto sedante moderado sin riesgo de traer consigo
efectos secundarios neurológicos.

Ensayos del CRL 40 400 (producto del ejemplo 4)

25 A - Toxicidad

A las dosis de 128 mg/kg, 256 mg/kg, 512
mg/kg y 1024 mg/kg, el CRL 40 400 no trae consigo ninguna
mortalidad en el ratón aislado.

B - Acción sobre el sistema nervioso central

30 El CRL 40 400 no modifica las estereotipias

1 inducidas en la rata por la apomorfina y la amfetamina y,
en el ratón, por la oxotremorina y la reserpina. Por el con-
trario se observa que el CRL 40 400 actúa sobre la motilidad
del ratón.

5 Ensayos del CRL 40 411 (producto del ejemplo 5)

La dosis máxima no mortal (DL-0) en el ratón es su-
perior a 1024 mg/kg. En la rata, el CRL 40 411 inhibe las
estereotipias amfetamínicas, pero no modifica la de la apo-
morfina y del metilfenidato. En el ratón inhibe moderadamen-
te la hipotermia reserpínica sin actuar sobre la ptosis
inducida por la reserpina. Con dosis iguales o superiores
a 64 mg/kg, trae consigo una disminución de la actividad
motriz en el ratón. El conjunto de los ensayos que han sido
llevados a cabo muestra que el CRL 40 411 presenta un per-
fil psicofarmacológico aproximado al del CRL 40 382 des-
crito anteriormente.

15 Ensayo del CRL 40 258 (producto del ejemplo 6)

A - Toxicidad

Las dosis de 1024 mg/kg y 512 mg/kg provocan la
muerte del ratón en 35 mn y, respectivamente, 24 h. La DL-0
es superior a 256 mg/kg.

B - Acción sobre el SNC

1) Interacción con la reserpina

A fuertes dosis, el CRL 40 258 que es hipotermizante
agrava la hipotermia provocada por la reserpina. Con dosis
de 128 mg/kg y 32 mg/kg, agrava la ptosis reserpínica.

2) Interacción con la oxotremorina

En el ratón, el CRL 40 258 añade su efecto a la ac-
ción hipotermizante de la oxotremorina, pero no modifica la
intensidad ni la duración de los temblores provocados por

1 la oxotremorina.

3) Acción sobre el ensayo de las cuatro placas, la tracción y el electrochoc.

5 Se observa a fuertes dosis (32 y 128 mg/kg) que el CRL 40 258 trae consigo en el ratón una incapacidad motriz importante y un aumento de los efectos letales del electrochoc.

4) Acción sobre la motilidad en el ratón

10 A partir de la dosis de 8 mg/kg, trae consigo una reducción de la actividad motriz. Por el contrario, la motilidad residual y la recuperación motriz después de la hipoxia no se mejoran.

Ensayos del CRL 40 438 (producto del ejemplo 7)

15 A - Toxicidad

En el ratón, la DL-0 es superior a 1024 mg/kg.

B - Acción sobre el SNC

El estudio psicofarmacológico del CRL 40 438 revela un cierto número de efectos de tipo excitante:

- 20 - hiperreactividad en el ratón,
- presencia, a dosis fuertes, de movimientos estereotipados y potencialización de las estereotipias inducidas por la apomorfina y por la amfetamina,
- aumento moderado de la actividad motriz espontánea, pero efecto estimulante muy claro cuando la motilidad ha sido reducida por habituación al recinto,
25 - acción de tipo "antifatiga" sobre el ensayo de evitamiento prolongado.

30 Por otro lado, el CRL 40 438 se opone moderadamente a la hipotermia y a la ptosis reserpínica, a los temblores provocados por la oxotremorina y, a fuertes dosis, dismi-

1 nuye el comportamiento agresivo en el ratón.

Los efectos observados después de la administración de CRL 40 438 se aproximan a los descritos para el CRL 40 385 y pueden hacer pensar en una actividad de tipo anti-
5 depresor o de tipo psicoestimulante.

Las modalidades operatorias y los resultados del ensayo del evitamiento prolongado indicado anteriormente son las siguientes:

10 Unas ratas colocadas en "shuttle box" se acondicionan para evitar un choc eléctrico con una duración de 5 s cambiándolo de lado. El choc va precedido durante 3 s por un estímulo sonoro y luminoso que cesa en cuanto ha cambiado de lado o al cabo de 8 s. La secuencia se repite cada 20 s. Los animales acondicionados presentan en algunas do-
15 cenas de minutos un porcentaje de evitamiento (cambio de lado durante el estímulo sonoro y luminoso antes de que se suministre el choc eléctrico) que se aproxima al 100%. Continúan sometándose al estímulo cada 20 s y poco a poco ya no llegan a evitar el choc. Al cabo de 24 h, los animales
20 parecen haber perdido todo acondicionamiento y no evitan prácticamente ningún choc.

Se administra entonces el CRL 40 438 y se sigue la eventual toma de las evitaciones hasta la desaparición del efecto.

25 A las dosis de 64, 128 y 256 mg/kg por via intraperitoneal, el CRL 40 438 provoca una recuperación del comportamiento de evitamiento en los animales cuyo acondicionamiento ha desaparecido como consecuencia de una prolongación de la sesión.

30 Ensayo del CRL 40 439 (producto del ejemplo 8)

1 A- Toxicidad

5 En el ratón, la DL-0 es superior a 1024 mg/kg. A la dosis de 1024 mg/kg, los animales presentan una fase de excitación moderada durante 10 mn seguida de una calma con disminución de la reactividad al tacto y fuerza muscular. A las dosis de 512 mg/kg y 256 mg/kg, solo se observa la calma y la disminución de la fuerza muscular. A la dosis de 128 mg/kg, no se observa ninguno de estos síntomas.

10 B - Acción sobre el SNC

 El CRL 40 439 aumenta a la dosis de 512 mg/kg el efecto hipotérmico de la reserpina y de la oxotremorina. No afecta a la ptosis reserpínica y disminuye moderadamente la intensidad de los temblores debidos a la oxotremorina.

15 En el ratón, el CRL 40 439 trae consigo, a la dosis de 512 mg/kg, una disminución muy importante de la motilidad espontánea, provoca a la dosis de 128 mg/kg, una recuperación de la actividad motriz en el animal habituado a su recinto y no mejora la recuperación motriz en el animal cuya motilidad ha sido reducida por anoxia hipobara.

20 Por último, el CRL 40 439 disminuye moderadamente la agresividad inter-grupos en el ratón.

Ensayo del CRL 40 446 (producto del ejemplo 9)

25 A - Toxicidad

 A las dosis de 16, 32, 64, 128, 512 y 1024 mg/kg, en el ratón, el CRL 40 446 no provoca mortalidad alguna.

30 B - Acción sobre el SNC

 A la dosis de 512 mg/kg, el CRL 40 446 antagoniza parcialmente la hipotermia reserpínica; por el contrario, la ptosis reserpínica no es afectada. El CRL 40 446 disminuye la motilidad espontánea en el ratón a las dosis de

1 128 y 512 mg/kg, no provoca ninguna recuperación de la actividad motriz en el ratón (esté habituado a su recinto o haya sido sometido a una anoxia hipobara). Disminuye moderadamente la agresividad inter-grupos en el ratón.

5 Ensayo del CRL 40 447 (producto del ejemplo 10)

A - Toxicidad

En el ratón, la DL-0 es superior a 1024 mg/kg. A las dosis de 8 y 32 mg/kg (ratón) y 64 mg/kg (rata), el CRL 40 447 provoca una sedación durante 30 a 60 mn.

10 B - Acción sobre el SNC

A la dosis de 512 mg/kg, el CRL 40 447 disminuye la motilidad espontánea en el ratón.

Ensayo del CRL 40 450 (producto del ejemplo 11)

A - Toxicidad

15 En el ratón, la DL-0 es superior a 1024 mg/kg.

B- Acción sobre el SNC

20 A fuertes dosis (512 mg/kg), el CRL 40 450 agrava la hipotermia reserpínica y la de la oxotremorina, disminuye la intensidad de los temblores motivados por la oxotremorina. Además, provoca una disminución de la motilidad espontánea en el ratón a la dosis de 512 mg/kg. A las dosis de 512 y 256 mg/kg, disminuye la agresividad inter-grupos en el ratón.

Ensayos del CRL 40 464 (producto del ejemplo 12)

25 A - Toxicidad

En el ratón, la DL-0 es superior a 1024 mg/kg.

B - Acción sobre el SNC

30 El CRL 40 464 a la dosis de 256 mg/kg disminuye la intensidad de las estereotipias amfetamínicas. Agrava la hipotermia motivada por la oxotremorina, y disminuye moderada-

1 mente la intensidad de los temblores provocados por esta.
El CRL 40 464 disminuye la motilidad espontánea en el ratón
y provoca a la dosis de 128 mg/kg una recuperación de la
actividad motriz en el animal habituado a su recinto.

5 Ensayo del CRL 40 466 (producto del ejemplo 14)

A- Toxicidad

En el ratón, a la dosis de 256 mg/kg, 512 mg/kg y
1024 mg/kg, el CRL 40 466 no provoca ninguna mortalidad;
los animales presentan una sedación con aumento de la reac-
10 tividad al tacto, ptosis e hipotermia.

B - Acción sobre el SNC

El CRL 40 466 no modifica de forma clara las este-
reotipias de la apomorfina y de la amfetamina en la rata.
No se opone a la hipotermia de la oxotremorina; a las dosis
15 fuertes, agrava esta. Disminuye los temblores motivados por
la oxotremorina.

A fuertes dosis (512 mg/kg), el CRL 40 466 deprime
la motilidad espontánea en el ratón; a pequeñas dosis (8
mg/kg), parece presentar un efecto estimulante sobre la
20 motilidad.

El estudio psicofarmacológico del CRL 40 466 re-
vela efectos de tipo sedante y efectos de tipo psicoestimu-
lante. Los efectos de tipo sedante son:

- 25 - sedación en el ratón con, a fuertes dosis, dis-
minución de la motilidad espontánea, hiporeactividad e in-
capacidad motriz,
- ptosis,
- hipotermia,
- disminución de la agresividad a fuertes dosis,
30 - antagonismo de las convulsiones provocadas por el

1 electrochoc.

Los efectos de tipo psicoestimulante son :

- excitación con hiperreactividad en la rata y, a
pequeñas dosis, en el ratón,

5 - aumento moderado de la motilidad reducida por
habituaación o por agresión hipóxica,

- aumento a pequeñas dosis de la agresividad.

Por otro lado, el CRL 40 466 trae consigo un aumen-
to moderado (pero significativo) del número de pasos casti-
10 gados en el ensayo de las cuatro placas, pero este efecto
solo refleja quizá la componente excitante del producto.

Ensayo del CRL 40 468 (producto del ejemplo 15)

A - Toxicidad

15 A la dosis de 1024 mg/kg, el CRL 40 468 provoca la
aparición de una sedación con ptosis, disminución de la reac-
tividad del tacto y depresión respiratoria; los ratones han
sido encontrados muertos después de 24 h después de la inye-
cción. A la dosis de 512 mg/kg, los síntomas son comparables
pero no se observa mortalidad. A dosis más pequeñas (256,
20 128, 64 y 32 mg/kg), el comportamiento de los ratones es com-
parable al del de los animales testigo.

B - Acción sobre el SNC

25 El CRL 40 468 actúa sobre la agresividad inter-gru-
pos en el ratón. En fuerte dosis disminuye el número de pe-
leas.

Ensayo del CRL 40 471 (producto del ejemplo 16)

A - Toxicidad

30 En el ratón, la DL-0 es superior a 1024 mg/kg. A
las dosis ensayadas (1024, 512, 256, 128 y 64 mg/kg) en el
ratón, se observa una disminución de la motilidad.

1 B - Acción sobre el SNC

En la rata, el CRL 40 471 no modifica las estereotipias de la amfetamina y de la apomorfina. En el ratón, ejerce un antagonismo moderado de la hipotermia reserpínica.

5 A fuertes dosis (512 mg/kg), el CRL 40 471 disminuye muchísimo la motilidad espontanea del ratón. El CRL 40 471 no provoca recuperación de la actividad motriz en el ratón habituado a su recinto. Por último, el CRL 40 471 no mejora la recuperación motriz en el ratón cuya motilidad ha sido deprimida como consecuencia de una anoxia hipobara.
10 Sin embargo, conviene observar que los ratones que han recibido la dosis fuerte de CRL 40 471 (512 mg/kg), presentan una recuperación motriz comparable a la de los ratones testigo mientras que esta dosis trae consigo una disminución muy importante de la actividad motriz espontánea.
15

A fuertes dosis, el CRL 40 471 disminuye la agresividad intra-específica en el ratón.

20 En conclusión, el CRL 40 471 presenta una actividad sedante. Conviene, sin embargo, observar, por una parte, que un efecto de tipo antiagresivo parece ejercerse en ausencia de toda hipomotilidad, por otra parte, que el efecto depresor de la motilidad observada a fuertes dosis no se encuentra cuando la actividad motriz ha sido deprimida por
25 una hipoxia hipobara.

Ensayo del CRL 40 475 (producto del ejemplo 19)

A - Toxicidad

En el ratón, el DL-0 es superior a 1024 mg/kg.

B - Acción sobre el SNC

30 A las dosis de 32, 128 y 256 mg/kg, el CRL 40 475

1 disminuye la intensidad de las estereotipias amfetamínicas en la rata. No influencia las estereotipias de la apomorfinina. En el ratón, se opone parcialmente a la acción hipotermizante de la oxotremorina.

5 En dosis fuertes (128 mg/kg y por encima), el CRL 40 475 trae consigo una disminución importante de la actividad motriz espontánea del ratón, mientras que a la dosis más pequeña utilizada (8 mg/kg) se observa una ligera hipermotilidad.

10 A las dosis de 2, 8 y 32 mg/kg, el CRL 40 475 provoca una recuperación moderada de la actividad en el ratón habituado a su recinto.

15 El CRL 40 475 no trae consigo mejoría de la recuperación motriz en el ratón cuya motilidad ha sido reducida por una anoxia hipobara. Sin embargo, conviene observar que la dosis de 128 mg/kg, que provocaba una disminución de la actividad motriz espontánea, no altera la actividad del ratón que ha experimentado una anoxia hipobara.

20 En conclusión, el estudio psicofarmacológico del CRL 40 475 revela que este producto es un agente sedante anticonvulsivo.

Ensayos del CRL 40 490 (producto del ejemplo 20)

A - Toxicidad

En el ratón, la DL-0 es superior a 1024 mg/kg.

25 B - Acción sobre el SNC

El CRL 40 490 a la dosis de 128 mg/kg combate la hipotermia reserpínica. A la dosis de 512 mg/kg, disminuye la actividad motriz del ratón.

30 Ensayo del CRL 40 491 (producto)

A - Toxicidad

**POOR
QUALITY**

1 guna mortalidad 24 h después de la administración).

B - Acción sobre el SNC

5 A la dosis de 256 mg/kg, el CRL 40 491 disminuye la intensidad de las estereotipias amfetamínicas. A la dosis de 512 mg/kg, trae consigo una disminución de la motilidad espontánea del ratón. A la dosis de 256 mg/kg, disminuye la agresividad inter-grupos del ratón y aumenta una recuperación moderada de la actividad de los ratones habituados a un recinto.

10 Ensayo del CRL 40 500 (producto del ejemplo 22)

A - Toxicidad

15 El CRL 40 500 es más tóxico que los productos estudiados anteriormente. A las dosis de 1024 y 512 mg/kg, trae consigo la aparición rápida de una sedación con disminución de la fuerza y del tono muscular, una hipotermia: la marcha es titubeante; la muerte sobreviene por término medio al cabo de 2 h y 30 mn y respectivamente 18 h. A la dosis de 256 mg/kg, los síntomas son idénticos pero el ratón sobrevive. A dosis más pequeñas (128, 64 y 32 mg/kg), solo subsiste la sedación.

B - Acción sobre el SNC

25 El CRL 40 500 no modifica las estereotipias de la apomorfina (ratas y ratones) y de la amfetamina (ratas). Provoca una agravación de la hipotermia motivada por la reserpina y la oxotremorina. Aumenta los efectos periféricos de la oxotremorina a las dosis de 128 y 32 mg/kg.

30 A las dosis de 32 y 128 mg/kg, el CRL 40 500 disminuye moderadamente la motilidad espontánea del ratón. A la dosis de 128 mg/kg provoca una recuperación moderada de la actividad motriz del ratón habituado a su recinto. No provo-

ca una mejora clara de la recuperación motriz del ratón deprimido por anoxia hipobara.

En todas las dosis estudiadas, el CRL 40 500 disminuye la agresividad inter-grupos en el ratón. Sin embargo, este efecto presenta desde la dosis más pequeña utilizada (8 mg/kg) con una intensidad fuerte no aumenta con las dosis, y se observa más bien una disminución de efecto a fuertes dosis (64, 128 mg/kg).

En resumen, el perfil psicofarmacológico del CRL 40 500 comprende la presencia de una sedación moderada a fuertes dosis, y una disminución de la agresividad que es importante a pequeñas dosis.

Ensayos del CRL 40 509 (producto del ejemplo 23)

A - Toxicidad

En el ratón, la DL-0 es superior a 512 mg/kg pero inferior a 1024 mg/kg.

B - Acción sobre el SNC

Sobre el plano psicofarmacológico, el CRL 40 509 se caracteriza por la presencia:

- de una sedación a dosis elevada (256 mg/kg),
- de un efecto de tipo antianoxico a dosis más pequeñas (64 y 128 mg/kg),
- de un efecto de tipo antiagresivo a las dosis muy pequeñas (8 y 16 mg/kg).

Ensayo del CRL 40 510 (producto del ejemplo 25)

El CRL 40 510 en suspensión en una solución de goma arábica o en solución en agua destilada (límite de solubilidad ~~de~~ 1,3%) ha sido administrado por vía intraperitoneal, base un volumen de 20 ml/kg en el ratón de 5 ml/kg en la rato

1

A - Toxicidad

En el ratón, la DL-0 es superior a 1024 mg/kg.

B - Acción sobre el SNC

5

El estudio psicofarmacológico del CRL 40 510 ha revelado que este producto presenta efectos de tipo ansiolítico (ensayo de las cuatro placas) y de tipo anticonvulsivo (estos efectos observados después de la administración intraperitoneal se manifiestan igualmente después de la administración gástrica). Por otro lado, el CRL 40 510 ejerce a fuertes dosis un efecto sedante moderado.

10

El CRL 40 510 se aproximaria pues a las benzodiazepinas por las actividades ansiolíticas y anticonvulsivas, pero diferiria por la ausencia de incapacidad motriz y por una relativa resistencia a la sedación.

15

Además, como las benzodiazepinas, el CRL 40.510 antagoniza moderadamente los temblores provocados por la oxotremorina.

Ensayo del CRL 40 513 (producto del ejemplo 26)

20

A - Toxicidad

En el ratón, la DL - 0 es superior a 1024 mg/kg.

A fuertes dosis, se observa una sedación y una hipotermia.

B - Acción sobre el SNC

25

El estudio psicofarmacológico del CRL 40 513 revela una acción antiagresiva y una mejora de la recuperación motriz en el ratón cuya motilidad ha sido reducida por anoxia hipobara.

Ensayos del CRL 40 498 (producto del ejemplo 28)

30

A - Toxicidad

En el ratón, el DL-0 es superior a 1024 mg/kg. A las dosis de 256 mg/kg y por encima, se observa una sedación,

1 una respiración deprimida y una reacción al tacto.

B - Acción sobre el SNC

El estudio psicofarmacológico del CRL 40 498 pone en evidencia:

5 - una sedación con disminución de la motilidad, de la agresividad de las reactividades e hipotermia, a fuertes dosis, sin incapacidad motriz,

10 - un aumento del número de pasos castigados en el ensayo de las cuatro placas para una gama de dosis que oscila de 512 a 2 mg/kg por vía intraperitoneal, de 512 a 32 mg/kg (y puede ser menos) por vía gástrica,

- un antagonismo parcial de la hipotermia reserpínica sin modificación de la ptosis y sin que las demás hipotermias estudiadas (oxotremorina, apomorfina) sean modificadas.

15 - un discreto efecto estimulante de la motilidad en los ratones cuya actividad motriz ha sido deprimida por anoxia hipobara.

20 De un modo general, el conjunto de los ensayos farmacológicos y clínicos muestra que los productos de acuerdo con el invento son sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central como psicótropos y, más precisamente, como sedantes, antidepresores, psicoestimulantes o ansiolíticos, siendo la actividad sedante común al conjunto de los productos.

25 Los productos particularmente interesantes de acuerdo con el invento son los productos de los ejemplos 1 (CRL 40 373), 2 (CRL 40 382), 3 (CRL 385, que es el producto preferido), 14 (CRL 40 466), 16 (CRL 40 471), 20 (40 490), 21 (CRL 40 491), 23 (CRL 40 509), 25 (CRL 40 510), 26 (CRL 30 40 513) y 28 (CRL 40 498).

1 El producto del ejemplo 1 (CRL 40 373) ha sido uti-
lizado en clínica con éxito como sedante en forma de compri-
mido que incluye 100 mg de principio activo, a razón de 1 a
3 comprimidos por día.

5 El producto del ejemplo 2 (CRL 40 382) ha sido uti-
lizado en clínica con éxito como sedante en forma de compri-
mido incluyendo 250 mg de principio activo, a razón de 2 a
3 comprimidos por día.

10 El producto del ejemplo 3 (CRL 40 385) ha sido uti-
lizado con éxito en clínica para el tratamiento antifatiga
en forma de comprimido y píldora (incluyendo cada uno 100
mg de ingrediente activo), a razón de 2 a 3 comprimidos o
píldoras por día.

15 El producto del ejemplo 16 (CRL 40 471) ha dado bue-
nos resultados en clínica como sedante en forma de compri-
mido incluyendo 0,250 mg de ingrediente activo, a razón de
dos comprimidos por día.

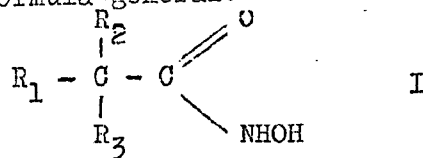
20 El producto del ejemplo 25 (CRL 40 510) ha sido uti-
lizado con buenos resultados en el hombre como agente sedan-
te ansiolítico, en forma de píldora incluyendo 20 mg de in-
grediente activo, a razón de 3 a 4 píldoras por día.

25 El producto del ejemplo 28 (CRL 40 498) ha dado bue-
nos resultados en clínica como agente ansiolítico en forma
de píldora incluyendo 100 mg de ingrediente activo, a razón
de 2 píldoras por día.

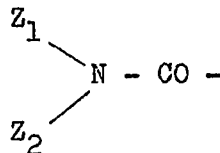
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

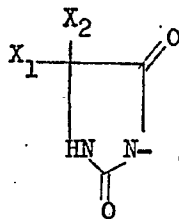
1. Procedimiento de preparación de nuevos ácidos acetohidroxámicos de fórmula general:



en la cual, R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan cada uno el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ; y R_1 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo carbamoilo N,N-disustituido de fórmula:

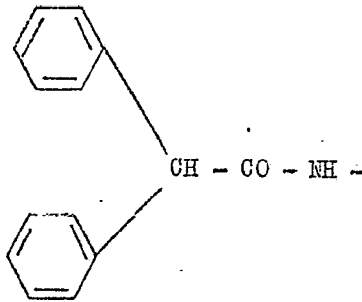


(donde Z_1 y Z_2 , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo cicloalquilo de C_5-C_6 , fenilo, fenilo sustituido particularmente por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, NH_2 , NO_2 , CF_3), un grupo β -hidantoinilo de fórmula:



(donde X_1 es un grupo fenilo eventualmente sustituido principalmente por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , NH_2 , halógeno, CF_3 , y X_2 es H, un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, CF_3 , NO_2 , NH_2), un grupo benzhidrilcarboxamido de fórmula:

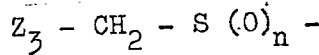
1



5

(donde cada uno de los grupos fenilo puede estar principalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halógeno, NH₂, CF₃, NO₂), un grupo aril-sulfinilo de fórmula:


10



(donde Z₃ es un grupo arilo, principalmente un grupo α-naftilo, β-naftilo, fenilo, pudiendo estar cada uno sustituido principalmente por uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄; halógeno, NH₂, NO₂, CF₃ metilendioxi, y n es cero o 1, un grupo:

15



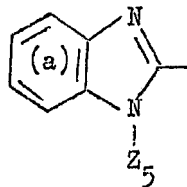
[donde Z₄ es un grupo fenilo, un grupo α-naftilo, un grupo β-naftilo (pudiendo estar cada núcleo fenilo de estos grupos principalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, metilendioxi, halógeno, CF₃, NH₂, NO₂) o un grupo adamantilo; y A representa -CH₂-, -NH-, -N (alquilo de C₁-C₄)-, -N(cicloalquilo de C₅-C₆)-, -NHCO-, -N (alquilo de C₁-C₄)CO-, -N(cicloalquilo de C₅-C₆)CO-, CONH-, -CON(alquilo de C₁-C₄)-, -CON(cicloalquilo de C₅-C₆)-, NHCONH-, -N(C₆H₅)CONH-, -N(fenilo sustituido)CONH-, , Z₄ pudiendo por otro lado representar un grupo benzohidrilo eventualmente sustituido cuando A es diferente de CONH], un grupo benzimidazolilo de fórmula:

20

25

30

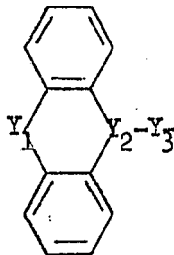
1



5

(donde Z_5 es un grupo arilo, principalmente un grupo fenilo, estando el mencionado grupo arilo y el núcleo (a) eventualmente sustituidos por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, CF_3 , NO_2 , NH_2), un grupo tricíclico (T) de fórmula:

10



15

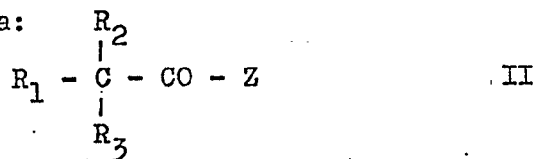
(donde Y_1 es un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-S-$, $-O-$, $-SCH_2-$, $-OCH_2-$; Y_2 es $\rangle CH-$, $\rangle N-$, $\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ N- \end{matrix}$; Y_3 es un enlace sencillo o un grupo $-CH_2-$, $-CO-$; y donde cada uno

20

de los núcleos fenilo puede estar sustituido principalmente por uno o varios grupos alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, CF_3 , NO_2 , NH_2); y de sus sales metálicas y de sus sales de adición de ácidos cuando R_1 comprende un resto básico, caracterizándose el mencionado procedimiento porque se hace reaccionar un derivado de ácido

25

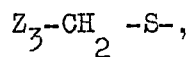
acético de fórmula:



30

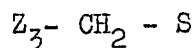
(donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente y Z representará un átomo de halógeno o un grupo alcoxi de C_1-C_3),

1 con hidroxilamina, en solución o suspensión en piridina
o un alcohol inferior de C_1-C_3 y, opcionalmente, cuando
R, es un radical de fórmula:



5 hacer reaccionar el correspondiente ácido tio-acetohidro-
xámico obtenido, con agua oxigenada para producir el co-
rrespondiente derivado sulfinilo.

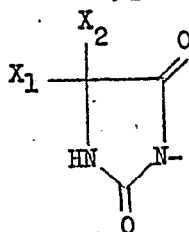
2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde
R₁ en el derivado de ácido acético de fórmula (II) es un
10 radical:



y el producto procedente de la reacción con hidroxilamina
se oxida con agua oxigenada.

15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 para la
preparación de un compuesto de fórmula I donde R₁ es un
grupo Z_1Z_2N-CO , caracterizado porque $Z_1 = Z_2 =$ ciclohexilo,
fenilo, halogenofenilo.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 para la
20 preparación de un compuesto de fórmula I donde R₁ es un
grupo hidantoinilo:

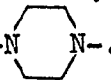


1 caracterizado porque X_1 es fenilo, halogenofenilo; y X_2 es CH_3 , C_2H_5 , fenilo, halogenofenilo.

5 5. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2 para la preparación de un compuesto de fórmula I donde R_1 es Z_3-CH_2 , caracterizado porque Z_3 es α -naftilo, β -naftilo, 4-clorofenilo, 3-4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 4-nitrofenilo.

10 6. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula I donde R_1 es Z_4-A , caracterizado porque Z_4 es adamantilo, α -naftilo, β -naftilo, halogenofenilo, 4-aminofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-tri fluorometilfenilo y A es $-NHCO-$.

15 7. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula I donde R_1 es Z_4-A , caracterizado porque Z_4 es fenilo, halogenofenilo, y A es $-NHCONH-$, $-N(C_6H_5)CONH-$, $-N(\text{halogenofenilo})CONH-$.

20 8. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula I donde R_1 es Z_4-A , caracterizado porque (a) Z_4 es fenilo, halogenofenilo, aminofenilo y A es $-CONH-$, (b) Z_4 es halogenofenilo, benzhidri lo y A es $-NH-$, $-N$  $-N-$.

25 9. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula I en el cual (a) $R_2 = R_3 = H$ y $R_1 = (C_6H_5)_2CHCONH$, (b) $R_2 = R_3 = H$ y $R_1 = 2$ - (1-fenilbenzimidazolilo), (c) $R_2 = R_3 = H$ y $R_1 = 5$ - (10,11-dihidro-dibenz[*b,f*]azepino)-carbonilo, 10-(fenotiazinil)- metileno y (d) $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3CH_2CH_2CH_2$.

1

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS ACETOHIDROXAMICOS.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ochenta y nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 marzo 1.977

BERNARDO UNGRIA

P. U.



10

15

20

25

30