

5 DIC. 1976



ESPAÑA

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

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	- 463.864	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	4 - 11 - 77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
76 33213	4 de noviembre de 1.976	Francia.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K, C07C	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE UREA.		
(71) SOLICITANTE (S)		
LABAZ.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenue Pierre 1er. de Serbie, 39, F-75008 Paris, Francia.		
(72) INVENTOR (ES)		
Charles FIGEROL, Pierre EYMARD, Jean-Claude VERNIERES, Madeleine COMBET, Epse. BROLL.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		



En el caso de una persona con un peso de 60 kg, la dosis diaria será preferiblemente de 400 a 1.200 mg de principio activo.

5 Entre los compuestos de fórmula I, un cierto número de los mismos son productos conocidos que han sido citados específicamente en patentes o publicaciones anteriores.

Por ejemplo, en la Patente USA No. 3.847.981, se citan los siguientes compuestos:

10 1-(1,1-di-n-butil-n-pentil)-urea, 1-(1,1-dimetil-n-butil)-urea, 1-(1,1-dimetil-n-propil)-urea, 1-(1-metil-1-etil-n-propil)-urea, 1-(1,1-dimetil-n-pentil)-urea, 1-(1,1,3,3-tetrametil-n-butil)-urea, 1-(1,1,3,3-tetrametil-n-pentil)-urea y 1-(1,1-dimetil-etil)-urea.

15 Sin embargo, en esta patente no se cita ningún tipo de actividad farmacológica con respecto a dichos derivados.

En el Chemical Abstracts 80, 74, 36814 j se citan algunos derivados de 1-(2-propinil)-urea, especialmente 1-(1,1-dimetil-2-propinil)-urea, 1-(1-metil-1-etil-2-propinil)-urea y 1-(1-metil-1-n-propil-2-propinil)-urea, sin mencionar propiedades farmacológicas en relación con los mismos.

20 Similarmente, la Patente USA No. 3.852.473 describe los compuestos 1-(1,1-dimetil-etil)-urea, 1-(1,1-dimetil-propil)-urea y 1-(1-metil-1-etil-propil)-urea.

25 Esta Patente USA menciona también genericamente a todos los otros derivados de fórmula I anteriormente indicados y establece que dichos derivados pueden constituir agentes capaces de inducir polifagia y acelerar el crecimiento de animales, por ejemplo, ganado vacuno.

Puesto que estas propiedades han sido verificadas

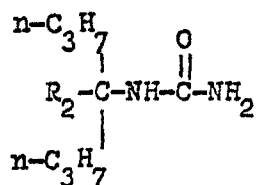
solamente con respecto a los tres derivados anteriormente citados, no puede llegarse a la conclusión razonablemente de que todos los derivados cubiertos por la Patente USA en cuestión poseen las citadas propiedades.

Adicionalmente, algunos derivados de fórmula I pueden ser considerados como nuevos productos debido a que los mismos no han sido específicamente citados ni descritos en el estado de la técnica.

10 Por consiguiente, la invención proporciona, como nuevos compuestos, los derivados de urea de fórmula general I en la que  $R_1$  y  $R_3$ , que son iguales, representan cada uno etilo o n-propilo,  $R_2$  representa etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-propilo, alilo, etinilo, 1-propinilo ó 1-butinilo,  $R_4$  representa hidrógeno, metilo, alilo o propargilo y  $R_5$  representa hidrógeno o metilo.

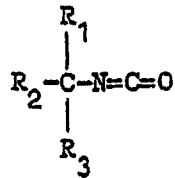
15 Una clase de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde  $R_1$  y  $R_3$ , que son idénticos, representan etilo o n-propilo,  $R_2$  representa etilo, n-propilo, alilo, etinilo, 1-propinilo ó 1-butinilo y  $R_4$  y  $R_5$  representan cada uno hidrógeno.

20 Otra clase de compuestos preferidos de la invención puede representarse por la fórmula general:



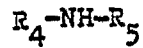
en la que  $R_2$  es n-propilo, alilo, 1-propinilo ó 1-butinilo.

25 El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende hacer reaccionar, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua, éter etílico, heptano, benceno, tolueno, un isocianato de fórmula general:



II

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se definen como anteriormente en la fórmula I, con un compuesto de fórmula general:



III

5 en la que  $R_4$  y  $R_5$  se definen como anteriormente en la fórmula I, para proporcionar el derivado requerido de fórmula I.

De acuerdo con un procedimiento preferido, el isocianato de fórmula II se añadirá al compuesto de fórmula III disuelto en el disolvente elegido.

10 Con respecto a la temperatura de reacción, ésta residirá entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente usado.

En el caso del compuesto de fórmula III en donde  $R_4$  y  $R_5$  representan cada uno hidrógeno, especialmente amoníaco, este reactivo se puede utilizar en forma de una solución acuosa o disuelto en un disolvente orgánico tal como dioxano.

15 Algunos de los compuestos de fórmula II han sido específicamente citados en la Patente USA No. 4.026.925. Los otros compuestos de fórmulas II se pueden preparar por los métodos descritos en dicha Patente USA.

20 Los derivados de urea son compuestos ya conocidos que poseen propiedades farmacológicas con respecto al sistema nervioso central y más particularmente propiedades tranquilizantes, ansiolíticas, relajantes musculares, sedantes, 25 hipnóticas y anticonvulsivas.

Algunos de estos derivados han sido ya comercializados tales como fenilacetilurea, bromodietilacetilurea y alfa-bromoisovalerilurea, mientras que otros han sido descritos en publicaciones o patentes anteriores, por ejemplo en 30 las Patentes USA Nos. 2.999.110 y 3.110.728, Patente británica

No. 1.056.833, Patente francesa No. 5341 M así como en la Patente No. 21.573 de la República Democrática Alemana.

5 Los derivados de urea citados como agentes tranquilizantes o ansiolíticos en las citadas patentes se caracterizan por la presencia, en su molécula, de heteroátomos adicionales a los que forman el radical urea. A este respecto, pueden citarse los átomos de halógeno y oxígeno más particularmente en forma de radicales carbonilo o hidroxilo.

10 Adicionalmente, la terc-butil-urea se describe en Arch. Int. Pharmacodyn 219, 103-115 (1976) como un agente que tiene propiedades anticonvulsivas, hipnóticas y sedantes y como un potenciador de los efectos hipnóticos de los barbituratos. Similarmente, la n-butil-urea se describe en Arch. Int. Pharmacodyn 208, 204-212 (1974) teniendo propiedades  
15 similares a las citadas anteriormente con respecto a la terc-butil-urea.

Sin embargo, no se hace alusión alguna en estas publicaciones a la posibilidad de que la n-butil- ó terc-butil-urea pueda poseer propiedades ansiolíticas o antiagresivas.

20 En Chimie Therapeutique No. 4, páginas 412 a 418, se describen cinco derivados de urea, siendo uno de ellos la 1-(1-metil-2-propil-pentil)-3-ciclohexil-urea.

25 La referencia en cuestión establece que fueron realizados varios ensayos farmacológicos con los cinco compuestos allí descritos.

En relación con estos compuestos no se menciona ninguna actividad tranquilizante del tipo ansiolítico o anti-agresivo.

30 Se ha descubierto ahora sorprendentemente que los derivados de urea de fórmula I que tienen una estructura quími-

ca similar a la de 1-(1-metil-2-propil-pentil)-3-ciclohexil-  
urea, terc-butil-urea y n-butil-urea, especialmente derivados  
de urea caracterizados por la ausencia de heteroátomos pero  
por la presencia de solamente radicales hidrocarburo del tipo  
5 alifático, presentan valiosas propiedades ansiolíticas y  
antiagresivas.

Esta observación es de lo más inesperada puesto  
que los derivados trisustituídos de metilurea similares a los  
de fórmula I, es decir aquellos que tienen en la posición 3  
10 un radical presente generalmente en los derivados de urea  
que son activos como tranquilizantes o ansiolíticos, resulta-  
ron ser inactivos o prácticamente desprovistos de cualquier  
actividad ansiolítica o antiagresiva. Como ejemplos de tales  
compuestos, se pueden citar 1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-3-  
15 benzoil- ó 3-acetil-urea.

En adición, se ha encontrado que las propiedades  
ansiolíticas de los compuestos de la invención ejercen su  
efecto a dosis inferiores a las que influyen un comporta-  
miento y motoricidad. Esta observación no fue predecible  
20 ciertamente a partir del estado de la técnica y particular-  
mente a partir de la Patente francesa No. 5341 M.

Los derivados cubiertos por esta patente francesa  
son presentados de hecho como teniendo propiedades ansiolíticas  
25 a dosis sedantes.

La posibilidad así ofrecida por los compuestos de  
la invención de separar efectos ansiolíticos de efectos se-  
dantes constituye una ventaja muy apreciable con respecto a  
los compuestos cubiertos por la citada Patente francesa en  
30 cuestión y en relación con ciertos productos disponibles en

el comercio tales como diazepam y meprobamato.

5 De hecho se sabe que entre las desventajas más frecuentes presentadas por tales tranquilizantes se encuentra un cierto grado de somnolencia y pérdida de capacidad para concentración.

Por esta razón, el diazepam y meprobamato deben emplearse con precaución en la terapia ambulatoria por pacientes que tienen una actividad profesional que requiere una estrecha atención y por conductores de vehículos.

10 En contra de esto, los compuestos de la invención constituyen un avance valioso en relación con la terapia actual, ya que los mismos no ejercen actividad sedante o hipnótica a las dosis útiles contra la ansiedad. De este modo, los compuestos de la invención permitirán a los pacientes  
15 evitar un cierto número de contraindicaciones que embarazan el tratamiento con los agentes ansiolíticos disponibles actualmente, ya que los mismos no afectan a la capacidad de concentración.

20 Otra característica de los compuestos de la invención es su toxicidad muy baja.

Esta ventaja es particularmente importante en psiquiatría puesto que en este campo son muy frecuentes los intentos de suicidio por una sobredosificación.

25 Finalmente, los compuestos de la invención cuando se suministran a dosis tranquilizantes, no ejercen efectos secundarios indeseables debido a una actividad anticolinérgica central o periférica, tal como sequedad de la boca, dificultad en la acomodación óptica, transpiración y taquicardia.

30 Se ha encontrado que los compuestos de la invención están libres de hecho de tales desventajas.

Desde este punto de vista, los compuestos de la invención constituirán valiosas adiciones al arsenal terapéutico a disposición del médico y, si es necesario, proporcionarán una medicación de sustitución útil para una droga que ha llegado a ser ineficaz por cualquier razón tal como, por ejemplo, un cambio en el estado del paciente o habituación.

El compuesto de la invención que ha demostrado tener las propiedades ansiolíticas y antiagresivas más sobresalientes es 1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-urea o tri-n-propilmetilurea.

Los ensayos farmacológicos adicionales realizados con el compuesto preferido de la invención han demostrado que una dosis no sedante de este compuesto potencia el efecto hipnótico de los barbituratos así como el efecto sedante de los tranquilizantes tales como meprobamato y diazepam. Por otro lado, el compuesto preferido de la invención solamente produce una ligera potenciación de los efectos de etanol.

Adicionalmente, el compuesto preferido de la invención no tiene acción apreciable sobre el sistema cardiovascular o respiratorio.

De hecho, se ha demostrado que, a dosis intraperitoneales de 100 y 200 mg/kg, el compuesto preferido de la invención no modifica la presión sanguínea arterial sistémica, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria en la rata anestesiada.

Similarmente, a una dosis de 100 mg/kg por vía intraperitoneal, el compuesto preferido de la invención no tiene influencia alguna sobre la hipotensión y bradicardia inducidas con acetilcolina en la rata. La inyección intraperitoneal de una dosis doble, especialmente 200 mg/kg, no mo-

difica los efectos alfa-adrenérgicos o beta-adrenérgicos provocados por epinafrina.

5 Puesto que el compuesto preferido de la invención está desprovisto de estos efectos secundarios indeseables, el mismo no provocará perturbaciones cardiacas o de la presión arterial.

10 Se han llevado a cabo ensayos farmacológicos con el fin de determinar la toxicidad de los compuestos de la invención así como la presencia de las diferentes propiedades que hacen que estos compuestos sean útiles como tranquilizantes.

Como ejemplos, a continuación se ofrecen los resultados obtenidos con los siguientes compuestos de fórmula I:

- 15 1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-urea (Compuesto A)  
1-(1,1-di-n-propil-2-pentil)-urea (Compuesto B)  
1-(1,1-dietil-2-propinil)-urea (Compuesto C)  
1-(1,1-di-n-propil-2-butil)-urea (Compuesto D)  
1-(1,1-di-n-propil-3-butenil)-urea (Compuesto E)  
1-(1,1-dietil-n-propil)-urea (Compuesto F)  
20 1-(1-metil-1-etil-pentil)-urea (Compuesto G)  
1-(1-n-propil-1-isopropil-n-butil)-urea (Compuesto H)  
1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-3,3-dimetil-urea (Compuesto I)  
1-(1,1-di-n-butil-n-pentil)-urea (Compuesto J)  
1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-3-metil-urea (Compuesto K)  
25 1-(1,1-di-n-propil-3-butenil)-3-metil-urea (Compuesto L)  
1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-3-(2-propinil)-urea (Compuesto M)  
1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-3-(2-propenil)-urea (Compuesto N)  
1-(1,1-di-n-propil-3-metil-n-butil)-urea (Compuesto P)

I. Acción sobre el comportamiento

30 Neurotoxicidad

El ensayo empleado fue el conocido como ensayo de la varilla rotativa descrito por BOISSIER (Therapie 1958 XIII pp. 1074-1118).

5 Este ensayo tiene por objeto determinar la capacidad del ratón para coordinar sus movimientos, observando en que grado el ratón puede permanecer sobre un rodillo que gira a una velocidad de 4 revoluciones por minuto durante 2 minutos. El ensayo se lleva a cabo 30 minutos después de la administración por vía oral del compuesto bajo estudio, anotándose el porcentaje de fallos.

10

Los resultados obtenidos con los compuestos de la invención se ofrecen a continuación:

Compuesto	Dosis administrada (mg/kg)	% de fallos	
A	175	0	
15	600	30	
C	370	50	
D	250	50	
J	500	0	
K	600	0	
20	M	635	0
N	720	0	
P	690	0	

25

El valor de este ensayo es doble. El fallo sobre la parte de los animales proporciona una indicación muy clara del daño más ligero a las funciones neuromusculares que no puede discernirse por otros medios. En segundo lugar, este ensayo sirve como elemento comparativo para trazar cifras índice que implican a los resultados obtenidos con otros ensayos.

Con el compuesto A se llevaron a cabo otros ensayos sobre el comportamiento.

Este compuesto mostró, por ejemplo, una disminución no significativa del 12 % en la motoricidad espontánea en el ratón durante 60 minutos después de una dosis oral de 175 mg/kg.

Este ensayo se describe en la Patente USA No. 3.929.869.

En el ensayo de tracción Psychotropic Drugs, 1957, 373-391) el cual permite determinar el sentido de equilibrio así como el tono y resistencia muscular, se encontró que el valor ED<sub>50</sub>, es decir la dosis que causa un 50% de fallos en el ensayo, en el caso del compuesto A, 60 minutos después de la administración, era de 600 mg/kg por vía oral para el ratón.

Finalmente, se estudió la acción hipnótica del compuesto A en el ratón por medio del ensayo del reflejo de postura, manteniéndose los animales bajo observación durante las 4 horas siguientes a la administración oral del producto.

En este ensayo, no se registró pérdida del reflejo de postura incluso a la dosis máxima estudiada, es decir 1000 mg/kg.

## II. Determinación de propiedades tranquilizantes

### A. Acción ansiolítica

La acción ansiolítica fue demostrada por medio del ensayo del "combate electricamente provocado" (J. Pharmacol. Exp. Therap. 1959, 125-128) y por el ensayo de las cuatro placas (European J. Pharmacol. 1968, 4, 141-151).

a) Ensayo de "combate electricamente provocado".

Bajo ciertas condiciones, un par de ratones reaccionan a un estímulo eléctrico mediante una serie de combates que son provocados por la ansiedad sentida por los animales como resultado del choque eléctrico. Esta ansiedad se expresa por un combate con el otro animal el cual se hace responsable. Por esta razón, el ensayo descrito a continuación puede ser considerado como medio de evaluación de la acción ansiolítica de un compuesto. En una jaula se colocan juntos dos ratones que previamente habían tomado una dieta consistente solo en agua. A continuación se someten a una serie de impulsos eléctricos de una intensidad que varía entre 40 y 80 voltios de acuerdo con la sensibilidad de los animales. El ensayo se efectúa primero con animales sin tratar como controles y a continuación con los mismos animales tratados 30 minutos antes del ensayo con una dosis del compuesto bajo estudio. Se anota el número de combates entablados. Los resultados se expresan en porcentaje de disminución del número de combates entablados por los animales tratados en comparación con el número de combates registrados antes del tratamiento. Se obtienen los siguientes resultados:

20

Compuesto	Dosis administrada (mg/kg)	% de disminución
A	58	50
B	56,5	52
C	71	50
D	74	50
E	50	70
F	82	50
G	94	48
H	110	50
I	200	55
J	200	67
K	200	42
L	228	53
M	254	56
N	360	30
P	460	31

En un ensayo comparativo realizado bajo las mismas condiciones experimentales, se encontró que diazepam y meprobamato proporcionaron, a las dosis respectivas de 0,69 y 70 mg/kg, una protección del 50% contra la ansiedad.

5 Otro ensayo comparativo realizado con el compuesto A, diazepam y meprobamato, demostró que, a la dosis en la cual cada uno de estos compuestos provoca una disminución del 60% en el número de combates, no se registró fallo alguno en el ensayo de la varilla rotativa con el compuesto A mientras  
10 que se observaron fallos de 12% y 35 % con diazepam y meprobamato respectivamente.

Similarmente, se puede obtener una disminución del 80% en el número de combates con el compuesto A sin ninguna acción o motoricidad espontánea, mientras que con diazepam  
15 no es posible exceder de una reducción del 15% en el número de combates sin alterar la motoricidad espontánea. De este modo, por ejemplo, con la dosis de diazepam que produce una reducción del 80% en el número de combates, se registró una disminución del 40% en la motoricidad espontánea.

20 b) Ensayo de las cuatro placas.

Este ensayo, que es específico a los ansiolíticos, fue realizado con el ratón, 30 minutos después de la administración del compuesto bajo estudio.

25 Consiste en colocar ratones en una caja con paredes bastante altas, consistiendo el fondo en cuatro placas cuadradas. Estas placas, que son todas ellas de las mismas dimensiones, están separadas entre sí por un eje central y se encuentran alternativamente electrificadas por los polos positivos y negativos de una fuente de corriente eléctrica. Existe  
30 un espacio de unos cuantos mm entre las placas adyacentes.

El ratón colocado en este aparato lo explora y de este modo pasa sobre las diferentes placas sucesivamente. Se anota el número de veces que cada animal pasa sobre las placas durante 1 minuto. Cuando se conecta la corriente, el ratón que pasa sobre las placas recibe un choque eléctrico (80 voltios), lo cual provoca una disminución gradual en los movimientos exploratorios y por último hace que los animales se detengan totalmente.

Los agentes ansiolíticos hacen que los animales lleguen a ser más o menos indiferentes al choque eléctrico. Como consecuencia, el número de veces que el ratón tratado pasa sobre las placas, a pesar del choque, tiende a aproximarse al número registrado con los animales de control que no recibieron choque alguno.

El porcentaje de protección contra ansiedad, suministrado por los compuestos de la invención, se calcula comparando el número de veces que los animales de control pasan sobre las placas cuando se electrifican con el número de veces que los animales tratados pasan sobre las placas electrificadas. Se obtienen los siguientes resultados:

Compuesto	Dosis administrada (mg/kg)	% de protección
A	175	25
C	105	50
E	100	27
F	175	16
G	282	18
H	250	39
I	350	29
K	300	25

5 Con fines comparativos, se efectuan el ensayo de la varilla rotativa y el ensayo sobre la motoricidad espontánea con diazepam y meprobamato empleando la dosis particular de cada uno de estos compuestos, ofreciendo así una protección del 25 % contra la ansiedad en el ensayo de las cuatro placas.

10 En este ensayo comparativo, tubo que emplearse el valor ED<sub>25</sub> puesto que no fue posible obtener un valor ED<sub>50</sub> con diazepam en el ensayo de las cuatro placas debido a que los efectos sedantes de este compuesto llegaron a ser demasiado intensos cuando se suministró una dosis superior a 2 mg/kg.

Los resultados obtenidos se ofrecen a continuación en comparación con los registrados con el compuesto A:

Compuesto	Varilla rotativa (% de fallos)	Motoricidad espontánea (% disminución)
15 A 175 mg/kg	0	12
Diazepam 2 mg/kg	35	57
Meprobamato 79 mg/kg	30	11

20 Estos resultados demuestran que el compuesto A es el menos sedante particularmente cuando se comparan los porcentajes de fallos en el ensayo de la varilla rotativa. Estas cifras prueban que, con el compuesto A, puede obtenerse un resultado positivo en el ensayo de las cuatro placas sin efecto sedante alguno, lo cual es imposible en el caso de meprobamato y diazepam.

El compuesto K ha resultado ser también mucho menos sedante que el diazepam y meprobanato. De hecho se ha encontrado que una dosis oral de 300 mg/kg en el ratón, lo cual representa el valor  $ED_{25}$  en el ensayo de las cuatro placas, no provoca fallo alguno en el ensayo de la varilla rotativa.

B. Actividad antiagresiva

Agresividad del ratón aislado.

Si un ratón macho se aísla en una jaula durante 3-4 semanas, el mismo atacará espontáneamente a cualquier otro animal de la misma especie que se coloque en la misma jaula.

Se aislaron ratones durante el periodo de tiempo requerido para hacerlos agresivos espontáneamente. Se colocaron juntos dos ratones, uno de ellos hecho agresivo y otro en estado no agresivo normal, y se anotó el número de ataques por el ratón agresivo ocurridos en un periodo de 3 minutos.

Cada lote estaba compuesto de cinco pares de animales.

Los animales agresivos de cada lote fueron tratados entonces por vía oral con el compuesto bajo estudio, el cual fue administrado de tal modo que los animales agresivos de cada lote recibieran una dosis mayor que la dosis del lote anterior.

Transcurridos 30 minutos desde la administración, se colocaron juntos los pares de nuevo durante 3 minutos más y se anotó el número de ataques.

A continuación se calculó el valor  $ED_{50}$ , es decir la dosis del compuesto bajo estudio a la cual el número de ataques sobre la parte de los animales tratados fue del

50% menor que el número de ataques realizados por los mismos animales antes del tratamiento.

En el caso del compuesto A, el valor ED<sub>50</sub> fue de 142 mg/kg.

5 Empleado las mismas condiciones experimentales, no se obtuvieron resultados con diazepam hasta 4 mg/kg. A una dosis de 8 mg/kg, la cual es fuertemente sedante, se obtuvo una reducción del 38 % en el número de ataques. En el caso de meprobamato, el valor ED fue de 170 mg/kg.

10 La agresividad inducida por el aislamiento de un ratón constituye un ensayo farmacológico muy exacto.

15 En el ensayo de las cuatro placas y en el ensayo del "combate electricamente provocado", la ansiedad y la agresividad son reacciones condicionadas mientras que la agresividad en el ratón aislado es una característica adquirida. En los dos primeros casos, puede suponerse que las drogas pueden actuar específicamente sobre el tipo particular de comportamiento o no específicamente modificando los efectos del factor condicionante.

20 En el último caso, se puede suponer que las drogas actúan solamente sobre el comportamiento bien específicamente o bien a través de una acción sedante.

25 En el ensayo del ratón aislado, se encontró que el diazepam estaba desprovisto de actividad al menos en la escala de dosis utilizada para obtener un efecto positivo en el ensayo de las cuatro placas y en el ensayo del "combate electricamente provocado".

30 Con respecto al meprobamato, se encontró que se necesitaba una dosis de 170 mg/kg de este compuesto para obtener un resultado positivo en el ensayo del ratón aislado.

A esta dosis, los efectos sedantes son considerados ya que en el ensayo de la varilla rotativa se produjo un 75%.

5 Por el contrario, el compuesto A ejerce una acción antiagresiva a partir de una dosis de 100 mg/kg por vía oral, cuya dosis está totalmente desprovista de efectos sedantes.

10 Por consiguiente, el compuesto A ejerce una acción específica sobre la agresividad a través de un efecto sobre el comportamiento y no a través de una actividad sedante. A este respecto, el compuesto A es notablemente superior a los productos de referencia ya que no inducirá somnolencia o efectos sedantes a dosis que son activas contra la agresividad.

### III Determinación de la actividad anticonvulsiva

#### Acción sobre la aprehensión inducida con pentilentetrazol

15 La finalidad de este ensayo, que se realiza sobre ratones, consiste en determinar si los compuestos de la invención, cuando se suministra preventivamente por vía oral, son capaces, a ciertas dosis, de proteger a algunos de los animales contra la aprehensión epiléptica producida por una  
20 dosis predeterminada de pentilentetrazol que sería fatal al 100% en el caso de la ausencia del compuesto.

25 El compuesto bajo estudio se administra 15 minutos antes de una inyección de 125 mg/kg de pentilentetrazol y se anota el número de muertes que ocurren durante las 3 horas después de esta inyección. Los resultados se expresan en porcentaje de protección de los animales contra la muerte a la dosis estudiada.

Se obtienen los siguientes resultados:

Compuesto	Dosis administrada (mg/kg)	% de protección
A	320	50
C	70	50
D	80,5	50
E	300	90
F	150	50
G	188	20
K	200	30
N	240	20

10                    Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención poseen, como norma general, propiedades anti-convulsivas débiles, a excepción de los compuestos C y D, cuya actividad a este respecto es considerable.

15                    IV Determinación de propiedades colinolíticas

Acción con respecto a tremorina

                      Este ensayo ha sido descrito por EVERETT (Nature, 1956, 177-238).

20                    Cuando se inyecta tremorina en el ratón se producen efectos colinérgicos periféricos, es decir lagrimeo, hipersalivación, sedación, diarrea así como efectos colinérgicos centrales, es decir temblores, aquinesia.

25                    A lotes de 10 ratones separados en jaulas individuales se suministra el compuesto bajo estudio por vía oral 30 minutos antes de la administración de una dosis intraperitoneal de 100 mg/kg de tremorina.

                      Se anota en cada lote el porcentaje de animales que presentan diversos síntomas de envenenamiento inducido con

tremorina puesto que ha dicha dosis de tremorina se envenena el 100% de los animales de control.

Los resultados siguientes se expresan en porcentaje de ratones protegidos contra temblores a las dosis del compuesto de la invención administrado:

5

Compuesto	Dosis administrada (mg/kg)	% de protección
A	200	0
C	170	0
E	100	0

10

Adicionalmente, a dosis de 100, 300, 400 y 500 mg/kg, por vía oral, el compuesto A no protegió a los animales contra los efectos colinérgicos centrales o periféricos provocados por tremorina.

15

Por consiguiente, los compuestos de la invención están desprovistos de cualquier acción anticolinérgica en el ensayo anterior.

#### V Determinación de la toxicidad aguda

20

La toxicidad aguda se determina sobre ratones suizos E.O.P.S., por vía oral, empleando la técnica de LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1946, 96, 99).

En el caso del compuesto A, el valor LD<sub>50</sub> se encuentra bastante por encima de 3.000 mg/kg, tanto en ratones como en ratas.

25

A una dosis de 3000 mg/kg solamente se observa de hecho un 5% de muertes en los ratones y un 10% en las ratas durante el periodo de 8 días de observación.

Con respecto a los otros compuestos de la invención, el valor LD<sub>0</sub> en ratones, es decir la dosis más elevada a la cual no se presenta muerte alguna durante el periodo de observación, es superior, en general, a 600 mg/kg por vía oral.

5

Podrá apreciarse que para el empleo terapéutico los compuestos de la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica o veterinaria, en una unidad de dosificación adecuada al modo requerido de administración, comprendiendo la composición, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la invención en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico para el mismo.

10

Para administración oral, la composición puede tener la forma, por ejemplo, de una tableta revestida o no revestida, una cápsula de gelatina dura o blanda, una suspensión o un jarabe. La composición puede tener por otra parte la forma de un supositorio para administración rectal.

15

Cuando se encuentra en forma de una unidad de dosificación, la composición puede contener de 50 a 500 mg, con preferencia de 200 a 250 mg de principio activo por unidad de dosificación, para administración oral y rectal.

20

Las composiciones <sup>en cuestión</sup> ~~de la invención~~ se prepararán por asociación de al menos uno de los compuestos de fórmula I con al menos un vehículo o excipiente adecuado para el mismo.

25

Ejemplos de vehículos o excipientes adecuados son agua destilada, talco, estearato de magnesio, sílice coloidal, azúcar de leche, sacarosa, carboximetilcelulosa, almidones de trigo y maíz, caolín, levilita, manteca de cacao.

30

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación

de los compuestos de fórmula I, así como la obtención de una composición terapéutica.

EJEMPLO 1

Preparación de 1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-urea ó  
tri-n-propilmetilurea

5

10

15

En un matríz de 3 cuellos, equipado con un condensador, un termómetro y un tubo de goteo, se burbujea amoniaco gaseoso a través de 300 ml de dioxano seco. En la solución saturada con amoniaco, mantenida a una temperatura de 60°C, se introducen, en un periodo de 90 minutos, 17 g (0,092 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butilisocianato recientemente destilado. Cuando termina la operación de adición, la solución se calienta bajo reflujo durante 1 hora y a continuación se evapora el dioxano bajo presión reducida. Los cristales incoloros así obtenidos se recristalizan luego en 60 ml de acetonitrilo.

De este modo, se obtienen 14 g de 1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-urea en forma de cristales incoloros.

P.F. : 123°C.

20

Rendimiento: 76%.

De acuerdo con una variante del procedimiento anterior, se emplea una solución de amoniaco concentrada (d = 0,92) en lugar de una solución de amoniaco en dioxano.

25

siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

30

<u>Compuesto</u>	<u>P.F. en °C.</u>
1-(1,1-di- <u>etil</u> -n-propil)-urea (Rendimiento: 84%)	157,6
1-(1-metil-1- <u>etil</u> -n-pentil)-urea (Rendimiento: 60%)	84,5

	<u>Compuesto</u>	<u>P.F. en 2C.</u>
	1-(1-n-propil-1-isopropil-n-butil)-urea (Rendimiento: 70%)	129,8
5	1-(1,1-di-n-propil-3-metil-n-butil)-urea (Rendimiento: 77%)	129,6
	1-(1,1-di-n-butil-n-pentil)-urea (Rendimiento: 65%)	154,4
	1-(1,1-di-n-propil-3-butenil)-urea (Rendimiento: 68%)	104,2

10 Los compuestos indicados anteriormente se purifican por recristalización en acetonitrilo a excepción de la 1-(1,1-dietil-n-propil)-urea la cual se recristaliza en una mezcla 80/20 de acetonitrilo/agua.

EJEMPLO 2

15 Preparación de 1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-3-(2-propenil)-urea

20 A una solución de 3,66 g (0,02 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butilisocianato disuelto en 20 ml de heptano, se añaden 1,14 g (0,02 moles) de alilamina. La mezcla se agita y calienta a 60°C durante 2 horas. El heptano se evapora luego bajo vacío y el producto así obtenido se recristaliza en acetonitrilo conteniendo 30% de agua.

De este modo, se obtienen 3,6 g de 1-(1,1-di-n-propil-n-butil)-3-(2-propenil)-urea en forma de cristales incoloros.

25 P.F.: 66°C.

Rendimiento: 75%.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>P.F. °C</u>
	1-(1,1-di-n-propil-3-butenil)-3-metil-urea (Rendimiento: 40%)	111,3
5	1-(1,1-di-n-propil-n-butyl)-3-(2-propinil)- urea (Rendimiento: 54%)	82,3

EJEMPLO 3

Preparación de 1-(1,1-di-n-propil-n-butyl)-3,3-dimetil-urea

10 A 3,66 g (0,02 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butyl-  
isocianato mantenido bajo agitación, se añaden progresivamente  
2,5 ml de una solución acuosa al 40% de dimetilamina. Precipita  
un producto incoloro. Una vez finalizada la adición de amina,  
se introducen 10 ml de agua destilada y se continua la agita-  
ción de la mezcla durante 2 horas. Los cristales así obtenidos  
se filtran y se recristalizan en heptano conteniendo 20% de  
15 ciclohexano.

De este modo, se obtienen 3,6 g de 1-(1,1-di-n-  
propil-n-butyl)-3,3-dimetilurea en forma de cristales incoloros.

P.F. : 88°C.

Rendimiento: 80%.

20

EJEMPLO 4

De acuerdo con técnicas farmacéuticas conocidas,  
se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los si-  
guientes ingredientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por cápsula</u>
25	1-(1,1-di-n-propil-n-butyl)-urea	200
	Almidón de maíz	139
	Sílice coloidal	1
		<hr/> 340

30 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-  
to, así como la manera de realizars en la práctica, debe hacer-  
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son  
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren  
su principio fundamental.



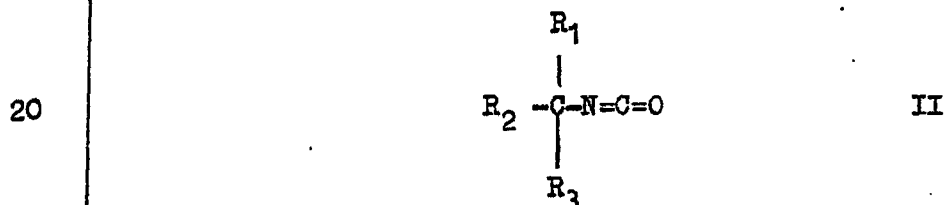
en la que  $R_4$  y  $R_5$  se definen como anteriormente, para obtener el derivado de urea requerido.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el isocianato se añade al compuesto de fórmula III en el disolvente adecuado.

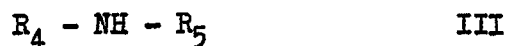
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura entre la ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es agua, éter etílico, heptano, benceno o tolueno.

15 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque para preparar los derivados de fórmula I en la que  $R_1$  y  $R_3$ , que son iguales, representan cada uno etilo ó n-propilo,  $R_2$  es etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, alilo, etinilo, 1-propinilo ó 1-butinilo,  $R_4$  es hidrógeno, metilo, alilo ó propargilo y  $R_5$  es hidrógeno ó metilo; se hace reaccionar el isocianato de fórmula II:

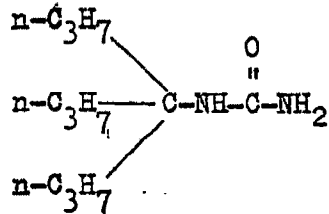


en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se definen como anteriormente, en un disolvente adecuado, con un compuesto de fórmula III:



en donde  $R_4$  y  $R_5$  se definen como anteriormente.

25 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque para preparar 1-(1,1-di-n-propil-n-butyl)-urea de fórmula:



se hace reaccionar 1,1-di-n-propil-n-butilisocianato, en un disolvente adecuado, con amoniaco.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque la reacción se efectua a una temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición del disolvente:

10 8.- Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque el disolvente es agua, éter etílico, heptano, benceno o tolueno.

9.- Procedimiento para preparar derivados de urea, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 AGO. 1978

L A B A Z

*[Faint text and signature]*