

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 NOV. 1978

Concedida en virtud de acuerdo con los datos que figuran en la presente solicitud y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

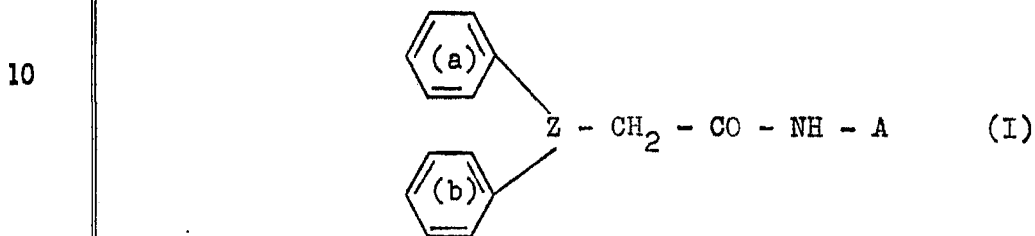
10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	468.378	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	30-3-78	

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13579	31-3-77	GRAN BRETAÑA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; C07D / A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE ACETAMINA		
71 SOLICITANTE (S)		
LABORATOIRE L. LAFON		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1, rue Georges-Médéric - 94701 MAISONS ALFORT - Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
Luis Lafon, de nacionalidad francesa.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOJBURU		

1 La presente invención se refiere como productos
industriales nuevos, a derivados de acetamida. Igualmente,
se refiere al procedimiento de preparación de los menciona-
dos productos y su aplicación en terapéutica, principalmen-
5 te como ingredientes activos sobre el SNC.

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

a) los derivados de acetamida de fórmula general:



en la cual,

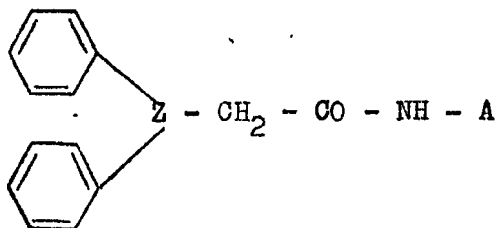
15 - cada uno de los ciclos (a) y (b) puede ser sustituido por
uno o varios grupos F, Cl, Br, CF₃, NO₂, NH₂, alquilo de
C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, metilendioxi;


- Z representa >CHSO- o >NCO-; y

20 - A representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de
C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo de C₁-C₄, o un grupo R₁R₂N-Y-
(donde Y es un resto hidrocarbonado de C₁-C₄ de cadena li-
neal o ramificada; y R₁ y R₂, idénticos o diferentes, repre-
sentan cada uno H y alquilo de C₁-C₄, R₁ y R₂ considerados
juntos con el átomo de nitrógeno al cual están ligados que
pueden formar un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 eslabones
25 y susceptible de ser sustituido, por una parte, y contener
un segundo heteroátomo tal como N y O por otra parte); y,
b) sus sales de adición cuando A comprende un resto básico.

30 Se ha consignado de modo no limitativo en la tabla
dada a continuación un cierto número de compuestos de acuer-
do con la invención.


TABLA



Ej. No. de Código	Z	A	Punto de fusión
1	CRL 40476	>CH-SO- H	164-166°C
2	CRL 40542	>N-CO- H	136°C
3	CRL 40543	>N-CO- CH ₂ CH ₂ N  O, HCl	180-181°C (a)

Nota: (a): la base libre correspondiente funde a 116-117°C

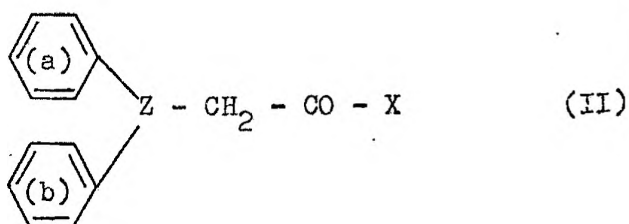
Entre los grupos NR₁ R₂ incluidos en las definiciones dadas anteriormente, se pueden citar principalmente los grupos dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, 4-metilpiperidino, 4-fenilpiperidino, 4-(p-clorofenil)piperidino, morfolino, piperazino, 4-metilpiperazino, 4-(β -hidroxiethyl)piperazino, 4-fenilpiperazino, 4-(p-clorofenil)piperazino, hexamtilenimino.

Entre los grupos A preferidos de acuerdo con la invención, se pueden principalmente mencionar los grupos H, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂N  O.

Por sales de adición se entienden aquí las sales de adición de ácidos obtenidos por reacción de la base libre con un ácido mineral u orgánico.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con un método conocido en si mediante aplicación de mecanismos reaccionales clásicos. El procedimiento de preparación preconizado de acuerdo con la invención consiste en hacer reaccionar un derivado de ácido de fórmula:

1



5

(en la cual Z tiene el significado dado anteriormente, los ciclos (a) y (b) pueden ser sustituidos como se ha indicado anteriormente, y X representa un grupo alcoxi inferior de C₁-C₃ o un átomo de halógeno F, Cl, Br, I, siendo el halógeno preferido el cloro), con una amina de fórmula:

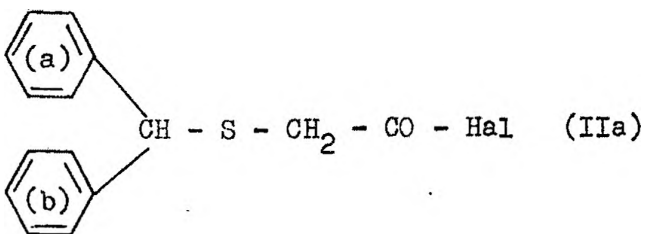
10



(donde A tiene el significado dado anteriormente).

15

Los compuestos sulfinilo (Z = >CHSO-) pueden prepararse de acuerdo con este procedimiento o de acuerdo con la variante que consiste en hacer reaccionar el derivado sulfuro de fórmula:



20

(donde Hal representa F, Cl, Br, I, siendo el átomo de halógeno preferido el cloro) con la amina III para obtener el sulfuro amida correspondiente que se oxida con H₂O₂ para proporcionar el derivado sulfinilo deseado.

25

De acuerdo con la invención se preconiza 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 de adición no tóxicas.

30

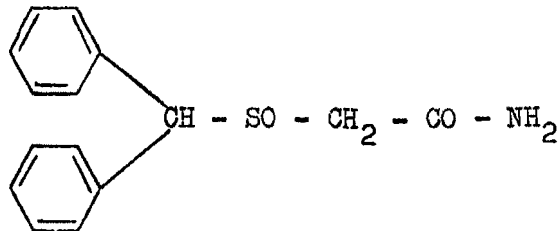
Otras ventajas y características se comprenderán mejor con la lectura que sigue de los ejemplos de preparación en modo alguno limitativos, pero dados a título de

1 ilustración.

EJEMPLO 1

Benzhidrilsulfinil-acetamida

5



No. de código: CRL 40476

1°) Cloruro de benzhidriltio-acetilo

10

En un matraz de tres bocas provisto de un enfriador y una ampolla de vertido, se colocan 19,5 g (0,076 moles) de ácido benzhidriltio-acético en 114 ml de benceno. Se calienta la mezcla y se añade gota a gota 19 ml de cloruro de tionilo. Una vez terminada la adición, se continúa el calentamiento a reflujo durante aproximadamente 1 hora, se enfria, se filtra y luego se evapora el benceno y el cloruro de tionilo en exceso. Se obtiene así un aceite de color naranja claro.

15

2°) Benzhidriltio-acetamida

20

En un matraz de tres bocas provisto de un enfriador y una ampolla de vertido, se introducen 35 ml de amoníaco en 40 ml de agua y se añade gota a gota el cloruro de benzhidriltio-acetilo disuelto en aproximadamente 100 ml de cloruro de metileno. Una vez terminada la adición, se lava la fase orgánica con una solución de sosa diluida, se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente, se toma de nuevo con éter diisopropílico; se cristaliza así el benzhidriltio-acetamida. Se obtienen así 16,8 g (rendimiento = 86%) de producto. $F_{\text{inst.}} = 110^\circ\text{C}$.

25

30

1 3°) CRL 40476

5 Se introducen en un matraz 14,39 g (0,056 moles) de benzhidril-tio-acetamida, se añaden 60 ml de ácido acético y 5,6 ml de H₂O₂ (aproximadamente 110 volúmenes). La mezcla se deja en contacto una noche a 40°C, luego se añaden aproximadamente 200 ml de agua; el CRL 40476 se cristaliza. Mediante recristalización en metanol se obtienen 11,2 g de benzhidrilsulfinilacetamida.

Rendimiento: 73%

10 F_{inst} = 164-166°C.

EJEMPLO 1 bis

15 El ejemplo 1 bis se refiere al protocolo operatorio de la fabricación de la benzhidrilsulfinil-acetamida (CRL 40476), objeto del ejemplo 1 anteriormente citado, a escala industrial.

a) Síntesis del ácido benzhidril-tio-acético

20 En un reactor de 20 litros, se disuelven 1,003 kg de tiourea en 5,72 litros de ácido bromhídrico al 48% y 0,880 litros de agua. Se calienta a 60°C y se introducen 2,024 kg de benzhidrol. Se sube la temperatura a 95°C y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente 15-25°C. Se filtran los cristales y se lavan con agua. Se vuelve a hacer la pasta en 5,5 litros de agua y se introduce en un reactor de 20 litros con 3,5 litros de lejía de sosa (d = 1,33). Se calienta a 70°C y se vierte lentamente 1144 g de ácido cloracético disuelto en 2,2 litros de agua. Se mantiene el reflujo 30 mn después del vertido del ácido cloracético. Se deja enfriar hasta la temperatura ambiente (se obtiene así el ácido benzhidril-tio-acético que no se separa).

25

30

1 b) Síntesis del ácido benzhidrilsulfinilacético

En la mezcla reaccional precedente, se vierte en 3 horas a 30°C, 1,430 litros de agua oxigenada en 130 volúmenes. Se vierten seguidamente en 22 litros de agua, se 5 filtra el insoluble y luego se acidula mediante ácido clorhídrico (d= 1,18). Se filtra, se lava con agua mediante la realización de una nueva pasta y se escurre. Se obtiene así el ácido benzhidrilsulfinilacético.

c) Síntesis del benzhidrilsulfinilacetato de metilo

10 Se carga el ácido precedente en un reactor de 20 litros con 6 litros de agua. Se añade 1,1 litro de lejía de sosa (d = 1,33) y 1,848 kg de bicarbonato de sodio. Se añaden 2,1 litros de sulfato de dimetilo. Al cabo de una hora, se inicia la cristalización. Se filtra, se escurre, se lava 15 Se recoge el benzhidrilsulfinilacetato de metilo.

d) CRL 40476

En un matraz de 10 litros, se disuelve 1 kg de benzhidrilsulfinilacetato de metilo en 3,5 litros de metanol anhidro. Seguidamente se hace barbotear NH₃ con un 20 fuerte caudal durante 1 hora , luego se deja en contacto durante 4 horas. Se filtra, se escurre, se lava con agua. Por recristalización en mezcla de agua-metanol (4:1) v/v luego la mezcla agua-metanol (9:1) v/v y secado bajo presión reducida, se obtiene el CRL 40476 (que se presenta 25 en forma de un polvo cristalino blanco).

F_{inst} (Köfler): 164-166°C

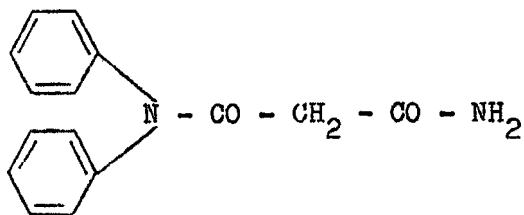
Rendimiento total (calculado a partir de bezhidrol): 41%.

EJEMPLO 2

N,N-difenil-malonamida

30

1



5

No.de código: CRL 40542

Se prepara la N,N-difenil-cloroacetamida (F= 117-118°C; rendimiento: 89%) por reacción en benceno de 34 g (0,2 moles) de difenilamina con 11,3 g (0,1 moles) de cloruro de cloroacetilo. Se prepara seguidamente el N,N-difenilcarbamoil-acetonitrilo (F= 151-152°C; rendimiento:64%) por reacción de 24,55 g (0,1 moles) de N,N-difenil-cloroacetamida con 7,7 g (0,11 moles) de KCN en mezcla de metanol (300 ml)- agua (100 ml).

10

15

Se somete a una hidrólisis 18 g (0,075 moles) de N,N-difenilcarbamoil-acetonitrilo durante 24 h a 20°C en la mezcla H₂SO₄ concentrado (120 ml)-H₂O (15 ml). Se vierte la solución resultante, bajo agitación, en 500 g de hielo; se escurre, se lava con agua y luego con bicarbonato de sodio; se seca y recristaliza en etanol para obtener el CRL 40542.

20

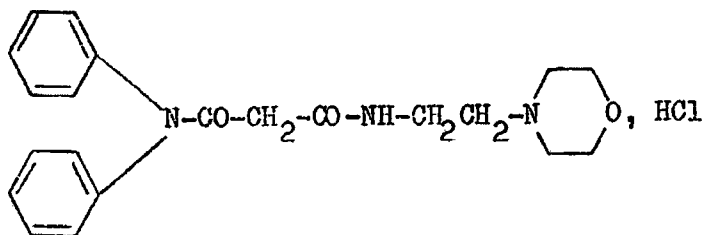
Rendimiento: 44%

F = 136°C

EJEMPLO 3

Clorhidrato de N,N-difenil-N'-β-morfolinoetil-malonamida

25



30

No. de código: CRL 40543

1 1°) Acido N,N-difenilcarbamoil-acético

Se añaden 22,6 g (0,08 moles) de N,N-difenilcarbamoil-acetato de etilo (F= 75-76°C) a una solución de 5,5 g (0,1 moles) de KOH a una mezcla de 50 ml de agua y 25 ml de etanol. Se calienta a 40°C, bajo agitación, hasta disolución completa (o sea 1 h aproximadamente), se agita aún durante 2 horas. Seguidamente se acidula con HCl 3N, se escurre, se lava con agua y se seca. Se obtienen 20,2 g (rendimiento: 98%) de ácido N,N-difenilcarbamoil-acético (F = 126-127°C).

2°) N,N-difenil-N'-β-morfolinoetil-malonamida

Se lleva a reflujo agitando una solución de 13 g (0,05 moles) de ácido N,N-difenilcarbamoil-acético y 7,1 g (0,055 moles) de N-(2-aminoetil)-morfolina en 120 ml de cloruro de metileno. Se añade lentamente una solución de 11 g (0,055 moles) de dicitclohexilcarbodiimida en 30 ml de CH₂Cl₂ y se mantiene durante 3 horas a reflujo.

Después de una noche en reposo, se filtra el precipitado de dicitclohexilurea, se extracta el filtrado con HCl diluido, se decanta la capa acuosa y se alcaliniza fuertemente esta con NaOH concentrado. Se escurre, se lava con agua, se seca; por recristalización en acetato de etilo, se obtienen 16 g de la base enunciada.

F = 116-117°C.

3°) CRL 40543

Se solubiliza la base precedente en 300 ml de acetato de etilo y se acidifica con etanol clorhídrico. El clorhidrato enunciado se precipita y se recoge mediante escurrido. Por recristalización en etanol se obtiene el CRL 40543.

1 Rendimiento: 78%

F = 180-181°C.

5 A continuación se resumen los resultados de los ensayos farmacológicos que han sido realizados con los compuestos de acuerdo con la invención y principalmente los CRL 40476 (producto del ejemplo 1), CRL 40542 (producto del ejemplo 2) y CRL 40543 (producto del ejemplo 2).

10 En lo que sigue y salvo indicaciones contrarias, cada producto a ensayar se administró por vía intraperitoneal en suspensión en una solución gomosa (goma arábiga), en un volumen de 20 ml/kg en el ratón y de 5 ml/kg en la rata.

ENSAYO DEL CRL 40476

I - TOXICIDAD

15 A la dosis de 1024 mg/kg la administración de CRL 40476 va seguida de una disminución de la actividad motriz, siendo el paso anormal, presentándose disnea y convulsiones 40 mn después de la inyección; el animal se muere al cabo de 24 h. A la dosis de 512 mg/kg, los síntomas son idénticos pero
20 el animal sobrevive. A la dosis de 256 mg/kg, se nota sobre todo una hipermotilidad, acompañada de resoplidos pueden ser estereotipados; el paso es anormal y el animal presenta disnea. A la dosis de 128 y 64 mg/kg, la hipermotilidad y los resoplidos estereotipados se encuentran aún presentes
25 durante más de 3 h. La dosis máxima no mortal oral (DL-0) es superior a 512 mg/kg.

II - INTERACCION CON LA APOMORFINA

1°) Rata

30 Unos lotes de 6 ratas cada uno reciben una inyección subcutánea de 0,5 mg/kg de apomorfin 30 mn después

1 de la administración de CRL 40476. Se observa que, en fuertes dosis, el CRL 40476 parece potencializar de forma moderada las estereotipias de la apomorfina.

2°) Ratón

5 Unos lotes de 6 ratones reciben el CRL 40476 30 mn antes de la inyección subcutánea de 1 mg/kg de apomorfina. Se observa que el CRL 40476 no se opone a la hipotermia, a las estereotipias y al comportamiento de verticalización inducido por la apomorfina en el ratón.

10 III- INTERACCION CON LA AMPETAMINA

La amfetamina (2 mg/kg) se inyecta por via intraperitoneal a lotes de 6 ratas 30 mn después de la administración del CRL 40476. Se observa que el CRL 40476 no ejerce ningún efecto respecto a estereotipias amfetamínicas.

15 IV - INTERACCION CON LA RESERPINA

Lotes de 6 ratones reciben una inyección intraperitoneal de reserpina (2,5 mg/kg) cuatro horas antes de la administración del CRL 40476. A continuación se observaron las acciones sobre la temperatura y sobre la ptosis:

20 1°) Acción sobre la temperatura

El CRL a las dosis de 16, 64 y 256 mg/kg se opone parcialmente a los efectos hipotérmicos de la reserpina.

2°) Acción sobre la ptosis

25 La ptosis reserpínica no se modifica por el CRL 40476.

V - INTERACCION CON LA OXOTREMORINA

30 La oxotremorina (0,5 mg/kg) se administra por via intraperitoneal a lotes de 6 ratones, 30 mn después de la administración de CRL 40476. Seguidamente se estudian las acciones sobre la temperatura, los temblores y los síntomas

1 colinérgicos periféricos.

1°) Acción sobre la temperatura

La hipotermia inducida por la oxotremorina no se modifica por el CRL 40476.

5 2°) Acción sobre los temblores

El CRL 40476 está desprovisto de actividad respecto a los temblores provocados por la oxotremorina.

3°) Acción sobre los síntomas colinérgicos periféricos.

10 EL CRL 40476 no modifica la hipersecreción lacrimal y salival y la defecación, consecutivas a la administración de la oxotremorina.

VI - ACCION SOBRE EL ENSAYO DE LAS CUATRO PLACAS, LA TRACCION Y EL ELECTROCHOC

15 El ensayo se realiza sobre lotes de 10 ratones, 30 mn después de la administración del CRL 40476. Se aprecia que el CRL 40476 trae consigo un aumento del número de pasos castigados (sin duda en relación con un efecto excitante), que no provoca deficit motor mayor, y que se opone
20 a fuertes dosis (de 64 a 256 mg/kg) a los efectos convulsivos del electrochoc.

VII - ACCION SOBRE LA MOTILIDAD ESPONTANEA

25 Los ratones (12 por dosis, 24 testigos) reciben el CRL 40476 en diferentes tiempos antes de colocarse en actimetro (tiempo 0); su motilidad se registra durante 30 mn.

1°) Vía intraperitoneal

a) CRL 40476 administrado al cabo de 15 mn

b) CRL 40476 administrado al cabo de 30 mn

c) CRL 40476 administrado al cabo de 1 h.

30 d) CRL 40476 administrado al cabo de 2 h.

e) CRL 40476 administrado al cabo de 4 h.

1 Por via intraperitoneal, el CRL 40476 trae consigo un aumento de la motilidad sensible a partir de los 16 mg/kg. Este efecto comienza rápidamente (<15 mn) y alcanza su máximo en 30 a 60 mn después de la inyección, luego decrece, siendo la duración de la acción proporcional a las dosis.

2°) Via gástrica

a) CRL 40476 administrado al cabo de 15 mn.

b) CRL 40476 administrado al cabo de 30 mn.

c) CRL 40476 administrado al cabo de 1 h.

10 d) CRL 40476 administrado al cabo de 2 h.

e) CRL 40476 administrado al cabo de 4 h.

Por via gástrica el CRL 40476 a la dosis de 64 mg/kg y por encima, trae consigo una hipermotilidad importante que comienza casi inmediatamente después de la inyección y durante por lo menos 2 h. Resulta verosímil que a dosis más pequeñas (32 y 15 mg/kg) este efecto se encuentra aún presente pero dura menos tiempo.

3°) Efecto de administraciones repetidas

20 Los ratones (12 por dosis, 24 testigos) reciben diariamente durante 5 días, una administración intraperitoneal de agua destilada o de CRL 40476. El último día los animales se colocan en los actímetros 30 mn después de la última administración y se registra su motilidad durante 30 mn.

25 En administración repetida todos los días durante 5 días, el CRL 40476 conserva su actividad sobre la motilidad del ratón; ni se disminuye ni se aumenta con relación al efecto de una inyección única.

30 VIII - ACCION SOBRE LA AGRESIVIDAD INTERGRUPOS

Después de 3 semanas de estancia en cada una de las

1 mitades de una caja separadas por un tabique opaco, unos
grupos de 3 ratones reciben el CRL 40476. Una media hora
más tarde, se juntan mediante retirada del tabique y se
anotan el número de peleas que se producen durante 10 mn.
5 Se observa que el CRL 40476 no ejerce un efecto claro sobre
la agresividad inter-grupos en el ratón.

IX - INTERACCION CON LOS HIPNOTICOS

1°) Cloral

Unos lotes de 10 ratones reciben el CRL 40476 30 mn
10 antes de la administración de una dosis de hipnógeno cloral
(400 mg/kg, via intraperitoneal).

A pequeñas dosis (16 y 32 mg/kg), el CRL 40476 dis-
minuye significativamente la duración del sueño inducido
por el cloral. Aumentando las dosis este efecto desaparece
15 pero el número de ratones dormidos disminuye.

2°) Metacualona

La metacualona (125 mg/kg) se inyecta por via in-
traperitoneal a lotes de 10 ratones 30 mn después de la
administración del CRL 40476.

20 A pequeñas dosis, el CRL 40476 no modifica la du-
ración del sueño inducido por la metacualona, pero aumentan-
do las dosis, el número de ratones dormidos disminuye mien-
tras que la duración del sueño aumenta significativamente.

3°) Pentobarbital

25 Este ensayo ha sido realizado en los ratones uti-
lizados para el registro de la motilidad después de ad-
ministraciones repetidas de CRL 40476. El pentobarbital
(50 mg/kg) via intraperitoneal) ha sido inyectado a los
30 ratones tan pronto como ha terminado el registro de la mo-
tilidad espontánea o sea 60 mn después de la última admi-

1 nistración del CRL 40476.

El CRL 40476 no modifica la duración del sueño barbiturico. En administraciones repetidas, trae consigo una disminución de la duración del sueño con relación a los efectos de una única administración.

5 X - INTERACCION CON LA YOHIMBINA

El CRL 40476 se administra a ratones en grupos de 5, una hora antes de la inyección de una dosis subtóxica de clorhidrato de yohimbina (30 mg/kg via subcutánea). La mortalidad se revela 24 h más tarde. Se observa que el CRL 40476 potencializa la toxicidad de la yohimbina.

10 XI - INTERACCION CON LOS 5-HIDROXITRIPTOFAN e I.M.A.O.

Unos lotes de 10 ratones reciben una administración gástrica de Nialamida (20 mg/kg) 18 h antes de la inyección intraperitoneal del DL-5-HTP. A las dosis de 32, 64 y 128 mg/kg, el CRL 40476 no potencializa los temblores generalizados y sacudidas de la cabeza. A la dosis de 256 mg/kg, provoca un aumento del número de ratones que presentan temblores generalizados al mismo tiempo que aparece una importante mortalidad (30%).

20 XII - ACCION RESPECTO A ALGUNOS COMPORTAMIENTOS PROVOCADOS POR DIVERSOS AGENTES

1º) Motilidad reducida por habituación

Después de 18 h de tratamiento los ratones reciben el CRL 40476. Estos se recuperan en seguida una vez en sus recintos respectivos y una media hora más tarde comienza el registro de la motilidad que se continua durante 30 mn. Se observa que el CRL 40476 provoca desde la dosis de 2 mg/kg, una reactivación a partir de la dosis de 2 o 4 mg/kg. Este efecto es muy claro a partir de 8 y 16 mg/kg.

1 2°) Motilidad reducida por agresión hipóxica.

Treinta minutos después de haber recibido el CRL 40476, los ratones se someten a una anoxia hipobara (depresión de 600 mm Hg en 90 s, reducción de presión de 45 s),
5 luego se sitúan en actímetro donde se registra su motilidad durante 10 mn. Se observa que el CRL 40476 trae consigo en dosis superiores a 16 mg/kg una mejora de la recuperación motriz en el ratón cuya motilidad se ha deprimido mediante una agresión hipóxica.

10 3°) Anoxia asfísica

Los ratones (10 por dosis, 20 testigos) reciben una inyección intraperitoneal de triyodoetilato de galamina a la dosis de 32 mg/kg, 30 mn después de la administración del CRL 40476 y se anota el tiempo que tardan en aparecer
15 las convulsiones y la muerte. Se observa que el CRL 40476 en dosis de 256, 128, 64 y 32 mg/kg no trae consigo aumento del tiempo de aparición de las convulsiones y de la muerte.

4°) Acondicionamiento de evitación prolongada

20 Se colocan unas ratas en cajas en forma de devanadera y se acondicionan para evitar un choc eléctrico (5 s) cambiando de compartimiento. El choc va precedido (3 s) de una señal sonora y luminosa que aparece cada 20 s. Cuando los animales están perfectamente acondicionados, quedan sometidos a la señal y eventualmente al choque hasta la desaparición aparente de acondicionamiento que se produce
25 generalmente al cabo de 24 h.

El CRL 40476 se administra entonces por via intraperitoneal y se cuenta la recogida eventual de las evitaciones hasta la desaparición del efecto; el CRL 40476 en
30 dosis de 128 mg/kg provoca una recogida muy clara de las

1 evitaciones en los animales cuyo acondicionamiento ha desaparecido aparentemente como consecuencia de una prolongación de la sesión. A dosis inferior (64 mg/kg), este efecto es prácticamente inexistente.

5 XIII - CONCLUSIONES

El CRL 40476 presenta un espectro neuropsicofarmacológico caracterizado:

- por la presencia:

- . de excitación con hiperreactividad
- 10 . de hipermotilidad

- por la ausencia:

- . de estereotipias (salvo a fuertes dosis)
- . de potencialización de los efectos de la apomorfina y de la amfetamina.

15 Por otro lado, el CRL 40476 podría en algunos puntos compararse a los antidepresores imipramínicos (antagonismo de la hipotermia reserpínica, potencialización de la toxicidad de la yohimbina) pero la ausencia de potencialización del 5 HTP y de antagonismo de la hipotermia inducida por la apomorfina constituiría un caso muy particular en esta clase farmacológica.

20 Por último, en el ratón cuya motilidad ha sido reducida por habituación al recinto, la presencia de una estimulación motriz en dosis que no provoquen hipermotilidad parecería indicar una estimulación más importante del sistema que de la actividad.

25 ENSAYOS DE LOS CRL 40542 y CRL 40543

I - TOXICIDAD

30 La DL-0 del CRL 40542 es superior a 1024 mg/kg, la del CRL 40543 es superior a 512 mg/kg. A las dosis de 256

1 mg/kg y 128 mg/kg se observa para los dos productos una hiperreactividad.

5 Los ensayos que siguen han sido realizados de acuerdo con las modalidades operatorias descritas anteriormente para el CRL 40476.

II - INTERACCION CON LA APOMORFINA

10 Se observa que (i) en la rata, el CRL 40542 potencializa las estereotipias de la apomorfinas mientras que el CRL 40543 no modifica el comportamiento estereotipado inducido por la apomorfinas, y que (ii) en el ratón los dos productos, a las dosis de 1 mg/kg y 16 mg/kg, no modifican la hipotermia y el comportamiento estereotipado inducido por la administración sub-cutánea de una inyección de apomorfinas en dosis de 1 mg/kg y 16 mg/kg.

15 III - INTERACCION CON LA AMFETAMINA

A la dosis de 256 mg/kg, el CRL 40542 potencializa las estereotipias amfetamínicas. Por el contrario, el CRL 40543 no las modifica.

20 IV - INTERACCION CON LA RESERPINA

La hipotermia inducida por la reserpina se antagoniza por el CRL 40542 a la dosis de 128 mg/kg y se agrava a la dosis de 512 mg/kg. El CRL 40543 no modifica la hipotermia reserpínica. Los CRL 40542 y 40543 se muestran inactivos con respecto a la ptosis reserpínica.

25 V - INTERACCION CON LA OXOTREMORINA

30 El CRL 40542 a las dosis de 32 mg/kg y 128 mg/kg y el CRL 40543 a la dosis de 256 mg/kg antagonizan la hipotermia inducida por la oxotremorina. Los dos productos no actúan sobre los temblores ni sobre los síntomas colinérgicos periféricos provocados por la oxotremorina.

1 VI - ACCION EN EL ENSAYO DE LAS CUATRO PLACAS, LA TRACCION
Y EL ELECTROCHOC.

5 El CRL 40542 (a las dosis de 32 mg/kg y 128 mg/kg)
y el CRL 40543 (a las dosis de 128 mg/kg y 256 mg/kg) traen
consigo un aumento del número de pasos castigados. El CRL
40542 (a las dosis de 32 mg/kg, 128 mg/kg y 512 mg/kg) se
opone al efecto convulsivo del electrochoc, por el contra-
rio, el CRL 40543 (a las dosis de 128 mg/kg y 256 mg/kg)
no modifica el mencionado efecto convulsivo.

10 VII - ACCION SOBRE LA MOTILIDAD ESPONTANEA

El CRL 40542 parece no modificar la actividad mo-
triz espontánea. El CRL 40543 trae consigo, a la dosis de
256 mg/kg, un aumento de la actividad motriz del ratón.

VIII - ACCION SOBRE LA AGRESIVIDAD INTERGRUPO

15 El CRL 40542 no provoca modificación importante de
la agresividad intergrupo. El CRL 40543 a las dosis de 16
a 256 mg/kg trae consigo una disminución del número de
peleas.

20 IX - ACCION RESPECTO A ALGUNOS COMPORTAMIENTOS PROVOCADOS
POR DIVERSOS AGENTES.

El CRL 40542 (a partir de una dosis de 8 mg/kg)
y el CRL 40543 (a las dosis de 16 y 64 mg/kg) llevan consi-
go una recuperación de la actividad motriz en el ratón cuya
motilidad ha sido reducida por estancia en un mismo recinto.

25 El CRL 40542 (a las dosis de 32, 64 y 128 mg/kg) y
el CRL 40543 (a la dosis de 258 mg/kg) traen consigo una
mejora de la recuperación motriz en el ratón cuya motilidad
ha sido reducida como consecuencia de una agresión hipóxica.

30 En lo que se refiere a la anoxia asfíxica, los
CRL 40542 y CRL 40543 traen consigo a fuertes dosis un acor-

1 tamiento del tiempo de aparición de las convulsiones y de
la muerte debido a un agente curarizante, el triyodoetilato
de galamina.

X - CONCLUSIONES

5 El estudio neuropsicofarmacológico del CRL 40542
revela un cierto número de efectos de comportamiento de
tipo excitante:

- excitación con hiperreactividad en el ratón y la rata;
- presencia de estereotipias y potencialización de los
10 efectos estereotipados de la apomorfina y de la amfeta-
mina;
- aumento de la motilidad en los animales cuya actividad
ha sido reducida por habituación o por agresión hipóxica;
- acción de tipo "anti-fatiga" en un ensayo de acondiciona-
15 miento de evitación durante un periodo prolongado;
- presencia de convulsiones en dosis fuertes,
- antagonismo moderado de las hipotermias inducidas por
la oxotremorina o por la reserpina.

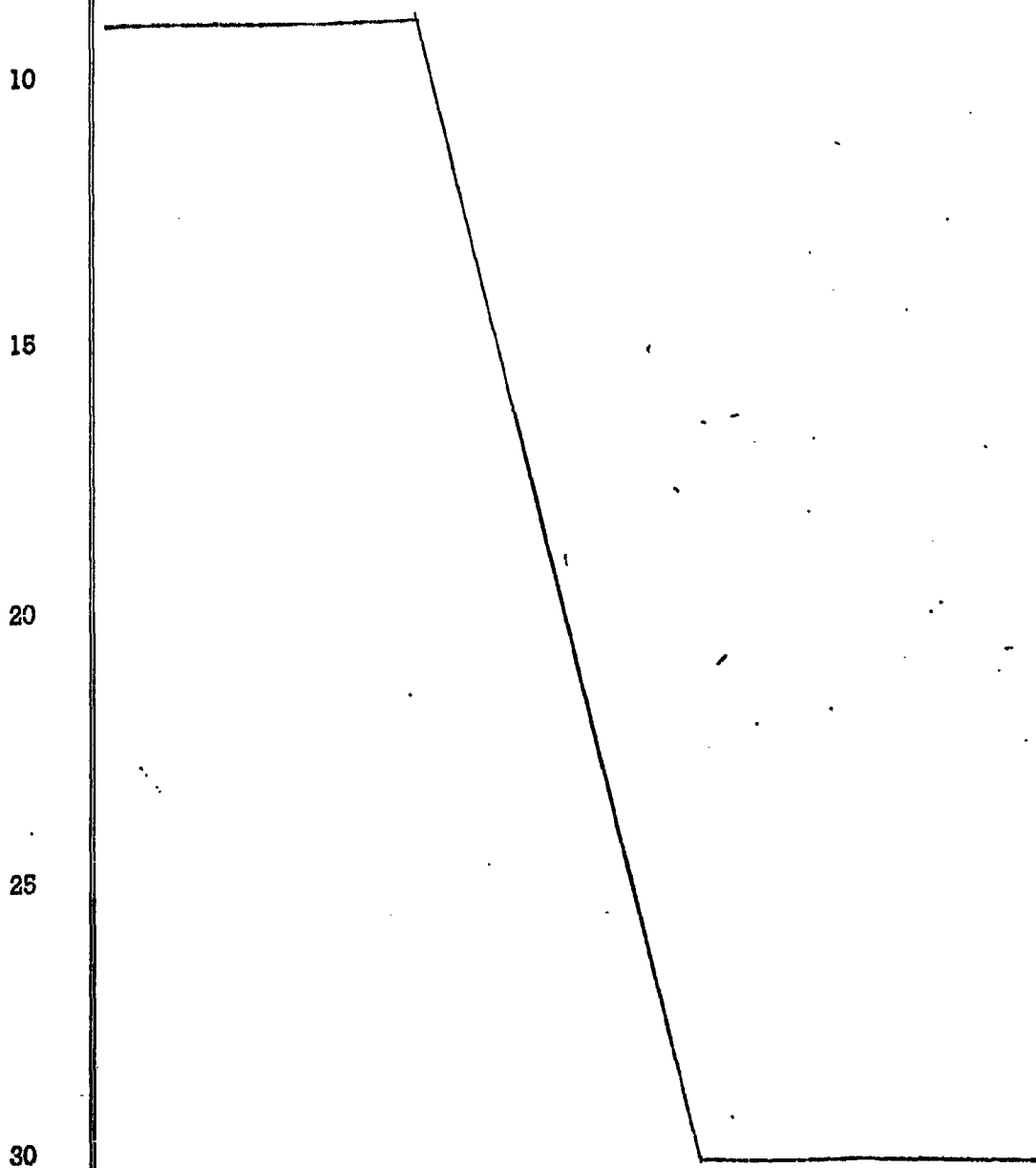
20 El CRL 40543 presenta un cierto número de efectos
de tipo excitante (excitación, hiperactividad, hipermoti-
lidad) que pueden dar cuenta de los resultados observados
en el ensayo de las cuatro placas. Además, tiene una acti-
vidad convulsiva que trae consigo una agravación de las
convulsiones provocadas por una anoxia asfíxica. Por último,
25 ejerce a cualquier dosis un efecto antiagresivo.

Los compuestos de acuerdo con la invención son
útiles en terapéutica en el tratamiento de las enfermeda-
des neuropsíquicas, como agentes activos sobre el sistema
nervioso central.

30 En el hombre, el CRL 40476 ha sido utilizado en

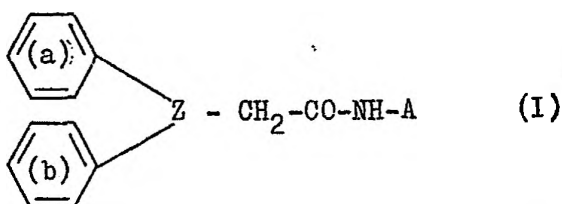
1 forma de píldoras o de comprimidos dosificados en 200 mg
a razón de tres tomas por día. Se han obtenido resultados
muy favorables en el tratamiento de las astenias en las
personas mayores. Además sin antagonizar los efectos de
5 los antipsicóticos, se ha revelado útil en el tratamiento
de las disquinesias tardías de los neurolepticos.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:



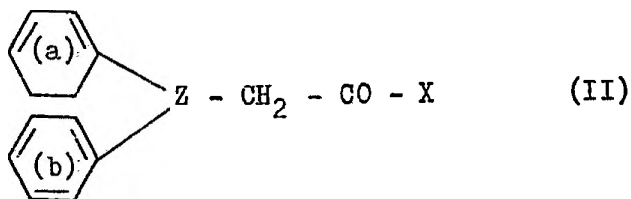
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un derivado de acetamina de fórmula general:



en la cual:

- 10
- cada uno de los ciclos (a) y (b) puede estar sustituido por uno o varios grupos F, Cl, Br, CF₃, NO₂, NH₂, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, metilendioxi;
 - Z representa >CHSO- o >NCO- ; y
 - A representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo de C₁-C₄, o un grupo R₁R₂N-Y- (donde Y es un resto hidrocarbonado de C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada; y R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan cada uno H y alquilo de C₁-C₄, R₁ y R₂ considerados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pudiendo formar un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 eslabones susceptible de estar sustituido, por una parte, y de contener un segundo heteroátomo tal como N y O, por otra parte); y sales de adición cuando A comprende un resto básico, caracterizándose el mencionado procedimiento porque se hace reaccionar un derivado de ácido de fórmula:

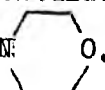


1 (en la cual Z está definido como anteriormente, los ciclos
2 (a) y (b) puede estar sustituidos como se ha indicado ante
3 riormente, y X representa un grupo alcoxi inferior de C₁-C₃
4 o un átomo de halógeno, F, Cl, Br, I, siendo el halógeno
5 preferido el cloro), con una amina de fórmula:



(donde A está definido como anteriormente).

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
11 rizado porque A representa el grupo R₁R₂N-Y- donde Y
12 está definido como anteriormente y R₁R₂N es un grupo dime-
13 tilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, 4-metilpipe-
14 ridino, 4-fenilpiperidino, 4-(p-clorofenil)piperidino, mor-
15 folino, piperazino, 4-metilpiperazino, 4-(β -hidroxietyl)
16 piperazino, 4-fenil-piperazino, 4-(p-clorofenil)piperazino,
17 hexametenimino.

18 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
19 rizado porque los ciclos (a) y (b) no están sustituidos,
20 Z representa >CHSO- o >NCO- , e Y es H o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$  O.

21 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que
22 ha de recaer la patente de invención que se solicita: PROCE-
23 DIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE ACETAMINA.

24 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pr-
25 sente memoria descriptiva que consta de veintires páginas
26 mecanografiadas.

Madrid, 30 Marzo 1978
BERNARDO UNGRIA
P.P.

