



286919

La presente invención se refiere a una nueva clase de --
 compuestos químicos que presentan una actividad farmacológica --
 importante, y utilizables en particular, por su acción --
 sobre el sistema nervioso central, como sedantes provistos
 de un efecto hipnótico y analgésico.

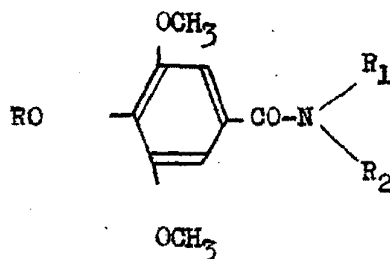
5

Estos compuestos son derivados de la 3,5-dimetoxibenzamida, y más precisamente de las 3,5-dimetoxibenzamidas que --
 llevan en posición 4 un sustituyente alcoxi o alquilenoxi, en particular un sustituyente butiloxi, aliloxi, metasiloxi o crotoxi, y cuyo átomo de nitrógeno de la función amida
 puede estar sustituido, a su vez, por grupos alquilo inferiores, en particular grupos etilo, butilo o propilo.

10

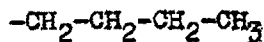
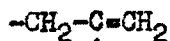
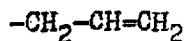
Desde otro punto de vista, la invención concierne a los compuestos que responden a la fórmula general:

15

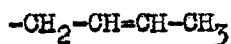


donde R puede representar un grupo alcoxi o alquilenoxi, como los grupos siguientes:

20



25



y R₁ y R₂ pueden ser idénticos o distintos, y representar el hidrógeno o un grupo alquilo inferior, como etilo, butilo o propilo, o constituir, juntos y con el átomo de nitrógeno, un heterociclo, por ejemplo un grupo morfolino, piperidino



286919

30

u otro análogo.

35

Estos compuestos presentan en común la propiedad de po--
 seer una acción sedante y analgésica que puede ser aprovecha
 da para el tratamiento de los estados neuropáticos, los in
 somnios, las ansiedades y otros análogos. Para ello, estos
 compuestos pueden ser mezclados con los vehículos farmacéu-
 ticos corrientes, para su administración oral o por inyece--
 ción, con dosis relativamente muy bajas del compuesto acti-
 vo, del orden de 0,25 - 0,50 g, eventualmente asociados con
 barbitúricos tales como el pentobarbital, de los que refuer
 zan fuertemente la acción soporífica, como se expondrá más
 detalladamente a continuación.

40

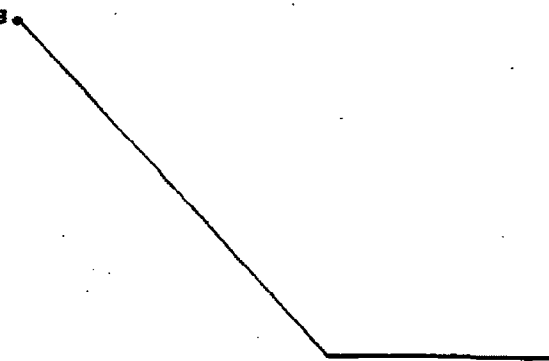
45

La invención concierne a un procedimiento para la prepa-
 ración de los compuestos que responden a la fórmula ante---
 rior, consistiendo dicho procedimiento, en una primera fase,
 en hidrolizar con ácido sulfúrico concentrado el grupo meto
 xi en posición 4 de la 3,4,5-trimetoxi-benzamida correspon-
 diente, luego en hacer reaccionar la 3,5-dimetoxi-4-hidroxi
 benzamida obtenida con un galogenuro de alquilo o de alque-
 nilo y recoger el derivado según la invención así obtenido.

50

En la Tabla I siguiente se enumera, a título de ejemplo,
 cierto número de compuestos que caen dentro de la invención,
 con indicación de sus características físicas y farmacodiná
 micas. Luego, en los ejemplos que siguen, se expone deta--
 lladamente el procedimiento de dos fases que conduce a la -
 obtención de tres de ellos.

55



286919

TABLA I

Compuesto
Rf

Caracteres

R.F. °C DL 50 (mg/kg de ratón, por vía oral)

1	Cristales ligeramente coloreados, insolubles en agua solubles en alcohol y acetona	157	2456
2	Polvo cristalino blanco, insoluble en agua, soluble en disolventes orgánicos usuales	89	> 2000
3	Polvo cristalino blanco, insoluble en agua, soluble en alcohol, acetona, éter	96	2000
4	Polvo cristalino blanco, insoluble en agua, éter de petróleo, soluble en alcohol, acetona, benceno	72	> 2000
5	Cristales blancos, insolubles en agua, solubles en alcohol, acetona, benceno	121	750
6	Polvo cristalino blanco, insoluble en agua, soluble en alcohol, acetona	142	> 2000
7	Polvo cristalino blanco, insoluble en agua, soluble en alcohol, acetona	134	> 2000
8	Polvo cristalino blanco; insoluble en agua, soluble en alcohol, acetona	138	> 4000
9	Polvo cristalino blanco, insoluble en agua, soluble en disolventes orgánicos usuales	147	> 2000

Compuesto 1 : 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-benzamida

Compuesto 2 : 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-etil-benzamida

Compuesto 3 : 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-n-butil-benzamida

Compuesto 4 : 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-n-propil-benzamida

Compuesto 5 : 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-isopropil-benzamida

Compuesto 6 : 3,5-dimetoxi-4-metaliloxi-benzamida

Compuesto 7 : 3,5-dimetoxi-4-metaliloxi-N-insopropil-benzamida

Compuesto 8 : 3,5-dimetoxi-4-n-butiloxi-benzamida

Compuesto 9 : 3,5-dimetoxi-4-crotiloxi-benzamida

60

65

70

75

286919



Ejemplo 1

Preparación del compuesto 1 : 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-benzamida.

80

Primera fase : preparación de la 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzamida.

85

Se añaden 200 g de 3,4,5-trimetoxi-benzamida seca a 800 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. Se mantiene la mezcla en un baño cuya temperatura se mantiene termostáticamente a 40-45° C. aproximadamente. Al cabo de aproximadamente 2 horas, la disolución del producto en el ácido es completa y la reacción concluye en estas condiciones en unas 23 horas.

90

Se vierte entonces lentamente la solución sobre 2 kg de hielo triturado y se deja reposar durante varias horas. Se filtra y se lava con agua fría. Se mezcla agitando el precipitado con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se filtra y se lava con agua.

95

El producto obtenido, recristalizado en agua, se presenta en forma de agujas blancas que se funden a 184-185° C. Es enteramente soluble en soluciones diluidas de sosa o de potasa. Con cloruro férrico, produce una coloración verde. El contenido de nitrógeno es de 7,08% (teórico : 7,11%).

100

Segunda fase : preparación de la 3,5-dimetoxi-4-aliloxibenzamida.

105

Se ponen 197 g del producto de la primera etapa, 500 cm³ de metanol y 133 g de bromuro de alilo en un balón de tres cuellos provisto de un agitador, de un embudo de bromo y de un condensador de reflujo. Se somete la mezcla a reflujo y se le añade agitando, a gotas, un mol de potasa disuelta en el minimum de agua, requiriendo esta operación aproximadamente 75 minutos.

Se vuelve a calentar la mezcla de reacción con reflujo hasta neutralidad, lo que requiere aproximadamente 2 horas.

-9 AB

286919



110 Previa separación del bromuro de potasio, se concentra la solución a la mitad de su volumen, luego se le añade un volumen igual de agua y se deja reposar varias horas en nevera. Previa filtración, se lava el producto con sosa, luego con agua y se reocrystaliza en una mezcla de partes iguales de agua y metanol. Los cristales son blancos y funden a 157° C. Contenido de nitrógeno : 5,90% (teórico : 5,93%).

115 Ejemplo 2

Preparación del compuesto 3 : 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-n-butyl-benzamida.

Primera fase : preparación de la 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-N-n-butyl-benzamida.

120 Se añaden 100 g de 3,4,5-trimetoxi-N-n-butyl-benzamida seca a 400 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. Se mantiene la solución a 40-45° C durante 23 horas, luego se vierte sobre 1 kg de hielo triturado. Previa cristalización, se filtra el producto, se lava con agua y luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se disuelve este producto en una solución diluida de sosa (2 N) y se vuelve a precipitar con HCl. Rendimiento 70%.

125 El producto así obtenido es un polvo cristalino blanco - muy ligeramente soluble en agua, soluble en soluciones diluidas de sosa o de potasa y que produce una coloración verde con cloruro férrico. Recristalizado en metanol, funde a 195-196° C. Contenido de nitrógeno : 5,52% (teórico:5,53%).

130 Segunda fase : preparación de la 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-n-butyl-benzamida.

135 Se hace reaccionar el producto de la primera fase con bromuro de alilo, en las mismas condiciones que en la segunda fase del Ejemplo 1,

El producto, cristalizado en una mezcla de partes iguales de agua y metanol, se presenta en forma de agujas blan-



175

hipnótica, refuerzo de los barbitúricos y efectos sobre la termorregulación), su acción relajante (protección contra - las dosis mortales de estriocina, ensayo al "rotarod") y su acción analgésica.

Los resultados han sido los siguientes :

1 - Acción hipnótica

180

Producto	DL50 (mg/kg) ratón por vía oral	ED50 (mg/kg) ratón por vía oral	DL 50 / ED 50
M	1800	800	2,25
P	280	40	7
Compuesto 1	2470	750	3,3

En este ensayo, la dosis eficaz 50 (ED 50) es la dosis que hace dormir el 50% de los animales.

2 - Refuerzo de la acción de los barbitúricos

185

Productos	ED 50 (mg/kg por vía oral)
P solamente	40
P + compuesto 1 (500 mg/kg)	7 - 8
P + M (250 mg/kg)	10 - 12
P + M (500 mg/kg)	3 - 4

190

3 - Efectos sobre la termorregulación

Para una dosis de 100 mg/kg i.p. del compuesto 1, la diferencia de temperatura central de una rata es, al cabo de:

	<u>1/2 h</u>	<u>1 h</u>	<u>1 1/2 h</u>	<u>2 h</u>
Δt	- 2,5	- 3,5	- 3,4	- 2,5

195

En las mismas condiciones, el Meprobamato no provoca sino un descenso máximo de - 2,1° C.

4 - Protección contra las dosis mortales de estriocina

200

Por administración de dosis de 250 y 500 mg/kg del compuesto nº 1 y de distintos compuestos conocidos, los porcentajes de animales protegidos son los siguientes:

286919



- Compuesto nº 1 (250 mg/kg) 70 %
- Compuesto nº 1 (500 mg/kg) 100 %
- M (500 mg/kg) 10 - 20 %
- 5-clorobenzoxazolinona (500 mg/kg) 30 %

205

5 - Ensayo al rotarod

Producto (250 mg/kg)	% de pérdida de equilibrio
5-cloro-benzoxazolinona	15
Meprobamato	30 - 40
Compuesto 1	50 - 60

210

6 - Acción analgésica

Valorada por el método de la excitación eléctrica de la pulpa dental del conejo, la acción antiálgica se expresa por la elevación del umbral del dolor (en voltios).

215

Con 500 mg/kg, la acción del compuesto 1 es muy neta, traduciéndose en una elevación de 6 á 10 voltios del umbral durante la primera hora, y luego en una acción todavía más marcada, que alcanza 14 voltios al cabo de 2 horas, acompañada de señales de sedación. Esta acción es, pues, muy superior a la de la aspirina, que no supera 5 voltios al cabo de una hora y luego vuelve a bajar, y superior más aún a la del Meprobamato, que no alcanza sino aproximadamente 3 voltios a lo sumo.

220

B - Estudio farmacológico de los compuestos 2, 3, 4 y 6.

225

Ensayos similares, realizados con los compuestos indicados con 2, 3, 4 y 6 en la Tabla I anterior, han conducido a los resultados siguientes:

1 - Toxicidad

Compuesto nº	2	3	4	6
DL 50 mg/kg	>2000	>2000	>2000	>2000

230

2 - Refuerzo de la acción de los barbitúricos.

(expresado en número de ratones, de 10, adormecidos por la

286919



140 cas, muy ligeramente solubles en agua, solubles en alcohol, acetona y éter. El rendimiento es del 77%. Contenido de nitrógeno : 4,76% (teórico : 4,77%).

Ejemplo 3

145 Preparación del compuesto 8 : 3,5-dimetoxi-4-n-butiloxi-benzamida.

Primera fase : preparación de la 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzamida.

Esta fase es idéntica a la primera etapa del Ejemplo 1.

150 Segunda fase : preparación de la 3,5-dimetoxi-4-n-butiloxi-benzamida.

Se hacen reaccionar 19,7 g del producto de la primera fase con 15 g de bromuro de n-butilo, en solución en 120 cm³ de etanol. Se pone en reflujo la mezcla de la reacción y se le añade a gotas, agitando, una cantidad equivalente de potasa disuelta en 15 cm³ de agua (para evitar el depósito de ferato, que retardaría la reacción).

155 Después de 7-8 horas de reflujo, la reacción ha concluido. Se evapora el disolvente en vacío, se lava el residuo con carbonato de sodio diluido, y luego con agua. Se re-
160 cristaliza el compuesto en una mezcla de partes iguales de metanol y de agua. Se obtiene así el producto buscado en forma de agujas blancas sedosas, que funden a 138° C, con un rendimiento del 83%.

165 Los estudios farmacológicos realizados con los distintos compuestos anteriormente enumerados han permitido efectuar las comprobaciones siguientes:

A - Estudio farmacológico del compuesto 1 (3,5-dimetoxi-4-aliloxi-benzamida).

170 Este compuesto ha sido estudiado a título comparativo -- con el Meprobamato (indicado con M) y con el Pentobarbital (indicado con P), para su acción sedante general (acción

286919



asociación de la dosis hipnótica de pentobarbital con 500 mg/kg del compuesto)

235

Compuesto nº	2	3	4	6
Proporción	10/10	9/10	10/10	8/10

3 - Protección contra las dosis mortales de Cardiazol y de estriquina.

(para 500 mg/kg de cada producto considerado)

240

Compuesto nº	2	3	4	6
Protección o/ Cardiazol (%)	30	50	50	80
Protección o/ estriquina (%)	0	20	0	10

4 - Ensayo al rotarod.

Siempre con la dosis de 500 mg/kg por vía oral, el porcentaje de ratones que presentan una pérdida de equilibrio es el siguiente:

245

Compuesto nº	2	3	4	6
Pérdida de equilibrio (%)	50	60	40	70

C - Estudio farmacológico del compuesto 8

250

El estudio individual de las propiedades farmacológicas de la 3,5-dimetoxi-4-n-butiloxi-benzamida ha dado los resultados siguientes:

255

La LD 50 del compuesto, administrado por vía oral, ha sido determinada en los ratones por el método de BERENS & KARBER. El producto es administrado en dosis crecientes a lotes de 6 animales mantenidos en observación durante 48 horas. La LD 50 así determinada es superior a 4000 mg/kg.

260

La acción hipnótica es determinada por administración oral a grupos de 20 ratones. La ED 50 (dosis que provoca el sueño en 50% de los animales) es de 650 mg/kg. Por consiguiente, el índice terapéutico, es decir la relación LD



286919

50/ED 50, es de 6.

265

Por otra parte, el compuesto 8 tiene la propiedad de reforzar fuertemente la acción soporífica de los barbitúricos, tales como el Pentobarbital. Así, mientras que la ED 50 del Pentobarbital, por vía oral, es de 40 mg/kg, la ED 50 de la asociación del Pentobarbital con 250 mg/kg del compuesto 8 es de 20 mg/kg, y con 500 mg/kg del compuesto 8 es de 3 mg/kg.

270

El compuesto 8 ejerce también una acción protectora contra las dosis mortales de Cardiazol. Así, la ED 50 del compuesto 8 es de 125 mg/kg, mientras que la del Meprobamato es de 75 mg/kg. Así, la relación de la ED 50/ED 50 del Cardiazol del compuesto 8 es superior a 32, mientras que es de 24 en el caso del Meprobamato.

275

Por fin, el compuesto 8 ejerce también una acción analgésica, del orden de 15 voltios, en el ensayo de estimulación de la pulpa dental del conejo, con una dosis de 500 mg/kg.

280

Resulta, pues, que los compuestos preparados según la presente invención presentan un conjunto de propiedades que los hacen superiores - en su aplicación como sedantes, hipnóticos y analgésicos - a los medicamentos conocidos en la actualidad. Estos compuestos pueden ser utilizados en forma de comprimidos que contengan de 0,25 a 0,50 g. de producto activo cada uno, administrándose estos comprimidos a razón de 1 a 6 por día. También pueden emplearse en forma de supositorios de 0,25 g. administrados a razón de 1 a 3 por día.

285

290

Estos compuestos pueden ser utilizados en combinación con barbitúricos tales como el Pentobarbital, el secobarbital, el amobarbital, la ciclohepteniletilmalonilurea u otros análogos, en forma de comprimidos, grajeas, supositorios o análogos, a razón de 100 partes del compuesto prepa-

286919



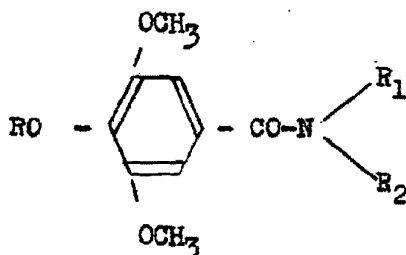
rado según la invención cada 5 - 10 partes del barbiturato.

N O T A

295 EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de -- las Patentes francesas núms. PV. 894.584, 900.947 y 902.774, de fechas 16 de Abril, 15 de Junio y 3 de Julio de 1.962, -- respectivamente, ha de recaer sobre las siguientes reivindi-
300 caciones:

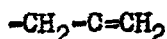
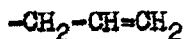
1ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS MEDI-
CAMENTOS DE ACCION SEDANTE, HIPNOTICA Y ANALGESICA ", con--
sistiendo dicho procedimiento, en una primera fase, que res-
ponde a la fórmula general:

305

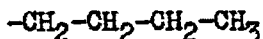


310

en la cual R puede representar un grupo alcoxi o alquilenoxi, como los grupos siguientes:



315



320

y R₁ y R₂ pueden ser idénticos o distintos representar el - hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o formar juntos y - con el átomo de nitrógeno un heterociclo, procedimiento ca-
racterizado por el hecho de consistir, en una primera fase, en hidrolizar con ácido sulfúrico concentrado el grupo metoxi en posición 4 de la 3,4,5-trimetoxibenzamida correspon-
diente, y luego, en una segunda fase, en hacer reaccionar -

28691-9 ABR.



335

la 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzamida obtenida con un halogenuro de alquilo o de alquenilo, y en recoger el derivado resultante.

340

2ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ACCION SEDANTE, HIPNOTICA Y ANALGESICA ", según reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la 3,4,5-trimetoxibenzamida y el halogenuro utilizados como reactivos son elegidos con vistas a la obtención, como producto final, de la 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-benzamida, de la 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-etil-benzamida, de la 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-n-butyl-benzamida, de la 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-n-propil-benzamida, de la 3,5-dimetoxi-4-aliloxi-N-isopropil-benzamida, de la 3,5-dimetoxi-4-metaliloxi-benzamida, de la 3,5-dimetoxi-4-metaliloxi-N-isopropil-benzamida, de la 3,5-dimetoxi-4-n-butiloxi-benzamida, o de la 3,5-dimetoxi-4-crotoxi-benzamida.

345

350

3ª.- Por último, se reivindica como objeto sobre el cual ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años se solicita para España y sus Colonias, -----

p o r

355

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ACCION SEDANTE, HIPNOTICA Y ANALGESICA "

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva, que consta de trece hojas, escritas a máquina por una sola cara.

360

Madrid, -9 ABR. 1963

P.A.: