

368207

27 FEB



P.- 40.874

AEK 176-2 Spa

Memoria descriptiva

REG. TECNICA
CLAS. NAC. P.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
NOV. CLASE <u>C</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET HÄSLE

entidad / ~~de nacionalidad~~ sueca

con domicilio en Kärragaban 5, Mölndal, Suecia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS CARBAMICOS"

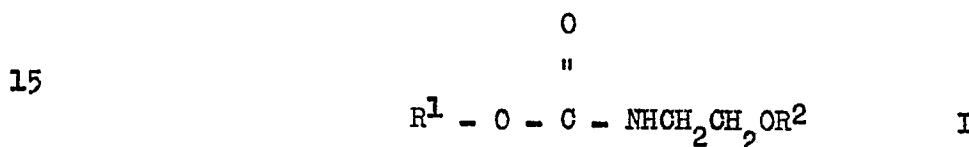
(Clase Internacional A61k C07c)

27 FEB 1954

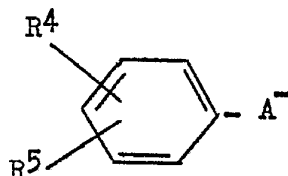


La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen sustancias que afectan a parte, pero no a todas, las actividades y funciones de las fibras nerviosas parasimpáticas y colinérgicas que son afectadas por las sustancias anticolinérgicas. Otro objeto de la invención es proporcionar métodos de tratamiento médico en los que son empleados estos compuestos.

La invención comprende también procedimientos para la preparación de las sustancias activas, y algunas de las propias sustancias activas. Las sustancias activas de la invención pueden ser representadas por la fórmula



en la que R^1 es seleccionado del grupo que consta de -- grupos de alcoholilo y de alquenoilo rectos y ramificados -- que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos de cicloalcoholilo y cicloalquenoilo que contienen como máximo -- 6 átomos de carbono, grupos de alcoxialcoholilo rectos y -- ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, y el radical



368207

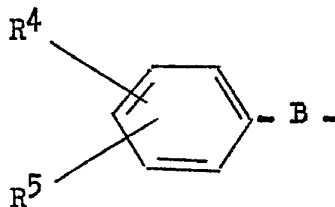
27 FEB 1957
en la que A representa un radical bivalente seleccionado de la clase que consta de grupos de alcoholeno rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoholenoxi rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y unidos a un núcleo de fenilo a través del átomo de oxígeno, y grupos alcoholenoxicicloalcoholeno rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y están unidos al núcleo de fenilo a través de un átomo de carbono, y R^4 y R^5 son iguales o diferentes y están seleccionados del grupo que consta de grupos hidrógeno, hidroxilo, alcoholo y alqueno que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, incluyendo el isopropilo, grupos alcoxi y alquenoxi que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, incluyendo el isopropoxi, grupos de hidroxialcoholo rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, fluor, cloro, bromo nitro, formilo y amino; y R^2 está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, grupos de alcoholo y alqueno rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos de cicloalcoholo y cicloalqueno que contienen como máximo 6 átomos de carbono, grupos alcóxialcoholo que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos de alcóxialcóxialcoholo que contienen de 3 a 9 átomos de carbono, y el radical $-CO-R^3$, en el que R^3 está seleccionado del grupo que consta de grupos alcoholo y de alqueno rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi y alquenoxi rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcóxialcóxialcoholo rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos de alcóxial-

368207



alcoxialcohilo rectos y ramificados que contienen de 3 -
a 9 átomos de carbono, grupos de alcoxialcohilo rectos y
ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, y
el radical

5



10

en el que R⁴ y R⁵ son como han sido definidos anterior-
mente, y B representa una línea de valencia o un radical
bivalente seleccionado del grupo que consta de grupos al-
cohilenoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y es-
tán unidos al núcleo de fenilo a través de un átomo de -
carbono.

15

20

Cada uno de los sustituyentes R⁴ y R⁵ pue-
den estar colocados en cualquiera de las posiciones 2, 3,
4, 5 y 6 sobre el núcleo de fenilo.

Son ejemplos de grupos alcoxi y alcohilo -
como sustituyentes sobre el núcleo de fenilo el metoxi y
el metilo.

25

Los grupos R¹ y R² pueden ser iguales o di-
ferentes.

30

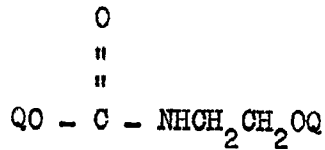
Algunos de los compuestos comprendidos en
la fórmula I están descritos en la bibliografía, No --
obstante, no ha sido sugerida su capacidad para poten- --
ciar o reforzar el efecto bloqueador de la secreción gá- --
trica de ácido clorhídrico de los anticolinérgicos. --

368207



Así, son conocidos los compuestos en los que R² es hidrógeno y R¹ es CH₃-, C₂H₅-, C₃H₇-; (CH₃)₂CH-, (CH₃)₃C-, CH₂=CHCH₂-, C₆H₅CH₂-, así como los compuestos de la fórmula

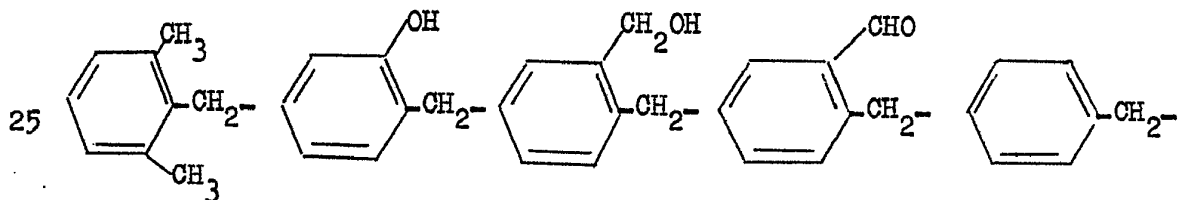
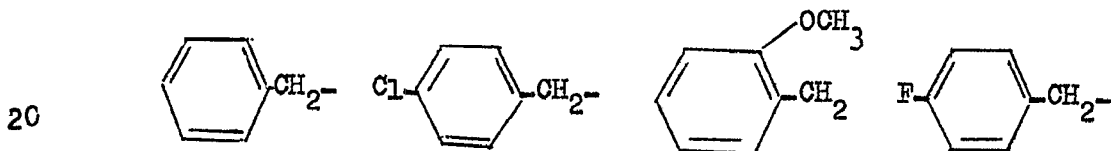
5



10 en la que Q es CH₃-, C₂H₅- ó C₄H₉-.

Son ejemplos ilustrativos de los grupos R¹ y R² el CH₃-; C₂H₅-; C₃H₇-; (CH₃)₂CH-; (CH₃)₃C-; CH₃OCH₂CH₂-; C₂H₅OCH₂CH₂-;

15 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{OCHCH}_2- \end{array}$; $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}- \end{array}$; otros ejemplos ilustrativos del grupo R¹ son:



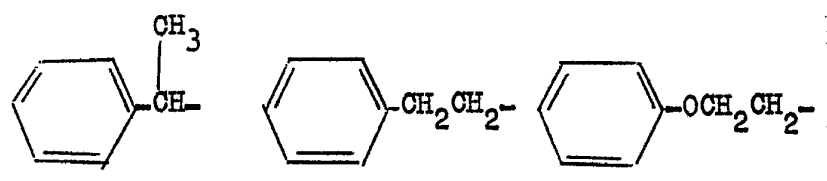
30

368207

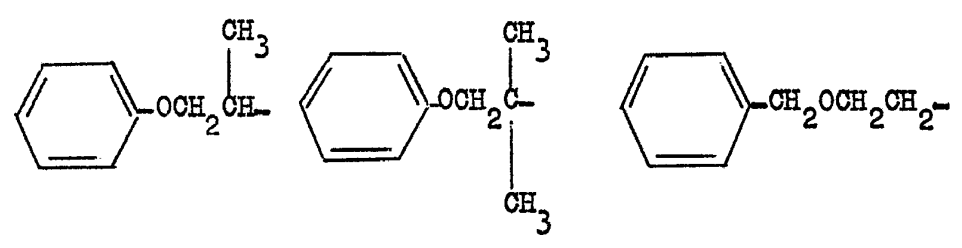


27 FEB 1954

5



10



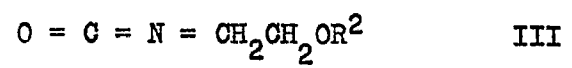
Los compuestos de la presente invención --
 son obtenidos fácilmente por métodos analógicos, por --
 ejemplo, por adición de un compuesto hidroxilado de la --
 fórmula

15



en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,
 a un isocianato de la fórmula

20



en la que R^2 tiene el significado especificado anterior-
 mente.

25

Son ejemplos de grupos y funcionalmente --
 equivalentes los grupos de carboxilato de metales y de--
 rivados de ácido carboxílico, tal como un halogenuro de
 ácido, un éster de alcohol y un anhídrido de ácido, --

368207

anhídridos mixtos con ácidos alcoxilfórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consta de carbodiimida y compuestos de función similar, tales como el N,N'-carbonyldiimidazol, y el N-etil-5-fenil-isoazolio-3'-sulfonato. Preferiblemente, Y es un grupo de cloruro de carbonilo, Z es un grupo hidroxilo y Z¹ es un átomo de cloro.



Las siguientes ecuaciones esquemáticas de reacción sirven como ilustración detallada de los procedimientos descritos anteriormente. R¹ y R³ tienen los significados especificados anteriormente.

Se ha comprobado, con gran sorpresa, que estos ésteres de ácido carbámico refuerzan fuertemente el efecto bloqueador de la secreción gástrica de ácido clorhídrico de los anticolinérgicos, pero no tienen efecto alguno, o un efecto muy bajo, sobre otros efectos de los anticolinérgicos. Por tanto, es posible bloquear de modo efectivo la secreción gástrica de ácido clorhídrico por medio de una combinación de anticolinérgicos y las sustancias de la presente invención, sin ningún temor a los efectos secundarios corrientes que tienen lugar con frecuencia en los tratamientos con los anticolinérgicos sólo, tales como sequedad de la boca, dificultades de adaptación, etc, que suelen impedir un tratamiento racional con estas sustancias.

Estas propiedades muestran los compuestos de la presente invención son muy favorables, e inesperadas. Si los compuestos de esta invención son administra

368207



dos a animales experimentales que no están sometidos a -
 ningún tratamiento, en los animales no se observa efec-
 to ninguno, o en todo caso una débil sedación, en dosis
 razonables, pero una investigación más profunda muestra
 5 que las sustancias tienen un efecto de bloqueo de la se-
 creción gástrica de ácido clorhídrico. Este efecto es -
 reforzado intensamente con un tratamiento-simultáneo de
 los animales con una sustancia anticolinérgica tal como
 la hiosciamina. Gracias a este efecto reforzado, es po-
 10 sible emplear proporciones de anticolinérgicos y de los
 compuestos de la presente invención que son muy pequeñas
 en comparación con las dosis necesarias si se emplea só-
 lo una de estas sustancias. Este efecto reforzante só-
 15 lo afecta a la secreción de ácido clorhídrico, lo que ha
 ce posible un bloqueo total de la secreción gástrica de
 ácido clorhídrico, sin que aparezcan efectos secundarios
 de ningún tipo. Un bloqueo total de la secreción de - -
 ácido clorhídrico con un anticolinérgico solo no es po-
 sible, a causa de los efectos secundarios, muy intensos,
 20 que aparecen si la dosis es aumentada. Por tanto, los -
 compuestos proporcionados por la presente invención son
 productos farmacéuticos estremadamente útiles para el --
 tratamiento de la úlcera, particularmente en combinación
 con dosis pequeñas, no activas per se, de anticolinérgi-
 25 cos.

Las sustancias según la presente invención muestran también un efecto sedante general.

Las sustancias activas según la presente -
 invención pueden ser sintetizadas por procedimientos de
 30 síntesis ya establecidos. Los métodos de preparación --

368207

son ilustrados con más detalle por medio de los ejemplos
siguientes.



5 La presente invención comprende también un
procedimiento para la preparación de composiciones farma
céuticas con mayor efecto inhibidor sobre la actividad -
de disminución de la secreción gástrica de ácido clorhí-
drico de las sustancias anticolinérgicas activas, carac-
terizado por la adición a dicha sustancia anticolinérgi-
ca de al menos un compuesto de la fórmula I. Más adelan-
te, en esta Memoria descriptiva, se dan ejemplos de sus-
tancias activas anticolinérgicas.

10 Empleando la combinación de anticolinérgi-
cas y sustancias de la presente invención, es posible --
emplear proporciones de anticolinérgicos que son sufi- -
cientemente pequeñas para no dar lugar a los indeseables
efectos secundarios, citados anteriormente, de los anti-
colinérgicos.

20

368207

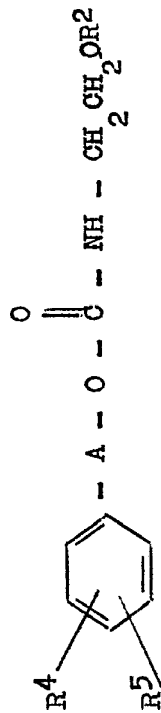


Tabla 1 Compuestos de la fórmula

Ejemplo	Clave	R5	R4	A	R2	P. ebul., °C/mmHg; P. fusión, °C
1	81/58	H	H	CH ₂ CH ₂	H	49-50
8	75/88	H	H	CH ₂	H	56-58
9	75/73	H	H	CH ₂	CH ₃	115-117/0,1
10	75/87	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₃	145/760
11	75/90	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	150/1,0
12	85/77	4-Br	H	CH ₂ CH ₂	H	98
13	89/01	4-NO ₂	H	CH ₂ CH ₂	H	102
14	89/02	4-NH ₂	H	CH ₂ CH ₂	H	89
15	81/57	H	H	CH(CH ₃)	CH ₃	125-135/0,25
16	81/69	H	H	CH(CH ₃)	H	150/0,15
17	81/60	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	170-180/0,6

368207

27 FEB 1971



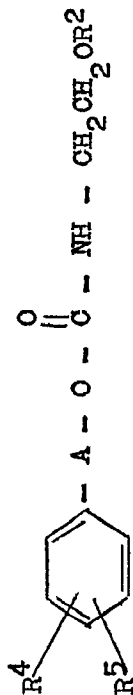


Tabla 1 (continuación). Compuestos de la fórmula

Ejemplo	Clave	R ⁵	R ⁴	A	R ²	P. ebul., °C/mmHg; P. fusión, °C
18	81/59	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	140/144/0,5
19	81/91	H	H	CH ₂ CH(CH ₃)	H	152-154/0,3
20	85/46	H	H	OCH ₂ CH ₂	H	80
21	71/94	4-Cl	H	OCH ₂ CH ₂	CH ₃	74
22	81/93	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂	CH ₃	140/0,1
23	81/89	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂	H	74

300207



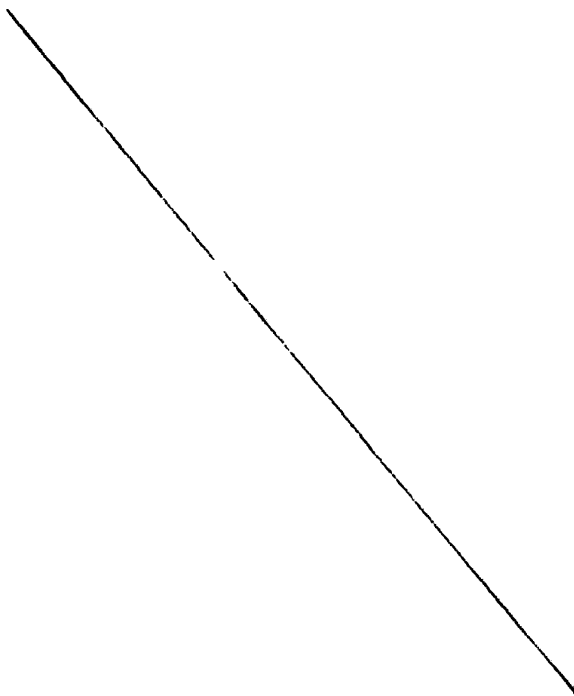
Ejemplo 1.-



5 2-fenoxietanol (4,2 g), beta-metoxietiliso
 cianato (3,0 g), y cloruro de metileno (2 ml.), coloca--
 dos en un matraz provisto de un condensador de reflujo -
 y un tubo de secado en la parte superior, fueron calenta
 dos en un baño de agua durante cinco horas. Después, la
 mezcla fué destilada bajo presión reducida. La fracción
10 con punto de ebullición en el intervalo de 143-146° C a
 0,4 mm. Hg fué recristalizada a partir de éter de petró-
 leo, dando 3,5 g. de beta-fenoxietil-N-beta-metoxiaril--
 carbonato. P. de f. 33° C.

 Las sustancias indicadas en la Tabla 3 fue
 ron preparadas por el mismo método.

15



368207

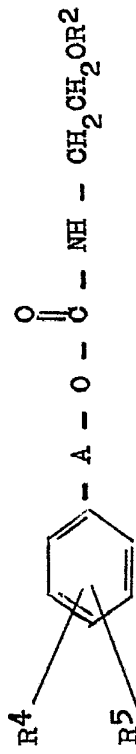


Tabla 3.- Compuestos de la fórmula

Ejemplo	Clave	R ⁵	R ⁴	A	R ²	P. ebul. °C/mmHg; P. de f., °C
41	83/19	H	H	OCH ₂ CH ₂	CH ₃	33
44	83/16	2-OCH ₃	H	CH ₂	CH ₃	145-147/0,4
45	61/68	2-OH	H	CH ₂	CH ₃	
46	83/15	2-Cl	H	CH ₂	CH ₃	148-149/0,8
47	83/14	4-Cl	H	CH ₂	CH ₃	132-134/0,4
48	83/17	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₃	128-130/0,4

368207

Las sustancias enumeradas en la Tabla 4 fueron preparadas por el mismo método.



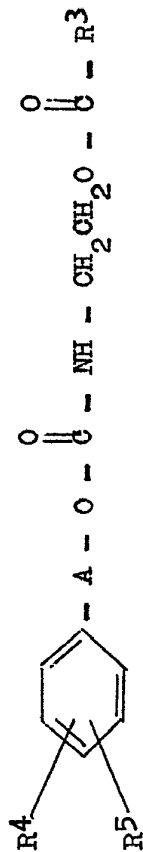


Tabla 4.- Compuestos de la fórmula

Ejemplo	Clave	R ⁵	R ⁴	A	R ³	P. ebul., °C/mmHg; P. de f., °C
49	85/78	H	H	CH ₂	CH ₃	140/0,2
50	85/68	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₃	<40
51	85/80	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	
52	85/81	H	H	CH ₂ CH ₂		48
53	89/24	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	
54	89/14	H	H	CH ₂ CH ₂	(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	
55	89/23	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	

Las sustancias enumeradas en la Tabla 5 fueron preparadas por el mismo método



368207

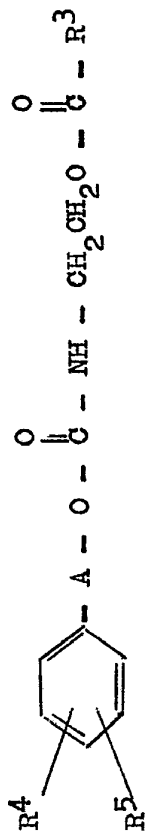
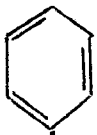
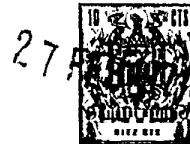


Tabla 5.- Compuestos de la fórmula

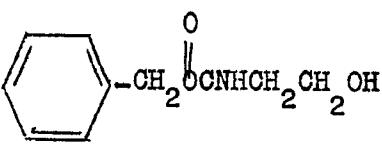
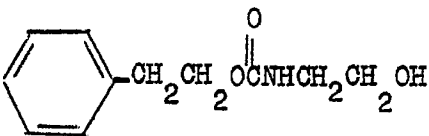
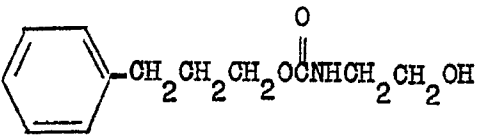
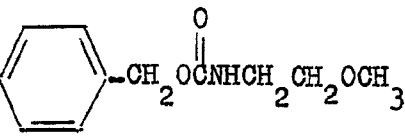
Ejemplo	Clave	R ⁵	R ⁴	A	R ³	P. ebul., °C/mmHg; P. de f., °C
56	85/79	H	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃	
57	89/29	H	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CH ₃	
58	89/07	H	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CH ₂ - 	61

360207



27F 

Se ha comprobado que los siguientes com- -
puestos son de particular valor:

5	Ejemplo	Clave	Fórmula
10	38	61/67	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
	39	61/60	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
15	8	75/88	
20	1	81/58	
25	17	81/60	
30	9	75/73	

368207



Ejemplo	Clave	Fórmula
5		
48	83/17	
15		
15	81/57	
15		
41	83/19	
20		
30	85/40	
25		
32	81/75	
61	81/83	

30

368207

27 FEB 1951

Han sido sometidos a ensayo, para determinar su efecto inhibitor de la secreción de ácido clorhídrico, compuestos comprendidos en el objeto de la presente invención. La investigación ha sido efectuada de la manera siguiente:

5

A ratas hambrientas les fué administrada, por medio de una sonda o tubo gástrico, la disolución a una suspensión, en la proporción de 1,2 ml. por 100 g. de peso corporal. La administración fué repetida una hora más tarde. Transcurrida otra hora, las ratas fueron muertas, y se recogió el contenido de la cavidad gástrica, fué diluído hasta 12 ml., y después fué determinado el pH por medio de un pH-metro. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente.

10

15

	Observaciones individuales	Hg de obser- vacio- nes	Prome- dio
Agua	2,8 3,0 3,0 3,0 2,6 2,6 2,8 2,8	24	2,90
(controles)	3,0 3,0 3,0 3,0 2,7 2,8 2,9 3,0		
	2,9 2,8 3,1 2,9 2,8 2,9 3,3 2,9		
0,0028% de hioaciamida	3,1 2,95 3,3 3,1 3,0 3,15 3,3 3,0	19	3,28
	4,0 3,15 3,6 3,0 3,2 3,7 4,25 3,2		
	3,15 3,9 3,3		

30

368207

27 FEB 1951



5

Fué sometido a ensayo el reforzamiento del efecto inhibidor de la hiosciamina sobre la secreción de ácido clorhídrico, administrando una disolución de hiosciamina al 0,0028%, que también contenía 0,3% ó 0,14% de la sustancia a ensayar. Un valor medio del pH de más de 4, obtenido para un grupo de cuatro ratas, es una indicación muy clara del efecto. Los valores obtenidos en cada ensayo se dan en la Tabla 6. Los resultados se indican de la siguiente manera:

10

<u>Valor de pH obtenido</u>	<u>Efecto cualitativo</u>
superior a 4,7	↓ ↓
comprendido entre 4,0 y 4,7	↓

15

El valor real del pH dado para algunas de las sustancias es el valor medio de los resultados de los ensayos en cuatro ratas.

20

Tabla 6

25

Sustancia según el ejemplo - n ^o	Clave	Efecto cualitativo; disolución al 0,3%	Valor del pH; disolución al 0,3%	Efectivo cualitativo; disolución al 0,1%
1	81/58	↓ ↓	4,93	↓ ↓
8	75/88	↓ ↓	5,18	↓ ↓

30

360207

27 FEB 1971



Tabla 6 (continuación)

	Sustancia según el ejemplo - n ^o	Clave	Efecto cualitativo; disolución al 0,3%	Valor del pH; disolución al 0,3%	Efectivo cualitativo; disolución al 0,1%
5					
10	9	75/73	↓ ↓	6,26	↓ ↓
	11	75/90	↓ ↓	5,98	
	15	81/57	↓ ↓	6,15	↓ ↓
	17	81/60	↓ ↓	4,93	↓
	18	81/59	↓ ↓	4,05	
15	20	85/46	↓ ↓	4,87	
	21	71/94	↓	4,20	
	30	85/40	↓ ↓	5,15	↓ ↓
	32	81/75	↓ ↓	5,90	↓ ↓
	33	81/87	↓ ↓		
20	35	81/80	↓ ↓	4,86	
	36	81/92			↓
	37	81/63	↓ ↓	5,13	↓
	38	61/67	↓ ↓	5,05	↓ ↓
	39	61/60	↓ ↓	6,56	↓ ↓
25	40	81/88	↓		
	49	85/78	↓ ↓		
	50	85/68			↓ ↓
	51	85/80	↓ ↓		
	52	85/81	↓ ↓		
30	53	89/24	↓ ↓		

360207

27F



Tabla 6 (continuación)

5	Sustancia según el ejemplo - n°	Clave	Efecto cualitativo; disolución al 0,3%	Valor del pH; disolución al 0,3%	Efectivo cualitativo; disolución al 0,1%
10	54	89/14	↓ ↓		
	55	89/23	↓		
	56	85/79	↓ ↓		↓ ↓
	58	89/07	↓ ↓		
	44	83/16	↓		4,80
15	48	83/17	↓	4,33	
	41	83/19	↓ ↓	6,68	
	61	81/83	↓ ↓	5,22	↓ ↓

20

La tabla demuestra con notable evidencia que todos los compuestos de la presente invención sometidos a ensayos cuasan un aumento sustancial del pH al ser combinados con una dosis de hiosciamina, que por sí misma causa un aumento insignificante en el pH.

25

Para algunos de los compuestos ha sido sometido a ensayo el efecto sobre la secreción de ácido clorhídrico en ratas con el píloro ligado. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 7.

30

366207

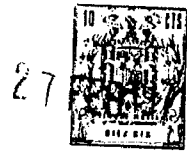


Tabla 7.- Efecto de bloqueo de la secreción de ácido clorhídrico en ratas con el píloro ligado (por ciento)

5

10	sustancia según el ejemplo nº	mg/kg de peso corporal				
		Clave	1,2	3,6	12	36
15	1	81/58		10	47	92
	3	75/93	14	68	75	94
	7	81/79			22	
	8	75/88			39	
	9	75/73				75
	38	61/67			36	62
20	39	61/60				78
	48	83/17			76	

25

De los valores dados en la Tabla 6 y en la Tabla 7 se deduce evidentemente que las sustancias de la presente invención tiene un excelente efecto de bloqueo de la secreción de ácido clorhídrico, especialmente en combinación con anticolinérgicos, pero también

30

362207



por si misma.

Se llevaron a cabo, en ratas, ensayos para determinar la influencia de las sustancias de la presente invención sobre el sistema nervioso central. Fueron administrados por vía intraperitoneal 200 mg. de la sustancia activa, y después el animal de ensayo fué colocado sobre su dorso. Fué medido el tiempo requerido por el animal para ponerse de patas y adquirir un movimiento firme. Cuanto menor es el tiempo, menor es el efecto de la sustancia sobre el sistema nervioso central (SNC). En este ensayo, las sustancias según los ejemplos 1, 3, 8, 9, 15, 30, 32, 38, 39, 49, 51 y 54 no parecieron afectar al SNC en los animales de ensayo.

Los inhibidores gástricos de la presente invención tienen una baja toxicidad cuando son administrados por vía oral, y la dosis letal media (50 %) (DL₅₀) al ser administrados por vía intraperitoneal, es, para todos los compuestos sometidos a ensayo, superior a 400 mg. por kg. de peso corporal.

El efecto inhibidor de la secreción de ácido clorhídrico que caracteriza a los compuestos de la presente invención es de una naturaleza marcadamente local, y sólo es conseguido por administración oral, así como parenteral. Los ésteres de ácido carbónico antes descritos pueden ser administrados preferiblemente por vía oral, bien en formas sólidas, como comprimidos, cápsulas, gránulos, etc., o en forma fluida, como una suspensión o disolución, y las composiciones pueden contener, en las preparaciones farmacéuticas, los aglomerantes, sustancias que sirven de vehículo, aditivos dilu-

360207



yentes, agentes protectores, y aditivos para dar sabor ya aceptados normalmente.

5 Las composiciones para el tratamiento de la úlcera, entre otras enfermedades, pueden contener una o más sustancias según la presente invención, bien solas o en combinación con una o más sustancias anticolinérgicamente activas, seleccionadas del grupo que consta de, entre otras, escopolamina, amprotropina, beta-piperidinoetil-O-acetil-tropato, homatropina, cucatropina, ciclopentalato, piperidolato, adifenina, tifenamilo, dicitlomina, carbofluorenoaminéster, metilnitratato de atropina, metilnitratato de escopolamina, metilbromuro de espopolamina, butil-bromuro de escopolamina, metilbromuro de homatropina, pentatitanato, hiosciamina, oxifenonio, metilbromuro de pipenzolato, clidino, metantelina, propantelina, triciclamol, hexociclio, mepiperfonidol, tridihexetilo, dibutalina, benzometamina, aminopentamida, ambutonio, difenmetanol, metanosulfonato de benzotropina, atropin-S-óxido, escopolamino-N-óxido, amolanona, papavorina, supavarina, dioxilina, neupaverina, etavarina, isomatepteno, civerina y sostrona.

10

15

20

En su utilización clínica, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en dosis terapéuticamente efectivas de 10-1000, y preferiblemente 50-500 mg, de cuatro a ocho veces en 24 horas.

25

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de las composiciones farmacéuticas.

30

368207

27 FEB 1971

Ejemplo 2.-

Instrucciones de preparación de un jarabe que contiene 0,5 % (peso por volumen) de sustancia de la fórmula I:

5

10

Sustancia activa	0,5 g.
Sacarina	0,6 g.
Azúcar	3,0 g.
Glicerina	5,0 g.
Agua destilada	10,0 g.
Aroma	0,1 g.
Etanol 96%, hasta	100,0 ml.

15

El azúcar y la sacarina son disueltas en agua destilada caliente. Al enfriar, se completa el peso de la disolución con agua y se añade glicerina. La disolución acuosa es vertida en la disolución de sustancia activa y aroma en aproximadamente 63 ml. de etanol, y después se completa hasta 100 ml. con etanol.

20

Ejemplo 3.-

25

250 g. de sustancia activa son mezclados con 175,80 g. de lactosa y 169,70 g. de almidón de patata, la mezcla es humedecida con una disolución alcohólica de 10 g. de ácido esteárico, y es granulada a través de un tamiz. Una vez seca, se mezclan 160 g. de almidón

30

368207

27 779 197



5 de patata, 200 g. de talco, 2,50 g. de estearato de magnesio, y 32 g. de dióxido de silicio coloidal, y la mezcla es transformada por compresión en 10.000 comprimidos, cada uno de los cuales posa 100 mg. y contiene 25 mg. de sustancia activa. Los comprimidos pueden ser marcados con líneas de fractura, si se desea, para facilitar una adaptación más precisa a la dosis.

10 Ejemplo 4.-

15 Es preparada un granulado a partir de 250 g. de sustancia activa, 175,90 g. de lactosa y la disolución alcohólica de 10 g. de ácido esteárico. Una vez seco, el granulado es mezclado con 56,60 g. de dióxido de silicio coloidal, 165 g. de talco, 20 g. de almidón de patata, y 2,50 g. de estearato de magnesio, y transformado por compresión en 10.000 núcleos centrales de grageas. Estos son recubiertos primero con 6 g. de "ahelleo" o goma lasa, después con un jarabe concentrado de 502,28 g. de secaraes cristalizada, 10 g. de goma arábica, 0,22 g. de colorante, y 1,5 g. de dióxido de titanio, y secados. Cada una de las grageas obtenidas pesa 120 mg. y contiene 25 mg. de sustancia activa.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña con fecha 11 de junio de 1.968, bajo el número 27787/68, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30

360207

- REIVINDICACIONES -



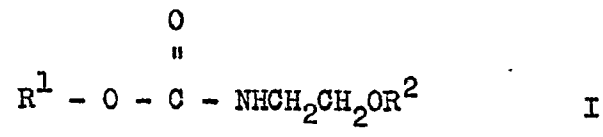
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos carbámicos de la fórmula

15



20

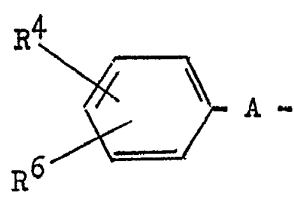
en la que R¹ está seleccionado del grupo que consta de grupos alcohilo y alquenoilo rectos y ramificados que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalcoholo y cicloalquenoilo que contienen como máximo 6 átomos de carbono, grupos alcoxialcoholo rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, y el radical

25

368207

30

27 FEB 1954



5

en el que A representa un radical bivalente seleccionado del grupo que consta de grupos alcoholeno rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoholenoxi rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y están unidos al núcleo de fenilo a través del átomo de oxígeno, y grupos alcoholenoxi alcoholeno rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y están unidos al núcleo de fenilo a través de un átomo de carbono, y R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y están seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, grupos hidroxilo y alcoholo y alqueno que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, incluyendo el isopropilo, grupos alcoxi y alquenoxi que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, incluyendo elisopropoxi, grupos hidroxialcoholo rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, nitro, formilo y amino; y R² está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, grupos alcoholo y alqueno rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos cicloalcoholo y cicloalqueno que contienen como máximo 6 átomos de carbono, grupos alcoxi alcoholo rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi alcoxi alcoholo rectos y ramificados que contienen de 3 a 9 átomos de carbono, y el radical -

10

15

20

25

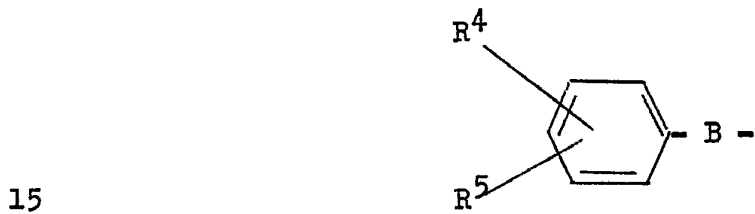
30

368237

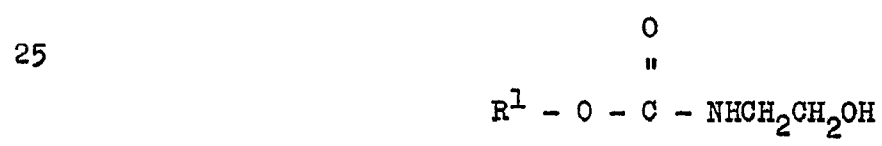


27 FEB. 19

5 -CO-R³, en el que R³ está seleccionado del grupo que consta de grupos alcohilo y alquenilo rectos y ramificados -- que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi y alquenoxi rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxialcoxi rectos y ramifica
 10 dos que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxialcoxialcohilo rectos y ramificados que contienen -- de 3 a 9 átomos de carbono, grupos alcoxialcohilo rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, y el radical



20 en el que R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormen-- te, y B representa una línea de valencia o un radical -- bivalente seleccionado del grupo que consta de grupos -- alcohilenoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono -- y están unidos al núcleo de fenilo a través de un átomo de carbono, excluyendo los compuestos de la fórmula

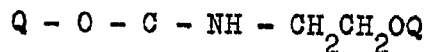


30 en la que R¹ representa CH₃-, C₂H₅-, (CH₃)₂CH-, (CH₃)₃C- C₆H₅CH₂-, C₆H₅CH₂CH₂CH₂-, CH₂=CHCH₂-, ó C₆H₅OCH₂CH₂, y -

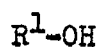
368207

excluyendo los compuestos de la fórmula

27 FEB 1971



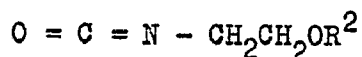
5 en la que Q representa CH_3- , C_2H_5- ó C_4H_9- ; caracterizado por la adición de un compuesto hidroxilado de la fórmula



II

10

en la que R^1 tiene el significado especificados anteriormente, a un isocianato de la fórmula



III

15

en la que R^2 tiene el significado especificado anteriormente, para la formación de un compuesto de la fórmula I.

20

2.- Un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos carbámicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria -- que antecede, y para los fines que se han especificado.

25

~~360207~~

27 FEB



Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

27 FEB. 1971

P.A.

368207