



SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I.P.C.
 CLASE C-07 A-61
 SUBCLASE C K

No. 375.236

375236

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

RESIDENCIA: WILMINGTON, Delaware 19898, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN METODO DE PREPARACION DE UN O-CAR
BAMATO DE AMIDOXIMA".

Prioridad: Patente estadounidense, n.º 789.959 del 8-1-69
 " 884.737 del 12-12-69

MJ/S

-1-

**POOR
QUALITY**

375236



1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Este invento se refiere a una nueva clase de O-carbamatos de amidoxima, útiles como agentes antihipertensores.

5

Los' compuestos de O-carbamato de amidoxima se conocen desde el trabajo de Tiemann y Krüger [Ber. 17 1685 (1884)]. Los autores informaron erróneamente que los compuestos indicados en su artículos eran oximas de ureidos. R. Bryle, F. Eloy y R. Lanaers [Helv. Chim. Act. 46, 1073 (1963)] demostraron más tarde que la reacción de Tiemann y Krüger conduce realmente a O-carbamatos de amidoximas y citaron una serie de estos compuestos preparados por ellos. Estos compuestos de la técnica anterior no se conocen como agentes antihipertensores y difieren estructuralmente del tipo de O-carbamatos de amidoxima que constituye el presente invento.

10

15

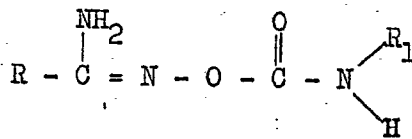
Bell et al [Experientia, 23, 298 (1967)] y Hoppe et al [Fed. Proc. 26, 459 (1967)] han citado ciertas indolacetamidoximas con actividad antihipertensora en ratas y perros. Los amido-O-carbamatos del presente invento también difieren estructuralmente de estos compuestos de la técnica anterior, siendo más sencillos y de preparación menos costosa.

20

COMPENDIO DE LA INVENCION

25

Este invento se refiere a (a) compuestos representados por la fórmula



30

- 3 -
375236



26

1

donde

R es un hidrocarburo alifático que contiene de 3 a 12 átomos de carbono,

5

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono

(b) las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de (a)

10

Los compuestos preferidos dentro de la anterior definición son aquellos en los que R es un hidrocarburo alifático que contiene de 4 a 12 átomos de carbono y R₁ es hidrógeno o metilo.

15

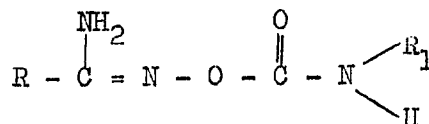
Otra realización del invento se refiere a un método para el tratamiento de la hipertensión en los animales de sangre caliente, que consiste en administrar a dichos animales una cantidad antihipertensora de un compuesto del invento. Todavía otra realización del invento se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto del invento en combinación con auxiliares y modificadores farmacéuticos adecuados.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de este invento comprenden los de fórmula

25



donde

R es un hidrocarburo alifático que contiene de 3 a 12 átomos de carbono y

30

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono.



375236

26

1 También debe entenderse que dentro de los límites de este invento se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos antes definidos. Son
5 ilustrativas de estas sales los hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos y nitratos.

Para el término R en la fórmula anterior, la expresión "alifático" se refiere a grupos saturados y no saturados y por lo tanto se pretende que incluya los grupos acíclicos como alquilo, alquenilo y alquinilo; grupos cíclicos como cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquini-
10 lo; grupos policíclicos saturados y no saturados.

Los compuestos preferidos son los de fórmula anterior donde R es un grupo alifático que contiene como mínimo cuatro átomos de carbono y R₁ es hidrógeno o metilo
15 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Son ilustrativos de los compuestos de este invento los siguientes:

- 20 O-(N-etilcarbamato de butanamidoxima,
O-carbamato de 2-metilpropanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 2-butenamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de pentanamidoxima,
O-carbamato de 2-metilbutanamidoxima,
25 O-(N-propilcarbamato) de 3-metilbutanamidoxima,
O-carbamato de 3-metil-2-butenamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 2,2-dimetilpropanamidoxima,
O-(N-isopropilcarbamato) de hexanamidoxima,
O-carbamato de 2-metilpentanamidoxima,
30 O-(N-metil-N-etilcarbamato) de 3-metilpentanamidoxima,
O-(N-etilcarbamato) de 4-metilpentanamidoxima,

375236

26



- 1 O-(N-metilcarbamato) de 4-metil-1-pentanamidoxima,
O-carbamato de 2,2-dimetilbutanamidoxima,
O-(N-etilcarbamato) de 3,3-dimetilbutanamidoxima,
O-carbamato de 3-hexenamidoxima,
- 5 O-carbamato de 4-hexenamidoxima,
O-carbamato de 5-hexenamidoxima,
O-(N-propilcarbamato) de heptanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 2-metilhexanamidoxima,
O-carbamato de 3-metilhexanamidoxima,
- 10 O-carbamato de 5-metilhexanamidoxima,
O-carbamato de 3-heptenamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 6-heptenamidoxima,
O-(N-etilcarbamato) de 2,2-dimetilpentanamidoxima,
O-carbamato de 2,3-dimetilpentanamidoxima,
- 15 O-(N-propilcarbamato) de 2,4-dimetilpentanamidoxima,
O-carbamato de octanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 2-metilheptanamidoxima,
O-carbamato de 2,2-dimetilhexanamidoxima,
O-(N-etilcarbamato) de 2,3-dimetilhexanamidoxima,
- 20 O-carbamato de 2,3,4-trimetilpentanamidoxima,
O-carbamato de 3-octenamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de nonanamidoxima,
O-carbamato de nonanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de dodecanamidoxima,
- 25 O-(N-metilcarbamato) de tridecanamidoxima,
O-carbamato de 2,4,4-trimetilpentanamidoxima,
O-carbamato de 2-metiloctanamidoxima,
O-(N-isopropilcarbamato) de 7-metiloctanamidoxima,
O-carbamato de 6,6-dimetilheptanamidoxima,
- 30 O-carbamato de decanamidoxima,

- 6 -
375236



- 1 O-(N-metilcarbamato) de ciclopropilmetanamidoxima,
O-carbamato de ciclobutilmetanamidoxima,
O-(N-dilcarbamato) de ciclopentilmetanamidoxima,
O-carbamato de 2-ciclopentenilmetanamidoxima,
- 5 O-(N-isopropilcarbamato) de 3-metilciclobutilmetanamidoxima,
O-carbamato de ciclohexilmetanamidoxima,
O-(N-etilcarbamato) de 2-metilciclopentilmetanamidoxima,
O-carbamato de 3-metilciclopentilmetanamidoxima,
O-carbamato de 2,3-dimetilciclobutilmetanamidoxima,
- 10 O-(N-metilcarbamato) de 3-ciclohexenilmetanamidoxima,
O-carbamato de 2-metil-3-ciclopentenilmetanamidoxima,
O-carbamato de 2-metilciclohexilmetanamidoxima,
O-carbamato de 3-metilciclohexilmetanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de ciclooctilmetanamidoxima,
- 15 O-carbamato de 1-norbornilmetanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 2-norbornilmetanamidoxima,
O-carbamato de 2-norbornenil-5-exo-metanamidoxima,
O-carbamato de 2-biciclo[2.2.2] octilmetanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 2-biciclo[2.2.2] octenil-5-metana-
- 20 midoxima,
O-carbamato de 1-biciclo[2.2.2] octilmetanamidoxima,
O-carbamato de 1-biciclo[3.2.2] nonilmetanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 4,7-metanoindil-5-exo-metanamido-
- 25 xima,
O-carbamato de 4,7-metanoindil-3a-metanamidoxima,
O-(N-isopropilcarbamato) de 4,7-metanoindil-5-endo-metana-
- 30 midoxima,
O-carbamato de 1-adamantilmetanamidoxima,
O-(N-metilcarbamato) de 2-adamantilmetanamidoxima,
O-carbamato de 4-metil-1-biciclo[2.2.2] octilmetanamidoxima,

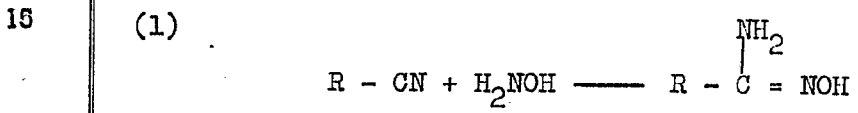
375236



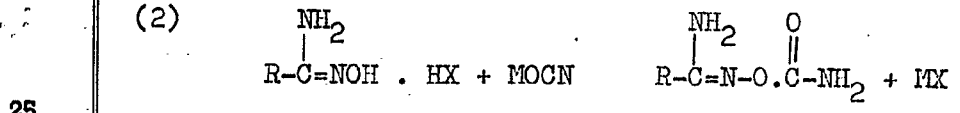
- 1 O-carbamato de 1-decahidronaftilmetanamidoxima,
- O-(N-metilcarbamato) de 2-decahidronaftilmetanamidoxima,
- O-carbamato de 4-ciclohexil-1-ciclohexilmetanamidoxima,
- O-(N-metilcarbamato) de 6-ciclohexil-1-hexanamidoxima,
- 5 O-(N-metilcarbamato) de 1-ciclohexenoacetamidoxima,
- O-carbamato de 1-triciclo [4.3.1.1^{3,8}]undecilmetanamidoxima,
- O-(N-metilcarbamato) de triciclo [3.2.2.0^{2,4}]nonilmetana-
- midoxima.

10 Los O-carbamatos de amidoxima de este invento pueden ser preparados en la forma discutida a continuación.

Las amidoximas se preparan fácilmente siguiendo el procedimiento general de F. Tiemann, Ber. 17, 126 (1884), que puede ser representado por la siguiente ecuación (1):



Los O-carbamatos de amidoxima sin sustituir del invento (donde R₁ = R₂ = H) se preparan convenientemente por reacción de las amidoximas de la ecuación (1) en forma salina, por ejemplo en forma de hidrocioruro, con un cianato de metal alcalino como indica la ecuación (2) siguiente:



25 La reacción de la ecuación (2) se efectúa en solución acuosa a una temperatura comprendida entre 0° y 50°C aproximadamente. Generalmente la reacción es completa en 15 minutos a 3 horas. Pueden utilizarse tiempos de reacción más largos pero generalmente no son necesarios.

30 Los O-carbamatos de amidoxima del invento en los

375236



1 que R₁ o R₂ es alquilo, se preparan haciendo reaccionar las amidoximas de la ecuación (1) con un isocianato según la ecuación (3) siguiente:

(3)

5



10

La reacción de la ecuación (3) se efectúa fácilmente agitando la amidoxima de la ecuación (1) en un disolvente adecuado como dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloroformo, éter dietílico, benceno o similares, mientras se agrega el isocianato a velocidad suficiente para mantener la temperatura entre 0º y 50º C. La reacción es generalmente completa en unas 5 horas; no obstante, algunas reacciones son suficientemente intensas para estar completadas en 0,5 horas aproximadamente. Los productos son suficientemente estables en las condiciones de reacción para que unos tiempos de reacción más prolongados, por ejemplo hasta de 24 horas, no resulten perjudiciales y, por comodidad, pueden utilizarse periodos de reacción que duren toda la noche.

15

20

25

30

Las sales de los O-carbamatos de amidoxima del invento se pueden preparar tratando una solución del compuesto con el ácido de la sal deseada. El disolvente puede seleccionarse de forma que proporcione un sistema en el que la sal formada sea insoluble y por lo tanto fácilmente separable de la solución. Alternativamente, puede emplearse un sistema disolvente en el que la sal final producida sea soluble y el disolvente puede separarse por evaporación. En general, las sales de los O-carbamatos de

POOR QUALITY

375236 26



1 amidoxima del invento se hidrolizan fácilmente y por lo
tanto son menos adecuadas para uso en la formulación de
composiciones farmacéuticas del invento que los propios
O-carbamatos de amidoxima.

5 La preparación de los compuestos de este inven-
to es ilustrada pero no limitada por los siguientes ejem-
plos:

EJEMPLO 1

O-carbamato de nonanamidoxima

10 Se agrega una solución saturada de 3,24 g (0,04
moles) de cianato potásico a 8,3 g (0,04 moles) de hidro-
cloruro de nonanamidoxima. La reacción es exotérmica y,
cuando la temperatura llega a 40°C, la mezcla se enfría
con un baño de hielo. Cuando cede la reacción exotérmica,
15 la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 ho-
ras, se filtra y el O-carbamato de nonanamidoxima resultan-
te se recristaliza en etanol/ciclohexano. Rendimiento,
4,6 g, p.f. 76,5-77,5°C.

Análisis para $C_{10}H_{21}N_3O_2$:

20 Calculado: C, 55,81; H, 9,83; N, 19,55

Encontrado: C, 55,83; H, 9,71; N, 19,67

EJEMPLO 2

O-(N-metilcarbamato) de nonanamidoxima

25 A una solución de 3,44 g (0,02 moles) de nonana-
midoxima en 50 ml de dioxano se agregan 1,2 g (0,02 moles)
de isocianato de metilo. La reacción inicial es ligeramen-
te exotérmica. La solución se agita a la temperatura am-
biente durante 5 horas, se concentra a vacío y el aceite
viscoso se solidifica enfriando y rotando con éter de pe-
tróleo. Después de recristalización en benceno/hexano, se
30

- 10 -
375236



1 obtienen 3,18 g (70 %) de un sólido blanco que funde a 55-56,5°C. La absorción infrarroja se encuentra a 2,90, 3,09 μ (NH_2), 5,75 μ ($\text{C}=\text{O}$) y 5,98 μ ($\text{C}=\text{N}$).

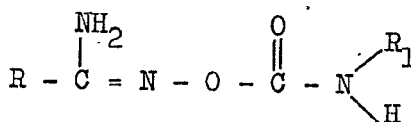
Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$

5 Calculado: C, 57,66; H, 10,05; N, 18,34

Encontrado: C, 57,96; H, 10,08; N, 18,31

EJEMPLOS 3-17

Se repite prácticamente el procedimiento del Ejemplo 2 para los Ejemplos 3-17 obteniéndose los productos indicados en la siguiente Tabla I. Las diferencias en las condiciones son anotadas en la Tabla I junto con los datos característicos de los O-carbamatos de amidoxima de fórmula

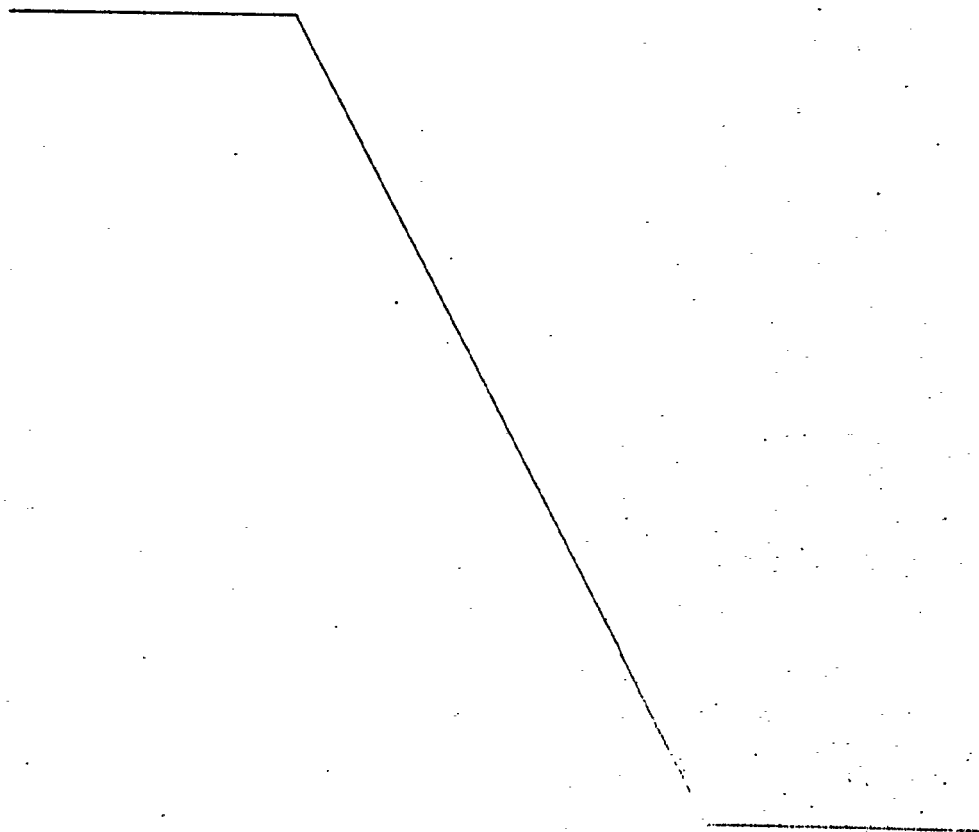


15

20

25


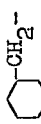

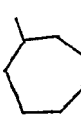

30



375236

375236

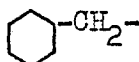
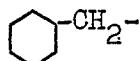

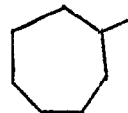
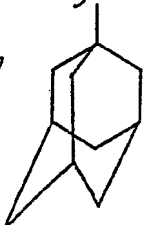
TABLA I

Ej.	R	R ₁	p. f. sc	Tiempo reacción horas	Cristalizado en	Carbono		Hidrógeno		Nitrógeno	
						Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
5	$(CH_2)_2-CH-(CH_2)_2-$	$-CH_3$	58,3-59,5	18	Etanol-hexano	51,36	51,02	9,13	9,20	22,46	22,67
4	$CH_3-(CH_2)_6-$	$-CH_3$	62,5-63,0	5	Ciclohexano	55,78	55,79	9,83	10,08	19,52	20,00
5	$CH_3-(CH_2)_7-$	$-C_2H_5$	51,0-52,0	5	Hexano	59,24	59,52	10,35	10,81	17,27	17,65
6	$CH_3-(CH_2)_{10}-$	$-CH_3$	63,0-64,0	5	Benceno-éter de petróleo	61,99	62,01	10,78	10,70	15,50	15,61
10	$CH_3-(CH_2)_{11}-$	$-CH_3$	63,5-65,0	18	Acetato de etilo	63,15	63,19	10,84	11,04	14,74	14,71
8		$-CH_2-$	108,0-108,5	5	Benceno	56,35		8,97		19,72	
9		$-CH_2-$	112,0-113,0	5	Benceno-ciclohexano	56,86	56,81	8,07	8,59	19,92	19,95
15		$-CH_3$	161,0-163,0	5	Etanol-ciclohexano	60,77	60,57	8,02	8,16	17,72	17,67
11	$CH_3-(CH_2)_3-$	$-CH_3$	59,2-61	5	Etanol-hexano	48,54	48,01	8,73	8,90	24,26	24,32
12		$-CH_3$	128,0-128,5	5	Etanol-ciclohexano	56,30	56,52	8,98	9,25	19,70	19,87
20	$CH_3-(CH_2)_2-$	$-CH_3$	88,3-88,5	1,0	Ciclohexano-benceno	45,27	45,20	8,23	8,22	26,40	26,44
25	$CH_3-(CH_2)_3-$	$-H$	50-52,5	2,0	Etanol	45,26	45,94	8,23	8,53	26,40	26,36
30	$CH_3-(CH_2)_6-$	$-H$	88,8-91	2,0	Benceno	53,62	54,11	9,50	9,77	20,84	20,68
35	$CH_3-(CH_2)_6-$	$-C_2H_5$	50,5-51,5	5,0	Hexano	57,62	57,73	10,11	10,37	18,33	18,26
40		$-CH_3$	200-202	6,0	Ciclohexano-benceno	62,12	62,23	8,40	8,53	16,72	16,63

375236

TABLA I

1

Ej.	R	R ₁	p.f. °C	Tiempo reacción horas	Cristalizado en	C
5	3 (CH ₃) ₂ -CH-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	58,3-59,5	18	Etanol-hexano	51
	4 CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	-CH ₃	62,5-63,0	5	Ciclohexano	55
	5 CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	-C ₂ H ₅	51,0-52,0	5	Hexano	59
	6 CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -	-CH ₃	63,0-64,0	5	Benceno-éter de petróleo	61
10	7 CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	-CH ₃	63,5-65,0	18	Acetato de etilo	63
	8  -CH ₂ -	-CH ₃	108,0-108,5	5	Benceno	56
	9  -CH ₂ -	-CH ₃	112,0-113,0	5	Benceno-ciclohe- xano	56
	10 	-CH ₃	161,0-163,0	5	Etanol-ciclohe- xano	60
15	11 CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-CH ₃	59,2-61	5	Etanol-hexano	48
	12 	-CH ₃	128,0-128,5	5	Etanol-ciclohe- xano	56
	13 CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	88,3-88,5	1,0	Ciclohexano-ben- ceno	45
20	14 CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-H	50-52,5	2,0	Etanol	45
	15 CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	-H	88,8-91	2,0	Benceno	53
	16 CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	-C ₂ H ₅	50,5-51,5	5,0	Hexano	57
25	17 	-CH ₃	200-202	6,0	Ciclohexano-ben- ceno	62

30

375236



TABLA I

Tiempo reacción horas	Cristalizado en	Carbono		Hidrógeno		Nitrógeno	
		Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
18	Etanol-hexano	51,36	51,02	9,13	9,20	22,46	22,67
5	Ciclohexano	55,78	55,79	9,83	10,08	19,52	20,00
5	Hexano	59,24	59,52	10,35	10,81	17,27	17,65
5	Benceno-éter de petróleo	61,99	62,01	10,78	10,70	15,50	15,61
18	Acetato de etilo	63,15	63,19	10,84	11,04	14,74	14,71
5	Benceno	56,35		8,97		19,72	
5	Benceno-ciclohe- xano	56,86	56,81 56,95	8,07	8,59 8,72	19,92	19,95 19,85
5	Etanol-ciclohe- xano	60,77	60,57	8,02	8,16	17,72	17,67
5	Etanol-hexano	48,54	48,01	8,73	8,90	24,26	24,32
5	Etanol-ciclohe- xano	56,30	56,52	8,98	9,25	19,70	19,87
1,0	Ciclohexano-ben- ceno	45,27	45,20	8,23	8,22	26,40	26,44
2,0	Etanol	45,26	45,94	8,23	8,53	26,40	26,36
2,0	Benceno	53,62	54,11	9,50	9,77	20,84	20,68
5,0	Hexano	57,62	57,73	10,11	10,37	18,33	18,26
6,0	Ciclohexano-ben- ceno	62,12	62,23	8,40	8,53	16,72	16,63

375236

26



1

EJEMPLO 18

O-(N-metilcarbamato) de pentanamidoxima

5

Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto del Ejemplo 11 en condiciones ligeramente diferentes que proporcionan un rendimiento superior.

A. Pentanamidoxima

10

Se agrega gota a gota una solución de 41 g de carbonato sódico en 200 ml de agua sobre una mezcla bien agitada de 83 g (1 mol) de valerónitrilo, 100 g (1,3 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 41 g (0,78 moles) de carbonato sódico en 400 ml de etanol. La mezcla líquida se calienta a 55-65°C durante 24 horas, se enfría, se filtra y la torta del filtro se lava con etanol. El filtrado y el líquido de lavado combinados se evaporan en un evaporador rotatorio. El aceite resultante que contiene algo de sólido inorgánico se recoge en 250 ml de benceno, se filtra y el benceno se evapora dando 76,5 g de pentanamidoxima cruda.

15

B. O-(N-metilcarbamato) de pentanamidoxima

20

Una solución de 76,5 g (0,65 moles) de la pentanamidoxima de la Parte A se agita en 300 ml de benceno y se enfría en un baño de hielo. Se agrega gota a gota una solución de 44 g (0,77 moles) de isocianato de metilo en 200 ml de benceno y después la mezcla de reacción se agita durante una hora. La mezcla se diluye con 125 ml de ciclohexano y se enfría a 10-15°C. El O-(N-metilcarbamato) de pentanamidoxima precipita en forma de sólido blanco. De esta forma se obtienen 65 g de producto que, después de cristalización en una mezcla al 25 % de ciclohexano/benceno, forma 54 g del carbamato que funde a 61-63°C. Se obtiene

25

30

375236

26



1 una muestra analítica mediante una cristalización adicional en tetracloruro de carbono seguida de dos cristalizaciones más en ciclohexano/benceno al 25 %. Esta muestra funde a 67,4-69,9°C.

5 Análisis para $C_7H_{15}N_3O_2$:

Calculado: C, 48,54; H, 8,73; N, 24,26; O, 18,48

Encontrado: C, 48,55; H, 9,13; N, 24,33; O, 18,50

Los compuestos de este invento pueden ser administrados en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con el invento por cualquier método que permita el contacto del ingrediente activo con el punto de acción en el cuerpo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración puede ser parenteral, es decir subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. Alternativa o simultáneamente, la administración puede realizarse por vía oral.

La dosis administrada dependerá de la edad, estado de salud y peso del receptor, gravedad de la enfermedad y tipo de tratamiento simultáneo en caso de existir alguno, frecuencia del tratamiento y naturaleza del efecto deseado. Generalmente, una dosis diaria de ingrediente activo estará comprendida entre 0,01 y 50 mg aproximadamente por kilogramo de peso corporal. Normalmente, de 0,05 a 40 mg y preferiblemente de 0,1 a 20 mg por kilogramo y por día en una o más aplicaciones diarias, es efectivo para obtener los resultados deseados. En el caso de los compuestos más potentes del invento, por ejemplo O-(N-metilcarbamato) de pentanamidoxima, los intervalos de dosificación diaria están comprendidos entre 0,01 y 20 mg/kg aproximadamente, preferiblemente entre 0,05 y 10 mg/kg y todavía mejor entre



375 236
375236 E7

1 0,1 y 5 mg/kg.

La actividad antihipertensora de los O-carbamatos de amidoxima del invento se pone en evidencia mediante los ensayos realizados en ratas hipertensas y mediante
5 otras pruebas que demuestran que existe una acción reductora de la presión sanguínea en los perros de tensión normal.

En un ensayo realizado con ratas, que se han convertido en hipertensas mediante inyecciones repetidas de acetato de desoxicorticosterona (DOCA), según el método descrito
10 por Stanton y White [Arch. Intern. Pharmacodyn, 154, 351 - (1965)], se inyecta intraperitonealmente (i.p.) u oralmente una dosis de O-(N-metilcarbamato de nonanamidoxima en cada uno de los nueve animales de prueba, según un programa de -
15 dosis acumulativa utilizando tres dosis separadas por un incremento del triple. El compuesto se prepara en un vehículo acuoso de goma arábica y alcohol polivinílico y se administra a una relación de volumen a peso corporal de 5,0 ml/kg.

El primer nivel de dosis se administra inmediatamente después de una lectura de la presión sanguínea de control, con el segundo y el tercer niveles siguiendo a determinaciones de la presión sanguínea al cabo de 2 horas y 4 horas, respectivamente. Se determina la presión sanguínea sistólica mediante una modificación de la técnica del micrófono-manómetro [Friedman, M. y Freed, S.C., Proc. Soc.
20 Exp. Biol. and Med. 70, 670 (1949)].

Se determina como resultado del ensayo que 6 mg por kg del compuesto produce una reducción de 30 mm de mercurio (mm. Hg) en la presión sanguínea desde el valor de control anterior a la dosis, (Dosis Efectiva intraperitoneal, 30). Otros compuestos del invento probados de forma
30

POOR
QUALITY

375236



1 similar también presentan una actividad significativa en
la reducción de la presión sanguínea. Por ejemplo, en el
mismo procedimiento de ensayo, se determina que el valor
de la Dosis Efectiva₃₀ intraperitoneal (DE₃₀ I.P.) para
5 el O-carbamato de nonanamidoxima es 9; para el O-(N-metil-
carbamato) de 1-ciclohexenacetamidoxima, el valor DE₃₀
I.P. es 7; y para el O-(N-metilcarbamato) de 6-triciclo
[3.2.2.0^{2,4}]nonilmetanamidoxima el valor DE₃₀ I.P. es 5;
para el O-(N-metilcarbamato) de pentanamidoxima el valor
10 DE₃₀ oral es 0,9 y el valor DE₃₀ I.P. es 2,1.

En los ensayos con perros, el O-(N-metilcarba-
mato) de nonanamidoxima es administrado intravenosamente
(i.v.) a cuatro perros anestesiados de tensión normal,
según un programa de dosis acumulativa. La presión sangui-
15 nea arterial se registra directamente mediante una cánula
arterial y un polígrafo mediante el cual se determina que
el compuesto presenta estadísticamente una importante re-
ducción de la presión sanguínea en comparación con la de
los animales de control.

20 Los compuestos de este invento pueden ser emplea-
dos en composiciones farmacéuticas útiles de acuerdo con
el invento en formas de dosificación como tabletas, cápsu-
las, bolsitas de polvos o soluciones, suspensiones o eli-
xires líquidos, para administración oral o líquidos para
25 uso parenteral y, en ciertos casos, suspensiones para uso
parenteral (excepto para inyecciones intravenosas). En es-
tas composiciones, el ingrediente activo se encontrará nor-
malmente siempre presente en una proporción del 0,5 % en
peso como mínimo, calculado sobre el peso total de la com-
30 posición y no superior al 90 % en peso.

POOR
QUALITY

375236



1 Además del ingrediente activo de este invento,
la composición antihipertensora contendrá un vehículo far-
macéutico, sólido o líquido, no tóxico, para el ingredien-
te activo.

5 En una realización de una composición farmacéu-
tica de este invento, el vehículo sólido es una cápsula
que puede ser del tipo ordinario de gelatina. Las cápsulas
contendrán alrededor de 5 a 90 % en peso de un compuesto
del invento y 95 a 10 % de un vehículo. En otra realización
10 el ingrediente activo es comprimido con o sin auxiliares.
Todavía en otra realización, el ingrediente activo se in-
troduce en bolsitas de polvos y se emplea. Estas cápsulas,
tabletas y polvos están constituidas generalmente por 1 a
95 % aproximadamente en peso de ingrediente activo y pre-
feriblemente de 5 % a 90 %. Estas formas de dosificación
15 contienen, de preferencia, alrededor de 5 a 500 mg de in-
grediente activo, siendo la cantidad preferida del orden
de 7 a 50 mg.

20 Como se ha indicado previamente, el vehículo far-
macéutico puede ser un líquido estéril como agua y aceite,
incluidos los aceites de petróleo, animales y vegetales y
los de origen sintético, por ejemplo aceite de cacahuet,
aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y simila-
res. En general, los vehículos líquidos preferidos, espe-
cialmente para soluciones inyectables, son agua, solución
25 salina, soluciones acuosas de dextrosa (glucosa) y azúca-
res similares y glicoles como propilenglicol o polietilen-
glicoles. Las soluciones inyectables estériles, como la so-
lución salina, contendrán normalmente alrededor de 0,5 a
30 25 % en peso del ingrediente activo y preferiblemente al-

**POOR
QUALITY**

375236

2



1

EJEMPLO 21

Se prepara una composición parenteral adecuada para administración por inyección agitando 1,5 % en peso de hidrocioruro de O-(N-metilcarbamato) de propanamidoxima en 10 % en volumen de propilenglicol en agua. La solución se esteriliza por filtración.

5

EJEMPLO 22

Se prepara una composición parenteral adecuada para administración por inyección disolviendo 1 % en peso de O-(N-metilcarbamato) de pentanamidoxima en solución de cloruro sódico para inyección U.S.P. XV y ajustando el pH de la solución entre 6 y 7. La solución se esteriliza por filtración.

10

15

Puede prepararse una amplia variedad de composiciones dentro de este invento empleando otros compuestos del mismo, incluyendo específicamente, aunque no limitándose a ellos, los compuestos antes mencionados, en lugar de los compuestos citados en los Ejemplos 19-21 anteriores y utilizando otros vehículos farmacéuticos conocidos y descritos en el texto de Martin mencionado anteriormente.

20

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

25

30

375236

26

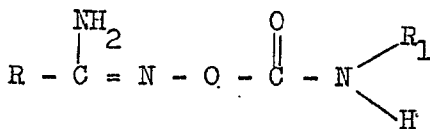


REIVINDICACIONES

1

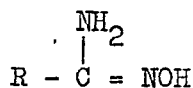
1. Un método de preparación de un O-carbamato de amidoxima de fórmula

5



caracterizado por hacer reaccionar una amidoxima de fórmula

10



con un isocianato de fórmula



o con un cianato de metal alcalino de fórmula MOCN, donde R es un hidrocarburo alifático que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, R₁ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, y M es un metal alcalino.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R contiene como mínimo 4 átomos de carbono, R₁ es hidrógeno o metilo.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es O-(N-metilcarbamato) de nonanamidoxima.

25

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es O-carbamato de nonanamidoxima.

30

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es O-(N-metilcarbamato) de dodecanamidoxima.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es O-(N-metilcarbamato) de

375236



26.

1 l-ciclohexenacetamidoxima.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es O-(N-metilcarbamato) de pentanamidoxima.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es O-(N-metilcarbamato) de 6-triciclo[3.2.2.0^{2,4}]nonilmetanamidoxima.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es O-(N-metilcarbamato) de 4-metil-1-pentanamidoxima.

10 10. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO DE PREPARACION DE UN O-CARBAMATO DE AMIDOXIMA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 Enero 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30