

388702

P. 47.124

AEK 176-3  
Spa.

27 FEB



388702

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	e K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET HASSLE

entidad / ~~denominacion~~ sueca

con domicilio en Kärragatan 5, Mölndal, Suecia

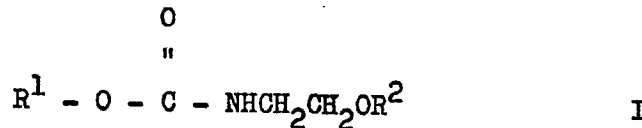
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS CARBAMICOS"

(Clase Internacional C07c)

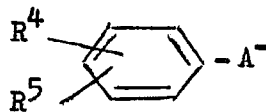


La presente invención se refiere a composicio-  
nes farmacéuticas que contienen sustancias que afectan a  
parte, pero no a todas, las actividades y funciones de las  
fibras nerviosas parasimpáticas y colinérgicas que son  
afectadas por las sustancias anticolinérgicas. Otro objeto  
de la invención es proporcionar métodos de tratamiento mé-  
dico 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  $\text{R}^1$  es seleccionado del grupo que consta de gru-  
pos de alcoholilo y de alquenilo rectos y ramificados que  
contienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos de cicloalco-  
hilo y cicloalquenilo 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



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, gru-

388702

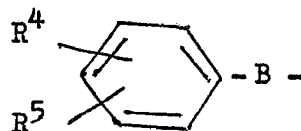
27 FEB 1971



por alcohilenoxi 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 alcohilenoalcoholeno 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, alcoholilo y alquenoilo 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 hidroxialcoholilo rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo nitro, formilo y amino; y  $R^2$  está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, grupos de alcoholilo y alquenoilo rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos de cicloalcoholilo y cicloalquenoilo que contienen como máximo 6 átomos de carbono, grupos alcoxialcoholilo que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos de alcoxialcoxialcoholilo 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 de alcoholilo y de alquenoilo 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 ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos de alcoxialcoxialcoholilo rectos y ramificados que contienen de 3 a 9 átomos de carbono, grupos de alcoxialcoholilo rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, y el radical

30

388702



5

en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como han sido definidos anteriormente, y B representa una línea de valencia o un radical bivalente seleccionado del grupo que consta de grupos alcoholenoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y están  
 10 unidos al núcleo de fenilo a través de un átomo de carbono.

Cada uno de los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden estar colocados en cualquiera de las posiciones 2, 3, 4, 5 y 6 sobre el núcleo de fenilo.

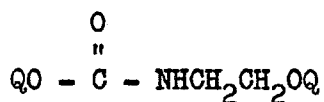
15

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

Los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes.

20

Algunos de los compuestos comprendidos en la fórmula I están descritos en la bibliografía. No obstante, no ha sido sugerida su capacidad para potenciar o reforzar el efecto bloqueador de la secreción gástrica de ácido clorhídrico de los anticolinérgicos. Así, son conocidos los  
 25 compuestos en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-, así como los compuestos de la fórmula



30

en la que Q es CH<sub>3</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>- ó C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-.

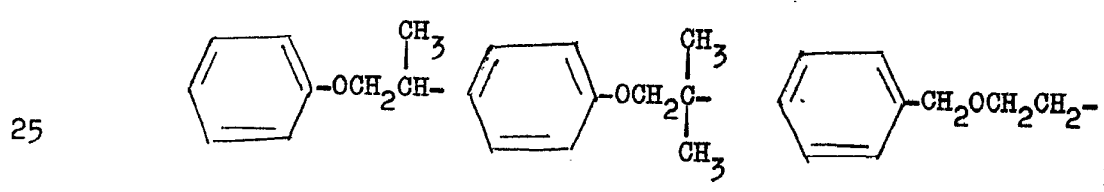
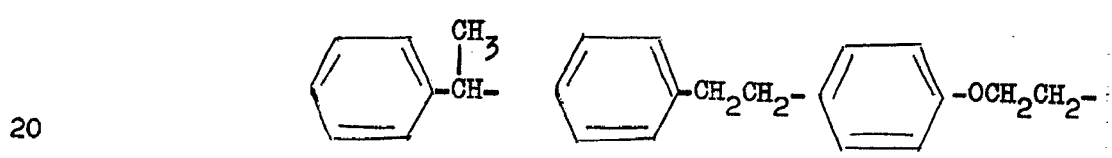
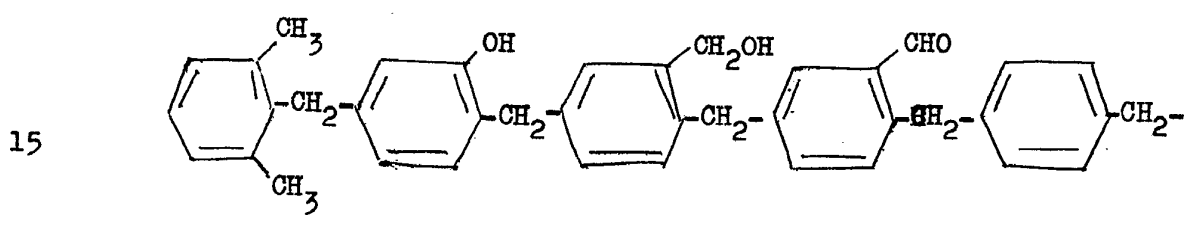
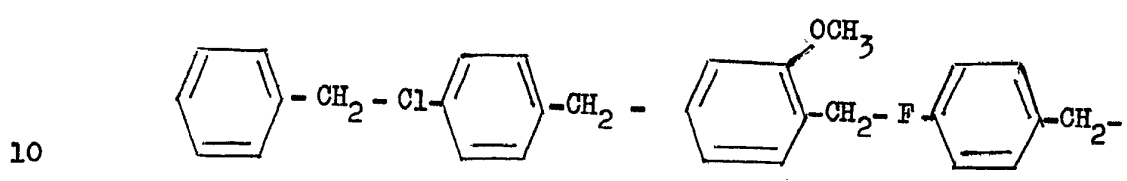
27 FEB 1952

# 388702

Son ejemplos ilustrativos de los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>

el CH<sub>3</sub>-; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-; C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-; (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

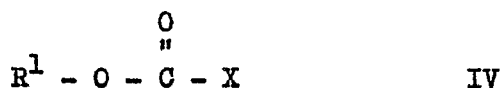
5  
 $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{OCHCH}_2- \end{matrix}$ ;  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}- \end{matrix}$ ; otros ejemplos ilustrativos del grupo R<sup>1</sup> son:



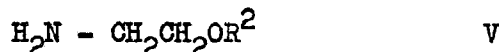
30  
 Los compuestos de la presente invención son obtenidos fácilmente por métodos analógicos, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de un monoéster de ácido



carbónico tal como el



5 en el que  $R^1$  tiene el significado especificado antes y X es un átomo de halógeno o un grupo equivalente químicamente, tal como p-nitrofenoxi con una amina de la fórmula



en la que  $R^2$  tiene el significado especificado antes.

10 Son ejemplos de grupos y funcionalmente equivalentes los grupos de carboxilato de metales y derivados de ácido carboxílico, tal como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxifórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por  
15 reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consta de carbodiimida y compuestos de función similar, tales como el N, N'-carbonildiimidazol, y el N-etil-5-fenil-isoxazolio-3'-sulfonato. Preferiblemente, Y es un grupo de cloruro de carbonilo, Z es un grupo hidroxilo  
20 y  $Z^1$  es un átomo de cloro.

Las siguientes ecuaciones esquemáticas de reacción sirven como ilustración detallada de los procedimientos descritos anteriormente.  $R^1$  y  $R^3$  tienen los significados especificados anteriormente.

25 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 anticalinérgicos, pero no tienen efecto alguno, o un efecto muy bajo, sobre otros efectos de los anticalinérgicos.  
30 Por tanto, es posible bloquear de modo efectivo

388702

27



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 administrados a animales experimentales que no están sometidos a ningún tratamiento, en los animales no se observa efecto ninguno, o en todo caso una débil sedación, en dosis razonables, pero una investigación más profunda muestra que las sustancias tienen un efecto de bloqueo de la secreción 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 posible 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 sólo una de estas sustancias. Este efecto reformante sólo afecta a la secreción de ácido clorhídrico, lo que hace 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 sólo no es posible, a causa de los efectos secundarios, muy intensos, que aparecen si la dosis es aumentada. Por tan-



5 to, los compuestos proporcionados por la presente invención son productos farmacéuticos extremadamente útiles para el tratamiento de la úlcera, particularmente en combinación con dosis pequeñas, no activas per se, de anticolinérgicos.

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

10 Las sustancias activas según la presente invención pueden ser sintetizadas por procedimientos de síntesis ya establecidos. Los métodos de preparación son ilustrados con más detalle por medio de los ejemplos siguientes.

15 La presente invención comprende también un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas con mayor efecto inhibidor sobre la actividad de disminución de la secreción gástrica de ácido clorhídrico de las sustancias anticolinérgicas activas, caracterizado por la adición a dicha sustancia anticolinérgica de al menos un compuesto de la fórmula I. Más adelante, en esta Memoria descriptiva, se dan ejemplos de sustancias activas  
20 anticolinérgicas.

Empleando la combinación de anticolinérgicas y sustancias de la presente invención, es posible emplear proporciones de anticolinérgicos que son suficientemente pequeñas para no dar lugar a los indeseables efectos secundarios, citados anteriormente, de los anticolinérgicos.

25 Ejemplo 1

30 20 ml. de fosgeno frío fueron añadidos a 30 g. de betafeniletanol en un matraz de 100 ml. La mezcla fué agitada, con enfriamiento con agua de hielo, durante una hora. El fosgeno en exceso fué extraído en vacío. El res-

388702

27 FEB 1971

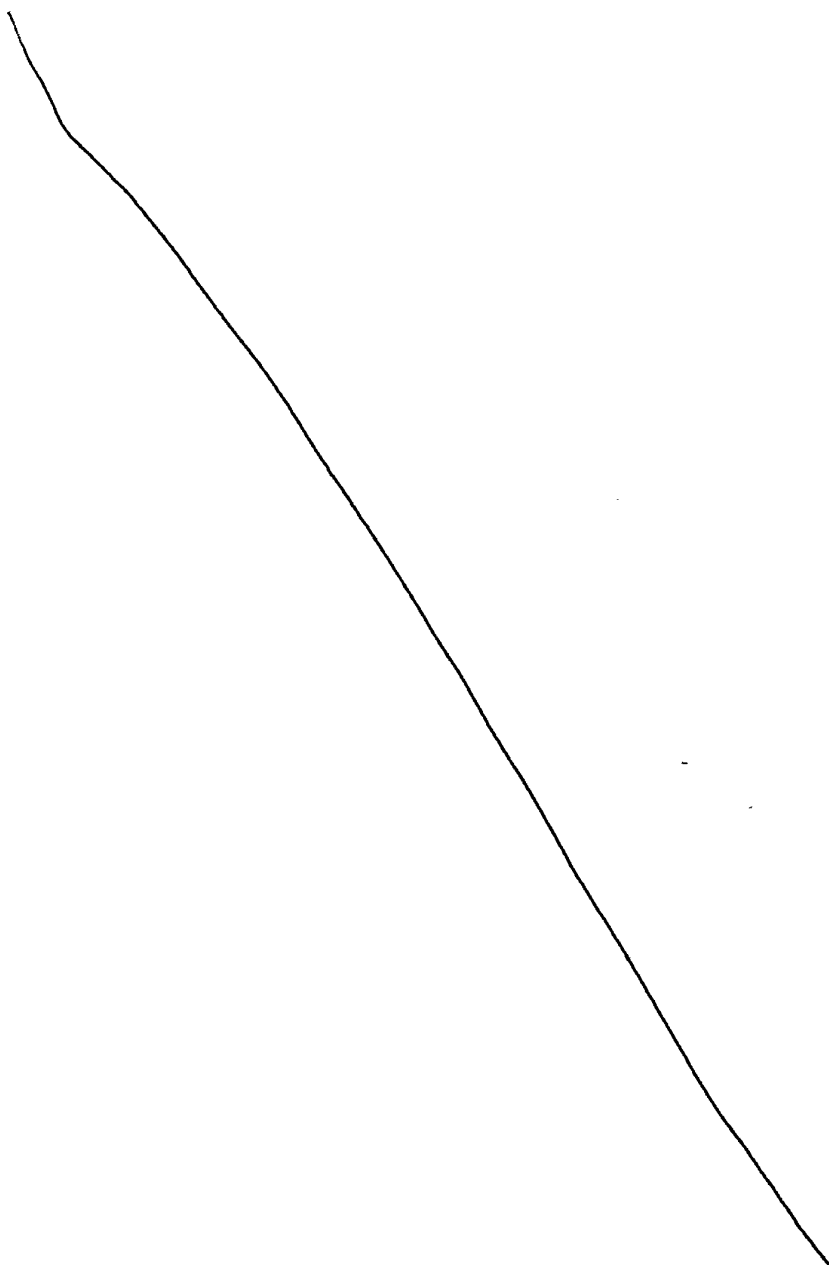


to fué añadido a 30 g. de etanolamina disueltos en 100 ml. de tetrahidrofurano. El clorhidrato de etanolamina fué separado por filtración, y la disolución así evaporada en vacío. La sustancia fué recristalizada a partir de tetracloruro de carbono. Producción, 36 g. P. de f. 49-50°C.

5

Las sustancias enumeradas en las Tablas 1 y 2 fueron preparadas por el mismo método.

10



17.2.71

Tabla 1 Compuestos de la fórmula  - A - O - C - NH - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>

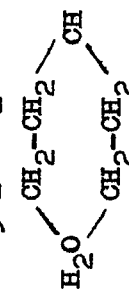
Ejemplo	Clave	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	A	R <sup>2</sup>	P. de ebul., °C/mmHg; P. fusión, °C
1	81/58	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	49-50
8	75/88	H	H	CH <sub>2</sub>	H	56-58
9	75/73	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	115-117/0,1
10	75/87	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	145/760
11	75/90	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	150/1,0
12	85/77	4-Br	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	98
13	89/01	4-NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	102
14	89/02	4-NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	89
15	81/57	H	H	CH(OH) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	125-135/0,25
16	81/69	H	H	CH(OH) <sub>3</sub>	H	150/0,15
17	81/60	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	170-180/0,6
18	81/59	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	140-144/0,5
19	81/91	H	H	CH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>3</sub>	H	152-154/0,3
20	85/46	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	80
21	71/94	4-Cl	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	74
22	81/93	H	H	OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	140/0,1
23	81/89	H	H	OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	74

388702

27 FEB 1971



Tabla 2. Compuestos de la fórmula  $R^1 - O - \overset{\text{O}}{\parallel} C - NH - CH_2CH_2OR^2$

Ejemplo	Clave	$R^1$	$R^2$	P. de ebul., °C/mmHg; P. de f., °C
29	85/41	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	53-54/0,7-0,8
30	85/40	CH <sub>3</sub> OH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	59-61/0,7-0,8
31	85/56	CH <sub>3</sub> OH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	63-66/0,7
32	81/75	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	70-72/0,5
33	81/87	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	74/0,4
34	81/90	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	90-95/0,4
35	81/80	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	76/3
36	81/92	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	83/0,1
37	81/63		CH <sub>3</sub>	100-105/0,5
38	61/67	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	80-86/0,3
39	61/60	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	84-86/0,1
40	81/88	CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	67-69/0,5
62	81/86	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	120-125/0,1

388702

27



17.2.71

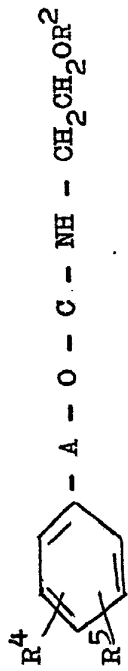


Tabla 3 - Compuestos de la fórmula

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

388702

27 FEB 1971



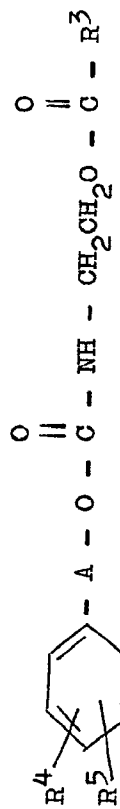



Tabla 4. Compuestos de la fórmula

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

388702

27 FEB 1951



17.2.71

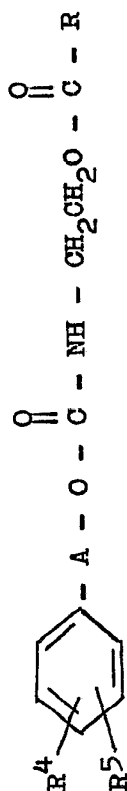



Tabla 5. Compuestos de la fórmula

Ejemplo	Clave	$R^5$	$R^4$	A	$R^3$	P. ebul., °C/mmHg; P. de f., °C
56	85/79	H	H	$CH_2CH_2$	$OCH_3$	
57	89/29	H	H	$CH_2CH_2$	$OCH_2CH_3$	
58	89/07	H	H	$CH_2CH_2$	$OCH_2CH_2$ - 	61

388702

27



# 388702

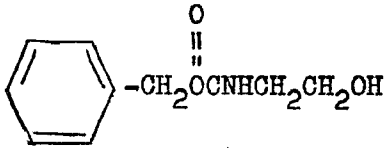
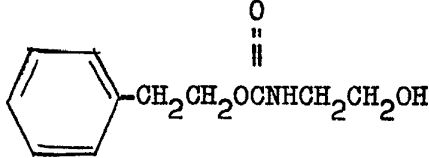
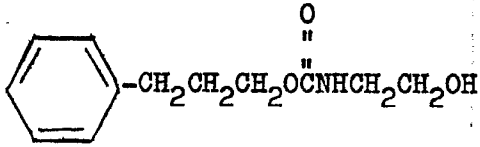
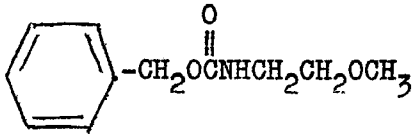


27 FEB 1971

Ejemplo 2. Otra ilustración del método de la presente invención. Síntesis de terc-butil-N-beta-metoxietilcarbamato.

Se añadieron 23,9 g. de terc-butil-p-nitrofenilcarbamato a 8 g. de beta-metoxietilamina. La mezcla fué calentada durante 5-10 minutos sobre un baño de agua (baño María). El producto fué disuelto en éter, lavado con disolución de carbonato de sodio, secado con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , y destilado bajo presión reducida. Producción, 11 g. P. de ebul., aproximadamente  $56^\circ\text{C}$  a 0,4 mm. Hg.

Se ha comprobado que los siguientes compuestos son de particular valor:

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



Ejemplo	Clave	Fórmula
5		
48	83/17	
10		
15	81/57	
15		
41	83/19	
20		
30	85/40	
32	81/75	
25		
61	81/83	

30

17.2.71

388702



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 o 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	Nº de observaciones	Promedio
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 hiosciamina	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 3,25 3,2		
	3,15 3,9 3,3		

20

25

Fuó sometido a ensayo el reforzamiento del efecto inhibitor de la hiosciamina sobre la secreción de ácido clorhídrico, administrando una disolución de hiosciamina al 0,0028%, que también contenía 0,3% ó 0,1% de la sustancia a ensayar. Un valor medio del pH de más de 4, obteni-

30

388702

27 FEB 1958



do para un grupo de cuatro ratas, es una indicación muy clara del efecto. Los valores obtenidos en este ensayo se dan en la Tabla 6. Los resultados se indican de la siguiente manera:

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

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

10

Tabla 6

	Sustancia según el ejemplo nº	Clave	Efecto cualitativo; disolución al 0,3%	Valor del pH; disolución al 0,3%	Efectivo cualitativo; disolución al 0,1%
15	1	81/58	+ +	4,93	+ +
	8	75/88	+ +	5,18	+ +
	9	75/73	+ +	6,26	+ +
	11	75/90	+ +	5,98	
	15	81/57	+ +	6,15	+ +
20	17	81/60	+ +	4,93	+
	18	81/59	+	4,05	
	20	85/46	+ +	4,87	
	21	71/94	+	4,20	
	30	85/40	+ +	5,15	+ +
25	32	81/75	+ +	5,90	+ +
	33	81/87	+ +		
	35	81/80	+ +	4,86	
	36	81/92			+
	37	81/63	+ +	5,13	+
30	38	61/67	+ +	5,05	+ +

17.2.71

388702

27F



Tabla 6 (cont.)

Sustancia según el ejemplo nº	Clave	Efecto cualitativo; disolución al 0,3%	Valor del pH; disolución al 0,3%	Efectivo cualitativo; disolución al 0,1%	
5	39	61/60	++	6,56	++
	40	81/88	+		
	49	85/78	++		
	50	85/68			++
	51	85/80	++		
10	52	85/81	++		
	53	89/24	++		
	54	89/14	++		
	55	89/23	+		
	56	85/79	++		++
15	58	89/07	++		
	44	83/16	+		4,80
	48	83/17	+	4,33	
	41	83/19	++	6,68	
	61	81/63	++	5,22	++

20

La tabla demuestra con notable evidencia que todos los compuestos de la presente invención sometidos a ensayos causan 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

388702

27 FEB 1971

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

Sustancia según el ejemplo nº	mg/kg de peso corporal				
	Clave	1,2	3,6	12	36
5	1	81/58	10	47	92
10	3	75/93	14	68	75
	7	81/79		22	
	8	75/88		39	
	9	75/73			75
	38	61/67		36	62
15	39	61/60			78
	48	83/17		76	

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 por si mismas.

Se llevaron a cabo, en ratas, ensayos para determinar la influencia de las sustancias de la presente invención sobre el sistema nervioso central. Fueron suministrados por vía intraperitoneal 200 mg. de la sustancia activa, y después el animal de ensayo fué colocado sobre su curso. Fué medido el tiempo requerido por el animal para ponerse de patas y adquirir un movimiento firme. Cuanto me

388702

27



5 nor 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.

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

15 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 carbámico antes descritos pueden ser administrados preferiblemente por vía oral, bien en formas sólidas, como comprimidos, cápsulas, gránulos, etc., o en forma flúida, como una suspensión o disolución, y las composiciones pueden contener, en las preparaciones farmacéuticas, los aglomerantes, sustancias que sirven de vehículo, aditivos diluyentes, agentes protectores, y aditivos para dar sabor ya aceptados normalmente.

20 Las composiciones para el tratamiento de la úlcera, entre otras enfermedades, pueden contener una o más sustancias según la presente invención, bien sólo o en combinación con una o más sustancias anticolinérgicamente activas, seleccionadas del grupo que consta de, entre otras, escopolamina, amprotropina, beta-piperidino-  
30 etil-C-acetil-tropato, homatropina, eucatropina, ciclo-



pentolato, piperidolato, adifenina, tifenamilo, dicitlomina,  
 carbofluorenoaminoéster, metilnitrato de atropina, metilni-  
 trato de escopolamina, metilbromuro de escopolamina, butil-  
 bromuro de escopolamina, metilbromuro de homatropina, pen-  
 5 tationato, hiosciamina, oxifenonio, metilbromuro de pipen-  
 zolato, clidino, metantolina, propantelina, triciclusol,  
 triciclamol, hexociclo, mepiperfenidol, tridihexetilo,  
 dibutolina, bonzometamina, aminopentamida, ambutonio,  
 10 difenmetanol, metanosulfonato de benzotropina, atropin-N-  
 -óxido, escopolamina-N-óxido, azoléster, papaverina, aupa-  
 varina, dioxilina, neupaverina, etaverina, isometoptano,  
 civarina y sestrona.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación  
 de las composiciones farmacéuticas.

Ejemplo 3.

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

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

30 El azúcar y la sacarina son disueltos en agua

388702 27 FEB 1971



5 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 65 ml. de etanol, y después se completa hasta 100 ml. con etanol.

Ejemplo 4.

10 250 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 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 pesa 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.

Ejemplo 5.

20 Es preparado 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 25 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 "ahollac" o goma laca, después con un jarabe concentrado de 502,28 g. de sacarosa cristalizada, 10 g. de goma arábica, 0,22 g. de colorante, 30 y 1,5 g. de dióxido de titanio, y secados. Cada una de las



grageas obtenidas para 120 mg. y contiene 25 mg. de sustancia activa.

5 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.

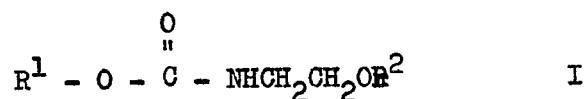
### REIVINDICACIONES

10

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:

15

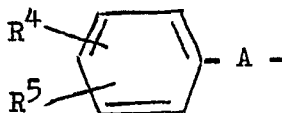
1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos carbámicos de la fórmula



20

en la que  $R^1$  está seleccionado del grupo que consta de grupos alcohilo y alquenilo rectos y ramificados que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalcohilo y cicloalquenilo que contienen como máximo 6 átomos de carbono, grupos alcoxialcohilo rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, y el radical

25



30

17.2.71

*10/1*

388702

27 FEB 1971



27 FEB 1971

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 está 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 hidrógeno, grupos hidroxilo y alcoholilo y alquenoilo 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 hidroxialcoholilo rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, nitro, formilo y amino; y  $R^2$  está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, grupos alcoholilo y alquenoilo rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos cicloalcoholilo y cicloalquenoilo que contienen como máximo 6 átomos de carbono, grupos alcoholialcoholilo rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos alcoholialcoholialcoholilo rectos y ramificados 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 alcoholilo y alquenoilo 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 alcoholialcoxi rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos alcoholialcoxi alcoholilo rectos y ramificados que contienen de 3 a 9

10

15

20

25

30

17.2.71

*ry.*



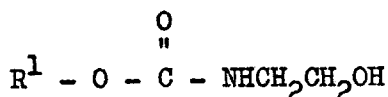
átomos de carbono, grupos alcoxialcoholo rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, y el radical

5



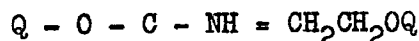
en el que  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente, y B representa una línea de valencia o un radical bivalente seleccionado del grupo que consta de grupos alcoholenoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y están unidos al núcleo de fenilo a través de un átomo de carbono, excluyendo los compuestos de la fórmula

10



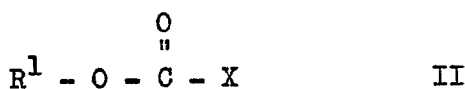
15

en la que  $R^1$  representa  $CH_3-$ ,  $C_2H_5-$ ,  $(CH_3)_2CH-$ ,  $(CH_3)_3C-$ ,  $C_6H_5CH_2-$ ,  $C_6H_5CH_2CH_2CH_2-$ ,  $CH_2=CHCH_2-$ , ó  $C_6H_5OCH_2CH_2$ , y excluyendo los compuestos de la fórmula



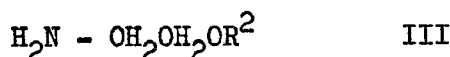
20

en la que Q representa  $CH_3-$ ,  $C_2H_5-$  ó  $C_4H_9$ , caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de un monoéster de ácido carbónico de la fórmula



25

en la que  $R^1$  tiene el significado especificado anteriormente, y X es un miembro del grupo que consta de átomos de halógenos y grupos funcionalmente equivalentes, con una amina de la fórmula



30

en la que  $R^2$  tiene el significado especificado anteriormente

388702



te.

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

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

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

Madrid, 27 FEB 1971

10

P.A.

Alberto de Alarcón  
por Foucault

15

JQ  
17.2.71