

388703

30



P.-47.125

AEK 176-4

Spa.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>A61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de AKTIEBOLAGET HÄSSLE

entidad sueca

con domicilio en Kärragatan 5, Mölndal, Suecia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COM-  
POSICION FARMACEUTICA A BASE DE DERIVADOS DE ACI  
DO CARBAMICO"

(Clase Internacional A61k)

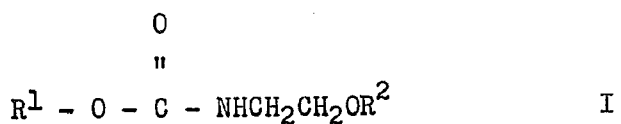
25-6-73

**ANULADO**  
PROHIBIDA LA CONSIGNA  
LA EXPEDICION DE  
COPIAS Y CERTIFICACIONES

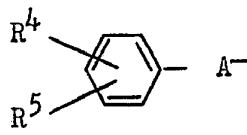


La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen sustancias que afectan a parte, pero no a todas, las actividades y funciones de las fibras nerviosas parasimpáticas y colinérgicas que son afectadas por las sustancias anticolinérgicas. Otro objeto de la invención es proporcionar 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<sup>1</sup> es seleccionado del grupo que consta de grupos de alcoholilo y de alquenilo rectos y ramificados que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos de cicloalcoholilo 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

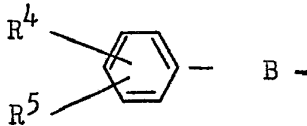


en la que A representa un radical bivalente seleccionado de la clase que consta de grupos de alcoholileno rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono,

27 FEB 1961



grupos 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.



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

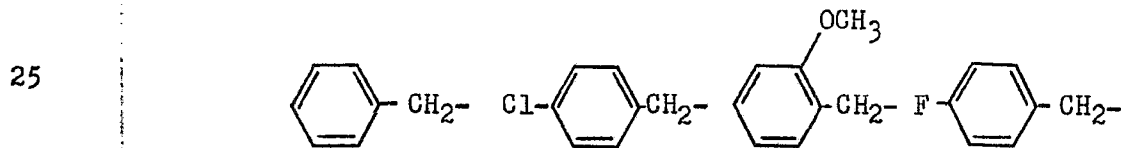
10 Cada uno de los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pue-  
den estar colocados en cualquiera de las posiciones 2, 3,  
4, 5 y 6 sobre el núcleo de fenilo.

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 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>-;

CH<sub>3</sub> OCHCH<sub>2</sub>-; CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH-; otros ejemplos ilustrativos del  
grupo R<sup>1</sup> son:



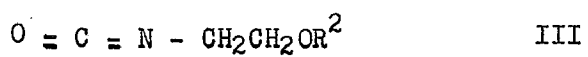


27 FEB 1971

A. Adición de un compuesto hidroxilado de la fórmula

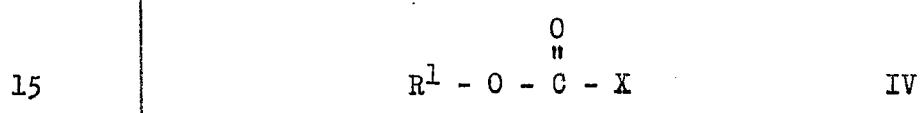


5 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente, a un isocianato de la fórmula

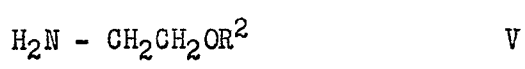


10 en la que R<sup>2</sup> tiene el significado especificado anteriormente.

B. Hacer reaccionar un derivado de un monoéster de ácido carbónico tal como el

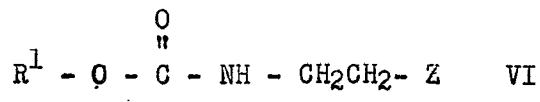


20 en el que R<sup>1</sup> tiene el significado especificado antes y X es un átomo de halógeno o un grupo equivalente químicamente, tal como p-nitrofenoxi con una amina de la fórmula



en la que R<sup>2</sup> tiene el significado especificado antes.

25 C. Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



30 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado especificado anteriormente y Z es un grupo hidroxilo o un radical equivalente desde el punto de vista funcional, tal como un átomo de haló-

27 FEB



geno, con un compuesto de la fórmula



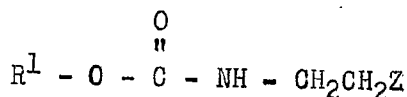
VII

5

en la que Y es un grupo carbonilo, o un derivado del mismo equivalente desde el punto de vista funcional capaz de reaccionar con el radical Z con la formación de un enlace de éster, y en la que R<sup>3</sup> tiene el significado especificado anteriormente.

10

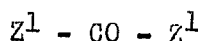
D. Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



VIII

15

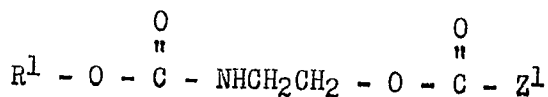
en la que R<sup>1</sup> y Z tienen los significados especificados anteriormente, con un compuesto de la fórmula



IX

20

en la que Z<sup>1</sup> es un átomo de halógeno o un grupo funcionalmente equivalente capaz de reaccionar con el radical Z con formación de un enlace de éster, y después el compuesto de la fórmula



X

25

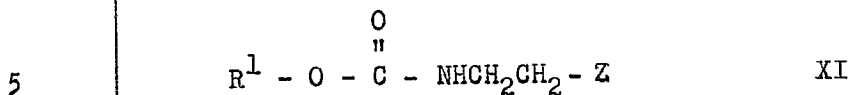
así formado es transformado de manera convencional por esterificación, por ejemplo según el método ilustrado en las ecuaciones esquemáticas de más adelante, o según otros procedimientos establecidos, en un compuesto de la fórmula I, en el que el radical R<sup>2</sup> es -CO-R<sup>3</sup>, y R<sup>3</sup> está unido al grupo de carbonilo a través de un átomo de oxígeno.

30

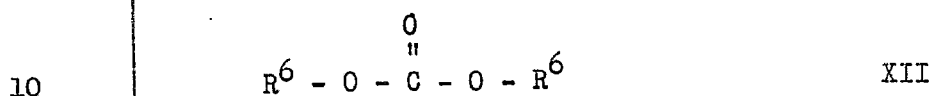
16.2.71



E. Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que  $R^1$  y Z tienen los significados especificados anteriormente, con un compuesto de la fórmula



15 en la que  $R^6$  está seleccionado del grupo que consta de grupos de alcohol y alqueno rectos y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxialco-  
xialcoholo rectos y ramificados que contienen de 3 a 9 átomos de carbono, y grupos alcoxialcoholos rectos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que el radical  $R^3$  está unido al grupo de carbonilo a través de  
20 un átomo de oxígeno.

Son ejemplos de grupos y funcionalmente equi-  
valentes 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 mix-  
25 tos con ácidos alcoxifórmicos, 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 simi-  
lar, tales como el N, N'-carbonildiimidazol, y el N-etil-5-fenil-isozazolio-3'-sulfonato, Preferiblemente, Y es  
30 un grupo de cloruro de carbonilo, Z es un grupo hidroxii-  
16.2.71



lo y  $Z^1$  es un átomo de cloro.

5 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.

10 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 solos, tales como sequedad de la boca, dificultades de adaptación, etc., que suelen impedir un tratamiento racional con estas sustancias.

15 20 Estas propiedades muestran los compuestos de la presente invención son muy favorables, o 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



hioxoiamina. 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 reforzante 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 solo no es posible, a causa de los efectos secundarios, muy intensos, 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 anticolinérgicos.

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 síntesis ya establecidos. Los métodos de preparación son ilustrados con más detalle por medio de los ejemplos siguientes.

La presente invención comprende también un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas con mayor efecto inhibitor 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 anticolinérgicas.

Empleando la combinación de anticolinérgicos 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.

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

16.2.71

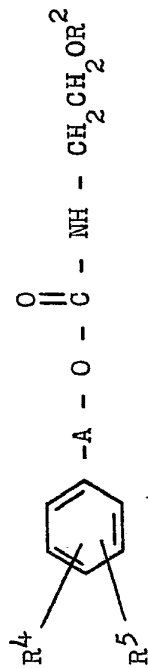


Tabla 1 Compuestos de la fórmula

Ejemplo	Clave	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	A	R <sup>2</sup>	P. 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(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	125-135/0,25

27 FEB 1971



Tabla I (cont.)

Ejemplo	Clave	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	A	R <sup>2</sup>	P. ebul., °C/mmHg; P. fusión, °C
16	81/69	H	H	CH(CH <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(CH <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



16.2.71

Tabla 2. Compuestos de la fórmula  $R^1 - O - C(=O) - NH - CH_2CH_2OR^2$

P. ebul., °C/mmHg; P. de f., °C

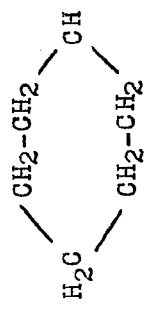
Ejemplo	Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P. ebul., °C/mmHg; P. de f., °C
29	85/41	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	53-54/0,7-0,8
30	85/40	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	59-61/0,7-0,8
31	85/56	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	63-66/0,7
32	81/75	CH <sub>3</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> CH	CH <sub>3</sub>	76/3
36	81/92	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	CH <sub>3</sub>	83/0,1
37	81/63		CH <sub>3</sub>	100-105/0,5



Tabla 2 (cont.)

Ejemplo	Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P. ebul.°, °C/mmHg; P. de f., °C
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=CHOH <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

27 F



16.2.71

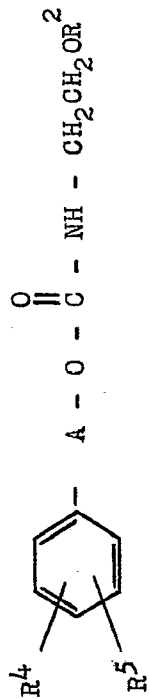
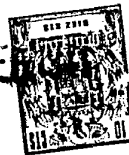


Tabla 3 - Compuestos de la fórmula

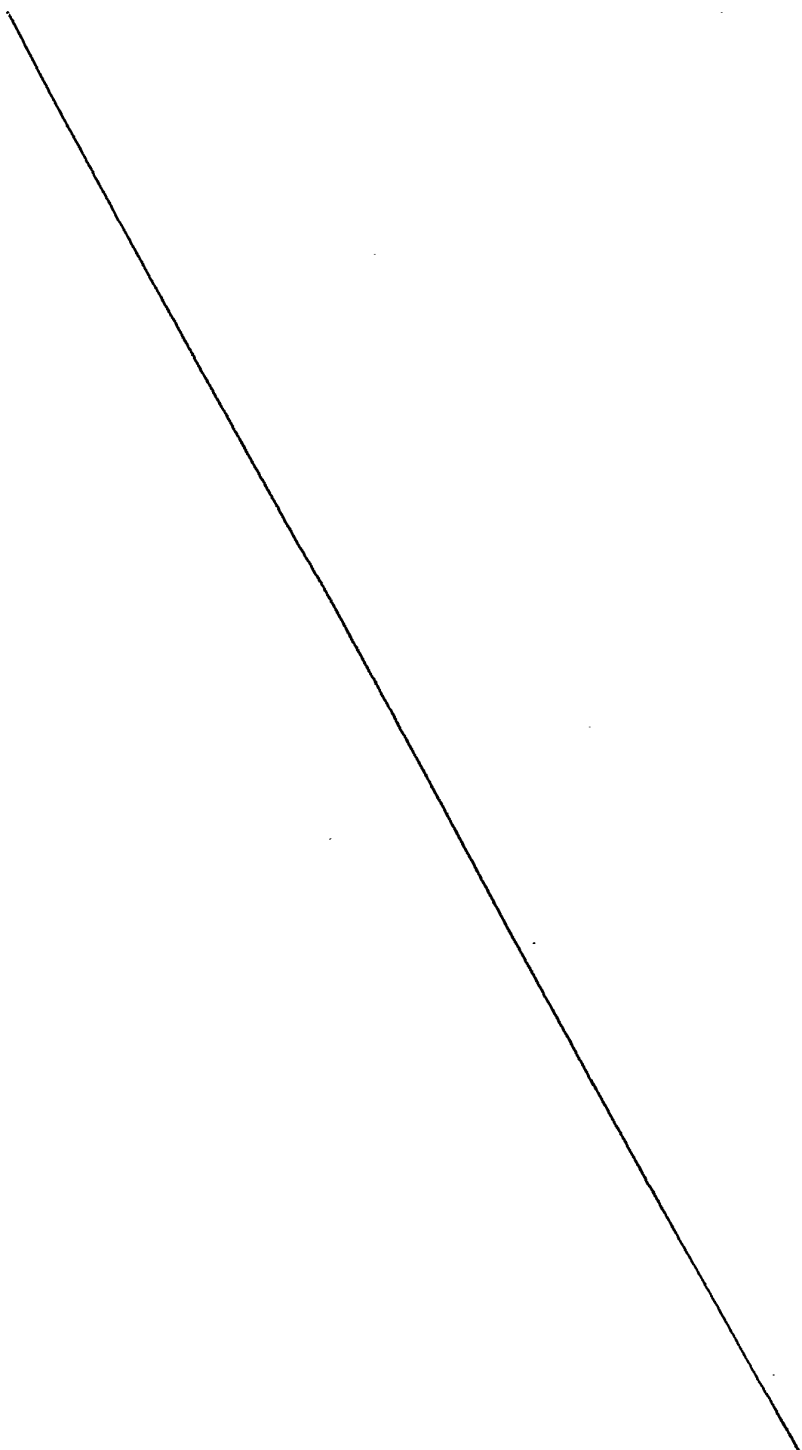
Ejemplo	Clave	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	A	R <sup>2</sup>	P. ebul., °C/mmHg; P. de f., °C
41	83/19	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33
44	83/16	2-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	145-147/0,4
45	61/68	2-OH	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	148-149/0,8
46	83/15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

27 FEB





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



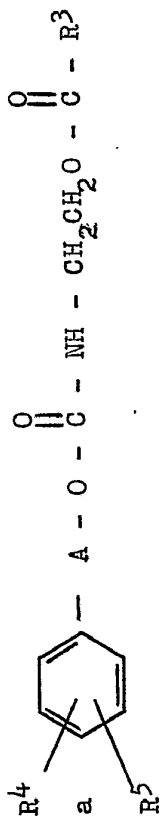
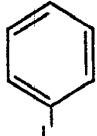
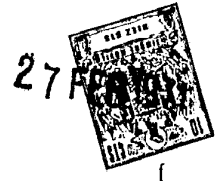


Tabla 4. Compuestos de la fórmula

P. ebul., °C/mmHg; P. de f., °C

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>	





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

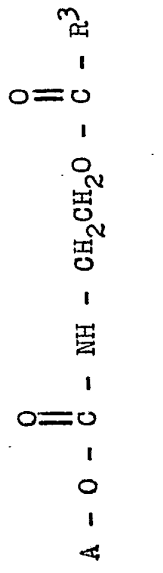


Tabla 5. Compuesto de la fórmula

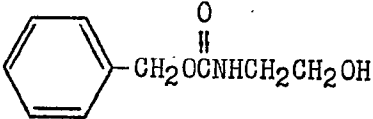
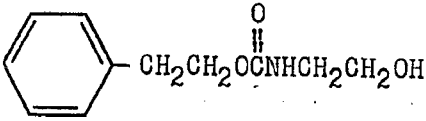
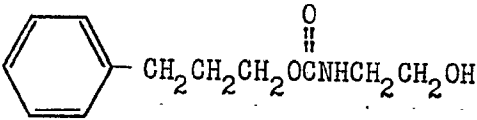
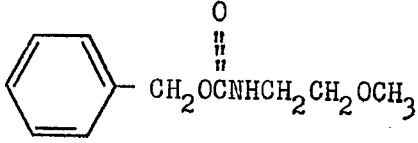
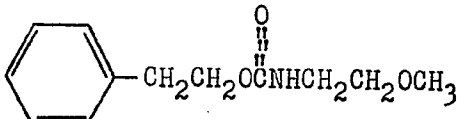
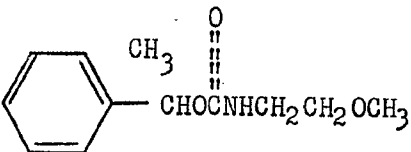
Ejemplo	Clave	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	A	R <sup>3</sup>	P. ebul., °C/mmHg; P. de f., °C
56	85/79	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	
57	89/29	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
58	89/07	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH 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

27 FEB 1971

27 FEB



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

Ejemplo	Clave	Fórmula
5		
38	61/67	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
39	61/60	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
10		
8	75/88	
15		
1	81/58	
17	81/60	
20		
9	75/73	
25		
48	83/17	
30		
15	81/57	

27 FEB 1961



Ejemplo	Clave	Fórmula	
5	41	83/19	
10	30	85/40	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{O}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
	32	81/75	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{O}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
15	61	81/83	$(\text{CH}_3)_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{O}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

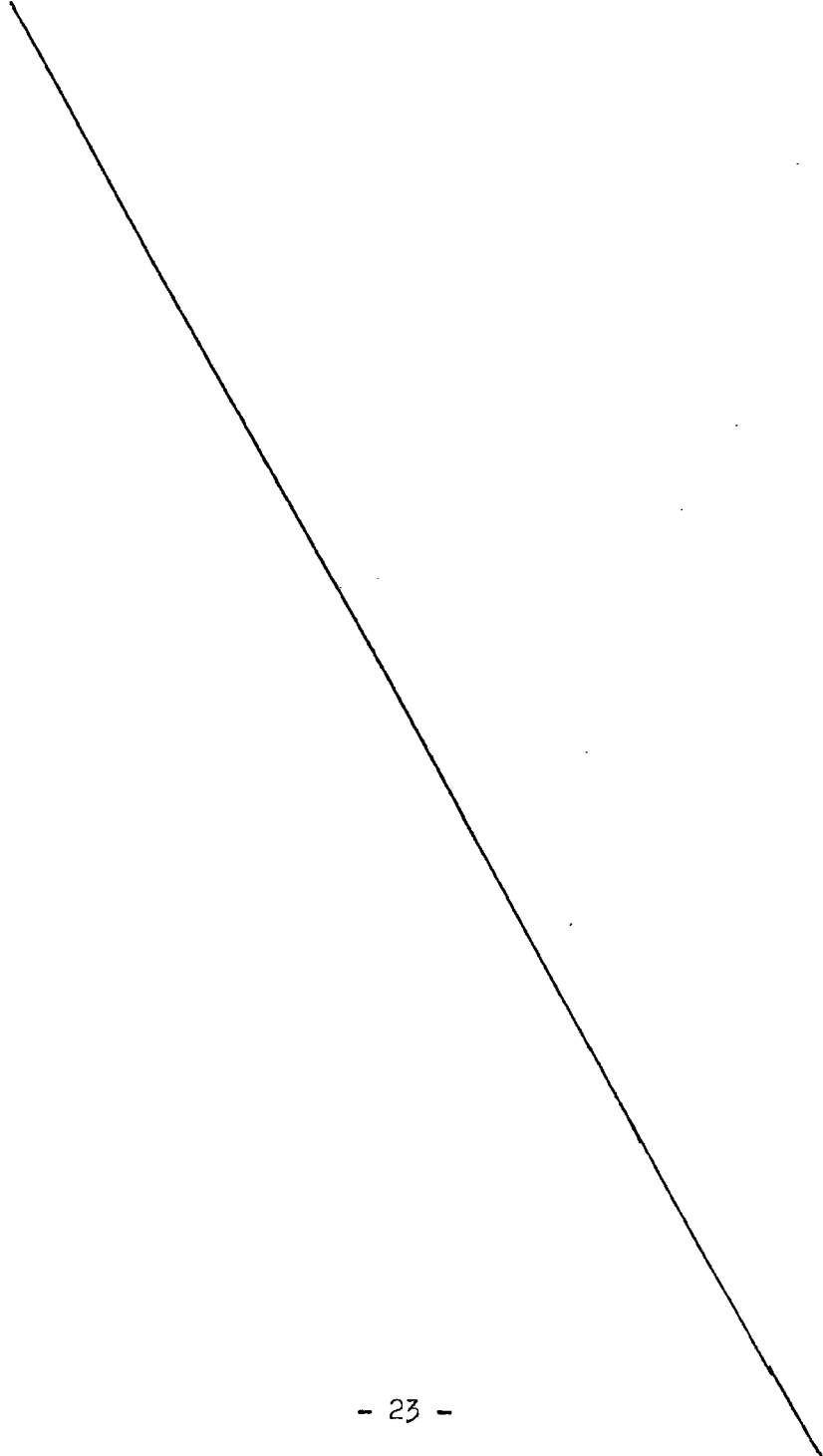
20 Han sido sometidos a ensayo, para determinar su efecto inhibitor de la secreción de ácido clorhídrico, compuestos comprendidos en el objeto de la presente invención. La investigación ha sido efectuada de la manera siguiente:

25 A ratas hambrientas les fué administrada, por medio de una sonda o tubo gástrico, la disolución ó 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 fue determinado

30  
16.2.71



el pH por medio de un pH-metro. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente.



16.2.71

Observaciones individuales      Nº de observa-      Promedio  
ciones

Agua	2,8	3,0	3,0	3,0	2,6	2,6	2,8	2,8	2,8	24	2,90
(controles)	3,0	3,0	3,0	3,0	2,7	2,8	2,9	3,0	3,0		
	2,9	2,8	3,1	2,9	2,8	2,9	3,3	2,9			
0,0028% de	3,1	2,95	3,3	3,1	3,0	3,15	3,3	3,0		19	3,28
hiosciamina	4,0	3,15	3,6	3,0	3,2	3,7	3,25	3,2			
	3,15	3,9	3,3								

27 FEB 1971



27 FEB 1958



Fué 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, obtenido 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:

Valor de pH obtenido	Efecto cualitativo
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.

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%
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	+ +
17	81/60	+ +	4,93	+
18	81/59	+	4,05	

27 FEB 1951



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	20	85/46	++	4,87	
	21	71/94	+	4,20	
	30	85/40	++	5,15	++
10	32	81/75	++	5,90	++
	33	81/87	++		
	35	81/80	++	4,86	
	36	81/92			+
	37	81/63	++	5,13	+
15	38	61/67	++	5,05	++
	39	61/60	++	6,56	++
	40	81/88	+		
	49	85/78	++		
	50	85/68			++
20	51	85/80	++		
	52	85/81	++		
	53	89/24	++		
	54	89/14	++		
	55	89/23	+		
25	56	85/79	++		++
	58	89/07	++		
	44	83/16	+		4,80
	48	83/17	+	4,33	
	41	83/19	++	6,68	
30	61	81/83	++	5,22	++

16.2.71

27 FEB



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.

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.

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

Sustancia según el ejemplo nº	Clave	mg/kg de peso corporal			
		1,2	3,6	12	36
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
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

27 FEB 1971



invención tiene un excelente efecto de bloqueo de la secreción de ácido clorhídrico, especialmente en combinación con anticolinérgicos, pero también por sí mismos.

5                   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, 10                   30, 32, 38, 39, 49, 51 y 54 no parecieron afectar al SNC en los animales de ensayo.

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

20                   El efecto inhibitor 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, 25                   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

30  
16.2.71

27 FEB 1961



preparaciones farmacéuticas, los aglomerantes; sustancias que sirven de vehículo, aditivos diluyentes, 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 sólo o en combinación con una o más sustancias anticolinérgicamente activas, seleccionadas del grupo que consta de, entre  
10 otras, escopolamina, amprotropina, beta-piperidinoetil-O-acetil-tropato, homotropina, eucatropina, ciclopentolato, piperidolato, adifenina, tifenamilo, diciclomina, carbofluorenoaminoéster, metilnitrato de atropina, metilnitrato de escopolamina, metilbromuro de escopolamina, butilbromuro de escopolamina, metilbromuro de homotropina, pentationato, hiosciamina, oxifenonio, metilbromuro de piperzolato, clidino, metantolina, propantolina, triciclano, triciclazol, hexociclo, mepiperfenidol, tridihexetilo, dibutolina, benzometamina, aminopentamida,ambutonio, difenmetanil, metanosulfonato de benzotropina, atropin-N-  
15 -óxido, escopolamina-N-óxido, amolanona, papaverina, cupaverina, dioxilina, neupaverina, etaverina, isometepteno, civerina y sestrona.

25 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.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de las composiciones farmacéuticas.

16.2.71



Ejemplo 1

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

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

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

Ejemplo 2

20 250 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 granulado 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.

27



tación más precisa a la dosis.

Ejemplo 3

5 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 2,50 g. de estearato de magnesio, y transformado  
10 por compresión en 10.000 núcleos centrales de grageas. Es-  
tos son recubiertos primero con 6 g. de "shellac" o goma  
laca, después con un jarabe concentrado de 502,28 g. de  
sacarosa cristalizada, 10 g. de goma arábiga, 0,22 g. de  
colorante y 1,5 g. de dióxido de titanio, y secados. Cada  
15 una de las grageas obtenidas pesa 120 mg. y contiene 25 mg.  
de sustancia activa.

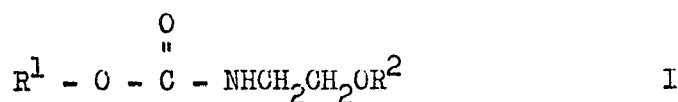
La presente solicitud que corresponde a  
la presentada en Gran Bretaña con fecha 11 de Junio de  
1.968 bajo el número 27787/68 se acoge a los beneficios  
20 del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-  
dustrial.

R E I V I N D I C A C I O N E S

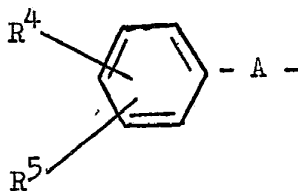
25 Los puntos de invención propia y nueva,  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son  
los siguientes:



1.- Un procedimiento para la preparación  
de una composición farmacéutica a base de derivados  
de ácido carbámico, con un mayor efecto inhibitor  
sobre la actividad de disminución de la secreción  
5 gástrica de ácido clorhídrico de las sustancias an-  
ticolinérgicamente activas, caracterizado por añadir  
a dicha sustancia anticolinérgica al menos un compues-  
to de la fórmula



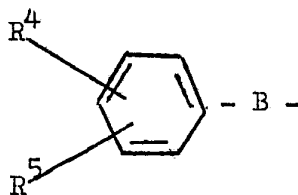
10 en la que R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consta de  
alcoholo y alqueno rectos y ramificados que contie-  
nen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalcoholo  
y cicloalqueno que contienen como máximo 6 átomos de  
carbono, grupos alcoxialcoholo rectos y ramificados  
15 que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, y el radical



20 en el que A representa un radical bivalente selecciona-  
do 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 alcohileno  
xialcohileno 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  
5 diferentes y están seleccionados del grupo que consta de  
hidrógeno, grupos hidroxilo, alcoholilo y alquenilo que con  
tienen de 1 a 3 átomos de carbono, incluyendo el isopropi  
lo, grupos alcoxi y alquenoxi que contienen de 1 a 3 áto  
mos de carbono, incluyendo el isopropoxilo, grupos hidro  
10 xialcoholilo 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 hi  
drógeno, grupos alcoholilo y alquenilo rectos y ramificados  
que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos cicloal  
15 cohilo y cicloalquenilo que contienen como máximo 6 átomos  
de carbono, grupos alcoxialcoholilo rectos y ramificados que  
contienen de 2 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxialcoxial  
coholilo rectos y ramificados que contienen de 3 a 9 átomos de  
carbono, y el radical  $-CO-R^3$ , en el que  $R^3$  está selecciona  
20 do del grupo que consta de grupos alcoholilo alquenilo rectos  
y ramificados que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, gru  
pos 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, gru  
25 pos alcoxialcoxialcoholilo rectos y ramificados que contie  
nen de 3 a 9 átomos de carbono, grupos alcoxialcoholilo rec  
tos y ramificados que contienen de 2 a 8 átomos de carbo  
no, y el radical



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 alcoholénoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y están unidos al núcleo de fenilo a través de un átomo de carbono, y por transformar la mezcla en una unidad de dosificación administrable por vía oral.

10 2<sup>a</sup>.-- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicha sustancia anticolinérgicamente activa está seleccionada del grupo que consta de atropina, escopolamina, amprotropina, beta-piperidinoetil-O-acetil-tropato, homotropina, eucatropina, ciclopentolato, piperidolato, adifenina, tifenamilo, 15 dicitlomina, carbofluorenoamino éster, metilnitrato de atropina, metilnitrato de escopolamina, metilbromuro de escopolamina, butilbromuro de escopolamina, metilbromuro de homotropina, pentationato, hiosciamina, oxifenonío, metilbromuro de pipenzolato, clidinio, metantolina, 20 propantolina, triciclanol, hexociclio, mepiperfenidol, trihihexetilo, dibutolina, benzometamina, aminopentamida,ambutonio, difenmetanil, metansulfonato de benzotropina, atropin-N-óxido, escopolamin-N-óxido, amolanona, papaverina, cupaverina, dioxilina, neupaverina, 25 etaverina, isometetepeno, civerina y sestrona.

MCE



3ª.- Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica a base de derivados de ácido carbámico.

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

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

30 JUN. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Per. Escrib.

ME

25-6-73

FBG.