

419667

419667



-701

P.- 55.742

F.C. 27-8-75

F. 3849  
DA/JR

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

con domicilio en 32, rue Henri Regnault, 92402  
Courbevoie, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS CARBA-  
MATOS DE LA TRIMETOXI-3,4,5-ACETOFENONA-OXIMA"

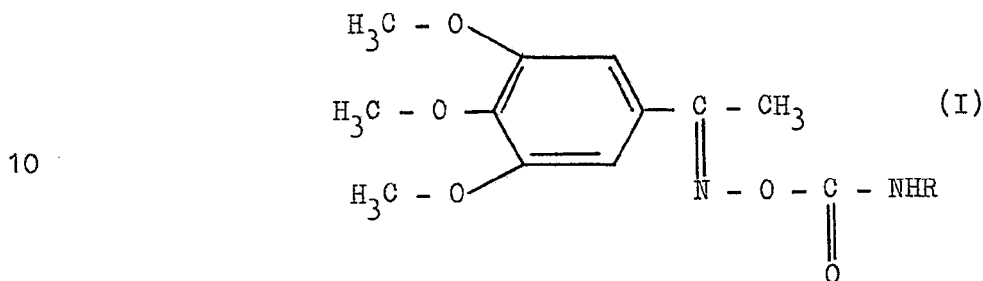
(Clase Internacional C07c)

419667



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos carbamatos de la trimetoxi-3,4,5-acetofenona-oxima.

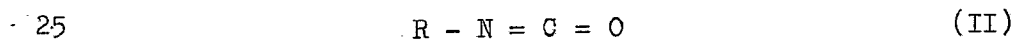
5 Los nuevos carbamatos preparados según la invención responden a la fórmula general I:



15 en la que R representa:  
 - o bien un radical alcohilo saturado o no saturado, que contiene como máximo cuatro átomos de carbono.  
 - o bien un radical fenilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un grupo alcoxi inferior que contiene como máximo cuatro átomos de carbono.

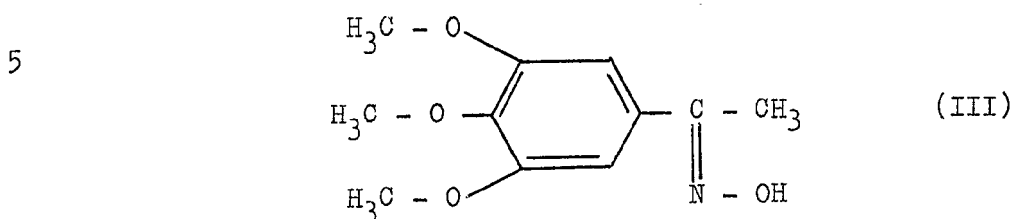
20

El procedimiento según la invención consiste en una adición mol a mol de isocianato de fórmula II:





donde R tiene el mismo significado que en la fórmula I, sobre trimetoxi-3,4,5-acetofenona-oxima de fórmula III:



10 y más concretamente:

- en el caso en que R representa un radical alcohilo, la reacción se efectúa en autoclave mantenido bajo presión, y en medio bencénico,

mientras que

15 - en el caso en que R representa un resto fenilo tal como el definido anteriormente, la reacción se efectúa bajo presión ordinaria, manteniéndose a reflujo el disolvente, elegido entre el benceno y el cloroformo.

20 Las preparaciones siguientes se dan a modo de ejemplos para ilustrar la invención:

Ejemplo 1

25 N-(cloro-4'-fenil)-carbamato de la trimetoxi-3',4',5'-acetofenona-oxima.

419667



Una disolución de 0,1 mol de isocianato de cloro-4-fenilo en 40 ml. de cloroformo se añade gota a gota a una disolución de 0,1 mol de la trimetoxi-3,4,5-acetofenona-oxima en 100 ml. de cloroformo.

5 La temperatura del medio de reacción se eleva en 6°C. Se deja durante una hora en agitación a temperatura ambiente, y después se mantiene durante 4 horas a la temperatura de reflujo del disolvente. Se evapora el disolvente, y el residuo se hace cristali-  
10 zar en éter isopropílico en frío. Se lava varias veces con éter.

Punto de fusión: 143°C.

Rendimiento : 81%

Fórmula empírica :  $C_{18}H_{19}ClN_2O_5$

15 Análisis elemental:      C            H            N  
% calculado            57,07    5,06    7,40  
% encontrado          56,87    5,03    7,20

Ejemplo 2

20

N-propil-carbamato de la trimetoxi-3,4,5-acetofenona-oxima

25 Se introducen en el autoclave 0,1 mol de la trimetoxi-3,4,5-acetofenona-oxima, 200 ml. de

29-11-73

419667



benceno anhidro, 0,2 moles de isocianato de n-propilo,  
y la mezcla se mantiene a 100°C bajo una presión de  
tres atmósferas durante 6 horas. Se deja enfriar, se  
evapora hasta sequedad, y el producto cristalizado se  
lava abundantemente con éter.

5

Punto de fusión: 104°C

Rendimiento: 80%

Fórmula empírica :  $C_{15}H_{22}N_2O_5$

Análisis elemental:      C      H      N

10

% calculado              58,05    7,15    9,03

% encontrado            58,09    6,95    9,16

Los compuestos que se indican en la ta-  
bla I siguiente se han preparado según uno u otro de  
los ejemplos anteriores, de acuerdo con la naturaleza  
alifática o aromática del radical R.

15

20

25

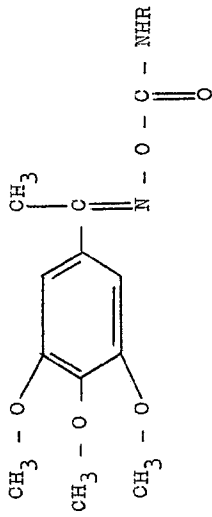
29-11-73



19667

419667 4

TABLA I



5

Número de código del compuesto ensayado	R	Fórmula empírica	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental					
					Calculado (%)			Encontrado (%)		
					C	H	N	C	H	N
7249	-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	100	70	55,31	6,43	9,92	55,32	6,35	10,05
7269	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> n	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	71	75	59,24	7,46	8,64	59,20	7,33	8,53
7233		C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	130	65	62,78	5,85	8,14	62,89	5,94	8,34
72126		C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	50	35	60,95	5,92	7,48	60,83	6,00	7,60
72183	-CH <sub>2</sub> -CH = CH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	84	50	58,43	6,54	9,09	58,47	6,55	9,29

10

15

20

25

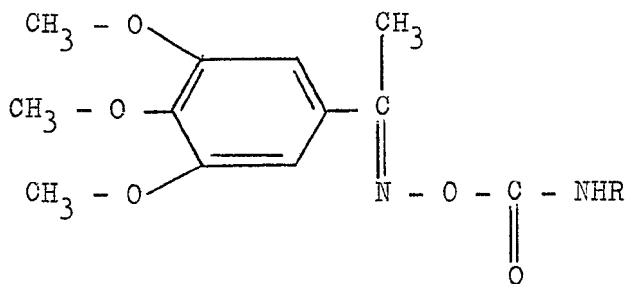
29-11-73

- 6 -

- 6 - Pin

# 419667 4

TABLA I



10

Número de código del compuesto ensayado	R	Fórmula empírica	Punto de fusión (°C)	Rendimi (%)	
7249	-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	100	70	
15	7269	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> n	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	71	75
7233		C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	130	65	
20	72126		C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	50	35
72183	-CH <sub>2</sub> -CH = CH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	84	50	

25

29-11-73

19667



- NHR

Punto de Fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental					
		Calculado (%)			Encontrado (%)		
		C	H	N	C	H	N
100	70	55,31	6,43	9,92	55,32	6,35	10,05
71	75	59,24	7,46	8,64	59,20	7,33	8,53
130	65	62,78	5,85	8,14	62,89	5,94	8,34
50	35	60,95	5,92	7,48	60,83	6,00	7,60
84	50	58,43	6,54	9,09	58,47	6,55	9,29

-6-Pris

419667



Los compuestos de fórmula se han sometido a ensayo con animales de laboratorio, y han mostrado propiedades miorrelajantes, analgésicas, anti-inflamatorias, sedantes, hipotensoras, antiarritmicas y anticolinérgicas.

1.) Propiedades miorrelajantes

a) Los compuestos de fórmula I, administrados preventivamente por vía oral al ratón, reducen la mortalidad provocada por inyección cutánea de estriknina.

Como ejemplo, se obtiene, frente a la mortalidad causada por la estriknina, una protección igual al 50% por administración de 48 mg/kg/PO del compuesto de número de código 7249; o por administración de 60 mg/kg/PO del compuesto de número de código 7224.

b) Por otro lado, estas propiedades miorrelajantes se traducen en una incapacidad para ejecutar movimientos de recuperación sobre una barra metálica suspendida horizontalmente (ensayo de tracción), en ratones que han recibido por vía oral los compuestos de fórmula I.

Como ejemplos, en la tabla II siguiente

419667 -7



se indican los resultados obtenidos por administración de diferentes compuestos de fórmula I.

TABLA II

5

10

15

Número de código del compuesto en sayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Tanto por ciento de animales incapaces de recuperación sobre la barra metálica (%)
7249	140	50
7224	200	50
7269	100	35
7263	100	60

20

2) Propiedades analgésicas

25

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral al ratón, son capaces de reducir el número de estiramientos dolorosos consiguientes a la inyección de ácido acético o de fenilbenzoquinona por vía intraperitoneal.

29-11-73

419667



Como ejemplos, en la tabla III siguiente se dan los resultados obtenidos después de administrar diferentes compuestos de fórmula I.

5

TABLA III

Compuesto inyectado para producir estiramientos dolorosos	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Tanto por ciento de disminución del número de estiramientos dolorosos
fenil-benzoquinona	7249	60	50
fenil-benzoquinona	7224	100	90
fenil-benzoquinona	72126	100	55
ácido acético	7269	50	55

3) Propiedades antiinflamatorias

25

Estas propiedades se traducen en una

29-11-73



419667

-70



5 Como ejemplo, la administración de 65 mg/kg/PO del compuesto de número de código 7249 o de 100 mg/kg/PO del compuesto de número de código 7224, causa en el ratón una reducción igual al 50% y al 45%, respectivamente, del número de exploraciones en el recinto de evasión.

5) Propiedades hipotensoras

10 Administrados por vía intravenosa a ratas anestesiadas, los compuestos de fórmula I provocan un descenso de la presión arterial.

15 Como ejemplo, la administración a ratas anestesiadas de 1 mg/kg/IV del compuesto de número de código 7249 produce, durante 30 minutos, una reducción del orden del 45% en la presión arterial.

6) Propiedades antiarrítmicas

20 Administrados por vía intraperitoneal, los compuestos de fórmula I son capaces de proteger al ratón contra las fibrilaciones ventriculares provocadas por la inhalación de cloroformo.

25 Como ejemplo, la dosis eficaz (DE) 50 del compuesto de número de código 72183 es de 75 mg/

419667



/kg/i.p.

7) Propiedades anticolinérgicas

5 Administrados por vía intraduodenal, los compuestos de fórmula I son capaces de oponerse a la broncoconstricción provocada en la cobaya por inyección intravenosa de acetilcolina, y evaluada según el método de Konzett.

10 Como ejemplo, la administración a la cobaya de 100 mg/kg/i.d. de los compuestos de números de código 7249 y 7224 permite inhibir la broncoconstricción en un 50%.

15 Como se deduce de la comparación entre las dosis farmacológicamente activas citadas anteriormente, y las dosis letales que se indican en la tabla V siguiente, el margen entre dichas dosis es suficiente para permitir el empleo de los compuestos de fórmula I en terapéutica.

20

25

419667



TABLA V

5	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Tanto por ciento de mortalidad (%)
	7249	2 000	0
	7224	1 800	≈ 50
10	7269	2 000	0
	7233	2 000	0
	7263	2 000	0
15	72126	2 000	0
	72183	1 100	≈ 50

20 Los compuestos de fórmula I están indicados en el tratamiento de las contracciones, de los dolores de orígenes diversos, de los dolores inflamatorios, de la ansiedad, el nerviosismo, las hipertensiones, de las arritmias cardíacas y los espasmos viscerales.

25 Se han de administrar por vía oral en

29-11-73

419667



5 forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen de 50 a 400 mg de principio activo (1 a 5 tomas por día), y por vía rectal en forma de supositorios que contienen 50 a 300 mg de principio activo (1 a 2 por día).

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 17 de Octubre de 1972, bajo el Nº 72 36719, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Un procedimiento de preparación de

29-11-73

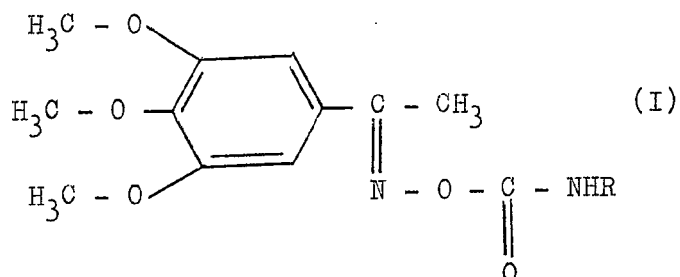
- 14 -

afe



compuestos nuevos carbamatos de la trimetoxi-3,4,5-  
-acetofenona-oxima de fórmula general I

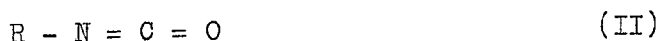
5



10

en la que R representa o bien un radical alcoholo, sa-  
turado o no saturado, que contiene como máximo cuatro  
átomos de carbono, o bien un radical fenilo eventual-  
mente sustituido por un átomo de halógeno o por un  
grupo alcoxi inferior que contiene como máximo cuatro  
átomos de carbono, caracterizado porque consiste en  
una adición mol a mol un isocianato de fórmula II

20



25

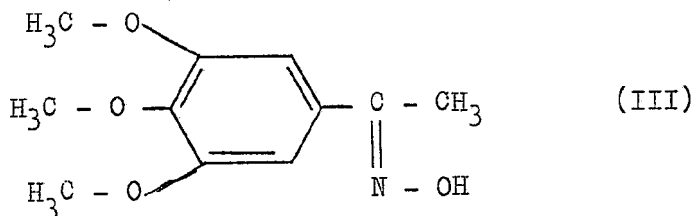
donde R tiene el mismo significado que en la fórmula  
I, a la trimetoxi-3,4,5-acetofenona-oxima de fórmula  
III

29-11-73

- 15 -

mfe

419667



5

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en el caso en que R representa un radical alcohilo la reacción, se efectúa en un autoclave mantenido bajo presión y en medio bencénico.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, en el caso en que R representa un resto de fenilo tal como se ha definido anteriormente, la reacción se efectúa bajo presión ordinaria, manteniéndose a reflujo el disolvente, elegido entre benceno y cloroformo.

4ª.- Procedimiento de preparación de nuevos carbamatos de la trimetoxi-3,4,5-acetofenona-oxima.

25

29-11-73

ME

419667



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

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

5

-7 11 1973  
Madrid, *Comisión Ejecutiva*  
P.A. Per *Arna*

10

15

20

25

RMM  
29-11-73

*ME*