

300273

P.- 26.904

ES/B 168

3 NOV. 1964



Rehecha I

300273
300273

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 26 de mayo de 1.964, con el número 300.273

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

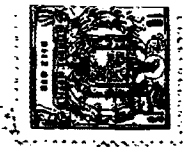
a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Easton Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO QUIMICO ORGANICO BIOLOGICAMENTE ACTIVO"

Esta invención se refiere a compuestos químicos orgánicos que tienen propiedades biológicas.

Los compuestos proporcionados por la invención son derivados para-t-alcoholoxi de anilina y de anilinas substituidas en N, y la descripción siguiente describe los compuestos, los métodos para prepararlos, sus propiedades biológicas, métodos para utilizarlos terapéuticamente, formulaciones farmacéuticas que los contienen, y métodos para preparar tales formulaciones farmacéuticas.

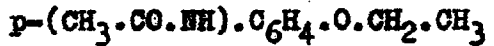
La droga analgésica común p-etoxiacetanilida



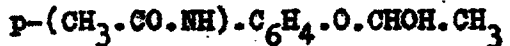
(conocida como fenacetina o acetofenetidina) es rápidamente convertida in vivo en para-hidroxiacetanilida (conocida como paracetamol o A.P.A.P.), la cual es por sí misma activa como analgésico. Por lo tanto, se ha creído generalmente que la acción analgésica de la fenacetina es debida a la formación del paracetamol en el cuerpo. [véase, por ejemplo, The Extra Pharmacopoeia (Martindale) Volumen I, edición 24 (1958), en la página 25].

Contrariamente a esta creencia se ha descubierto ahora en los animales experimentales que la fenacetina es un analgésico en su propio derecho y que es más poderoso que el paracetamol. Por ello es evidente que la conversión metabólica de la fenacetina en paracetamol no solamente no es esencial para la actividad analgésica sino que puede ser en realidad indeseable, debido a los resultados analgésicos más débiles; además, los productos metabólicos son al menos parcialmente responsables de los efectos tóxicos observados con la fenacetina en dosis excesivas o en uso crónico indebido.

El metabolismo de la fenacetina está controlado aparentemente por los enzimas microsómicos que actúan principalmente por hidroxilación. Así, la fenacetina



sería hidroxilada primeramente para dar el semiacetal



que sería fácilmente escindido para dar paracetamol,



un procedimiento que depende de la presencia de al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de carbono unido al átomo de oxígeno del éter.

300273



Por consiguiente, esta escisión metabólica no podría ocurrir con un éter alcohólico terciario, tal como p-t-butoxiacetanilida o sus homólogos superiores.

5 La p-t-butoxiacetanilida ha sido descrita en la bibliografía química pero solamente se ha preparado como derivado para caracterizar la p-t-butoxianilina y nunca han sido atribuídas a este compuesto ningunas propiedades biológicas.

10 Se ha descubierto ahora que la p-t-butoxiacetanilida tiene actividad analgésica con una potencia absoluta similar a la de la fenacetina, pero con una duración de la actividad aproximadamente cuatro veces más larga (24 horas frente a 6 horas, juzgada por la concentración en la sangre). Virtualmente no existe ninguna formación
15 detectable de paracetamol después de su administración, y es mucho menos tóxica que la fenacetina o que el paracetamol, porque dosis comparativamente grandes originan mucha menos anemia de metahemoglobina. A diferencia de la fenacetina que después de una administración crónica es metabolizada en una proporción mayor, no parece que estimule la
20 producción de enzimas para su propia destrucción.

Por lo tanto, la invención proporciona un método de producir acción analgésica mediante la administración de para-t-butoxiacetanilida. La dosis requerida para
25 esta finalidad se parece, en general, a la de la fenacetina, por ejemplo de aproximadamente 0,3-1,0 g en el hombre, aunque es preciso tener en cuenta la acción más prolongada, así como el peso del cuerpo y cualesquiera diferencias individuales de sensibilidad a la droga.

30 También ha sido descubierto que la p-t-butoxia-

300273



5 cetanilida posee otra propiedad farmacológica de la que
no participa la fenacetina. Aunque, como la fenacetina,
ésta actúa como analgésico y, en cierto grado, como soporí-
fero en dosis de por ejemplo 200 mg/kg en las ratas y
de 100 mg/kg en los perros, en dosis inferiores parece ser
un estimulante suave. Por ejemplo, a 25 mg/kg en las ra-
tas, invierte las acciones depresoras de la reserpina. Se
pensó originariamente que esta acción podría ser debida
a la inhibición de la destrucción metabólica de las cateco-
10 laminas. Sin embargo, las investigaciones han demostrado
que la p-t-butoxiacetanilida no es un inhibidor de la mono-
-amina-oxidasa (MAO) y, de este modo, la acción antidepre-
sora debe tener alguna otra causa. El hecho de que la
p-t-butoxiacetanilida no sea un inhibidor de la mono-ami-
15 na-oxidasa tiene una considerable ventaja, puesto que la
inhibición de este enzima lleva consigo algunos riesgos.
La fenacetina puede ser inactiva como antidepresor debi-
do a su rápida degradación metabólica antes de que mucha
cantidad de ella pueda entrar en el sistema nervioso cen-
20 tral.

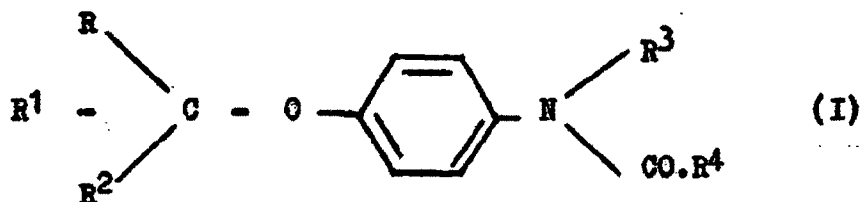
 Por lo tanto, la invención proporciona también
un método de producir un efecto estimulante o antidepre-
sor mediante la administración de p-t-butoxiacetanilida.
La dosis utilizada para este fin es más pequeña que la
25 que se requiere para los efectos analgésicos.

 Para los fines anteriores son también adecuados
los homólogos superiores de la p-t-butoxiacetanilida con
un grupo alcohol terciario adyacente al enlace de éter,
porque se impide la degradación metabólica hasta el com-
30 puesto p-hidroxi simple. También se pueden utilizar dife-



rentes substituyentes del átomo de nitrógeno del grupo amino.

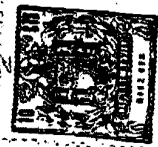
Así, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) diferentes de la p-t-butoxiacetoni-
5 tonilida



en la cual R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior de 1 a 5 átomos de carbono, y R , R^1 y R^2 son iguales o diferentes siendo cada uno de ellos un grupo alifático saturado o no saturado que puede estar substituido opcionalmente con grupos hidroxilo, o R y R^1 pueden ser un grupo alifático cíclico siempre que el grupo $-\text{CRR}^1\text{R}^2$ sea un radical alifático terciario que contenga de 4 a 10 átomos de carbono. Así, el grupo $-\text{CRR}^1\text{R}^2$ puede ser, por ejemplo,
15 t-butilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 3-etilpent-3-ilo, 2,4,4-trimetilpent-2-ilo, 1-metilciclohexilo, 2-metilbut-3-ilo, 1-etilciclohexilo, 5-hidroxi-2,5-dimetilhex-2-ilo, ó tetrahidrolinalilo (es decir 8-hidroxi-2,6-dimetiloct-2-ilo).

Los compuestos de la fórmula (I) debido a que tienen el grupo alifático terciario $-\text{CRR}^1\text{R}^2$, no son apreciablemente degradados a paracetamol in vivo y manifiestan una prolongada actividad analgésica, así como actividades antipiréticas y antidepresores. Se apreciará que
25 utilizando grupos alifáticos más grandes en $-\text{CRR}^1\text{R}^2$ e in-

30 300273



5 troduciendo grupos hidroxil en éste, puede ser alterada la relación de solubilidad grasa/agua de los compuestos, alterando con ello la distribución en los tejidos del cuerpo, y esto puede modificar, a su vez, los efectos farmacológicos. Las variantes de la fórmula (I) en las cuales R^3 es un grupo alcohilo inferior tienen ciertas ventajas puesto que no son fácilmente metabolizadas a derivados N-OH. Así, por ejemplo, la p-t-butoxi-N-metilacetanilida $\left[R = R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{metilo} \right]$ tiene una potencia analgésica similar a la fenacitina y a la p-t-butoxiacetanilida, pero no produce metahemoglobina y es aún superior a la p-t-butoxiacetanilida en este aspecto. Su actividad antidepresora es inferior a la de la p-t-butoxiacetanilida. Así, la presente invención proporciona un método de producir efectos analgésicos en los mamíferos mediante la administración de un compuesto de la fórmula (I).

20 Los compuestos preferidos para esta actividad son aquéllos en los cuales R^4 es un grupo metilo, es decir los derivados N-acetilo, por ejemplo la p-(t-butoxi)-N-metilacetanilida y la p-(2-metilbut-2-iloxi)acetanilida.

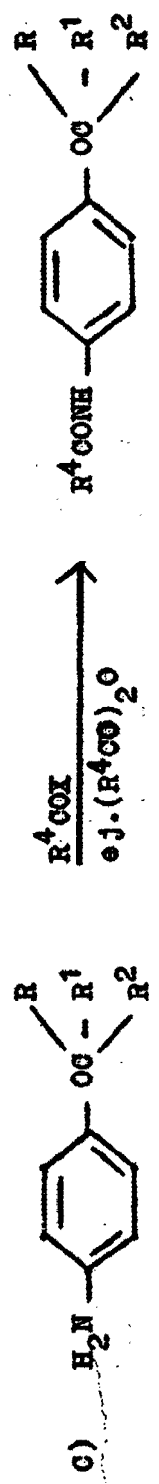
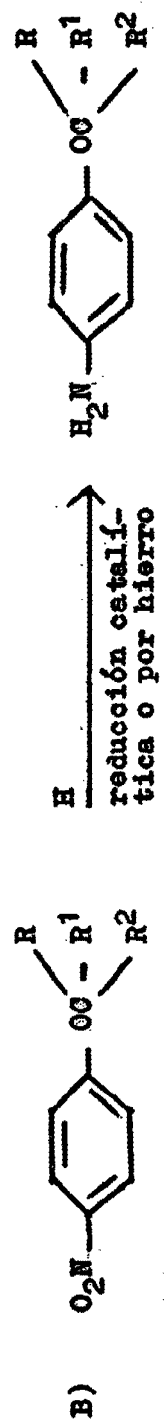
25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de producir un efecto antidepresor o estimulante en los mamíferos mediante la administración de un compuesto de la fórmula (I). Los compuestos preferidos para este efecto son aquellos en los que R^3 es hidrógeno y $CO.R^4$ es acetilo, por ejemplo, la p-(2-metilbut-2-iloxi)acetanilida y la p-(5-hidroxi-2,5-dimetil-hex-2-iloxi)acetanilida.

30

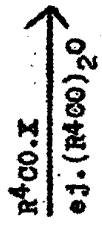


Los compuestos de la presente invención se preparan por la ruta siguiente:

300273

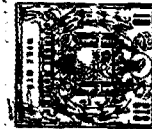


! ∞ !



B)

10273



Las etapas D) y E) son de importancia solamente para la preparación de los derivados N-alcoholes.

5 Normalmente, la etapa A) se realiza a temperaturas elevadas, por ejemplo de 80 a 150°C, utilizando un exceso del alcohol terciario $\text{HO-CRR}^1\text{R}^2$ como disolvente o, algunas veces, empleando de 2 a 3 equivalentes de $\text{HO-CRR}^1\text{R}^2$ en tolueno; los alcoholatos de sodio y de litio son generalmente menos satisfactorios que los alcoholatos de potasio (a los que se hace referencia también como alcóxidos).

10 El p-fluoronitrobenzeno parece ser esencial en la etapa A): el p-cloronitrobenzeno proporciona alquitranes no tratables. En las etapas C) y E) el agente acilante R^4COX es convenientemente el acilóxido, pero X puede ser cualquier protón adecuado que acepte un radical tal como halógeno,

15 aciloxi o imidazol-1-ilo, los cuales son bien conocidos en la técnica.

Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona el método arriba descrito de preparar los compuestos de la fórmula (I). En particular, proporciona

20 el método de preparar un compuesto de la fórmula (I) a partir del correspondiente compuesto amino.

La p-t-butoxiacetanilida o los compuestos de la fórmula (I) (a los que se hace referencia en lo que sigue como la droga) pueden ser presentados listos para administración como formulaciones farmacéuticas ingeribles oralmente, preferiblemente en unidades discretas que contienen cada una de ellas la droga en una cantidad predeterminada, o en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable de una concentración predeterminada.

25

30 La formulación puede contener la droga como in-

300273



5
10
15
20
25
30

grediente activo único o como uno de varios ingredientes. Por ejemplo, una preparación analgésica puede contener otros ingredientes activos, tales como ácido acetyl salicílico (aspirina) y cafeína junto con la droga. La formulación puede contener ingredientes accesorios bien conocidos en la técnica farmacéutica; pueden incluirse, por ejemplo, solutos, tamponadores, diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes aromatizantes, agentes tensioactivos, aglomerantes, lubricantes para la formación de tabletas, agentes antimicrobianos, antioxidantes y otros agentes de conservación, materias colorantes, agentes dispersantes, etc. La formulación puede ser presentada como tabletas, gránulos, polvos, suspensiones, cápsulas, o cualquier otra forma conveniente. Una forma particularmente preferida es una tableta; otra forma preferida es un polvo dispersable o una suspensión del mismo.

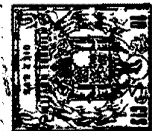
Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que contiene p-t-butoxiacetanilida o un compuesto de la fórmula (I).

20
25
30

Estas formulaciones pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos usuales empleados en farmacia. Así, por ejemplo, se pueden comprimir en tabletas gránulos libremente fluyentes. En general, se pueden preparar formulaciones farmacéuticas nuevas que contengan p-t-butoxiacetanilida o un compuesto de la fórmula (I), mezclando este ingrediente activo con otros excipientes y vehículos adecuados, si se requiere alguno, y presentando la formulación en una forma adecuada para ingestión oral, preferiblemente como una unidad discreta.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención,

3 10273



pero, de ningún modo, intentan limitar el alcance de la invención. Cuando las temperaturas y presiones no están explícitamente definidas, ha de entenderse que están en grados Celsius o centígrados y en milímetros de mercurio.

5 Ejemplo 1 (Compuesto nº 63-90) p-t-butoxiacetanilida

A una solución de 200 g (1,8 moles) de t-butoxido potásico en 1200 ml de t-butanol, se añadieron (con enfriamiento externo) 254 g de p-fluoro-nitrobenceno.

10 Una vez completada la adición, se agitó la solución y se calentó sobre el baño de vapor de agua durante 15 minutos.

La mayor parte del t-butanol fue separado por destilación y el residuo oleoso fue recogido en benceno, separado de las sales inorgánicas por filtración, y destilado a vacío. El producto, p-t-butoxi)nitrobenceno, hervía a

15 112-114° a 0,4 mm de presión.

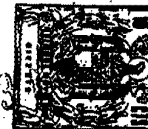
Se disolvieron 39 g del éter anterior en 200 ml de etanol del 95% que contenía 12 g de ácido acético glacial. La solución fue hidrogenada utilizando catalizador de platino, y separada del catalizador por filtración introduciéndola en un matraz que contenía 25 g de anhídrido acético. El matraz fue cerrado y se dejó en reposo, con agitación ocasional, durante una hora. La solución fue evaporada seguidamente a vacío, y el residuo fue lavado con éter de petróleo. El sólido así obtenido, p-t-butoxiacetanilida, fundía a 127-129°. Después de recristalización en alcohol acuoso, fundía a 131-132°.

20 Ejemplo 2 (Compuesto Nº 63-202) p-t-butoxi-formanilida

25 Una solución de 1,1'-carbonildimidazol (44 g; 0,21 moles si está puro) en tetrahidrofurano seco (300 ml) fue tratada, gota a gota, con ácido fórmico de 98 a

30

300273



100% (12 g; 0,26 moles) (se desprendió dióxido de carbono) y se agitó durante una hora a 35°C para obtener una solución de 1-formilimidazol). A ésta se añadió una solución de p-t-butoxianilina seca (23,5 g; 0,14 moles) en tetrahidrofurano seco (60 ml) y éter seco (60 ml), y la mezcla de reacción resultante fue agitada durante 2,5 horas a 30°C. Después de someterla a ensayo para asegurarse de que los peróxidos estaban esencialmente ausentes, se separaron los disolventes por evaporación a presión reducida (con bomba o trompa de agua) sobre baño de vapor. El aceite residual fue disuelto en éter y extraído sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 0,5 normal, agua y carbonato sódico acuoso. La solución etérea fue secada sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente la p-t-butoxi formanilida (29,5 g) quedó en forma de aceite y mostró resistencia a cristalizar. Eventualmente fue cristalizada y recristalizada en éter/pentano y parecía absorber agua del aire; después de un secado prolongado a 61°C a una presión de 0,01 mm, tenía un punto de fusión de 74°C. (Encontrado: C, 68,2; H, 8,0%, $C_{11}H_{15}NO_2$ requiere C, 68,4; H, 7,8%).

Ejemplo 3 (Compuesto N° 63-199) p-t-butoxipropienanilida

Se añadió anhídrido propiónico (26 g; 0,2 moles), gota a gota, con agitación, durante aproximadamente 2 minutos, a una solución de p-t-butoxianilina (23 g; 0,14 moles) en éter anhidro (aproximadamente 400 ml). La reacción calentó espontáneamente a la solución hasta ebullición. Se dejó estar a la temperatura ambiente durante la noche y, seguidamente, se destiló a presión reducida sobre baño de vapor, utilizando primeramente una trompa de agua y,

63273



seguidamente, una bomba mecánica que proporcionaba aproximadamente 1 mm de presión. El aceite transparente residual cristalizó por enfriamiento y fue recrystalizado en éter/hexano para dar p-t-butoxipropionanilida (26,5 g) en forma de agujas, de punto de fusión 94-96°C. La recrystalización y un secado prolongado a 41°C a 0,01 mm, proporcionaron un producto de punto de fusión 101°C (Encontrado: C, 70,6; H, 8,7%. $C_{13}H_{19}NO_2$ requiere C, 70,6; H, 8,7%).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 63-205) p-t-butoxibutiranilida

Una solución de p-t-butoxianilina (22,5 g) en éter anhidro (200 ml) y piridina (55 ml) fue agitada y tratada con cloruro de butirilo (21,6 g), utilizando un condensador de reflujo y un embudo de goteo, debido a que la solución hervía vigorosamente. La solución fue agitada durante una hora más y, seguidamente, fue extraída sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1 N (500 ml), agua, e hidróxido sódico acuoso 3 N (200 ml). La solución etérea fue diluída seguidamente con un volumen igual de éter y aproximadamente un tercio de volumen de metanol, y secada sobre sulfato magnésico. La filtración y evaporación del filtrado dejó p-t-butoxi-butiranilida (30 g) en forma de aceite, el cual fue cristalizado y recrystalizado en etanol/agua. Se secó para análisis a 61°C a 0,01 mm y, seguidamente, tenía un punto de fusión de 126 a 130°C. (Encontrado: C, 71,2; H, 8,9; N, 5,7%. $C_{14}H_{21}NO_2$ requiere C, 71,4; H, 9,0; N, 6,0%).

Ejemplo 5a (Compuesto N° 63-221) p-t-butoxi-N-metilacetanilida por acetilación de p-t-butoxi-N-metil-anilina

Una solución de p-t-butoxiformanilida (14 g;

306273



0,07 moles) en éter anhidro (aproximadamente 400 ml) y benceno (40 ml) fue añadida gota a gota con agitación a hidruro de aluminio y litio (7 g; 0,18 moles) en éter anhidro (aproximadamente 100 ml), utilizando un condensador de reflujo protegido de la humedad atmosférica por un tubo de hidróxido sódico. La mezcla de reacción turbia fue calentada bajo reflujo durante 17 horas y, seguidamente, fue descompuesta mediante una adición cuidadosa de agua (19 g). El sólido fue separado por filtración y lavado repetidamente con éter. La solución etérea fue lavada una vez con agua destilada y, seguidamente, fue extraída por dos veces en un exceso de ácido clorhídrico acuoso 0,5N. Los extractos ácidos reunidos fueron alcalinizados inmediatamente con hidróxido sódico, y extraídos con éter por dos veces. Los extractos etéreos, que contenían p-t-butoxi-N-metilaniлина en solución, fueron secados sobre sulfato magnésico y evaporados hasta un volumen de unos 250 ml.

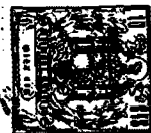
A esta solución se añadió anhídrido acético (14 ml, en exceso), gota a gota, con agitación. Al cabo de 1 hora el disolvente y el exceso de anhídrido acético se evaporaron del producto, el cual fue hecho cristalizar por rascado. Este se recristalizó disolviéndolo en etanol caliente, diluyendo con aproximadamente 4 volúmenes de agua caliente, filtrando a través de papel de filtro endurecido para eliminar la turbidez, y enfriando hasta 4°C. El rascado e inoculación de la solución ayudaron a depositar el producto, p-t-butoxi-N-metilacetanilida, como plaquetas centelleantes. Pudo ser recristalizado en etanol/agua o pentano y tenía un punto de fusión de 80-81°C. (Encontrado: C, 71,2; H, 8,3%. $C_{13}H_{19}NO_2$ requiere C, 70,6%;



H, 8,7%).

Ejemplo 5b) p-t-butoxi-N-metilacetanilida por metilación de p-t-butoxiacetanilida.

5 Se preparó amida sódica a partir de 5,1 g (0,221 moles) de sodio, 400 ml de amoníaco líquido, y trazas de nitrato férrico, de la manera usual. Una suspensión (algo se había disuelto) de 41,8 g (0,2 moles) de p-t-butoxiacetanilida en 500 ml de tolueno seco y caliente fue añadida a la solución amida sódica durante media hora, seguida por 10 350 ml de tolueno de lavado. El condensador enfriado con "hielo seco" (es decir CO₂ sólido) fue reemplazado por un condensador enfriado con agua, se añadieron cuidadosamente 350 ml más de tolueno con agitación, y se agitaron los reaccionantes durante 1 hora adicional, en cuyo tiempo los 15 sólidos estuvieron esencialmente todos en solución. El amoníaco fue evaporado entonces, utilizando un baño de calentamiento de etanol-agua para acelerar el proceso, y casi todo el amoníaco remanente fue eliminado por calentamiento del tolueno bajo reflujo durante hora y media en una 20 lenta corriente de nitrógeno seco y puro. La pasta blanca-grisácea así producida fue enfriada bajo nitrógeno, tratada con una solución de 56 g (0,4 moles) de yoduro de metilo en 150 ml de tolueno seco, y calentada bajo reflujo durante la noche con agitación. La mezcla fue filtrada y 25 el filtrado, reunido con 500 ml de benceno de lavados, fue evaporado sobre baño de vapor a una presión de bomba de agua para obtener 46,5 g de un residuo oleoso que solidificó pronto en un sólido de punto de fusión 74-77°C. Este fue tratado con carbón vegetal en solución de etanol-agua, los disolventes se separaron por destilación, y el 30



residuo se recristalizó en una mezcla de benceno-hexano aproximadamente 1:4, obteniéndose una tanda adicional de producto por inoculación de la solución enfriada y almacenamiento de ella a -14°C . Se obtuvieron dos tandas de producto con un total de 33,7 g y un punto de fusión de $76,5$ a $78,3^{\circ}\text{C}$, obteniéndose de las aguas madres 10 g más de producto menos puro.

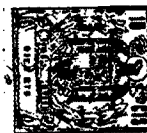
Ejemplo 6 (Compuesto N^o 63-274) p-t-butoxi-N-propilacetanilida.

Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a) la p-t-butoxi-propionanilida fue reducida similarmente para dar p-t-butoxi-N-propilanilina, la cual fue acetilada para dar p-t-butoxi-N-propilacetanilida. El producto fue recristalizado en pentano. En un alambique o destilador de trayectoria corta, éste tenía un punto de ebullición de 133°C a 0,01 mm (Encontrado: C, 72,1; H, 8,9%. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ requiere C, 72,2; H, 9,3%).

Ejemplo 7 (Compuesto N^o 63-220) p-(2-metilbut-2-iloxi) acetanilida

Se agitó la solución de alcóxido preparada mediante la adición bajo atmósfera de nitrógeno de 8,3 g (0,21 moles) de potasio metálico a 400 ml de 2-metilbutan-2-ol (secado previamente sobre hidruro cálcico), se añadieron 80 ml de benceno seco, y la solución se trató con 35,5 g (0,25 moles) de p-fluoronitrobenceno, añadidos gota a gota a la solución de alcóxido inicialmente próxima a su punto de ebullición. La mezcla de reacción fue calentada bajo reflujo durante 15 horas adicionales, enfriada bajo nitrógeno y descompuesta bajo nitrógeno por adición cuidadosa de 250 ml de agua. La solución oscura resultan

300273

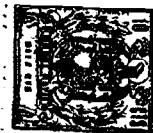


te fue repartida entre hidróxido sódico acuoso 0,5 N y éter. La solución etérea fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y, seguidamente, destilada. Los disolventes y el p-fluoronitrobenceno inalterado fueron separados a la trompa de agua utilizando una presión de 0,03 mm Hg y una temperatura de 92°C. Se recogió una fracción de 2-(p-nitrofenoxifenil)-2-metilbutano que hervía a 93-102°C (a una presión de 0,03 mm) y que totalizó 25,9 g.

Este fue reducido fácilmente a 2-(p-aminofenoxi)-2-metilbutano bien sea con hierro en etanol conteniendo un poco de ácido clorhídrico, o utilizando hidrógeno y catalizador de platino de Adams en solución en etanol. La amina producida por cualquiera de los métodos fue acetilada en solución etérea etanólica mediante la adición de anhídrido acético, y el producto fue obtenido en forma de plaquetas blancas después de evaporación del disolvente. El producto se recrystalizó en etanol-agua con hexano, y tenía un punto de fusión de 91 a 94°C o de 113 a 113,5°C (anhidro). Análisis calculado para $C_{13}H_{19}NO_2$, peso molecular = 221,3; C = 70,56%, H = 8,65%. Encontrado: C = 71,33%, 70,16%, H = 8,96%, 8,34%.

Ejemplo 8 (Compuesto Nº 63-193) 2-[p-acetamidofenoxi-2,5-dimetilhexan-5-ol.

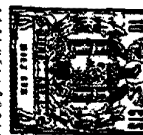
Una solución de 82 g (0,58 moles) de 2,5-dimetilhexan-2,5-diol en 300 ml de benceno seco fue tratada con 15,6 g (0,39 moles) de potasio metálico, bajo una atmósfera de nitrógeno seco, con agitación eficaz hasta deshacer la masa de sólido que se formó al disolverse el potasio. La solución fue calentada hasta que casi todo el potasio se hubo disuelto (aproximadamente 2 horas) y, seguidamen-



te, fue tratada, gota a gota, con 30 g (0,21 moles) de p-fluoronitrobenceno disueltos en 100 ml de benceno seco. Después de haber sido calentado el medio de reacción durante 1 hora más bajo reflujo, y después de haber sido de
5 jado en reposo durante 60 horas, se descompuso con agua en exceso y se repartió entre éter y agua. La destilación a vacío de la capa etérea seca proporcionó una fracción que hervía a una temperatura de hasta 80°C a una presión de 7 mm Hg, y esta fracción fue desechada junto con un po
10 co de sublimado sólido y unas pocas gotas de líquido que hervía por debajo de los 154°C (0,2 mm). La fracción principal destiló a 166-168°C a una presión de 0,2 mm, y comprendía 41,7 g de un líquido de color ámbar. Se produjo una ligera descomposición como se demostró por extracción
15 de aproximadamente un 5% de p-nitrofenol desde éste, por medio de álcali.

El éter p-nitrofenílico destilado fue reducido al compuesto p-amino bien sea catalíticamente (hidrógeno y catalizador de Adams en solución etanólica) o con hie
20 rre y etanol que contenía un poco de ácido clorhídrico. Este último procedimiento fue seguido por extracción de la amina desde éter en ácido clorhídrico acuoso diluido, alcalinización inmediata de la solución ácida, y extracción de la base en éter. La base producida por cualquier
25 método pudo ser acetilada con anhídrido acético, bien sea en solución en éter o en metanol, y el compuesto de acetamido recristalizado en éter-hexano o en etanol-agua, y tenía un punto de fusión de 88 a 92°C equilibrado con aire húmedo, o de 106-108°C secado a 60°C y a una presión
30 de 0,01 mm. El análisis calculado para $C_{16}H_{25}NO_3$, peso mo

73



lecular = 255,35: C = 68,78, H = 9,02 Encontrado C = 68,20, 68,00, H = 9,19, 9,00.

Ejemplo 9 (Compuesto Nº 63-359) p-(3-metilpent-3-iloxi) acetanilida

5 Al alcóxido preparado bajo nitrógeno a partir de 24 g (0,613 moles) de potasio, 174 g (1,7 moles) de 3-metilpentan-3-ol, y 500 ml de benceno seco, se añadieron 103 g (0,73 moles) de p-fluoronitrobenceno y 125 ml de benceno seco. La reacción fue calentada seguidamente bajo
10 reflujo durante una hora, y tratada como en el Ejemplo 7, destilando y reteniendo una fracción que hervía a 105 - 115°C (0,03 mm). Había 88 g de este líquido, el cual fue redestilado para purificarlo, reteniéndose 81,5 g que hervían a 98-105°C (0,015 mm).

15 La reducción de éste con catalizador de Adams e hidrógeno en metanol, seguida de filtración y de adición de anhídrido acético, proporcionó el compuesto acetamido. Este fue cristalizado por adición a unos 60°C de aproximadamente un volumen igual de agua a la solución de etanol,
20 seguida por enfriamiento e inoculación. El producto fue re-cristalizado en benceno-hexano y tenía un punto de fusión de 102,6-104°C (rendimiento de producto analíticamente puro 33 g).

25 Análisis: Calculado para $C_{14}H_{21}NO_2$, peso molecular = 235,33 : C = 71,45 H = 8,99. Encontrado: C = 71,48, H = 9,39.

Ejemplo 10 (Compuesto Nº 63-334) N-etil-p-t-butoxi acetanilida.

30 Se preparó N-etil-p-t-butoxi anilina por reducción de p-t-butoxi acetanilida con hidruro de aluminio y

0273

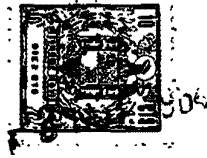


litio durante 54 horas en éter a reflujo, y se aisló utilizando su solubilidad en ácido diluido. A partir de 25 g de material de partida se obtuvieron 24 g de líquido. Una parte de 19,3 g (0,11 moles) de éste fue acetilada en 200 ml de éter anhidro por adición de 20,4 g (0,2 moles) de anhídrido acético en 50 ml de éter. Después de interrumpido el reflujo espontáneo se continuó el calentamiento de los reaccionantes bajo reflujo durante dos horas adicionales y, seguidamente, se destiló la mezcla sobre baño de vapor y, finalmente, a 0,1 mm de presión. El residuo era un aceite que fue recogido en hexano y enfriado en hielo seco (CO₂ sólido). Los cristales que se formaron fueron separados por filtración y recristalizados en pentano y enfriados de nuevo hasta -78°C. El producto que era un material analíticamente puro, se vio que fundía a 50-53°, y era una sustancia pura al examinarla mediante cromatografía gas-líquido (Cromatografía en fase de vapor).

Análisis calculado para C₁₄H₂₁NO₂, peso molecular = 235,33: C = 71,45, H = 8,99, N = 5,95. Encontrado: C = 72,23, H = 9,42, N = 5,93.

Ejemplo 11 (Compuesto Nº 63-319) p-(2-metilbut-3-in-2-iloxi)acetanilida.

Una suspensión de 34 g de hidruro potásico en 250 ml de tolueno seco fue preparada a partir de hidruro potásico de calidad comercial al 50% en suspensión en aceite mineral, la cual había sido liberada de aceite mineral por lavado con tolueno seco bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión se añadieron, por adición gota a gota, 500 g de 2-metil-but-3-in-2-ol. La temperatura



de la mezcla de reacción fue mantenida a 60°C y agitada durante la adición gota a gota de 150 g (1,07 moles) de p-fluoronitrobenzono, y durante 5 días más. La purificación usual, consistente en dilución con agua, extracción en éter, extracción de p-nitrofenol desde la solución etérea con hidróxido sódico acuoso 0,3 N, y evaporación de la solución etérea secada, dio un residuo pastoso del cual se separaron por filtración y lavado con un poco de hexano, 26 g de 2,5-dimetilhex-3-in-2,5-diol como producto secundario indeseado. El filtrado fue destilado por dos veces y la fracción que destiló a 96-100°C (0,01 mm) fue conservada. Esta era p-(2-metilbut-3-in-2-iloxi)nitrobenzono.

Análisis calculado para $C_{11}H_{11}NO_3$, peso molecular = 205,21: C = 64,38, H = 5,40 Encontrado: C = 64,78, H = 4,99.

Por reducción de 30 g de este nitro-compuesto en 200 ml de etanol de 95% por medio de 7,8 ml de ácido clorhídrico concentrado y 67,5 g de polvo de hierro añadidos inmediatamente después del ácido, se obtuvieron, después de alcalinización y destilación con vapor de agua, 18 g de un aceite débilmente básico y de color amarillo. Este fue fácilmente caracterizado incluso en su forma cruda, al dar un 88% del valor teórico de acetileno por el método de S. Siggia, "Quantitative Organic Analysis via Functional Groups" John Wiley and Sons, New York, edición de 1949, página 55.

La acetilación de esta amina por medio de un exceso de anhídrido acético, y recristalización del compuesto acetamino resultante en éter-hexano, dio 7 g de cristales

3 273



les blancos, punto de fusión 83-84°C.

Ejemplo 12 - Tabletas que contenían 300 mg de droga

Por tableta:

5	(a) p-t-butoxiacetanilida tamizada a un tamaño de abertura de 124 μ	300 mg
	(b) fécula de patata	45 mg
	(c) sulfosuccinato de sodio y dioctilo	0,35 mg
	(d) estearato de magnesio	3,0 mg
10		<hr/> 348,35 mg <hr/>

Con una parte de (b) se preparó un mucílago de fécula o almidón que contenía el compuesto (c). El resto del (b) fue mezclado con el (a), y la mezcla fue granulada con el mucílago. Los gránulos fueron pasados por un tamiz de un tamaño de abertura de 1130 micras, secados y pasados por un tamiz de un tamaño de abertura de 1130 micras. Los gránulos secos fueron mezclados seguidamente con el (d) y comprimidos en un troquel para formar tabletas adecuado, en tabletas para uso en la producción de efectos analgésicos.

Ejemplo 13 - Tabletas que contenían 100 mg de droga.

Por tableta:

25	(a) p-t-butoxiacetanilida pasada por un tamiz de abertura de 124 μ	100 mg
	(b) fécula de patata	15 mg
	(c) monolaurato de polioxietileno sorbitan	0,1 mg
	(d) estearato de magnesio	1,0 mg
30		<hr/> 116,1 mg <hr/>

Se preparó un mucílago de fécula o almidón que contenía

300273



el (c) con parte del (b). La mitad del resto del (b) fue añadida al (a) y la mezcla fue granulada con el mucílago. Los gránulos fueron pasados por un tamiz de un tamaño de apertura de 1130 micras, secados y pasados por un tamiz de un tamaño de apertura de 1130 micras. Los gránulos secos fueron mezclados seguidamente con el (d) y con el resto del (b) y comprimidos en un troquel para la formación de tabletas adecuado, en tabletas para uso en la producción de efectos antidepresores.

10 Ejemplo 14 - Tabletás que contenían 100 mg de droga.

Por tableta:

	(a) p-t-butoxiacetanilida pasada por un tamiz de un tamaño de apertura de 124 μ	100	mg
	(b) lactosa en polvo fino	100	mg
15	(c) fécula de patata	20	mg
	(d) estearato de magnesio	2	mg
		<hr/>	
		222	mg
		<hr/>	

Una mezcla que contenía el (a), el (b) y la mitad del (c) fue granulada con una solución de gelatina al 10% en alcohol acuoso. Los gránulos fueron pasados por un tamiz de un tamaño de apertura de 965 micras y secados. Se añadió el (d) y el resto del (c) y se pasó la mezcla por un tamiz de un tamaño de apertura de 965 micras y se comprimió en un troquel para la formación de tabletas adecuado.

25 Ejemplo 15 - Tabletás compuestas

Por tableta:

300273



	(a) p-t-butoxiacetanilida pasada por un tamiz de un tamaño de abertura de 124 μ	150 mg
	(b) cafeína anhidra	30 mg
	(c) fosfato de codeína	8 mg
5	(d) fécula de patata	50 mg
	(e) ácido acetilsalicílico en cristales finos libremente fluyentes	250 mg
	(f) lauril sulfato sódico	7 mg
		<hr/>
		495 mg
		<hr/>

10

Todos los ingredientes excepto el (f) fueron mezclados y granulados por precompresión. Los gránulos fueron pasados por un tamiz de un tamaño de abertura de 1130 micras, mezclados con el (f) y comprimidos en un troquel para la formación de tabletas adecuado, en tabletas para uso en la producción de efectos analgésicos.

15

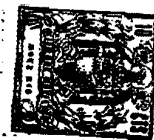
Ejemplo 16 - Tabletillas compuestas

Por tableta:

	(a) p-t-butoxiacetanilida pasada por un tamiz de un tamaño de abertura de 124 μ	150 mg
20	(b) cafeína anhidra	30 mg
	(c) fécula de patata	50 mg
	(d) ácido acetilsalicílico en cristales finos libremente fluyentes	250 mg
25	(e) lauril sulfato sódico	7 mg
		<hr/>
		487 mg
		<hr/>

30

El (a), el (b) y la mitad del (c) fueron mezclados y granulados con un mucílago de fécula o almidón preparado con parte del (c). Los gránulos fueron tamizados a un tamaño



de apertura de 1130 micras, secados y tamizados a un tamaño de apertura de 1130 micras. Los gránulos secos fueron mezclados seguidamente con el (d), con el (e) y con el resto (c) y comprimidos en un troquel adecuado para la formación de tabletas.

5

Ejemplo 17 - Cápsulas

Por cápsula:

	(a) p-t-butoxiacetanilida pasada por un tamiz de un tamaño de apertura de 124 μ	75 mg
10	(b) cafeína anhidra	15 mg
	(c) fosfato de codeína	4 mg
	(d) ácido acetilsalicílico pasado por un tamiz de un tamaño de apertura de 124 μ	125 mg
		<hr/>
		219 mg
		<hr/>

15

Los ingredientes fueron mezclados a fondo y con la mezcla se rellenaron cápsulas de gelatina dura, las cuales fueron cerradas seguidamente.

Ejemplo 18 - Polvos

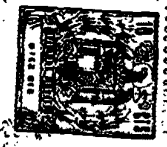
20

Por papelillo de polvos:

	(a) p-t-butoxiacetanilida pasada por un tamiz de un tamaño de apertura de 124 μ	150 mg
	(b) cafeína anhidra	30 mg
	(c) fosfato de codeína	8 mg
25	(d) ácido acetilsalicílico pasado por un tamiz de un tamaño de apertura de 124 μ	250 mg
	(e) lauril sulfato sódico	6 mg
		<hr/>
		444 mg
		<hr/>

30

Los ingredientes fueron mezclados a fondo y la



mezcla se envolvió en papelillos para polvos para ser tomados como bebida por agitación en agua.

Ejemplo 19 - Jarabe

Por cada 100 ml:

- | | | |
|----|---|--------|
| 5 | (a) p-t-butoxiacetanilida en polvo fino | 5 g |
| | (b) diestearato de sacarosa | 0,1 g |
| | (c) vainillina | 0,04 g |
| | (d) glicerina | 20 g |
| | (e) p-hidroxibenzoato de metilo | 0,1 g |
| 10 | (f) p-hidroxibenzoato de n-propilo | 0,1 g |
| | (g) sacarosa, 66,7% peso/peso en agua, hasta 100 ml | |

Este jarabe aromatizado que contenía 50 mg de droga por ml, es especialmente adecuado para uso en pediatría.

15

Ejemplo 20

Se prepararon formulaciones similares a las descritas en los Ejemplos 12 a 19, utilizando p-(2-metilbut-2-iloxi)acetanilida.

20

Ejemplo 21

Se prepararon formulaciones similares a las descritas en los Ejemplos 12 y 15 a 19, utilizando p-t-butoxi-N-metilacetanilida.

25

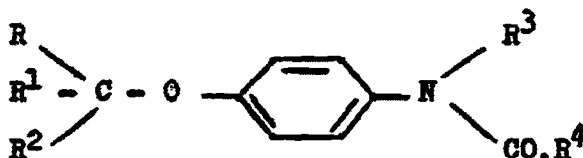
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 31 de Mayo de 1.963, bajo el número 22027/63 y 1 de Octubre de 1.963, número 38.697/63, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



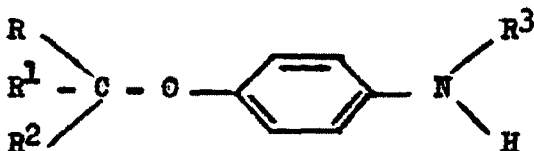
N O T A

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:

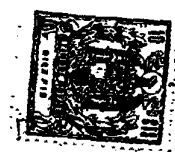
1.- Un método para la preparación de un compuesto químico orgánico biológicamente activo distinto de la p-t-butoxiacetanilida, de fórmula:



en donde $-CRR^1R^2$ es un radical alifático terciario que contiene de 4 a 10 átomos de carbono en que R, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo alifático saturado o sin saturar que puede opcionalmente ser sustituido por uno o más grupos hidróxido o R y R^1 conjuntamente pueden ser un grupo alifático cíclico cuando R^2 es como se ha definido anteriormente, R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior de 1 a 5 átomos de carbono, cuyo método comprende la reacción de un compuesto $R^4CO.X$ con un compuesto



donde R, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados anteriores y X es un radical aceptador de protones tal como un



átomo de halógeno o un grupo aciloxi, y la etapa adicional opcional de alcoilar en forma conocida el producto de esta reacción en el caso en que R³ sea un átomo de hidrógeno para convertir R³ en un grupo alcoholo inferior de 1 a 5 átomos de carbono.

5

2.- Un método de acuerdo con el punto 1 en que R⁴ es un grupo metilo.

3.- Un método de acuerdo con los puntos 1 y 2 en que R⁴ es un grupo metilo y R³ es un átomo de hidrógeno.

10

4.- Un método de acuerdo con los puntos 1 y 2 en que -CRR¹R² es un grupo butilo terciario, R⁴ es un grupo metilo, y R³ es un grupo alcoholo inferior de 1 a 5 átomos de carbono.

15

5.- Un método de acuerdo con los puntos 1, 2 y 4 para la preparación de p-t-butoxi-N-metilacetanilida.

6.- Un método de acuerdo con los puntos 1, 2 y 3 para la preparación de 2-(p-acetamidofenoxi)-2,5-dimetilhexan-5-ol.

20

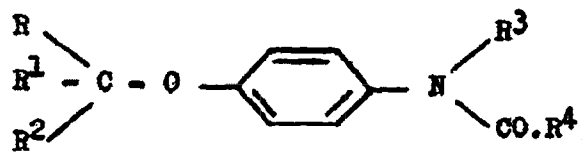
7.- Un método de acuerdo con los puntos 1, 2 y 3 para la preparación de p-(2-metil-but-3-in-2-iloxi)acetanilida.

8.- Un método de acuerdo con los puntos 1, 2 y 3 para la preparación de p-(2-metil-but-2-iloxi)acetanilida.

25

9.- Un método para la preparación de una nueva formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula

30



1273



en donde CRR^1R^2 es un radical alifático terciario que contiene de 4 a 10 átomos de carbono en que R, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo alifático saturado o sin saturar que puede ser sustituido opcionalmente por 1 o más grupos hidróxilo o R y R^1 conjuntamente pueden ser un grupo alifático cíclico cuando R^2 es un grupo alifático como se ha definido anteriormente, y R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior de 1 a 5 átomos de carbono, distintos de la p-t-butoxiacetanilida, cuyo método comprende la incorporación del compuesto a una formulación farmacéutica para inserción oral.

10.- Un método para la preparación de una nueva formulación farmacéutica que comprende la incorporación de p-t-butoxiacetanilida a una formulación farmacéutica para inserción oral.

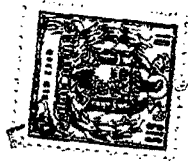
11.- Un método para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con los puntos 9 ó 10 en que la formulación es una tableta.

12.- Un método para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con los puntos 9 ó 10 en que la formulación contiene el compuesto activo en forma de un polvo bien suspendido en un líquido o listo para su suspensión en un líquido.

13.- Un método para la preparación de un compuesto químico orgánico biológicamente activo.

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

30273



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

Madrid,

P. A.

3 NOV 1934

Carla

300273