



313614

MEMORIA DESCRIPTIVA

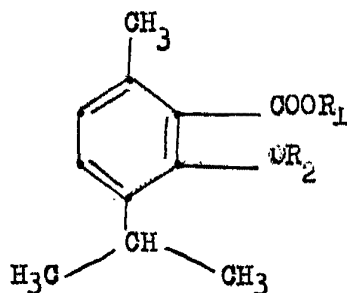
para una patente de invención por veinte años en ESPAÑA, a favor de SOCIETE EGEMA, de nacionalidad francesa, domiciliada en PARIS (Francia), 32, rue Eugène Flachet,

s o b r e :

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE MEDICAMENTOS A BASE DE - ACIDOS O-TIMOL-CARBOXILICOS Y DE SUS DERIVADOS".

La presente invención se refiere a la obtención de un nuevo grupo de medicamentos, constituidos por el ácido o-timol-carboxílico, y sus derivados, de fórmula I siguiente:

5



10

en la que: R₁ representa un átomo de hidrógeno, un metal monovalente (Me⁺), un metal divalente (Me⁺⁺/2),



o un radical orgánico tal como un radical dimetilamino-etilo, dietilaminoetilo, o una base orgánica tal como, en particular, la colina, la quinina, la piperacina, la narcotina, o una función en especial una función éster, por ejemplo, y

5 R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical orgánico tal como un radical acetilo o acetoxi, -- por ejemplo.

Los nuevos medicamentos conforme a la invención, ejercen una acción analgésica, anreumática, antipirética, sedativa y antigripal.

10

A - Procedimiento de preparación de los nuevos medicamentos.

1.- Se prepara el ácido o-timol-carboxílico, poniendo en práctica un procedimiento conocido, que se describe por STREET, GEORGI, y JANNKE (J. Am. Pharm. Ass. 37 180 (1948), que consiste en reducir el metil-3-hidroxi-4-isopropil-benceno en xileno hirviendo, mediante sodio metálico, bajo una corriente de CO₂, acidificando después el producto obtenido.

15

20

2.- Se prepara la sal de sodio (monosódica) del ácido o-timol-carboxílico, poniendo en práctica los métodos de salificación corrientes.

3.- La preparación del o-timol-carboxilato de bismuto se ha descrito por STREET, GEORGI y JANNKE en la obra citada anteriormente.

25

4.- La preparación del o-timol-carboxilato de colina se realiza en la forma corriente.

5.- Se prepara el o-timol-carboxilato de quinina - mediante doble descomposición, por disolución de una molé-

30

313614



- 3 -

15 JUN

cula de o-timol-carboxilato de sodio en el agua, añadiendo después sulfato de quinina oficial a esta solución. Se forma un precipitado que se orea y recristaliza en dos repeticiones en el alcohol de 95%.

5 Igualmente se puede preparar el o-timol-carboxilato de quinina partiendo de la sal de bario, por doble descomposición con el sulfato de quinina, en medio alcohólico.

10 6.- La preparación del o-timol-carboxilato de piperacina tiene lugar mediante simple neutralización.

7.- Se prepara el éster metílico del ácido o-timol-carboxílico, procediendo en la forma siguiente:

a) Preparación de la sal de plata

15 0,05 moléculas de ácido o-timol-carboxílico se ponen en suspensión en 30 ml. de agua destilada, bajo agitación magnética. Se añaden en pequeñas fracciones 0,05 moléculas de bicarbonato sódico.

20 Después de la disolución y filtración, se añaden 8,45 g. de nitrato de plata, disuelto en el mínimo de agua destilada.

Se forma un precipitado blanco que se orea, se lava en agua destilada y se seca al vacío fosfórico, a 80°C.

Se procede en la oscuridad y al abrigo de todo vapor de amoníaco.

25 b) Preparación del éster metílico

30 Se colocan en un matraz de tres aberturas tubulares, provisto de un dispositivo de agitación, de un refrigerante y de una redoma, 19 g. de sal de plata preparada en g, imperfectamente seca. Esta sal se recubre con 200 ml de benceno anhidro, destilándose después la mayor parte --



15

del benceno, con el fin de arrastrar al agua de sal de plata. Una vez que se ha enfriado, se vuelve a tomar la sal mediante 200 ml de éter anhidro, y se añaden 15 ml de yoduro de metilo, en pequeñas fracciones, hasta alcanzar el grado de ebullición en el éter, de una manera suave.

Se mantiene la ebullición y la agitación durante 24 horas, después se filtra, se enjuaga el precipitado de yoduro de plata en el éter. Las soluciones de éter se juntan y lavan mediante una solución saturada de bicarbonato sódico. Se decanta y después se seca sobre el sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente y se destila el residuo. Su punto de ebullición $O,4$ es de :96-97°C.

8.- Se obtiene el o-timol-carboxilato de narcotina mediante la adición de una solución obtenida por disolución de la ebullición de una molécula de narcotina en la acetona, de ácido o-timol-carboxílico cristalizado. La sal precipita mediante enfriamiento. Se lava en la acetona helada.

Igualmente se puede preparar el o-timol-carboxilato de narcotina, mediante la reacción del ácido o-timol-carboxílico cristalizado, con la narcotina en solución en el ácido acético 2 N.

9.- Se prepara el ácido o-acetil-timol-carboxílico, calentando a 80°C el ácido o-timol-carboxílico con anhídrido acético, después de la descomposición sobre el hielo y extracción del éter, conforme a uno de los modos de realización siguientes:

a) Se disuelven 10 g de ácido o-timol-carboxílico en 15 ml de piridina anhidro. Se añaden gota a gota,

313614



- 5 -

15

enfriándolos, 15 ml de anhídrido acético. Se protege el matraz en el que se desarrolla la reacción, con ayuda - de un tubo de Cl_2Ca . Se descompone la masa obtenida, sobre el hielo amontonado, se neutraliza la piridina por
5 HCl al 20 %, teniendo cuidado de actuar en presencia del hielo y agitando. La precipitación se satura hacia pH - 5-6, pero tan sólo con un pH 2 es cuando se obtiene una toma sólida.

Se orea, se lava con agua y se seca al aire. El
10 producto cristaliza con una molécula de agua.

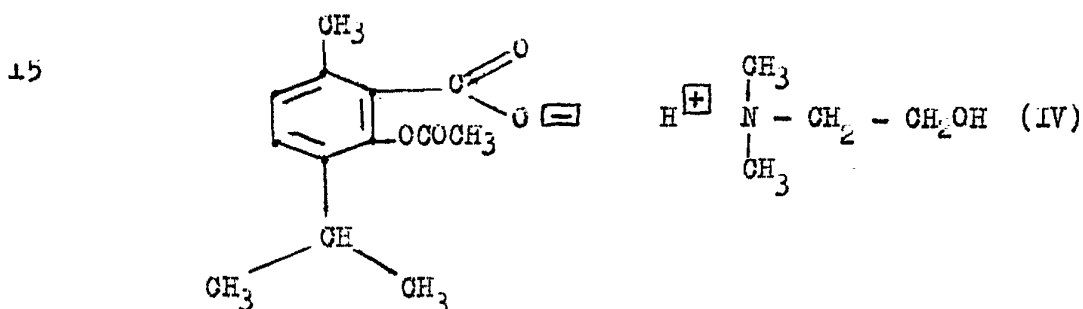
b) Se procede, desde luego, como en el caso a - descrito, pero el producto obtenido se extrae mediante - éter, después en éter se lava con ácido clorhídrico al - 20 % (en presencia de hielo), para eliminar la piridina,
15 después se lava en el agua. El ácido se extrae por agotamiento del éter con fracciones de 100 ml de disolución - de bicarbonato sódico saturado. Las soluciones bicarbonatadas se reúnen y acidifican hasta obtener un pH 2; el -
20 producto precipita y se separa como en el caso a descrito.

Otra variante del procedimiento consiste en extraer el producto mediante el éter, lavar este último - con ayuda del HCl al 20%, y después en el agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se expulsa el éter al baño
25 de maría, ayudándose después del vacío al final de la -- operación.

10.- Se prepara la sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico por condensación, poniendo en práctica uno de los modos operatorios siguientes:
30



a) se disuelven cantidades estequiométricas de ácido o-acetil-timol-carboxílico y de dimetilaminoetanol (1/10 de molécula equivalente respectivamente a 24 g y a 9 g), en 75 ml de alcohol absoluto, asegurando así el enfriamiento por circulación de una corriente de aire frío, después de lo cual se evapora en el vacío y al baño de maría, y el residuo oleaginoso se vuelve a tomar mediante 25 ml de éter anhidro, y, después de trituración, el éter se decanta. Se repite esta última operación con la misma cantidad de éter. Se evapora el resto del disolvente en el vacío y al baño de maría. El residuo está constituido por la sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico, de fórmula IV siguiente:



b) se puede igualmente preparar la sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico mediante simple mezcla de los constituyentes, en un mínimo de agua destilada. El ácido o-acetil-timol-carboxílico se disuelve a medida que se produce su neutralización por el dimetilaminoetanol. Se evapora a continuación el agua en el vacío, después se eliminan los últimos vestigios de agua, volviendo a tomar mediante alcohol absoluto o acetona (o, eventualmente, por medio del benceno), y evaporándolo en el vacío.

c) se transforma el ácido o-acetil-timol-carboxí-

313614



- 7 -

15

lico en su sal de sodio, mediante adición, en pequeñas -
fracciones, de 8'1 g de bicarbonato sódico puro en una -
suspensión de 23'6 g de ácido o-acetil-timol-carboxílico
5 en 100 ml de agua destilada, exenta de iones AG. Se añaden,
en pequeñas fracciones, a la solución de sal de sodio obte-
nida de esta forma, 18'5 g de nitrato de plata sólido, ac-
tuando en la oscuridad, y se separa, aireándolo, la sal de
plata precipitada. La sal de plata se lava en el agua des-
tilada (hasta que el examen de iones AG en el filtrado sea
10 negativo), después se seca en el exsiccateur, en la oscuri-
dad, sobre el ácido sulfúrico, la sal de plata obtenida se
pone en suspensión en el agua destilada, y se añade a esta
suspensión la cantidad calculada de dimetilaminoetanol - -
(préviamente neutralizado por el ácido clorhídrico en solu-
15 ción acuosa). El cloruro de plata precipita y se elimina -
por filtración, y la solución acuosa se concentra en el va-
cío. Los últimos vestigios de agua se eliminan, volviéndola
a tomar mediante el alcohol absoluto o la acetona (o, -
eventualmente, el benceno) y evaporándola en el vacío.

20 d) a la inversa de la reacción descrita en c, se -
parte de clorhidrato de dimetilaminoetanol seco. Se proce-
de a la reacción en medio alcohólico (el alcohol que se --
utilice debe estar exento de impurezas tales como aldehi--
dos que emnegrecen el nitrato de plata).

25 Se añade a la sal de plata, ácido o-acetil-timol--
carboxílico, para obtener la sal de dimetilaminoetanol de
este ácido.

30 11.- Se obtiene la sal de colina del ácido o-ace--
til-timol-carboxílico, mediante solidificación, utilizando
los procedimientos corrientes.

313614



- 8 -

15

12.- Se opera, del mismo modo, mediante salificación, para obtener sal de piperacina del ácido o-acetil-timol-carboxílico.

5 13.- Se prepara el éster dietilaminoetílico del ácido o-acetil-timol-carboxílico, mediante reacción de sal de plata del ácido o-acetil-timol-carboxílico, previamente convertido en anhídrido mediante el benceno, después de vuelve a tomar por el benceno seco y nuevo, con dietilaminoetanol en solución bencénica, mediante ebullición
10 durante 24 horas.

Se extrae en seguida mediante el ácido clorhídrico al 20 %, se libera la base con ayuda de pastillas de sosa, a 0°C. Se extrae el éter y se lava en el agua, después se seca sobre carbonato sódico anhídrido. Después de
15 la evaporación se obtiene un líquido viscoso de punto de ebullición 0,4 igual a 145-147°C. El clorhidrato funde a 133-135°C.

B - Propiedades físicas de los nuevos medicamentos.

1.- El ácido o-timol-carboxílico tiene un peso molecular calculado de 194.
20

Se presenta bajo la forma de un polvo microcristalino blanco (de cristales monoclinicos). Su punto de fusión es de 126°C.

Es insoluble en el agua fría, poco soluble en el agua caliente, y tiene un sabor ligeramente ácido.
25

2.- Su sal de sodio (monosódico), cuyo peso molecular calculado es de 217, se descompone a 114°C. Es soluble en el agua, el alcohol, el éter, y poco soluble en el benceno. Tiene un sabor insípido y es inodoro.

30 3.- La sal de colina del ácido o-timol-carboxíli-

313614



- 9 -

15

co, cuyo peso molecular calculado es de 315 y el punto de fusión comprendido entre 95 y 98° C., es soluble en el -- agua, el alcohol, y presenta un olor característico de colina.

5 4.- El o-timol-carboxilato de quinina, cuyo peso molecular es de 518, funde a 188-191° C. Este compuesto, de fórmula bruta $C_{31}H_{38}N_2O_5$, presenta el análisis elemental siguiente:

10 Encontrado: C % : 71,86; H % : 7,54; N % : 5,64; O % : 14,85
Calculado : 71,79 7,39 5,40 15,43

Proporciona cristales blancos, insípidos, inodoros, insolubles en el agua.

15 5.- El o-timol-carboxilato de bismuto es un polvo amorfo, blanco grisáceo, que funde a 116° C., y que es insoluble en el agua. Este compuesto comprende o tiene el -- 26,5 % de bismuto.

20 6.- El o-timol-carboxilato de piperacina se presenta bajo la forma de cristales blancos, poco solubles en el agua. Tiene un sabor ligeramente ácido, y un olor amonia-- cal.

25 7.- El éster metílico del ácido o-timol-carboxílico se presenta bajo la forma de un líquido móvil, de color amarillo pálido, con olor que recuerda al del petróleo. No -- cristaliza, y no da coloración con el percloruro de hierro en solución alcohólica.

30 8.- El o-timol-carboxilato de narcotina se presenta bajo la forma de una sal cristalizada blanca, incolora, insípida, muy poco soluble en el agua, soluble en la acetona con calor. Este compuesto, de fórmula bruta $C_{33}H_{37}O_{10}N$ presenta el análisis elemental siguiente:



15 JUN

Calculado : C % : 65,23; H % : 6,09; N % : 2,30

Encontrado: 65,44 5,97 2,31

9.- El peso molecular del ácido o-acetil-timol-carboxílico es de 236 en el estado anhidro; su punto de fusión es de 53-55° C. Este compuesto se presenta bajo la forma de un polvo microcristalino blanco, de sabor - insípido, con ligero olor de ácido acético, poco soluble en el agua, soluble en las soluciones bicarbonatadas, y no dando coloración con el percloruro de hierro. Se presenta bajo la fórmula bruta siguiente: $C_{13}H_{16}O_4 \cdot H_2O$ de peso molecular 254; su análisis proporciona los resultados siguientes:

Calculado : C % : 61,41; H % : 7,08

Encontrado: 61,67 7,14

10.- El análisis elemental de la sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico, proporciona los resultados siguientes:

Calculado : C % : 62,76; H % : 8,30; N % : 4,30; O % : 24,64

Encontrado: 61,10 7,99 4,27 23,57

20 C - Estudio de las propiedades farmacológicas de los nuevos medicamentos.

El estudio de las propiedades farmacológicas del ácido o-timol-carboxílico y de sus derivados, ha permitido poner en evidencia la acción analgésica, antireumática y antipirética de estos nuevos medicamentos.

1 - Toxicidad

La DL del ácido o-timol-carboxílico y de sus derivados se evalúa por perfusión lenta en la vena yugular del cobayo o por inyección intravenosa practicada sobre el ratón, según el caso. Se obtienen los DL siguientes:

313614



- 11 -

15

a) para el ácido o-timol-carboxílico:

en el ratón: DL₀ 50 mg/kg
DL₅₀ 76,25 mg/kg
DL₁₀₀ 100 mg/kg
5 en el cobayo: DL₁₀₀ 110 mg/kg

b) para la sal de sodio del ácido o-timol-carboxílico.

sobre el cobayo : DL₁₀₀ 120 mg/kg

c) para la sal de colina del ácido o-timol-carboxílico.

10

sobre el cobayo : DL₁₀₀ 250 mg/kg

d) para el o-timol-carboxilato de quinina.

per os sobre la rata: DL₅₀ 915 mg/kg

15 La toxicidad aguda de este compuesto no ha podido ser aún determinada con exactitud, debido a su insolubilidad en el agua.

e) para el o-timol-carboxilato de bismuto, toxicidad aguda, per os sobre la rata 910 mg/kg

f) para el o-timol-carboxilato de piperacina, toxicidad aguda, en solución en el propilenglicol al 5%, per os sobre la rata 1160 mg/kg

20

g) para el ácido o-acetil-timol-carboxílico

- Por vía intravenosa, en administración lenta de una solución bicarbonatada (1 g de ácido o-acetil-timol-carboxílico y 355 mg de CO₃H Na en 3 ml de agua, solución a diluir conforme a las necesidades de la técnica).

25

Ratón (vena del rabo)

DL₀ 400 mg/kg

DL₅₀ 620 mg/kg

30

DL₁₀₀ 900 mg/kg



75 JUN

Cobaya (perfusión yugular)

DL₁₀₀ 1214 mg/kg

- Por vía oral, con la misma solución que anteriormente:

Rata (mediante sonda gástrica)

5 DL₀ 750 mg/kg

DL₅₀ 1750 mg/kg

DL₁₀₀ superior a 3 g/kg

h) para la sal de dimetilaminoetanol del ácido -
o-acetil-timol-carboxílico:

10 - Por vía intravenosa: en el cobayo, mediante perfusión
intrayugular lenta:

DL₁₀₀ 1390 g/kg.

2 - Poder analgésico.

15 Para vía intravenosa: en el cobayo, mediante per-
fusión intrayugular lenta:

DL₁₀₀ 1390 g/kg.

2 - Poder analgésico.

20 Para poner en evidencia el poder analgésico en evi-
dencia, se utiliza el método de Wolfe Mac Donald, modifica-
do por Iespagnol, que consiste en colocar un ratón en un -
recinto cilíndrico de vidrio, cuya base se calienta median-
te una resistencia eléctrica, regulada de forma que se ele-
ve la temperatura de 24 a 50°, en 25 minutos. Se obtienen
los resultados siguientes, sobre 20 series de 3 ratones.

25 ---

30 ---

313614



15

	Ratones testigos	Temperatura 41°C
	(ácido o-timol-carboxílico: 5 mg/kg	elevación de 1.25
)	
	(- d ² - 10 mg/kg	" " 3.25
)sal de Na del ácido o-timol-	
5	(carboxílico: 5 mg/kg	" " 0.25
)	
	(d ² 10 mg/kg	" " 2.25
)-sal de colina del ácido	
	(o-timol-carboxílico: 10 mg/kg	" " 2.25
)	
	(-ac.o-acetil-timol-carbo-	
	xílico: 10 mg/kg	" " 4.25
)	
10	(-sal de dimetilamino-eta-	
)mol del ácido o-acetil-	
	(timol-carboxílico 300 mg/kg	" " 4.27

La acción analgésica del o-timol-carboxilato de piperacina se ha puesto en evidencia por la prueba de AMOUR & SMITH, colocando un rabo de ratón, en aplicación, al calor de una lente convergente, detrás de la cual hay una lámpara punttual. Se nota el tiempo de reacción: la DE₅₀ se sitúa en 80 mg/kg. administrándose el producto - per os.

3 - Podar eosinopénico.

Las sustancias que presentan en clínica humana propiedades antireumáticas, determinan generalmente en el ratón una reducción importante del número de los eosinófilos de la sangre circulante. Este hecho ha sido demostrado por ATCH (prueba de THORN), la cortisona, los salicílicos.

Las numeraciones se han efectuado antes de la administración de los nuevos medicamentos, después a las 5 horas de la administración de 5 mg de sustancia, llevada al peso molecular del ácido.

Se obtienen las reducciones siguientes del número de los eosinófilos:



Sustancia	Cantidad	Reducción
-Acido o-timol-carboxílico	5 mg	68 %
-Sal de Na del ácido o-timol-carboxílico.	5,6 mg	55 %
5 -Sal de colina del ácido o-timol-carboxílico.	8,1 mg	64 %
-Ester metílico del ácido o-timol-carboxílico.	0,4 ml	50,44 -58,30%
-Acido o-acetil-timol-carboxílico	5 mg	78 %
10 - Sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico	5 mg	55 %

Estas cantidades son superiores a las obtenidas con dosis equivalentes del ácido salicílico, de ACTH o de cortisona.

4 - Poder antitérmico.

15 Se provoca una hipotermia en los perros, por medio de vacunas polivalentes de DELBET. Las cantidades medias obtenidas muestran que las sustancias conformes a la invención son capaces de reducir la hipotermia provocada por estas vacunas:

20 Sustancia	Cantidad	Reducción en % al cabo de 4 horas.
-Acido o-timol-carboxílico	10 mg/kg	1,2
-Sal de Na del ácido o-timol-carboxílico	11,2 mg/kg	1,4
25 -Sal de colina del ácido o-timol-carboxílico.	16,2 mg/kg	1,12
-Acido o-acetil-timol-carboxílico	10 mg/kg	1,82

30 Hay que señalar por otra parte, que en el consejo, al que se ha llevado al grado hipotérmico mediante una in-



yección de vacuna de DELBET, 40 mg de ortotimolcarboxilato de piperacina son tan activos como 130 mg de salicilato de sodio, disminuyendo la temperatura de 4^o5.

5 - Acción anestésica local.

5 El éster dietilaminocetílico del ácido o-acetil-timol-carboxílico posee una acción anestésica local, que se pone en evidencia mediante la prueba siguiente:

10 Se utiliza una rana a la que se han sacado los sesos y las vísceras, quedando una bolsa central en el vientre. La sustancia probada, puesta en solución acuosa, baña el plexo sacro, y produce una detención del reflejo retráctil de la pata sumergida en una solución ácida.

En estas condiciones experimentales, este éster parece dos veces más activo que la novocaína, con peso igual.

15 6 - Acción sobre la presión y la respiración.

Se aplican dosis de 25 a 40 mg/kg de ácido o-acetil-timol-carboxílico a gatos cloralosados.

20 Se comprueba una disminución tensional ligera y fugas, y ninguna modificación del ritmo y de la amplitud respiratoria.

7 - Propiedades antiinflamatorias. /Según el método descrito en los anales de la Sociedad Real de Ciencias Médicas y Naturales de Bruselas, 16 - 57 á 78 (1963) /.

25 La administración de ácido o-acetil-timol-carboxílico reduce rápidamente las reacciones eritematosas provocadas por inyección intradérmica (abdómen) o intravenosa (oreja), en el conejo.

30 Estas propiedades anti-inflamatorias son comparables a las obtenidas con dosis equivalentes de cortisona.



8 - Patofarmacología (ensayos de clínica veterinaria).

5 Tolerancia gástrica excelente de los nuevos medicamentos conformes con la invención; el comportamiento de los perros no se ha modificado. No se revela perturbación alguna funcional.

La actividad analgésica se revela real y rápida, La sedación del dolor se alcanza incluso en los perros que tienen nefritis aguda y miositis reumática generalizada.

10 El o-timol-carboxilato de bismuto ha resultado activo en las formas anginosas de la enfermedad de Carré.

Administrado a gatos nembutalizados en los que se había provocado la tos por excitación de la laringe superior (estando la tos provocada indirectamente por el aumento brutal de la presión intertraqueal), 1 mg de o-timol-carboxilato de narcotina, se ha comprobado que ejerce una acción sedativa tan eficaz como 1 mg de fosfato de codeína.

20 El estudio de las propiedades farmacológicas hace resaltar la acción antiálgica de los nuevos medicamentos, puesta en evidencia mediante la prueba térmica; la disminución de eosinófilos en la sangre, permite considerar -- que los nuevos medicamentos conformes a la invención, poseen propiedades superiores a las de la cortisona, del ACTH y de los salicilatos. La acción sobre la hipertemia provocada es constante.

D - Resultados de ensayos clínicos efectuados poniendo en práctica los nuevos medicamentos -- conforme a la invención.

30 Los ensayos clínicos han puesto claramente de ma-

313614



- 17 -

75

nifiesto la acción antireumática, antiálgica, analgésica, antipirética, antigripal y sedativa del ácido o-timol-carboxílico y de sus derivados.

I - Acido o-timol-carboxílico.-

5

Periartritis escápulo-humeral

Dolor violento, brutal, resentido al despertar, - comprendiendo toda la región escápulo-humeral, irradiando hacia la parte interna del codo y hacia la nuca. La menor tentativa de movilización exacerba este dolor.

10

Ligera fiebre (37°8 al despertar).

Una velocidad de sedimentación que se acelera sensiblemente (23 mm en la primera hora).

Reposo en la cama. Inmovilidad absoluta. Se dan 5 comprimidos por día del ácido o-timol-carboxílico.

15

- Al día siguiente, ligera disminución de la intensidad de los dolores, que persisten sin embargo, al menor movimiento.

- 48 horas más tarde, el enfermo se siente mejor. La noche la ha pasado bien, el sueño ha sido posible (la víspera, por la tarde, se han tomado dos comprimidos simultáneamente). La movilización del brazo y del hombro es posible.

20

- El cuarto día, clara disminución de los dolores, que no se producen más que cuando se produce un movimiento forzado.

25

Nueva velocidad de sedimentación: 12 en la primera hora.

Se continúa con la medicación.

30

- El quinto día, desaparecen casi por completo los dolores. Persiste tan solo un ligero entorpecimiento del -



hombro, teniendo el enfermo alguna dificultad en llevar su mano derecha a la nuca. Este ligero entorpecimiento persistirá durante algunos días, pero habrá desaparecido el dolor por completo.

5 Conclusión. - Resultado rápido - acción antiálgica y anti-inflamatoria clara sobre una periartritis aguda.

II - Sal de sodio del ácido o-timol-carboxílico.
artrosis de la rodilla conocida por: punzadura aguda.

10 En 1.963, aparición de dolores, articulares difusos, interesando en particular la rodilla izquierda y la cadera izquierda, Dolores escasos al nivel de la muñeca derecha.

Dolor espontáneo en la movilización de la rodilla izquierda, que parece ligeramente empastada. Calor local -
15 ligeramente aumentado. Nada de adenopatía.

Velocidad de sedimentación normal (9 a la primera hora).

Radiografía: muy ligero flujo articular con punteado de interlínea sobre el cliché de perfil. Se requiere una
20 nueva radiografía.

Mientras tanto, práctica de una terapéutica sintomática: sal de sodio del ácido o-timol-carboxílico, a razón - de 5 comprimidos dosificados en 50 mg durante 24 horas.

- al día siguiente, una clara disminución de los dolores espontáneos. La movilización pasiva es posible, y no
25 origina más que un dolor ligero. Excelente resultado inmediato.

- A los dos días, la rodilla ha perdido su aspecto empastado. Desaparición de todo signo local. Articulación -
30 libre y no dolorosa. Buen efecto anti-inflamatorio y anti-

313614



- 19 -

15

álgico.

III - Sal de colina del ácido o-timol-carboxílico.

Estado febril después de 48 horas. Dolores de cabeza. Cansancio o agujetas. Malestar general. Temperatura de 38°7 (19 horas).

Diagnóstico: gripe.

Se dá un comprimido de sal de colina del ácido o-timol-carboxílico, para tomar cada seis horas, es decir 4 comprimidos en las 24 horas.

- Desde el día siguiente: temperatura en 37°4 (8 h. 30). Las agujetas han desaparecido, el dolor de cabeza es menor, pero persiste una laxitud general y un taponamiento nasal. La terapéutica se continúa. Por la tarde, la temperatura es de 37°7.

- Al tercer día, la temperatura es de 36°9. Los dolores de cabeza han desaparecido, la molestia de la nariz cesa. El enfermo se siente bien y vuelve a sus ocupaciones. No obstante, se continúa la medicación durante el día siguiente.

Buena actividad antipirética y antigripal.

IV - o-timol-carboxilato de quinina.

Tres enfermos han sido tratados por el o-timol-carboxilato de quinina. Los tres presentaban una afección estacional gripal, con fiebre elevada de cerca de 39°, astenia, agujetas, malestar general con, además, una tos en uno de ellos, que apareció al día siguiente de la iniciación del estado febril.

Los tres enfermos recibieron el producto en comprimidos dosificados de 150 mg. conforme a una posología de 3 al día, durante 4 días (6 para cada uno de los tres).



15

Descenso rápido (24 h. 24 h. 36 h) de la fiebre y sedación de las agujetas.

Desde el tercer día, después del comienzo del tratamiento, el proceso gripal parece contenido, y los enfermos pueden reanudar sus actividades normales.

V - o-timol-carboxilato de bismuto.

El enfermo presenta una angina eritematopuitácea, con fiebre moderada de 38.2. Ligera disfagia, dolor de cabeza.

10 Tratamiento: 2 supositorios por día, uno por la mañana, uno por la tarde, dosificados en 50 mg de o-timol-carboxilato de bismuto, durante 3 días seguidos, como es la norma con la terapéutica de bismuto, en O.R.L. Se ha asociado la tirotricina en pastillas para chupar.

15 La desaparición de los puntos blancos se obtiene a las 48 horas, pero el eritema difuso persiste hasta el cuarto día; disminución que acompaña a la disfagia; curación rápida.

VI - o-timol-carboxilato de piperacina.-

20 Artrosis de la cadera, antigua, en un enfermo de 62 años, habitualmente bien tolerada y sin retraso funcional. Punzadura aguda, presentándose en forma de un dolor difuso, al nivel de la cadera y del muslo izquierdos.

25 Discreta limitación de los movimientos espontáneos y dolor vivo andando.

Velocidad de sedimentación discretamente acelerada (15 mm en la primera hora).

30 Antes de considerar exámenes más completos (en particular radiográficos) y una terapéutica mayor, se instituye un tratamiento sintomático mediante el o-timol-carboxi-

313614



- 21 -

15

lato de piperacina, en comprimidos dosificados de 150 mg.
a razón de 4 por día durante una semana.

La sedación del dolor se obtiene después de 5 días
de tratamiento. No obstante, el dolor o molestia funcional
5 apenas se ha modificado.

Al cabo de 8 días de tratamiento, ha desaparecido
todo dolor, habiéndose mejorado la molestia funcional.

VII- Ester metílico del ácido o-timol-carboxílico.

10 Torcedura del tobillo en un hombre de 22 años, mo-
tivada a causa de la práctica del salto de altura.

Dolor aparecido inmediatamente, hinchazón moderada
de la articulación, gran molestia funcional. Punto doloro-
so localizado en el borde anterior del maleolo externo de-
recho - torcedura del haz anterior del ligamento lateral -
15 externo.

Aplicación casi inmediata de una crema conteniendo
el 15% de éster metílico del ácido o-timol-carboxílico, --
con masaje ligero de toda la parte dolorosa, después un --
vendaje fuerte del tobillo. Esta aplicación se repite 3 ve-
20 ces durante el día. El dolor espontáneo se alivia en segui-
da. Persistencia de un dolor andando, tolerable.

Después de cuatro días de tratamiento, desaparición
total de toda anomalía.

VIII - Acido o-acetil-timol-carboxílico.-

25 Dolor lumbar en la cintura, con aparición brutal
al hacer un movimiento relativamente brusco.

Examen al día siguiente: el enfermo extendido en
decúbito lateral, movilización activa posible, pero muy do-
lorosa. La movilización pasiva pone en evidencia una tiran-
30 tez lumbar de defensa. Signo de Lasègue positivo.



No hay fiebre - lumbago típico (ya se han producido dos casos análogos).

Radiografías de la columna dorso-lumbar se harán, a partir del momento en que se puede andar.

5 Tratamiento: reposo en cama.

4 comprimidos por día de ácido o-acetil-timol-carboxílico.

24 horas después del accidente original, aparece - la disminución clara de los dolores espontáneos. La movili- zación activa es más fácil, los dolores originados por los movimientos son claramente inferiores que la víspera.

- 48 horas después del accidente original, después de una noche normal, el enfermo se siente mucho mejor. Per siste un redolor de la región lumbar y un dolor vivo en la extensión forzada de la pierna. El tratamiento se continúa.

15 Conclusión.- Disminución muy rápida de los dolores, permiti endo una movilización activa desde el día siguiente del accidente.

Examen radiográfico (en el examen o averiguación de una lesión intervertebral).

IX - Sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico.

Tortícolis aguda.

Sujeto (hombre) de 35 años, habiendo presentado anteriormente casos análogos.

Dolores de nuca, localización progresiva de molestias al efectuar movimientos con la cabeza. Este dolor se - acentúa hasta hacerse prácticamente permanente, claramente exacerbado, por la hiperflexión de la cabeza y de los movi- mientos laterales. Este dolor se propaga hacia la región --



escápulo-humeral derecha y hacia el espacio inter-escápulo-vertebral.

El tratamiento consiste en la aplicación de una pomada de propiedad anti-álgica, y la absorción de 4 geles por día, dosificadas en 150 mg de sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico.

Este tratamiento se ha continuado durante 5 días, habiéndose conseguido una disminución del dolor, al segundo día del tratamiento, y se ha continuado durante algunos días, disminuyendo progresivamente, hasta conseguir la desaparición espontánea.

X - Ester dietil-amino-etílico, del ácido o-acetil-timol-carboxílico.

Las propiedades anestésicas locales de este compuesto se han utilizado en 7 enfermos, presentando afecciones diversas.

El producto se ha administrado en forma de una crema al 1% de la que se han hecho dos aplicaciones por día, durante 5 días. Los diversos casos se exponen a continuación:

Prurito anal	1
Prurito valvar	3
Varices dolorosas	2
Picaduras de insectos	1

En todos los casos, la sedación del elemento doloroso se ha obtenido muy rápidamente, la tolerancia ha sido perfecta.

E - Indicaciones.-

El ácido o-timol-carboxílico y sus derivados, están particularmente indicados para el tratamiento de las algias,



febriles o no, de orígenes diversos, de afecciones reumáticas agudas o crónicas, y de afecciones gripales, de piroxias, con una acción específica sobre las anginas, en el caso del o-timol-carboxilato de bismuto, sobre toses reflejas, sobre la tos de orígenes diversos, sobre las bronquitis (en asociación con un fluidificante de las secreciones y un antiséptico pulmonar), en el caso del o-timol-carboxilato de narcotina, y una acción específica sobre las torceduras y esguinces, en el caso del éster metílico del ácido o-timol-carboxílico, tratamiento que se acompaña, en el caso de la sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico, de una acción decontractante y sicoarmonizante. Además, el tratamiento mediante el éster dietilaminoetílico del ácido o-acetil-timol-carboxílico es aplicable en todos los casos de indicaciones de anestésicos de contacto, y en particular en los pruritos, dermatosis, picaduras de insectos, etc.

F - Administración. -

El ácido o-timool-carboxílico y sus derivados con forme a la invención, pueden administrarse bajo diversas formas, y en particular:

- bajo la forma de granulados, comprimidos, sin o con cápsula, y de gélulas,
- en forma de comprimidos efervescentes;
- en forma de pastillas;
- en forma de supositorios;
- en forma de soluciones inyectables o vía oral;
- bajo forma de disoluciones, leches, cremas o pomadas;
- bajo forma de disoluciones, leches, cremas o po

313614

- 25 -



15

- madas impulsadas por un fluido propulsor;
- bajo forma de disoluciones o de suspensiones, en un gas licuado, volátil a la temperatura ordinaria;
 - 5 - bajo forma de comprimidos, con o sin cápsula, o en gélulas, o de comprimidos efervescentes, siendo la dosificación de los medicamentos conformes a la invención, pudiendo variar de 15 a 150 mg;
 - bajo forma de pastillas para chupar, en especial
10 en el caso del o-timol-carboxilato de bismuto, - siendo la dosificación de los medicamentos conformes a la invención de 10 mg;
 - bajo forma de supositorios, siendo la dosificación de los medicamentos conforme a la invención
15 es de 50 a 500 mg;
 - bajo forma de soluciones inyectables o por vía oral, siendo la dosificación de los medicamentos conformes a la invención de 100 a 250 mg;
 - bajo forma de disoluciones, leches, cremas o pomadas, siendo la dosificación de los medicamentos conformes a la invención entre 3 y 20% e incluso,
20 en el caso del éster dietilamino-etílico del ácido o-acetil-timol-carboxílico, entre 0,2 y 5%.
 - bajo forma de disoluciones, leches, cremas o pomadas impulsadas por un fluido propulsor, siendo la
25 dosificación de los medicamentos conformes a la invención, entre 5 y 20%;
 - bajo forma de disoluciones o de suspensiones en un gas licuado volátil a la temperatura ordinaria,
30 siendo la dosificación de los medicamentos conform-



15 JUL

mes a la invención entre 1 y 5 %, pudiendo alcanzar, en el caso del éster metílico del ácido o-timol-carboxílico, 5 a 20 %

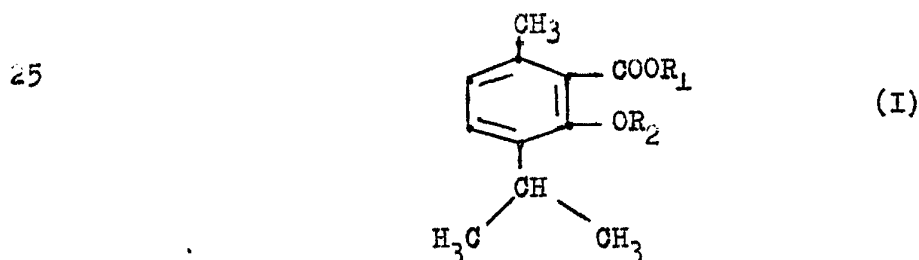
5 Además, los granulados, los comprimidos, con o sin cápsula, y las gélulas, pueden con ventaja asociarse a un excipiente conteniendo bicarbonato sódico, de calcio y/o de magnesio.

De cuanto precede, resulta que los nuevos medicamentos conformes con la invención, a base de ácidos o-timol-carboxílicos y/o de sus derivados, así como sus procedimientos de preparación, presentan numerosas ventajas --
10 respecto a los medicamentos conocidos, que tienden a tratar afecciones del mismo tipo, en especial las cortisonas, el ACTH y los salicilatos, en razón de su acción antireumática, antiálgica y analgésica, antiperéctica, sedante y anti-
15 tigrípal, sensiblemente superior a la de los medicamentos anteriormente conocidos.

N O T A

En resumen: la invención recae sobre las siguientes reivindicaciones:

20 1ª.- Procedimiento de preparación de medicamentos constituidos por el ácido o-timol-carboxílico y sus derivados, de fórmula general I siguiente:

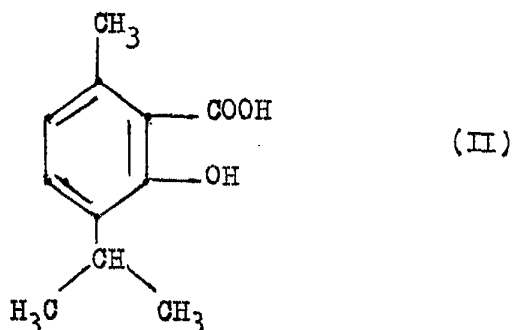


30 En la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, un metal mo

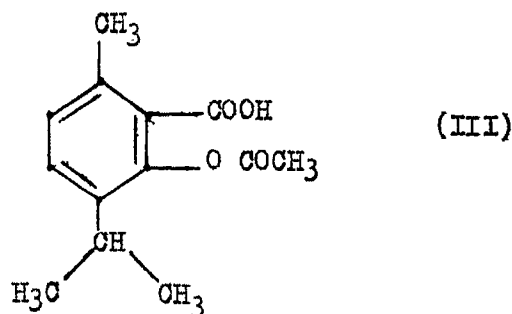


novalente (Me^+), un metal divalente ($\text{Me}^{++}/2$) o un radical orgánico tal como un radical dimetilaminoetilo, dietilamino-etilo, o una base orgánica tal, en particular la colina la quinina, la piperazina, o una función, en especial una función éster, por ejemplo, y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical orgánico, tal como un radical acetilo o acetoxi, por ejemplo, aptos para ejercer una acción antiálgica, analgésica, antireumática, antipirética, sedativa y antigripal.

2^a.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por el ácido o-timol-carboxílico de fórmula II siguiente:



3^a.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por el ácido o-acetil-timol-carboxílico de fórmula III siguiente:



313614



- 28 -

15

4.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por la sal de sodio del ácido o-timol-carboxílico.

5 5.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por el o-timol-carboxílico de colina.

10 6.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por el o-timol-carboxilato de quinina.

7.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por el o-timol-carboxilato de piperacina.

15 8.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por el éster metílico del ácido o-timol-carboxílico.

20 9.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por la sal de dimetilaminoetanol, del ácido o-acetil-timol-carboxílico.

25 10.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por la sal de colina del ácido o-acetil-timol-carboxílico.

11.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque está constituido por la sal de piperacina del ácido o-acetil-timol-carboxílico.

30 12.- Procedimiento de preparación de medicamen---

313614



- 29 -

15

tos conforme a la reivindicación 1, caracterizada porque está constituido por el éster dietilaminoetílico, del ácido o-acetil-timol-carboxílico.

13.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 1, bajo una de las formas terapéuticas aceptables del grupo de los granulados, comprimidos, sin o con cápsula, en gélulas, efervescentes, supositorios, disoluciones inyectables, disoluciones para beber, pastillas para chupar, soluciones, leches, cremas, pomadas, impulsadas por un fluido propulsor, y soluciones y suspensiones en un gas licuado volátil a la temperatura ordinaria.

14.- Procedimiento de preparación de medicamentos, conforme a la reivindicación 3, caracterizado por la condensación del ácido o-timol-carboxílico con el anhídrido acético.

15.- Procedimiento de preparación de medicamentos, conforme a la reivindicación 9, caracterizado porque se prepara la sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico, mediante condensación de ácido o-acetil-timol-carboxílico y de dimetilaminoetanol.

16.- Procedimiento de preparación de medicamentos conforme a la reivindicación 9, caracterizado porque se prepara la sal de dimetil-aminoetanol del ácido o-acetil-timol-carboxílico, mediante la reacción de sal de plata del ácido o-acetil-timol-carboxílico con el clorhidrato de dimetilaminoetanol.

17.- Procedimiento de preparación de medicamentos, conforme a la reivindicación 9, caracterizado porque se prepara la sal de dimetilaminoetanol del ácido o-acetil-

313614



76

timol-carboxílico, mediante la reacción de la sal de plata, del dimetilaminoetanol con el ácido o-acetil-timol-carboxílico.

5 18.- Procedimiento de preparación de medicamentos, conforme a la reivindicación 6, caracterizado porque se obtiene el o-timol-carboxilato de quinina mediante una reacción de doble descomposición del o-timol-carboxilato sódico o de bario, y del sulfato de quinina.

10 19.- Procedimiento de preparación de medicamentos, conforme a la reivindicación 8, mediante la preparación previa de sal de plata, a partir del ácido o-timol-carboxílico y de nitrato de plata, y reacción del o-timol-carboxilato de plata, obtenido con yoduro de metilo, para obtener el éster metílico del ácido o-timol-carboxílico.

15 20.- Procedimiento de preparación de medicamentos, conforme a la reivindicación 12, caracterizado porque se prepara el éster dietilaminoetílico del ácido o-acetil-timol-carboxílico, mediante reacción de la sal de plata del ácido o-acetil-timol-carboxílico con el dietilamino-
20 etanol.

21.- "Procedimiento de preparación de medicamentos a base de ácidos o-timol-carboxílicos y de sus derivados".

Según se describe en esta memoria que consta de -- TREINTA HOJAS, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 de Mayo de 1.965.-

GABRIEL FERNANDEZ CANDELAS
P. R.

GREGORIO DE LOPE