

430102

-7 NOV 1974

P - 58.546

518/74

Memoria descriptiva

Int. No.:

C07c/A61k

para solicitar 1er. CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS

entidad francesa

con domicilio en 71, Avenue du Général de Gaulle,  
92130 Issy-Les-Moulineaux, Francia.

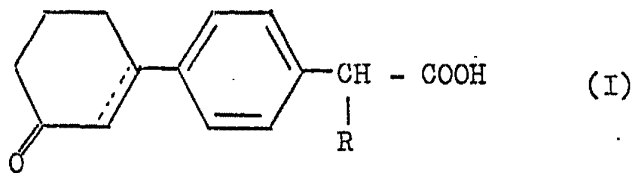
por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente  
principal nº 406.329, solicitada el 2 de Septiem  
bre de 1972, por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION  
DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO FENILACETICO"  
(Clase Internacional C07c, A61k)

- 1 -

31.10.74

Se ha descrito de un modo particular en la patente principal un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula

5



10

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

y --- representa un enlace carbono-carbono sencillo o doble, y sus sales con bases minerales u orgánicas. Estos compuestos poseen cierta actividad analgésica y anti-inflamatoria.

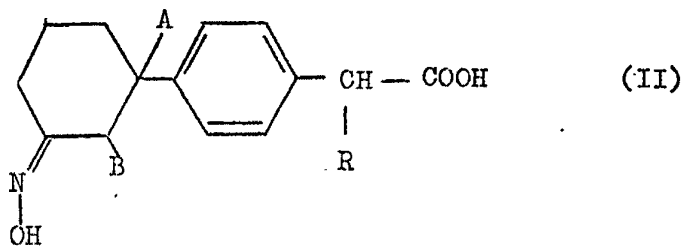
15

Se ha descubierto que las oximas de estos compuestos poseen igualmente cierta actividad analgésica y anti-inflamatoria.

20

La presente adición a la patente principal tiene por objeto un procedimiento de preparación de las oximas de los compuestos citados anteriormente, es decir un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula

5



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y particularmente un grupo metilo, y A y B representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o forman conjuntamente un enlace carbono-carbono, y sus sales con bases minerales u orgánicas.

Según la presente invención, los compuestos se preparan en disolución acuosa por reacción de hidroxilamina sobre una sal del compuesto cetónico correspondiente, particularmente una sal alcalina, a temperatura ambiente o ligeramente más elevada (40 a 50°C), con acidificación eventual de la sal así obtenida para obtener el ácido.

Los ejemplos que siguen ilustran la presente invención.

1) Acido [(hidroxiimino-3'-ciclohexen-1'-il)-4-fenil]-2-propiónico (R = CH<sub>3</sub>, A-B: doble enlace).

1,27 g (5,2 moles) de ácido [(oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-4-fenil]-2-propiónico se disuelven en 15 ml de sosa N. Se añaden 0,42 g (6 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina, y se dejan en contacto durante 24 horas. La disolu-

ción se acidifica, y el precipitado gomoso se seca, y después se cristaliza en una mezcla de agua-metanol (1/1).

Se obtienen 0,83 g de producto. Rend.: 62%. P. de f. 200°C.

5 Análisis:  $C_{15}H_{17}NO_3$ . Calc., % : C 69,47; H 6,61; N 5,40  
Encont., % : 69,5 6,9 5,35

2) Acido  $\Delta$ [(hidroxiimino-3'-ciclohexil)-4-fenil]-2-propiónico. (R = CH<sub>3</sub>, A = B = H).

10 4 g (16,2 mmoles) de ácido  $\Delta$ [(oxo-3'-ciclohexil)-4-fenil]-2-propiónico se disuelven en 55 ml de sosa normal (N), y se tratan con 2,22 g (32 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina, durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado gomoso formado por acidificación se transforma en sal sódica en disolución acuosa, que se evapora hasta se  
15 quedad. El residuo se disuelve en metanol o etanol, que eliminan un material insoluble. Tras evaporación del alcohol, la sal sódica se pone de nuevo en disolución acuosa y se transforma en ácido, que cristaliza en una mezcla de agua-metanol (1/1).

20 Se obtienen 3 g de producto. Rend.: 70%. P. de f.: 178°C.

Análisis:  $C_{15}H_{19}NO_3$ . Calc., % : C 68,94; H 7,33; N 5,36  
Encont., % : 68,8 7,5 5,3

25 3) Acido (hidroxiimino-3'-ciclohexen-1'-il)-4-fenilacético (R = H, A-B= doble enlace).

Se opera como en el ejemplo 1. El producto crudo se recristaliza en dicloroetano, y después en acetonitrilo. Rend. : 70%. P. de f. 180°C.

Análisis: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N. Calc., % : C 68,85; H 6,16; N 5,71

5

Encont., % : 68,7 6,2 5,7

4) Acido (hidroxiimino-3'-ciclohexil)-4-fenilacético (R = H; A=B=H).

Se opera como en el ejemplo 2. Se realiza una purificación por ebullición con acetonitrilo, en el que el producto es insoluble. Rend. : 64%. P. de f.: 190°C.

10

Análisis : C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N. Calc., % : C 67,99; H 6,93; N 5,66

Encont., % : 67,8 7,0 5,7

Los productos preparados según la presente invención poseen, como los compuestos preparados según la solicitud principal, propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Estas propiedades se han puesto de manifiesto en animales por medio de ensayos farmacológicos clásicos.

15

-Acción analgésica: ensayo de Koster. Véase KOSTER y ANDERSON. Feder. Proceed. 1959, 18, 412.

20

-Acción antipirética, contra la fiebre provocada por inyección de levadura de cerveza en la rata.

-Acción antiinflamatoria:

-edema de carragenina en la rata: Véase WINTER, RISLEY y MUSS - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 111, 544.

25

-eritema por rayos ultravioleta en cobayas: Véase

WINTER - Arch. Int. Pharmaco. 1958, 116, 261-

poliartritis en la rata; determinación de la dosis (mg/kg/día) administrada por boca, que disminuye en 14 días las manifestaciones de la artritis en al menos un 50%.

5

Resultados:

	Compuesto del ejemplo nº 1	Compuesto del ejemplo nº 2
10 Ensayo de Koster. DA <sub>50</sub> mg/kg p.o.	30-50	4,5
Acción antipirética, mg/kg p.o.	30	3
15 Edema de carragenina, DA <sub>40</sub> mg/kg p.o.	2,2	0,25
Eritema por U.V. DA <sub>50</sub> mg/kg. p.o.	-	2
20 Poliartritis, dosis efectiva p.o.	-	0,9
DL <sub>50</sub> mg/kg	I.P. más de 100 p.o. más de 100	I.P., más de 200 p.o., más de 200

25

Las propiedades analgésicas y antiinflamatorias de los compuestos descritos anteriormente pueden emplearse en terapéutica humana, en el tratamiento de las algias diversas, y en particular de los dolores de origen reumático.

5 Los productos pueden emplearse en forma de ácidos por vía bucal o rectal, o en forma de sales formadas con metales alcalinos o bases orgánicas no tóxicas, por vía parenteral, en asociación con un vehículo adecuado para la vía de administración elegida.

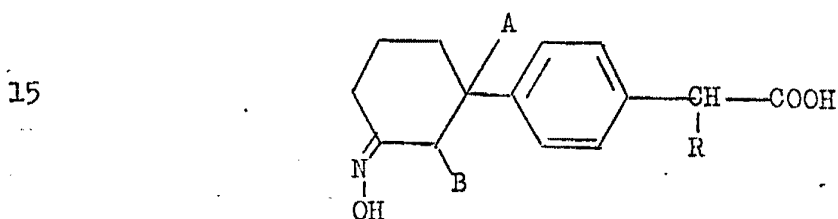
10 La posología puede variar, según la vía de administración, desde 50 mg a 2 g en 24 horas, en forma de comprimidos o cápsulas de gelatina que contienen de 10 a 200 mg de producto, supositorios que contienen de 10 a 500 mg de producto, o de ampollas inyectables que contienen de 10 a 200 mg de una sal soluble.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 17 de Septiembre de 1.973, bajo el N° 73 33 276, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

## REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de ler. Cer-  
tificado de Adición en España, son los que se recogen en  
las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten-  
te principal Nº 406.329, solicitada el 2 de Septiembre de  
1.972, por: "Procedimiento de preparación de nuevos deriva-  
dos del ácido fenilacético", refiriéndose dichas mejoras a  
un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula



20 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo al-  
cohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A y B repre-  
sentan, los dos, un átomo de hidrógeno, o forman conjunta-  
mente un enlace carbono-carbono, y sus sales con bases mine-  
rales u orgánicas, caracterizadas por hacer reaccionar hi-  
droxilamina con una sal del compuesto cetónico correspondien-  
25 te, a temperatura ambiente o ligeramente más elevada, con

acidificación eventual de la sal así obtenida para obtener el ácido.

5 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la sal del compuesto cetónico es una sal alcalina.

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 406.329, solicitada el 2 de Septiembre de 1.972, por: "Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido fenilacético".

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

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

Madrid, -7 NOV. 1974

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.