

3 432843

PATENTE DE INVENCION

JTM 9340/8-9

Clas. COFC/A61K

# Memoria Descriptiva

sobre:

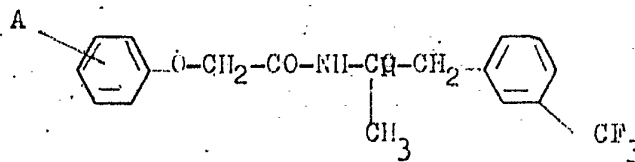
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
ACIDOS FENOXIACETICOS.-

*Solicitante:* André BUZAS, de nacionalidad francesa, residente en  
23 rue Léon Mignotte, BIEVRES, Essonne, Francia, y  
LES LABORATOIRES BRUNEAU & Cie., entidad francesa,  
residente en 17 rue de Berri, PARIS, Francia.-

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados del ácido fenoxiacético.

Los derivados de ácido fenoxiacético son de fórmula:

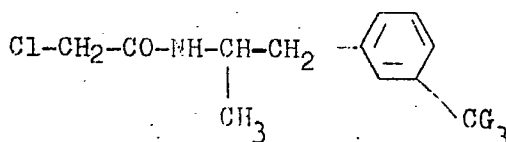
5.



5. en la cual A puede hallarse en la posición orto, meta o para y representa  $\text{NH}_2$ ,  $\text{RCONH}$ ,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_2\text{R}_3$  ó  $\text{NHCOR}$   $\text{R}_4\text{R}_5$ , R es un hidrógeno, o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado;  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  representan cada una alquilo y  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo o un aminoalquilo en el cual el grupo amino puede derivarse de una amina heterocíclica, y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de aquellos derivados que son bases.

10. De acuerdo con el invento, el procedimiento comprende hacer reaccionar la 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina con cloruro de cloroacetilo y después el compuesto obtenido, es decir la cloroacetamida de la 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina, de fórmula:

15.



20. con un fenol de fórmula:




25. teniendo A el significado dado anteriormente, en presencia de un alcoholato alcalino.

La primera etapa de la reacción se lleva a cabo en presencia de trietilamina, en un disolvente tal como cloroformo.

30. La segunda etapa de la reacción se lleva a cabo en presencia de un alcoholato alcalino, por ejemplo etilato

sódico, en un disolvente orgánico anhidro tal como etanol absoluto.

5. Los compuestos preferidos del invento son aquellos en los cuales A, que se halla preferentemente en la posición para, es  $-NH_2$ ,  $RCONH-$  (donde R es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), o  $-NHR_1$  (donde  $R_1$  es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), por ejemplo  $-NHC_2H_5$ . Ejemplos de tales radicales son  $NHCONHCH_2CH_2-N$   y los radicales  $RCONH$  en los cuales el radical RCO es fórmilo o acetilo.

10. Los siguientes ejemplos ilustran el invento.

EJEMPLO 1

1-Metil-2-(m-trifluorometilfenil) etilamida de ácido p-acetilamino-fenoxi-acético - (LB 191- A = p- $CH_3$  CONH-)

15. a) Cloracetamida de la 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina.

20. Una solución de 813 g (4 moles) de 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina y de 405 g (4 moles) de trietilamina en un litro de cloroformo es agregada gradualmente, con agitación, a una solución de 452 g (4 moles) de cloruro de cloroacetil en dos litros de cloroformo anhidro, mantenida a una temperatura inferior a los 0°C.

La temperatura se mantiene por debajo de los 10°C durante la adición.

25. Cuando se termina la adición, se deja volver la mezcla a la temperatura ambiente y se lava la solución sucesivamente: dos veces con agua, una vez con una solución acuosa de carbonato sódico al 10%, de nuevo con agua, y con una solución al 10% de ácido clorhídrico, y después finalmente con agua hasta ser neutral.

30. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se

filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se cristaliza a partir de ciclohexano (aproximadamente 2 ml/g de sustancia) -cristales blancos a amarillo pálido-. Rendimiento 88% PF: 80% (Kofler).

5. b) 1-metil-2-(*m*-trifluormetilfenil)-etilamida de ácido *p*-acetilamino-fenoxiacético.

Se disuelven 63 g (3 g.at) de sodio mediante calentamiento en 3 litros de alcohol etílico absoluto. Se enfría la mezcla a 50°C y después se agregan 453 g (3 moles) de *p*-acetilamino-fenol mientras se agita. Se agita hasta la completa disolución y después se agregan 926 g (3,15 moles) del compuesto obtenido según a. Se calienta a reflujo mientras se agita durante 6 horas. Se filtra la suspensión caliente en vacío. Se elimina el alcohol bajo presión reducida y se elimina el residuo con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica varias veces con una solución acuosa al 5% de hidróxido sódico hasta que es prácticamente incolora, después se lava con agua hasta la neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y se cristaliza el residuo a partir de una mezcla (900-60) de benceno y etanol. Cristales blancos - Rendimiento 71% - PF = 143°C (Kofler).

Análisis

	<u>hallado</u>	<u>calculado</u>
25. C %	60,87	60,90
H %	5,46	5,36
N %	7,13	7,10

Absorción: IR:

-1-

30. máxima a cm = 3280, 1655, 1525, 1505, 1445, 1410.

Una nueva recristalización a partir de benceno da un producto en forma de cristales blancos (P.F.: 122-123).

EJEMPLO 2

1-Metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina de ácido p-amino-fenoxi-acético (número clave LB 313 - A = p-NH<sub>2</sub>)

5.

Se disuelve 0,8 g de sodio en 50 ml de etanol absoluto y se agregan 3,9 g de p-aminofenol. Se agita durante aproximadamente 30 minutos. Se agrega una solución de 8,4 g de cloracetamida de 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina en 15 ml de etanol; se calienta la mezcla a reflujo durante 6 horas y se filtra. Se elimina el etanol bajo presión reducida. Se retira el residuo con cloruro de metileno y se lava la fase orgánica con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y después con agua. Se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida.

10.

15.

Se obtienen 7,5 g de la base. Se puede transformar la base en el hidrocloreuro. Rendimiento 71,5% - P.F.: 190° (hidrocloreuro).


EJEMPLOS 3 a 7

20.

Pueden prepararse los siguientes compuestos de la misma forma que en el ejemplo 1 ó 2.

T A B L A

25.

Compuesto ejemplo	A	M - P
3	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH-	122-124°C (hidrocloreuro)
4	p-O  N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-NH-	92°C (hidrocloreuro)
5	p-CHONH-	105°C
6	o-CH <sub>3</sub> CONH -	145°C
7	m-CH <sub>3</sub> CONH	124°C

30.

Los compuestos del presente invento han sido sometidos a las siguientes pruebas farmacológicas:

ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA

5. (Edema plantar carragina-inducido en la rata según WINTER, Proc. Expl. Biol. Med. 1962, 3 515).

El edema sub-plantar es inducido por la inyección intradérmica de una suspensión de carragenina (0,05 ml. de una solución de resistencia 0,2%).

10. Se mide la extensión del edema con un plelimómetro eléctrico 3 horas después de la inyección de carragenina. Se calcula la actividad de los compuestos en curso de prueba administrados oralmente 1 hora antes de la carragenina con relación a un volumen de referencia y se expresa como porcentaje relativo a fenilbutazona. Todos los compuestos  
15. y la fenilbutazona son administrados a una dosis de (0) mg/kg.

ACTIVIDAD SEDATIVA

(Potenciación de narcosis en el ratón).

20. Los productos son administrados oralmente 45 minutos antes de una dosis liminal de mebubarbital sódico. El número de animales dormidos (pérdida del reflejo giratorio) es anotado cada 5 minutos durante un periodo de 1 hora. La actividad es registrada utilizando una asignación arbitraria de 0 a ++++.

ACTIVIDAD ANOREXIGENICA en la rata. (Le Donarec, J. Pharmacol (Paris) 1970 1 No.3 419422).

25. Ratas hembras de 6 meses (con un peso de 350 a 450 g.) son entrenadas para que absorban una cantidad constante de alimento corriente (gránulos U.A.R.) durante un periodo de 7 horas por día. Los productos que han de probarse son administrados oralmente 30 minutos antes de presentar el alimento.  
30.

La cantidad de alimento consumida después de 7 horas en medida, y se calcula la disminución en porcentaje en la cantidad de alimento consumida con relación al consumo medio del mismo volumen en ausencia de tratamiento, para cada lote.

5. Se calcula el 50% de la dosis efectiva (es decir, la dosis que reduce el consumo de alimento en un 50%), utilizando una escala de dosis.

ACTIVIDAD DESVANECEDORA DE ANSIEDAD (Cuatro experimentos con placa en ratones, según BOISSIER, Europ. J. Pharmac. 1968, 4, 145).

10.

Ratones ingénuos (es decir, ratones que no han sido utilizados previamente en la misma prueba) son colocados en una cámara, cuyo suelo consiste de cuatro planchas de metal conectadas a un estimulador (100 volt. 1/2 seg.). El animal recibe un shock cada vez que cruza las planchas. Se cuenta el número de shocks durante un periodo de 1 minuto. Los compuestos son administrados por vía oral 30 minutos antes del experimento (todos los compuestos son administrados en una dosis de 50 mg/kg). Se calcula el porcentaje de aumento o disminución - con relación a un lote o volumen de referencia.

15.

20.

EXPERIMENTO DE MOTILIDAD

Ratones ingénuos a los que se han administrado 200 mg/kg., de compuesto como prueba, por vía oral, se colocan en un actógrafo con rayos de luz según el método de BOISSIER and SIMON (Arch. Int. Pharmacodyn, 1961, 158, 212). Se anotan las variaciones en motilidad con relación a ratones de referencia que solamente recibieron el excipiente.

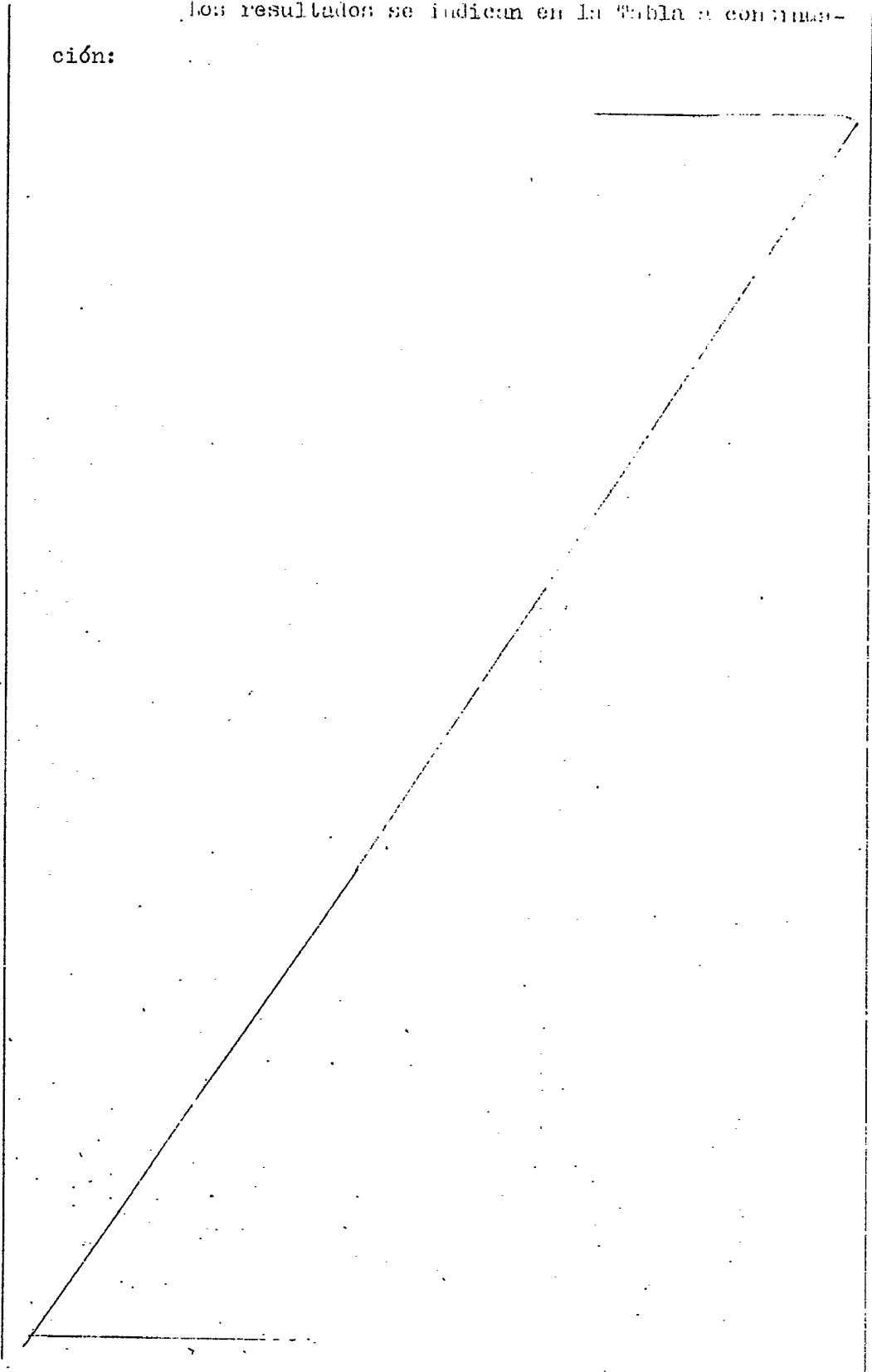
25.

TOXICIDAD en ratones tras administración oral.

Calculados según KARBBER y BEHRING (Arch. Expl. Pathol. Pharmacol. 1931, 162, 48).

30.

Los resultados se indican en la Tabla y continuación:



T A B L A

Ejemplo	ratones $ED_{50}$ (p.o.) (mg/kg)	Acción anti- inflamatoria (fenilbutazona = 100)	Potencia- ción de narcosis	Variación actográfica de motilidad (%)	Actividad anorexigé- nica $ED_{50}$ (mg/kg)	Actividad de avance- dora de an- siedad
1	3,750	95	+++	ningún cam- bio en mo- tilidad	35.0	+ 45 %
2	350	69	+++	-20%	7.0	+ 230 %
3	1,000	150	+++	ningún cam- bio en mo- tilidad	15.0	+ 140 %
4	400	92	+++	-19%	10.0	+ 29%
5	1,200	45	++	ningún cam- bio en mo- tilidad	40.0	+ 45 %
6	>1,600	80	++	"	>120	+ 10 %
7	>1,600	25	+++	+28%	>120	+ 70 %

T A B L A

Ejemplo	ratones $LD_{50}$ (p.o.) (mg/kg)	Acción anti- inflamatoria (fenilbutazo- na = 100)	Potencia- ción de narcosis	Variaci- ón actográ- fica de moti- lidad (%)
1	3,750	95	+++	ningún bio en tilidad
2	350	69	+++	-20%
3	1,000	150	+++	ningún bio en tilidad
4	400	92	+++	-19%
5	1,200	45	+++	ningún bio en tilidad
6	>1,600	80	++	"
7	>1,600	25	+++	+28%

TABLE

Potencia- ción de narcosis	Variación actográfica de motilidad (%)	Actividad anorexigé- nica ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Actividad derivanece- dora de an- siedad
++	ningún cam- bio en mo- tilidad	35.0	+ 45 %
+++	-20%	7.0	+ 230 %
+++	ningún cam- bio en mo- tilidad	15.0	+ 140 %
+++	-19%	10.0	+ 29%
+++	ningún cam- bio en mo- tilidad	40.0	+ 45 %
++	"	>120	+ 10 %
+++	+28%	>120	+ 70 %

Los documentos del presente invento pueden usarse en medicina humana y en medicina veterinaria debido a las propiedades indicadas anteriormente.

5. La 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina del ácido p-amino-fenoxiacético, 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina del ácido p-acetilaminofenoxiacético, y la 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamida del ácido p-formilaminofenoxiacético, la 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamida del ácido p-etilaminofenoxiacético y la 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamida del ácido p-(2-morfolinoetilcarbamil-amino)fenoxiacético poseen un efecto productor de anorexia que se halla exento de efectos secundarios pero va acompañado de propiedades de dispersión de ansiedad y anti-inflamación. Estos compuestos no poseen propiedades estimulantes que muchas sustancias usadas como agentes anorexigénicos poseen.
- 10.
- 15.

20. El invento incluye, dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que comprendan, en asociación con un vehículo farmacéutico, al menos un compuesto de fórmula I o sal correspondiente.

Estos compuestos son especialmente idóneos para administración oral, por ejemplo como píldoras revestidas de gelatina, con preferencia en una proporción de una o dos píldoras una hora antes de la comida principales.

25. La siguiente formulación ha dado buenos resultados clínicos: Se toma a título de ejemplo:

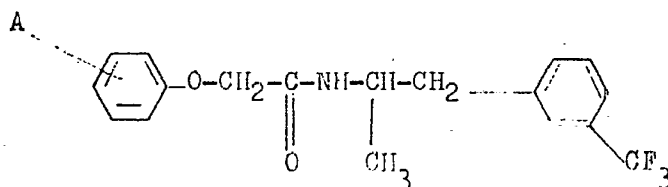
- 1-Metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamida del ácido p-acetilaminofenoxiacético ..... 0,93 g  
Excipiente: talco, lactosa ..... 0,07 g  
30. para una píldora revestida de gelatina de ..... 1,10 g

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente, presentadas en Francia, bajo los números y fechas siguientes:

73.44344 de 12 de diciembre de 1.973 y 74.14010 de 21 de Abril de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS FENOXIACETICOS; caracterizándose por lo siguiente:

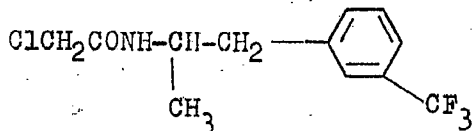
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido fenoxiacético, de fórmula



en la cual A puede ocupar la posición orto, meta, o para y representa NH<sub>2</sub>, RCONH, NHR<sub>1</sub>, NH<sub>2</sub>R<sub>3</sub> ó NHCONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, R es hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan cada uno alquilo y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo o aminoalquilo en el cual el grupo amino puede derivarse de una amina heterocíclica, y las sales de adición de ácido farmacéu-

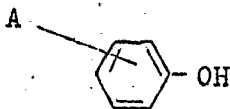
ticamente aceptables de aquellos derivados que son bases, caracterizado porque comprende hacer reaccionar la cloroacetamida de 1-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-etilamina, de fórmula:

5.



con un fenol de fórmula:

10.



en presencia de un alcoholato alcalino.

15.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos fenoxiacéticos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid,

12 DIC. 1974

André BUZAS, y

LES LABORATOIRES BRUNEAU & Cie.

L. GOMEZ AGUIR Y MARTEL  
Exp. Firmados La Gaceta Farmacéutica