



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 449.405	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 1-Julio-1.976	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F/A61K	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS FOSFINILICOS"		
71 SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (P25 05 415.3)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 6230-Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES) Alfons Söder y Klaus Perrey		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-63.157)		

IAR.

1 La invención se refiere a nuevos ésteres, que contienen por lo menos un grupo fosfinilo.

5 Hasta ahora no han sido descritos compuestos de este tipo. Algunos ésteres de ácidos aminocarboxílicos, como el N-(7-cloro-4-quinoleíl)-, antranilato de 2,3-dihidroxi-
5 xipropilo insoluble en agua, han sido utilizados como sustancias activas analgésicas en preparados farmacéuticos, surgiendo dificultades en la administración a causa de la insuficiente solubilidad.

10 Objeto de la invención son derivados del ácido antranílico o del ácido 2-aminonicotínico de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido (véase la hoja de fórmulas), en la que

15 X significa un átomo de carbono provisto con un átomo de hidrógeno, o un átomo de nitrógeno,

R¹ significa un radical fenilo o quinoleílo, que pueden estar sustituidos en ambos casos con halógenos, grupos trifluorometilo, o 1 a 3 grupos alcohilo en conjunto con hasta 4 átomos de carbono, y

20 R² significa un grupo dialcoholfosfinilalcohilo, eventualmente sustituido en el radical alcohilo con un grupo hidroxilo, con un total de 3 a 7 átomos de carbono de preferencia el grupo dimetilfosfinilalcohilo.

25 Convenientemente el grupo dialcoholfosfinilalcohilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alco-

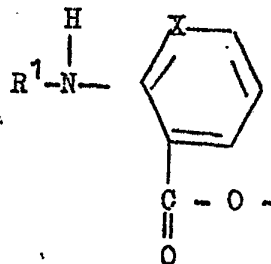
1 hilo.

El avance fundamental consiste en una ampliación de la base de los derivados del ácido antranílico o del ácido 2-amino-nicotínico con fines terapéuticos, por los ésteres terapéuticamente activos según la invención.

Los compuestos según la invención destacan por propiedades terapéuticas favorables. Presentan un efecto analgésico y antiinflamatorio, así como antirreumático, sin efectos secundarios indeseados. Además tienen una favorable solubilidad en agua.

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de los derivados fosfinílicos precedentemente descritos o de sus sales por adición de ácido, que está caracterizado porque

15 a) compuestos de la fórmula (XIII) (véase hoja de fórmulas), en la que Y es OH, el radical



20

halógeno, O - alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono u O - catión, se hacen reaccionar con un compuesto R² - Z, siendo Z OH o halógeno y significando halógeno únicamente cuando Y es O - catión y significando Y O-catión

25

- 1 únicamente cuando Z es halógeno; o
- 5 b) ésteres de la fórmula (I), pero en la que R¹ significa hidrógeno y R² tiene los significados antes citados, donde el radical alcoholeno tiene de 1 a 5, de preferen-
10 cia 1 a 3 átomos de carbono, se hacen reaccionar con 4-cloroquinoleínas eventualmente sustituidas con haló-
geno, trifluorometilo, o 1 a 3 grupos alcoholo en total con hasta 4 átomos de carbono, o
- 15 c) ésteres de la fórmula (VIII), en la que R⁵ significa al-
quenilo u oxoalcoholo con 2 a 6 átomos de carbono, se hacen reaccionar con óxido de dimetilfosfina de la fór-
mula (IX) con formación de productos con la agrupación de la fórmula (X), o
- 20 d) ésteres epoxialcohólicos de la fórmula (XI) se hacen reaccionar con halogenuros de magnesio de la fórmula (XII),
25 teniendo X, R¹ y R² los significados mencionados en la reivindicación 1ª.

La reacción según la forma de realización a) trans-
20 curre de un modo especialmente fácil. La reacción b) se preferirá por lo general cuando se quiera preparar deriva-
dos fosfinólicos de un ácido carboxílico (II) menos fácil-
mente soluble en disolventes orgánicos, a través de un és-
ter relativamente bien soluble en disolventes orgánicos,
25 como material de partida. Según la reacción c) se pueden

1 preparar a partir de los ésteres oxoalcohólicos de la fórmula (VIII), por ejemplo, derivados fosfinílicos cuyo grupo alcohileno, que se encuentra entre el grupo éster y el grupo $\text{>P} = \text{O}$, lleva un grupo OH. Con ello se puede aumentar, por ejemplo, la solubilidad de los productos. La reacción d) es ventajosa cuando se quiere introducir un grupo OH en la cadena lateral del grupo alcohileno de los compuestos I. En este caso no se hará uso de halogenuros de alcohol según la forma de realización a), sino que se prefiere el éster epoxialcohólico según el procedimiento d).

5
10 Por lo general las reacciones a) hasta d) se llevan a cabo a una temperatura de hasta 200°C, de preferencia de 20 a 180°C. En tal caso se puede trabajar también en presencia de un gas inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo nitrógeno.

15
20 Convenientemente la reacción a) se realiza en presencia de agentes que favorecen la separación de agua, por ejemplo catalizadores ácidos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, o toluensulfónico, o de cambiadores de cationes en la forma hidrógeno, eliminándose eventualmente el agua formada en la esterificación como mezcla azeotrópica, por destilación con un agente de arrastre, por ejemplo, benceno o tolueno. Sin embargo también es posible el trabajo sin catalizador.

25 La separación de agua según la forma de realiza-

1 ción a) se puede llevar a cabo también con ayuda de carbo-
diimidias, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, 1-ciclohexil
-3-(2-morfolinometil)-carbodiimida, clorhidrato de 1-(3-di-
metilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, di-p-tolil-carbodiimi-
5 da o diisopropilcarbodiimida, así como con ayuda de N,N'-car-
bonildiimidazol.

La reacción a) se puede llevar a cabo por ejemplo
con ayuda de dicitclohexilcarbodiimida en la proporción mo-
lar de ácidos carboxílicos: alcoholes desde aproximadamente
10 1:1 hasta 1,5 : 1 en un disolvente inerte. Las temperaturas
se pueden hacer variar en este caso según el disolvente o
el catalizador elegidos. Así, en presencia de la diimida
mencionada en último lugar, en benceno o tolueno, se puede
trabajar de modo especialmente ventajoso a temperaturas en-
15 tre 70 y 110°C, mientras que las reacciones en presencia de
carbonildiimidazol se llevan a cabo la mayoría de las ve-
ces, ventajosamente, ya a temperaturas más bajas, entre 20
y 60°C.

Alcoholes adecuados según la fórmula (III) son por
20 ejemplo aquéllos según las fórmulas 1 a 6 de la hoja de pro-
ductos intermedios, por consiguiente fosfinil-alcoholes, que
tienen en la cadena principal, entre el grupo OH alcohólico
y el grupo fosfinilo, de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Ácidos carboxílicos de la fórmula (II) son los
ácidos antranílico y β -nicotínico sustituidos con R¹.

1 Derivados reactivos adecuados entre ellos son por
ejemplo los anhídridos, halogenuros (véase la fórmula V) y
ésteres alcohólicos inferiores con 1 a 6, de preferencia 1
a 3, átomos de carbono en el radical alcoholo (véase la fór-
5 mula VI).

También la reacción de derivados de ácidos se lle-
va a cabo convenientemente en presencia de catalizadores o
de sustancias auxiliares. Así, en el caso de reacción de ha-
logenuros de ácidos carboxílicos se trabaja ventajosamente
10 en presencia de un carbonato de metal alcalino o de una ami-
na terciaria, por ejemplo piridina o picolina, por regla
general en un disolvente inerte, tal como benceno o tolueno,
a una temperatura de 15 a 90°C, de preferencia de 20 a 40°C.

Si se parte de anhídridos de ácidos, pueden ser
15 utilizados también por ejemplo anhídridos cíclicos de la
fórmula VII (véase hoja de fórmulas). El éster deseado se
forma ventajosamente en presencia de cantidades catalíticas
de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de só-
dio o de potasio, con liberación de dióxido de carbono, a
20 temperaturas alrededor de 65 a 100°C.

El grupo alcoholo de los ésteres de ácidos carbo-
xílicos según la fórmula VI (véase hoja de fórmulas), que
sirven como materiales de partida, tiene convenientemente
como máximo 3 átomos de carbono, por lo que los alcoholes
25 que quedan libres en la transesterificación catalizada, por
ejemplo, por ácidos o bases, tales como ácidos minerales,
cambiadores de iones, sodio o potasio metálicos, hidruro de
sodio o amida de sodio, pueden ser fácilmente eliminados de

1 la mezcla de reacción.

5 Para la reacción a) son adecuadas por ejemplo sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o sales de amonio terciarias. Como aminas terciarias para las sales de amonio se mencionarán, por ejemplo, etil-bis-(isopropil)-amina, etil-bis-(ciclohexil)-amina, tris- $\langle 2$ -hidroxipropil- \rangle - $\langle 1$ - \rangle -amina y 1,8-bis-(dimetilamino)-naftaleno. Los halogenuros necesarios corresponden a los alcoholes en la reacción a), estando dispuesto en lugar del grupo hidroxilo terminal en cada caso un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, véase el producto intermedio nº 7 (véase hoja de productos intermedios).

10

15 La reacción b) transcurre de forma que el átomo de nitrógeno es enlazado directamente con el radical quinoleílo. También para esta reacción es conveniente la presencia de un catalizador, por ejemplo, de un ácido mineral. Compuestos adecuados de quinoleína son aquéllos según las fórmulas números 8 a 12 (véase hoja de productos intermedios).

20 En el caso de la reacción c), que se realiza por ejemplo en el intervalo de 40 hasta 180°C, la reacción por adición del óxido de dimetilfosfinilo con los dobles enlaces puede realizarse en presencia de formadores de radicales y/o bajo luz ultravioleta, y la reacción por adición con el grupo oxo, en presencia de bases. Formadores de ra-

25

1 dicales adecuados son, por ejemplo, α , γ -azo-bis-isobutiro
nitrilo, diacetato de azo-bis-isobutanol, fenilazotrifetil-
metano, dinitrilo de ácido tetrafenilsuccínico y peróxido de
5 di-butilo terciario. Bases adecuadas son, por ejemplo, qui-
nuclidina, 3-hidroxiquinuclidina, trietilendiamina o penta-
metilguanidina.

Esteres alquenílicos adecuados según la fórmula
(VIII) son por ejemplo los compuestos nº 13 (véase hoja
de productos intermedios), en especial un éster alílico. Si
10 se utiliza un éster oxalcohílico como componente de la
reacción, el grupo oxo está separado del grupo éster por al
menos un átomo de carbono.

La reacción d), por ejemplo, entre éster 2,3-epo-
xipropílico de ácido N-(7-cloro-4-quinoleíl)-antranílico
15 (punto de fusión 150 - 152°C) y cloruro de dimetilfosfinil-
magnesio, puede realizarse en un disolvente adecuado, tal
como tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre 50 y
120°C, y por hidrólisis subsiguiente con álcalis, tales
como carbonato de potasio acuoso.

20 Los compuestos obtenidos, la mayoría de las veces
cristalinos, son bien compatibles y tan estables que es po-
sible la preparación de preparados medicinales, por ejemplo
para la administración por vía oral, parenteral y rectal.

25 En el marco de la invención está también un pro-
cedimiento para la producción de preparados farmacéuticos,

1 que está caracterizado porque al menos un compuesto de la
fórmula I, eventualmente junto con al menos una sustancia
auxiliar o excipiente, sólida o líquida, y eventualmente
5 junto con al menos otra sustancia activa, se lleva a una
forma de dosificación adecuada.

Los derivados de ácido antranílico según la inven-
ción pueden ser combinados en el medicamento con otros com-
puestos farmacodinámicamente activos, por ejemplo, pirazolo-
nas o xantinas. La transformación galénica en las formas de
10 administración habituales, tales como soluciones, suspensio-
nes, polvos, tabletas, grageas, supositorios, granulados o
formas de liberación retardada, se realiza de modo habitual
con utilización de las sustancias auxiliares habituales pa-
ra ello, tales como excipientes, disgregantes, aglutinantes,
15 recubrimientos, agentes de hinchamiento, agentes de desliza-
miento o lubricantes, sustancias para dar sabor (saporíferas),
edulcorantes, agentes para la consecución de un efecto de
liberación retardada o inductores de disolución. Sustancias
auxiliares adecuadas son por ejemplo lactosa, mannita, tal-
20 co, ácido esteárico o sus sales, cloruros, fosfatos, carbo-
natos, lactoalbúmina, almidón, gelatina, celulosa o sus de-
rivados, tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o
copolímeros adecuados que se hinchan o no se hinchan. Por
medio de los agentes extendedores o disgregantes, que pue-
25 den ser utilizados en cantidades mayores o menores, puede

1 ser influida la disgregación del preparado y por consiguiente también la cesión de las sustancias activas.

1 a) 6,1 g (0,02 moles) de la sal sódica del ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico y 3,2 g (0,025 moles) de
5 óxido de clorometil-dimetil-fosfina se hacen reaccionar con agitación a 150°C en 100 ml de dimetilformamida -ventajosamente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la separación de cloruro de sodio y de disolvente, el éster es recogido en metanol. Una pequeña cantidad de impurezas puede ser separada
10 da por cromatografía de columna con ayuda de óxido de aluminio neutro, o por recristalización, por ejemplo en éter. Para la cromatografía de capa fina se utilizan placas terminadas de gel de sílice F₂₅₄ de la firma Merck. Eluyente: cloroformo-metanol-solución acuosa al 30% de amoníaco (proporción en volumen 85 : 14 : 1). Detección : luz ultravioleta. Se obtienen 6,8 g (92 % de la teoría) de éster dimetilfosfinil-metílico del ácido N-(3-trifluorometil-fenil)-antranílico. Punto de fusión : 85°C; valor R_f : 0,85.

1b) El mismo compuesto se obtiene en la reacción de ácido
20 N'-(3-trifluoremetilfenil)-antranílico con óxido de hidroximetil-dimetilfosfina a 110°C, sirviendo el tolueno como agente de arrastre para la eliminación del agua de reacción y cloruro de hidrógeno gaseoso como catalizador.

1 c) El éster dimetilfosfinil-metílico del ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico obtenido análogamente, funde a
25 177°C, y su valor R_f es de 0,80.

1d) a 1f) Los ésteres dimetilfosfinil-propílico del ácido

1 N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico y dimetil-fosfinil-propí-
lico del ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico, obte-
nidos análogamente, funden a 131°C y 102°C respectivamente.
El éster 3-(dimetil-fosfinil)-propílico del ácido N-(8-tri-
5 fluorometil-4-quinoleíl)-antranílico funde a 122°C.

2 a) Se calienta bajo un gas inerte (nitrógeno) y con agi-
tación durante 15 horas a 120°C, una mezcla de 7,1 g (0,02
moles) de sal sódica de ácido N-(8-trifluorometil-4-quinoleíl)-antranílico, 3,8 g (0,03 moles) de óxido de clorome-
10 til-dimetilfosfina y 100 ml de dimetilformamida. Se separa
del cloruro de sodio cristalino, y el éster dimetilfosfinil-
-metílico del ácido N-(8-trifluorometil-4-quinoleíl)-antra-
nílico se aísla de la solución de reacción después de la
concentración por evaporación. Los cristales obtenidos pue-
den ser extraídos por agitación en éter.

15 Punto de fusión : 176°C, rendimiento : 8,0 g (95 por ciento
de la teoría).

2 b) a 2 e) Análogamente se obtuvieron también los siguien-
tes ésteres:

20 éster 3-(dimetilfosfinil)-propílico del ácido N-(7-cloro-4-
-quinoleíl)-antranílico (punto de fusión 165°C),
éster 3-(dimetilfosfinil)-metílico del ácido N-(7-cloro-4-
-quinoleíl)-antranílico (punto de fusión 164°C),
éster 3-(dimetilfosfinil)-metílico del ácido 2-(3-trifluoro
25 metilnilino)-nicotínico (punto de fusión 124°C) y éster

- 1 3-(dimetilfosfinil)-propílico del ácido 2-(3-trifluoro-
metilanilino)-nicotínico (punto de fusión 165°C)
3. 4,6 g (0,02 moles) de éster dimetilfosfinilmetílico
5 del ácido antranílico y 4,6 g (0,02 moles) de 4-cloro-8-
-trifluorometilquinoleína se mantienen durante aproxima-
damente 3 1/2 horas a 80°C en 15 ml de isopropanol, en pre-
sencia de 2,3 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado.
Después de la eliminación de disolvente y de ácido clorhí-
drico en exceso, se pone en libertad la base del éster a
10 0°C. El éster dimetilfosfinilmetílico del ácido N-(8-tri-
fluorometil-4-quinoleíl)-antranílico obtenido es idéntico
al preparado obtenido según el ejemplo 2 a).
Rendimiento 7,6 g (90% de la teoría).
- 15 4. Una mezcla de 3,37 g (0,01 moles) de éster alílico del
ácido 7-cloro-4-quinoleíl-antranílico. (punto de fusión
112°C) disueltos en 60 ml de tolueno y 1,17 g (0,015 moles)
de óxido de dimetilfosfina se calienta a 100°C. Después se
añaden gota a gota, lentamente, 30 ml de α, α' -azo-bis-iso-
butironitrilo en 10 ml de tolueno, para catalizar la reac-
20 ción por adición del óxido de dimetilfosfina con el doble
enlace alílico. De la solución enfriada se puede aislar el
éster 3-dimetilfosfinilpropílico del ácido N-(7-cloro-4-
-quinoleíl)-antranílico, que después de la recristaliza-
ción en acetona, funde a 162°C; rendimiento : 3,58 g (86 %
25 de la teoría).

1 5. El producto del ejemplo 1 es tratado en proporción cuen-
titativa equivalente con ácido clorhídrico alcohólico. Se
obtiene la correspondiente sal por adición de ácido en for-
ma de una masa incolora en forma de jarabe. Esta es adecuada
5 para la administración en forma líquida.

6. El producto del ejemplo 2d) (= éster 3-(dimetilfosfinil)-
-metílico del ácido 2-(3-trifluorometilanolino)-nicotínico
es tratado como en el ejemplo 5 con ácido clorhídrico alcohó-
lico, obteniéndose también en este caso un jarabe incoloro
10 que es adecuado para la administración en forma líquida.

Experiencias de comparación

La actividad terapéutica de las sustancias según
la invención fue ensayada según diferentes métodos de en-
sayo, en comparación con diferentes productos comerciales
15 con una estructura similar. El ensayo se llevó a cabo cada
vez con cantidades equimolares de las sustancias ensayadas.

La toxicidad fue medida por administración pero-
ral a 50 ratones.

El efecto analgésico fue calculado por el ensayo
20 de convulsiones en ratones, según E. Siegmund y otros.
(Proceed. Soc.-Exp. Biol. Med. 95 (1957) página 729) y por
ensayo de Randall-Selitto en ratas según Randall y Selitto
(Arch. int. Pharmacodyn. 111 (1957) página 409).

El efecto antiinflamatorio fue medido por el ede-
25 ma de las patas provocado por carragenina en ratas, según

1 Winter y otros. (Proceed. Soc. Exp. Biol. Med. 111 (1962) página 544), y en la serie de experiencias III) también por el ensayo de artritis por coadyuvante en ratas, según Pearson y otros. (Arthrit. Rheumat. 2 (1959) página 440).

5 Los resultados de las experiencias están recopilados en la tabla siguiente. Se midieron las siguientes sustancias de comparación:

Sustancia	Designación
-----------	-------------

10

A	Glafenin
B	ácido mefenámico
C	ácido flufenámico
D	ácido niflumínico

15

y las sustancias según la invención 1 a), 1 c) - 1 f),
cuya numeración corresponde a los ejemplos.

Muestras	Toxicidad DE 50	Ensayo de con- vulsio- nes	Ensayo Randall -Selitto	Edema con carragenina	Artritis con coad- yuvante
----------	--------------------	-------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------	----------------------------------

20

Serie de experiencias I

25

A (Comparación)	2020	25,9	99,2	14,3	-
2 c (Según la invención)	596	20,4	133	8,3	-
2 a (Según la invención)	>2800	5,58	91,5	16,8	-
4 (Según la invención)	770	26,0	110	11,5	-

1

Serie de experiencias II

B (Comparación)	2500	36,3	53,6	20,5	-
1 c) (Según la invención)	>3000	37,8	32,1	19,2	-
1 d) (Según la invención)	2725	21,7	>200	25,5	-

5

Serie de experiencias III

C (Comparación)	1220	34,3	40,8	6,04	25-50
1 a) (Según la invención)	>2000	19,5	30,8	6,92	5-10
1 e) (Según la invención)	2650	>100	36,1	5,46	10-25
1 f) (Según la invención)	-	12,3	225	15,5	-

10

Serie de experiencias IV

D (Comparación)	945	21,5	37,0	9,1	-
2 d) (Según la invención)	>2000	10,9	29,0	8,6	-
2 e) (Según la invención)	-	30,0	>200	20,9	-

15

20

Discusión de los resultados

Como muestra la tabla precedente, en la serie de experiencias I en comparación con la sustancia A, sólo la toxicidad de la muestra 2 a) es mejor, pero en la comparación del espectro de actividad hay que considerar también a este res-

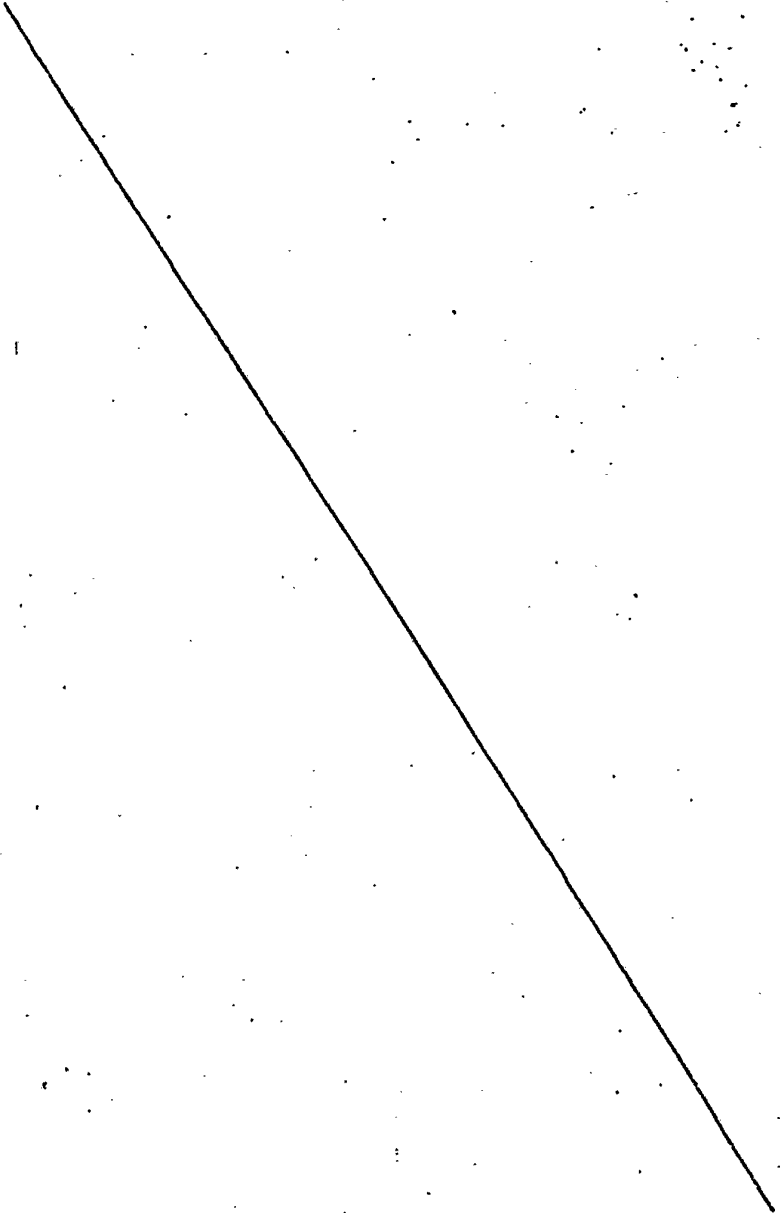
25

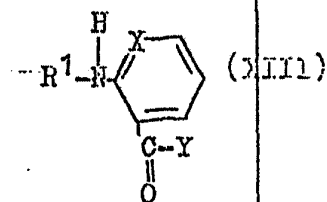
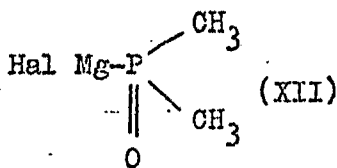
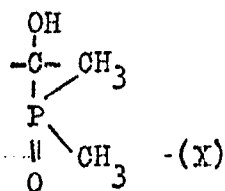
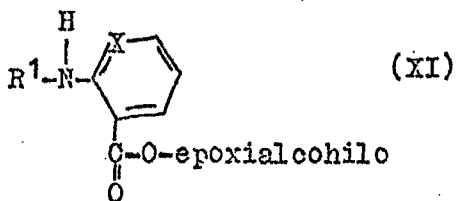
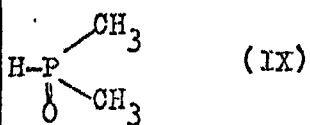
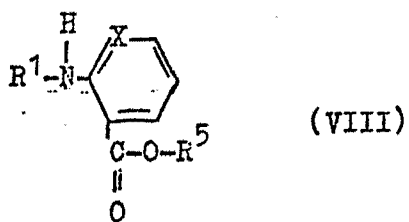
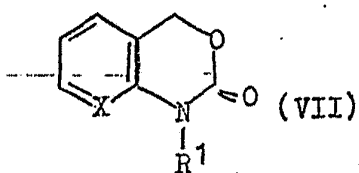
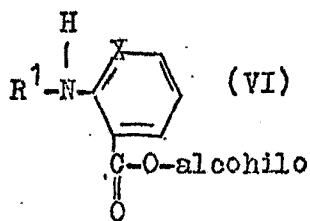
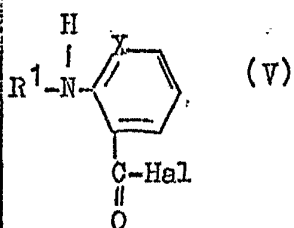
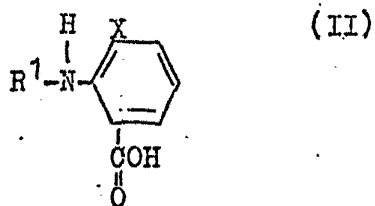
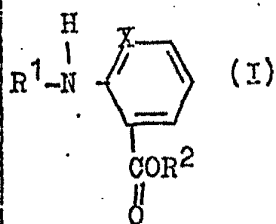
1 pecto los demás resultados de ensayo. Así, se muestra que en
el ensayo de convulsiones las muestras 2 c) y sobre todo la
2 a) son fundamentalmente mejores que la sustancia de compa-
ración, lo mismo también en el caso de la muestra 2 a) en el
5 ensayo de Randall-Selitto. En el caso del edema de las patas
provocado por carragenina, las muestras 2 c) y 4) manifies-
tan una mejora frente a la sustancia A.

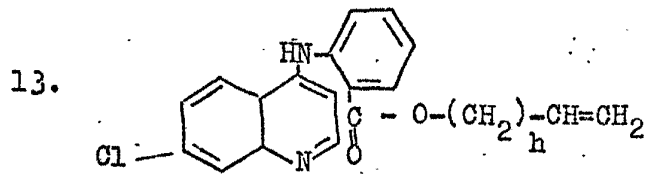
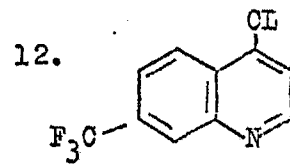
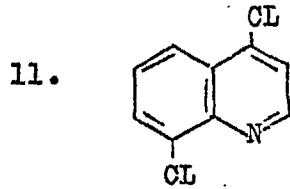
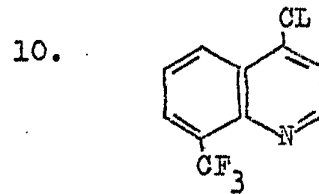
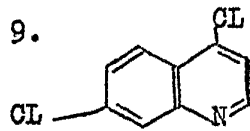
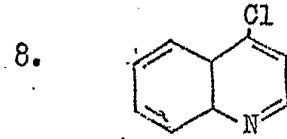
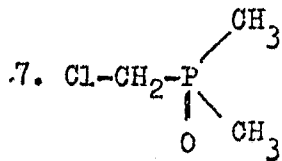
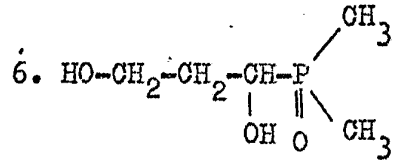
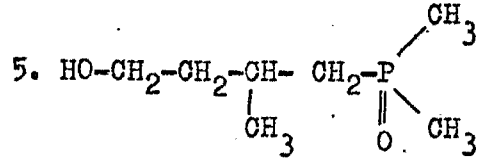
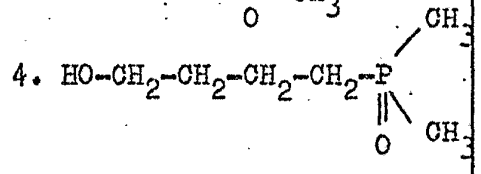
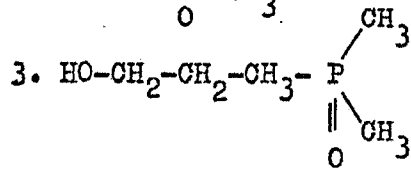
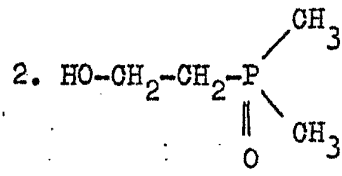
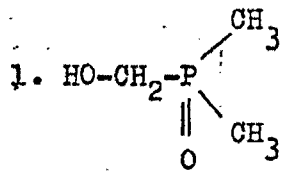
En la serie de experiencias II, las muestras 1c) y 1 d) tienen
una toxicidad más favorable en comparación con la sustancia
10 B. El efecto analgésico de la muestra 1 d) en el ensayo de
convulsiones y el de la muestra 1 c) en el ensayo Randall-
-Selitto, manifiestan una mejora considerable frente a la
muestra de comparación. Las propiedades antiinflamatorias
de las muestras 1c) y 1d) son equivalentes a las del prepa-
15 rado comercial.

La serie de experiencias III muestra una mejora considerable
de las propiedades antiinflamatorias de las muestras 1 a) y
1 e) en el ensayo subcrónico de artritis por coadyuvante,
frente al preparado de comparación C. El efecto analgésico
20 de las muestras 1 a) y 1 f) está claramente reforzado frente
al preparado de comparación C. Las toxicidades de las mues-
tras 1 a) y 1 e) son considerablemente más favorables que
la del preparado C.

La toxicidad de la muestra 2 d) en la serie de ex-
25 periencias IV, frente a la sustancia de comparación D da un

- 1 valor mayor que el doble, y por consiguiente es esencialmente más favorable. También el efecto analgésico de las muestras, tanto en el ensayo de convulsiones como también en el ensayo Randall-Selitto, es considerablemente mejor que
- 5 el de la sustancia de comparación. La propiedad antiinflamatoria en el caso de la sustancia 2 d) en el ensayo del edema de las patas provocado por carragenina, es prácticamente equivalente a la de la sustancia de comparación.
- 





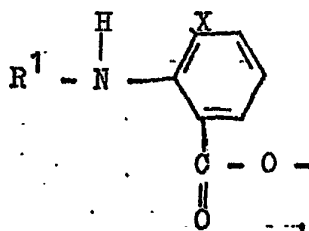
n = 0 - 4

1

REIVINDICACIONES

Los puntos de Invención propia y nueva, que se
 5 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
 de Invención, en España, son los que se recogen en las rei-
 vindicaciones siguientes:

1a.- Procedimiento para la preparación de deriva-
 dos fosfinílicos de la fórmula general (I) o de sus sales
 10 por adición de ácido - véase hoja de fórmulas - en la que
 X significa un átomo de carbono provisto con un átomo de
 hidrógeno, o un átomo de nitrógeno; R¹ significa un radical
 fenilo o un radical quinoleilo, pudiendo estar sustituidos
 los sistemas cíclicos mencionados con halógeno, trifluoro-
 15 metilo o 1 a 3 grupos alcoholo en total con hasta 4 átomos
 de carbono; R² significa un grupo dialcoholfosfinilalcoholo
 eventualmente sustituido en el radical alcoholo por un gru-
 po hidroxilo, un total de 3 a 7 átomos de carbono, de pre-
 ferencia dimetilfosfinilalcoholo; caracterizado porque
 20 a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (XIII)
 (véase hoja de fórmulas), en la que Y es -OH, el radical



---, halógeno, O-alcoholo con

1 a 6 átomos de carbono u O - catión, con un compuesto $R^2 - Z$, siendo Z OH o halógeno y significando halógeno únicamente cuando Y es O - catión, y significando Y O - catión únicamente cuando Z es halógeno; o b) ésteres de la fórmula (I), pero en donde R^1 significa hidrógeno y R^2 tiene los significados antes citados, donde el radical alcohileno tiene de 1 a 5 de preferencia 1 a 3, átomos de carbono, se hacen reaccionar con 4-cloroquinoleínas eventualmente sustituidas con halógeno, trifluorometilo, o 1 a 3 grupos alcohilo en total con hasta 4 átomos de carbono; o c) ésteres de la fórmula (VIII), en la que R^5 significa un grupo alqueno u oxoalcohilo con 2 a 6 átomos de carbono, se hacen reaccionar con óxido de dimetilfosfina de la fórmula (IX) con formación de productos con la agrupación de la fórmula (X); ó d) ésteres apoxialcohólicos de la fórmula (XI) se hacen reaccionar con halogenuros de magnesio de la fórmula (XII) en donde X, R^1 y R^2 tienen los significados mencionados más arriba.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción a) se realiza en presencia de agentes que favorecen la separación de agua.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque para la reacción a), como derivados reactivos de los ácidos carboxílicos de fórmula (II) se utilizan anhídridos, halogenuros o ésteres alcohólicos

1 inferiores con 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcohólico.

4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la reacción a) como sales de los
5 ácidos carboxílicos se utilizan las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o sales de amonio terciarias.

5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la reacción c), la reacción por
10 adición de los óxidos de fosfina con los dobles enlaces se realiza en presencia de formadores de radicales y/o bajo luz ultravioleta, y la reacción por adición con el grupo oxo se realiza en presencia de bases.

6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS FOSFINILICOS"

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

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

Madrid, 31. MAR. 77

P.A. Alberto de Eizaburu
Por Poder.