



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
			451158		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION



30	PRORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P. 25 39 941.1		9 Septiembre 1.975		Alemania Federal
presentada a nombre de la firma alemana Gödecke Aktiengesellschaft que ha cedido sus derechos a la Solicitante.					

37	FECHA DE PUBLICIDAD	38	CLASIFICACION INTERNACIONAL	39	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COFC; A61K		

44	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS BENCILOXIAQUILICOS"	
CONCEDIDA	

71	SOLICITANTE (S)
WARNER LANBERT COMPANY	
30 SET. 1977	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
201 Tabor Road - MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950 (U.S.A.)	

72	INVENTOR (ES)
1.- Gerhard Satzinger, alemán	
2.- Manfred Franz Reinhold Herrmann, alemán.	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. Francisco GARCIA CABRERIZO	



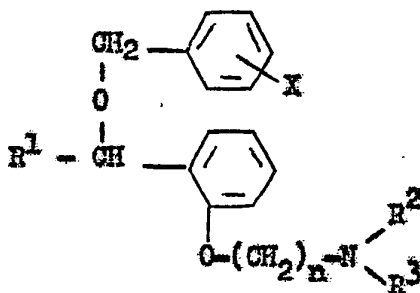
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS BENCILOXIALQUILICOS"

5. Los éteres dibencílicos o-aminoalcoxi-sustituídos dota-
dos de propiedades analgésicas y antiflogísticas son conoci-
dos, por ejemplo por la patente alemana nº 1.518.453. Los com-
puestos descritos en esta patente contienen dos radicales ben-
cílicos discrecionalmente sustituidos, fijados a través de un
átomo de oxígeno o azufre.

10. Inesperadamente, hemos descubierto ahora que las propie-
dades farmacológicas de ciertos compuestos de esta clase pue-
den mejorarse sustancialmente cuando el grupo metileno de uno
de los radicales bencílicos es sustituido por un radical alqui-
lo inferior.

Así de acuerdo con la presente invención, se proporcio-
nan compuestos de fórmula

15.



20.

en la que X es un átomo de hidrógeno o halógeno, R¹ es un ra-
dical alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono; R² y R³,
que pueden ser iguales o diferentes, son radicales alquilo -
que contienen hasta 4 átomos de carbono o bien R² y R³, junto
25. con el átomo de nitrógeno al que están fijados, constituyen -
un anillo heterocíclico, y n es 2 ó 3; así como las sales far-
macológicamente compatibles de estos compuestos.

Los átomos de halógeno de los anteriores compuestos (I)
pueden ser de flúor, cloro o bromo.

30.

Los radicales alquilo R² y R³ pueden ser de cadena --



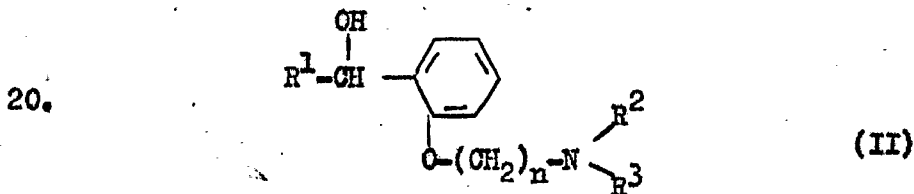
5. recta, por ejemplo radicales etilos, n-propilos o n-butilos. Sin embargo, mientras el obstáculo estérico no lo impida, -- pueden ser también radicales ramificados, por ejemplo isopro- pilos o isobutilos. Además, R² y R³, junto con el átomo de - nitrógeno amino al que están fijados, pueden formar también un anillo heterocíclico que contenga de 4 a 6 átomos de car- bono, por ejemplo un anillo de pirrolidina o piperidina. El radical alquilo R¹ puede ser también de cadena recta o rami- ficada, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o

10. n-butilo.

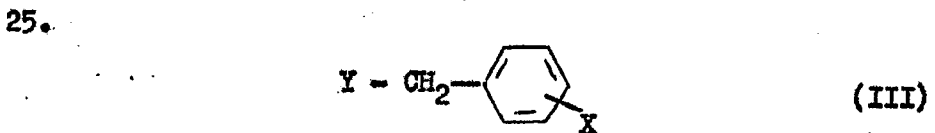
Son preferibles los compuestos de fórmula (I) en la -- que X sea un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, R¹ un radi- cal metilo o etilo, R² y R³, que pueden ser iguales o diferen- tes, sean radicales metilos o etilos y n sea 2 ó 3, así co- mo sus sales farmacológicamente compatibles.

15.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por -- ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula:



en la que R¹, R² y R³ y n tienen los mismos significados que anteriormente, con un compuesto de fórmula



en la que X tiene el mismo significado que anteriormente e Y es un grupo éster reactivo conocido en el arte. Si se desea,

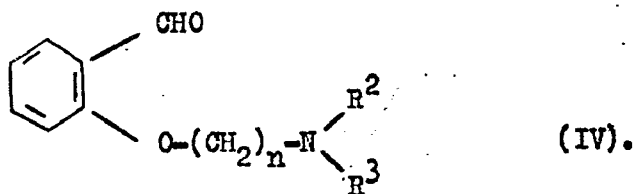
30. el compuesto así obtenido se reacciona con un ácido inorgánico



u orgánico para dar una sal correspondiente farmacológicamente compatible.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse reaccionando un conocido aldehído de fórmula

5.



10. en la que R^2 , R^3 y n tienen los mismos significados que anteriormente, con un compuesto Grignard de fórmula $R^1 - Mg - Hal$, en la que R^1 tiene el mismo significado que anteriormente y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o yodo.

15. La reacción de los compuestos (IV) se lleva a cabo en un disolvente convencional para las reacciones Grignard, preferiblemente en un éter alifático, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de 30 a 60°C y preferiblemente a unos 40°C.

20. Los compuestos de fórmula (II) obtenidos tras la separación del disolvente y su purificación convencional se reaccionan luego con conocidos compuestos de fórmula (III) a una temperatura de 30 a 80°C y preferiblemente de unos 60°C, en presencia de un agente de condensación básico, por ejemplo hidruro sódico o sodamida, con un disolvente convencional para tales reacciones, por ejemplo benceno, tolueno, formamida dimetílica, sulfóxido dimetílico o mezclas de ellos, siendo preferible la formamida dimetílica.

30. Los grupos ésteres reactivos Y han de entenderse como grupos adecuados para cambio nucleofílico. Los haluros, meta-no-sulfonatos, benceno-sulfonatos y p-tolueno-sulfonatos son



especialmente preferidos.

La conversión de las bases libres de fórmula (I) en sales farmacológicamente compatibles tiene lugar del modo habitual por neutralización con un ácido orgánico o inorgánico —
5. que, en las dosis administradas, sea atóxico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, un ácido naftaleno-sulfónico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico ó ácido —
10. ascórbico. Se encontrará preferiblemente en solución acuosa, — acuosa/alcohólica o alcohólica.

Los compuestos de la presente invención tienen una toxicidad desusadamente baja y unas notables y valiosas propiedades antiflogísticas, así como propiedades analgésicas. Son úti—
15. les para la terapia sin esteroides de enfermedades inflamato— rias y degenerativas del sistema óseo-muscular para contrarrestar el dolor e inhibir la inflamación.

Debido a su valioso perfil de actividad, son particularmente preferidos el 1-p-clorobenciloxi-1-(o- β -dietilaminoetoxifenil)-etano y el 1-benciloxi-1-(o- β -dietilaminoetoxifenil)—
20. -etano.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse entérica o parentéricamente en forma líquida o sólida. Para soluciones inyectables, es preferible el agua conteniendo los ha—
25. bituales aditivos para tales soluciones, como agentes estabilizadores, agentes solubilizantes y neutralizadores. Los aditivos de este tipo incluyen, por ejemplo, neutralizadores tartratos y citratos, etanol, agentes formadores de complejos — (tales como ácido etilendiamino-tetraacético y sus sales —
30. atóxicas) y polímeros de elevado peso molecular (tales como —



- óxido polietilénico líquido) para la regulación de la viscosidad. Materiales vehículos sólidos incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, manitol, celulosa metilica, talco, ácido silícico altamente dispersado, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato cálcico, estearato magnésico, grasas animales y vegetales y polímeros sólidos de elevado peso molecular (tales como glicol polietilénico); las composiciones adecuadas para su administración oral pueden contener agentes aromatizantes y/o edulcorantes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse entérica o parentéricamente una o más veces al día en una dosis de 100 a 300 mg.

- Los siguientes ejemplos se ofrecen a título ilustrativo de la presente invención.

Ejemplo 1

1-(o- β -dietilaminoetoxifenil)-etanol.

- Se prepara una solución Grignard en éter dietílico anhidro a partir de 2,43 g (0,1 mol) de raspaduras de magnesio y 14,2 g (0,1 mol) de yoduro metílico. Se añade a gotas a esta solución Grignard una solución de 22,1 g (0,1 mol) de o-dietilaminoetoxibenzaldehído en 70 ml de éter dietílico anhidro, a temperatura de reflujo, en el curso de una hora. Subsiguientemente se hierve la mezcla de reacción durante 1 hora. El producto de adición se separa mediante la adición a gotas de una solución acuosa de cloruro amónico al 20%. Se separa la fase éterea, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. Se evapora la fase éterea y se destila el residuo en un alto vacío. Se obtienen 21,1 g (89% del valor teórico) de 1-(o- β -dietilaminoetoxifenil)-etanol; p.e., 130-131°C/0,3 mm Hg. El co-



responsidente hidrocioruro, preparado para caracterización, -
funde a 166°C después de su recristalización a partir de iso-
propanol.

Análisis: $C_{14}H_{24}ClNO_2$ (P.M. 273,81)

- 5. Calculado: C, 61,40%; H, 8,84%; N, 5,12%; Cl, 12,95%.
- Observado: 61,34%; 8,69%; 4,94% 12,50%.

Ejemplo 2

1-p-clorobenciloxi-1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-etano.

- 10. Se disuelven 20 g de 1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-etanol en 25 ml de formamida dimetílica seca. Se añade esto a gotas, a 60°C, a una suspensión de 4,2 g de hidruro sódico al 50% en 40 ml de formamida dimetílica anhidra. Subsiguientemente, se añade una solución de 13,7 g de cloruro p-clorobencílico en 15 ml de formamida dimetílica y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 60°C. Después de la filtración, se separa el disolvente en vacío y se destila el residuo en un elevado vacío (174-177°C/0,1 mm Hg). El aceite obtenido se recoge en isopropanol y se precipita con una solución isopropánica de ácido naftaleno-1,5-disulfónica. Los cristales se
- 15. recristalizan a partir de etanol. Se obtienen 22,3 g (52% del valor teórico) de naftaleno-1,5-disulfonato de 1-p-clorobenciloxi-1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-etano; p.f., 179-181°C.

Análisis: $C_{26}H_{32}ClNO_5S$ (P.M. 506,08)

- 25. Calculado: C, 61,70%; H, 6,37%; N, 2,77%; Cl, 7,01%; S, 6,34%.
- Observado: 61,84%; 6,25%; 3,03%; 6,41%; 6,68%

Ejemplo 3

1-benciloxi-1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-etano.

- 30. 15 g del 1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-etanol preparado del modo descrito en el Ejemplo 2, se hacen reaccionar, tal como se describe en dicho Ejemplo, en una suspensión de hidruro



sódico y formamida dimetilica anhidra con 7,9 g de cloruro -
bencílico. Se obtiene 1-(benciloxi-1-(o- β -dietilaminoetoxi-
fenil)-etano en forma de aceite; p.e., 160-162°C/0,05 mm Hg.
La base libre se convierte en el 1/2 naftaleno-1,5-disulfona
5. to de manera análoga a la del Ejemplo 2. La producción es de
10 g (35% del valor teórico). Después de su recristalización
a partir de isopropanol, la sal tiene un punto de fusión de
157-158°C.

Análisis: $C_{26}H_{33}NO_5S$ (P.M. 471,63)

10. Calculado: C 66,21%; H 7,05%; N 2,97%; S 6,80%

Observado: 66,16%; 6,90%; 3,17%; 6,83%

Ejemplo 4

1-(o- β -dietilaminoetoxifenil)-propanol.

Se prepara una solución Grignard a partir de 2,43 g --
15. (0,1 mol) de raspaduras de magnesio y 15,6 g (0,1 mol) de yo-
duro etílico en éter dietílico anhidro y se reacciona con --
22,1 g (0,1 mol) de o-dietilaminoetoxibenzaldehído de manera
análoga a la descrita en el Ejemplo 2. Se obtienen 20 g (80%
del valor teórico) de 1-(o- β -dietilaminoetoxifenil)-propano-
20. nol; p.e., 112°C/0,1 mm Hg. Su oxalato ácido, preparado para
caracterización funde a 105°C después de su recristalización
a partir de cetona metilética.

Análisis: $C_{17}H_{27}NO_6$ (P.M. 341,41)

Calculado: C 59,80%; H 7,97%; N 4,11%

25. Observado: 59,67%; 7,69%; 3,99%

Ejemplo 5

1-p-clorobenciloxi-1-(o- β -dietilaminoetoxifenil)propano.

Se disuelven 20 g de 1-(o- β -dietilaminoetoxifenil)-pro-
panol en 25 ml de formamida dimetilica anhidra. La solución -
30. así obtenida se añade a gotas a 60°C a una suspensión de 4,2 g



de hidruro sódico al 50% en 40 ml de formamida dimetífica anhidra. Seguidamente se añade una solución de 13,7 g de cloruro p-clorobencílico y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 60°C. Después de su filtración, se separa el disolvente a 20 mm Hg y se destila el residuo con un elevado vacío. Se obtiene primeramente 1-p-clorobenciloxi-1-(o-β-dietilaminoetoxi-fenil)-propano en forma de base oleosa que destila a 190-200°C/0,1 mm Hg. Se disuelve la base en etanol y se añade una solución etanólica de ácido cítrico a la misma. El citrato que precipita se recristaliza a partir de agua. La producción es de 8 g y el producto funde a 128-129°C.

Análisis: $C_{28}H_{38}ClNO_9$ (P.M. 568,05)
 Calculado: C 59,20%; H 6,74%; N 2,47%; Cl 6,24%
 Observado: 59,25%; 6,81%; 2,73%; 5,83%

15.

Ejemplo 6

1-benciloxi-1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-propano

De manera análoga a la del Ejemplo 5, mediante la reacción de 25 g de 1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)propanol con 12,7 g de cloruro bencílico y subsiguiente neutralización con ácido clorhídrico, se obtienen 8,5 g de hidrocloreuro de 1-benciloxi-1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-propano que, después de su recristalización a partir de isopropanol, funde a 126°C.

25.

Análisis: $C_{22}H_{32}ClNO_2$ (P.M. 377,96)
 Calculado: C 69,91%; H 8,53%; N 3,71%; Cl 9,38%
 Observado: 69,75%; 8,46%; 3,89%; 9,15%

Ejemplo 7

Se prepara 1-(o-dimetilaminopropoxifenil)-etanol de manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, reaccionando una solución Grignard 0,1 molar de yoduro metil-magnésico con dimetilaminopropoxibenzaldehído en tetrahidrofurano. Se ob-

30.



tienen 19,5 g de la base libre; p.e., 122-125°C/0,1 mm Hg.

Ejemplo 8

1-(p-clorobenciloxi)-1-(o-γ-dimetilaminopropoxifenil)-etano.

5. Se reaccionan 15 g de 1-(o-dimetilaminopropoxifenil)-etanol con 11 g de cloruro p-clorobencílico de manera análoga a la del Ejemplo 2. Después del filtrado y de la separación del disolvente a 20 mm Hg, se destila la base en un elevado vacío. Se obtienen 16 g de base (68,5% del valor teórico); --
10. p.e., 173-176°C/0,1 mm Hg. El correspondiente oxalato preparado a partir de la base tiene un punto de fusión de 152-153°C.

Análisis: $C_{22}H_{28}ClNO_5$ (P.M. 437,9)

Calculado: C 60,30%; H 6,44%; N 3,20%; Cl 8,10%

Observado: 60,37%; 6,51%; 3,33%; 7,68%

15. Ejemplo 9

1-(p-fluorobenciloxi)-1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-etano.

20. Se disuelven 44 g del 1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-etanol obtenido del modo descrito en el Ejemplo 2 en sulfóxido dimetílico anhidro y se reaccionan a 60°C en una suspensión de hidruro sódico con una solución de 26,8 g de cloruro p-fluorobencílico en sulfóxido dimetílico. Después de elaborar la mezcla de reacción, se obtienen 52 g (81% del valor teórico) de 1-(p-fluorobenciloxi)-1-(o-β-dietilaminoetoxifenil)-etano en forma de base oleosa (p.e., 175-181°C/0,1 mm Hg), que se precipita de la solución etanólica con ácido naftaleno-1,5-disulfónico como el 1/2 naftaleno-1,5-disulfonato para caracterización; p.f., 169-170°C.

Análisis: $C_{26}H_{32}FNO_5S$ (P.M. 489,7)

30. Calculado: C 63,76%; H 6,58%; N 2,86%; S 6,54%

Observado: 63,74%; 6,57%; 3,11%; 6,58%



Investigaciones farmacológicas comparativas con aminofenazona, meperidina, fenilbutazona y tilidina.

1. Toxicidad aguda

5. La determinación de la toxicidad aguda se llevó a cabo en ratones machos (NMRI) de un peso de 19 a 25 g. Todos ellos fueron sometidos a ayuno durante 16 a 18 horas antes del experimento, pero dispusieron libremente de agua. Cada grupo a dosificar incluía 4 animales. La secuencia de dosificación fue logarítmica. El volumen de líquido administrado fue, en el caso de una administración subcutánea (a.s.), de 1 ml/100 g de peso corporal y, en el caso de una administración endogástrica (a.e.), de 2 ml/100 g de peso corporal.

TABLA I

Toxicidad aguda en ratones

15.

Compuesto de ensayo	Via de administración	LD ₅₀ mg/kg
Ejemplo 3	a.e.	1200
Ejemplo 3	a.s.	> 1000
20. Ejemplo 4	a.s.	1000
Ejemplo 2	a.e.	1000
Ejemplo 1	a.e.	> 2000
Ejemplo 5	a.e.	1600
25. Aminofenazona	a.e.	475
Aminofenazona	a.s.	300
Meperidina	a.e.	252
Meperidina	a.s.	154
Fenilbutazona	a.e.	714
30. Tilidina	a.e.	437



Puede verse por la Tabla I que los compuestos según la presente invención poseen una toxicidad notablemente baja en comparación con los compuestos conocidos.

2.- Acción analgésica

5. Se emplearon métodos convencionales, tales como los ensayos con fenil-p-quinona y con placa caliente, para caracterizar la acción analgésica de los compuestos.

2.1.- Ensayo con fenil-p-quinona

Método.

10. Se utilizaron ratones machos en ayunas, de 19 a 27 g. Quince minutos después de la administración subcutánea de las sustancias de ensayo o 30 minutos después de la administración endogástrica de las mismas, se administró endoperitonealmente 0,25 ml/20 g de peso corporal de una solución al 0,02% de fenil-p-quinona en alcohol al 5%. Se observaron los animales durante 20 minutos para determinar cuántos de los 12 animales por grupo a dosificar mostraron típicas reacciones de dolor tras la administración de fenil-p-quinona.

Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla II.

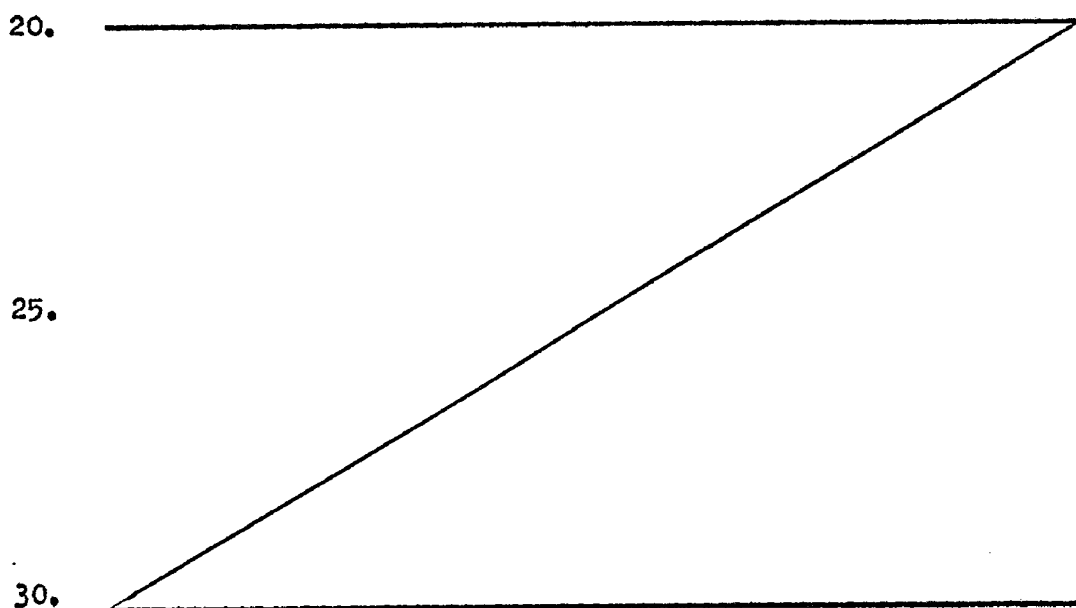


TABLA II
Ensayo en ratones con fenil-p-quinona

Compuesto de ensayo	Dosificación mg/kg.	Vía de administración	Número de animales usados	Número de animales con reacción positiva al dolor	LD ₅₀ Dosificación terapéuticamente efectiva
control	-	a.s.	12	12	-
Meperidina	7.5	a.s.	12	5	20.5
Ejemplo 4	100.0	a.s.	12	4	10.0
control	-	a.e.	12	12	-
Meperidina	40.0	a.e.	12	4	6.3
Ejemplo 1	200.0	a.e.	12	5	>10.0
control	-	a.e.	12	11	-
Tilidina	30.0	a.e.	12	3	14.6
Ejemplo 5	300.0	a.e.	12	4	5.3
control	-	a.e.	12	12	-
Tilidina	30.0	a.e.	12	2	14.6
Ejemplo 6	150.0	a.e.	12	2	3.3





Puede verse por la Tabla II que todos los compuestos -
investigados ejercieron una acción analgésica o comparable con
los compuestos comercialmente obtenibles. El compuesto del -
Ejemplo 1 presenta una diferencia especialmente grande entre
5. la dosis terapéuticamente efectiva y el valor LD₅₀ e incluso
respecto a la acción analgésica, es claramente superior al -
compuesto comparativo meperidina.

2.2. Ensayo en placa caliente

Método.

10. Se emplearon ratones machos en ayunas (NMRI) de 20 a
26 g como animales experimentales. Se colocaron éstos sobre
una placa de cobre mantenida a una temperatura constante de
55°C y se midió el tiempo hasta que aquéllos empezaron a la
15. merse las garras anteriores. Después de tres mediciones ini-
ciales, se administraron las sustancias de ensayo. El volu-
men administrado fue de 1 ml/100 g en el caso de administra-
ción subcutánea y 2 ml/100 g de peso corporal en el caso de
administración endogástrica. Las mediciones efectuadas des-
pués de la administración de las sustancias de ensayo tuvie-
20. ron lugar al cabo de 30, 60, 90 y 120 minutos. Se usaron --
diez animales por dosificación.

Por los tiempos de reacción de las pre-mediciones, se
determinó el tiempo medio de reacción, y el tiempo medio pos-
terior a la administración de la sustancia de ensayo se cal-
25. culó como porcentaje de aquél.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla III.

30.



TABLA III

Ensayo de placa caliente en ratones

5.	Compuesto de ensayo	Dosificación mg/kg	Via de administración	Valor inicial%	Cambio de la reacción en % después de los siguientes minutos			
					30	60	90	120
	control	-	a.e.	100	+ 1	+ 2	+ 23	+ 35
	Acido acetilsalicílico	200	a.e.	100	+ 19	+ 5	+ 11	+ 23
	Ejemplo 1	100	a.e.	100	+ 92	+ 48	+ 82	+ 82
10.	control	-	a.e.	100	+ 27	+ 14	+ 26	+ 51
	Meperidina	40	a.e.	100	+ 81	+ 49	+ 71	+ 72
	Ejemplo 2	150	a.e.	100	+123	+ 94	+ 79	+ 89

En el ensayo con placa caliente, el compuesto del Ejemplo 2, a un nivel de dosificación de 150 mg/kg, con administración endogástrica y aproximadamente con la misma relación entre el valor LD_{50} y la dosificación terapéutica empleada, es claramente más efectivo desde el punto de vista analgésico que 40 mg/kg de meperidina con administración endogástrica. El compuesto del Ejemplo 1 muestra una buena acción después de una dosificación de 100 mg/kg, endogástricamente administrada. El compuesto ácido acetilsalicílico usado como sustancia comparativa es, por otra parte, ineficaz a una dosificación de 200 mg/kg con administración endogástrica.

3.- Acción antiflogística.

Se empleó el edema en garras de ratas, usando albúmina de huevo y formalina como sustancias flogísticas, para investigar el efecto antiflogístico.

Método.

Se usaron como animales experimentales ratas (raza SIV 50) de un peso corporal de 120 a 160 g, que habían sido sometidas



a ayuno durante 16 horas. Tras la determinación del valor inicial del volumen de garra de la extremidad posterior derecha, se administró la sustancia de ensayo subcutánea o endogástricamente. Se usaron diez animales por dosificación. El volumen administrado fue de 1 ml/100 g de peso corporal, en el caso de la administración subcutánea, y de 2 ml/100 g de peso en el caso de la administración endogástrica. El volumen de garras fue determinado por medio de desplazamiento de mercurio.

Cuarenta y cinco minutos después de la administración de las sustancias de ensayo, se inyectó la sustancia flogística en la garra posterior derecha (0,1 ml de albúmina de huevo ó 0,1 ml de una solución de formalina al 3%). Se efectuaron otras dos mediciones del volumen de garra de la extremidad posterior derecha 60 y 120 minutos después de la inyección de la albúmina de huevo o de la formalina. El incremento medio del volumen de garra de los animales tratados y de los de control 60 y 120 minutos después de la inyección de la sustancia flogística fue calculado como porcentaje del valor medio de las mediciones iniciales. El valor medio del incremento en porcentaje del volumen de garras del grupo de control después de 60 y 120 minutos se consideró como del 100% y los correspondientes valores para los grupos tratados se calcularon como porcentaje de aquél. La diferencia de estos valores respecto al 100% del grupo de control da la inhibición relativa del edema de garra proporcionada por la sustancia de ensayo.

Los resultados obtenidos se indican en la Tabla IV.

30.

1 SEP. 1960

TABLA IV

Acción antiflogística en el edema de garra de ratas

Compuesto de ensayo	Dosificación mg/kg.	Via de administración	Sustancia flogística	Promedio de inflamación después de los siguientes tiempos.		Valor relativo %
				60 min. %	120 min. %	
control Aminofenazona Ejemplo 3	- 100 100	a.s. a.s. a.s.	albúmina de huevo " "	60 45 38	59 43 37	100 73 63
control Aminofenazona Ejemplo 3	- 100 150	a.s. a.s. a.s.	" " "	83 57 33	69 52 33	100 72 43
control Aminofenazona Ejemplo 3	- 150 100	a.e. a.s. a.e.	" " "	69 47 47	67 44 41	100 68 64
control Aminofenazona Ejemplo 4	- 100 100	a.s. a.s. a.s.	" " "	60 45 33	59 43 36	100 73 58
control Aminofenazona Ejemplo 2	- 150 50	a.e. a.e. a.e.	" " "	90 73 52	90 79 54	100 84 54
control Aminofenazona Ejemplo 2	- 150 100	a.e. a.e. a.e.	" " "	47 46 34	60 40 27	100 80 57
control Aminofenazona Ejemplo 2	- 150 150	a.e. a.e. a.e.	Formalina " "	44 31 29	44 31 30	100 70 68

TABLA IV (cont.)

Compuesto de ensayo	Dosisificación mg/kg.	Via de administración	Sustancia flogística	Promedio de inflamación después de los siguientes tiempos.		Valor relativo %
				60 min. %	120 min. %	
control Aminofenazona Ejemplo 1	150 100	a.e. a.e. a.e.	albúmina de huevo	90 73 47	90 79 44	100 84 47
control Aminofenazona Ejemplo 1	150 200	a.e. a.e. a.e.	" " "	47 46 27	60 40 21	100 80 44
control Aminofenazona Ejemplo 6	150 100	a.e. a.e. a.e.	" " "	69 71 27	61 57 26	100 98 42
control Aminofenazona Ejemplo 6	150 150	a.e. a.e. a.e.	" " "	75 68 62	55 52 44	100 92 83
control Aminofenazona Ejemplo 6	150 100	a.e. a.e. a.e.	Formalina " "	43 31 27	46 33 23	100 71 56
control Aminofenazona Ejemplo 6	150 150	a.e. a.e. a.e.	" " "	53 39 36	54 43 36	100 77 67





Por la Tabla IV puede demostrarse, en todos los compuestos investigados, una eficacia anti-flogística notable y superior.

5. Se observaron unas relaciones especialmente favorables en el compuesto del Ejemplo 1, en su eficacia mostrada en el ensayo del edema por albúmina, no sólo es claramente superior a la aminofenazona, sino que además se caracteriza por una toxicidad muy baja.

10. Así, los nuevos compuestos de fórmula (I), de acuerdo con la presente invención, son productos farmacéuticos valiosos dotados de una notable acción antiflogística y al mismo tiempo de buenas propiedades analgésicas. Debido a su baja toxicidad y a la gran amplitud terapéutica asociada a ella, representan un considerable avance técnico.

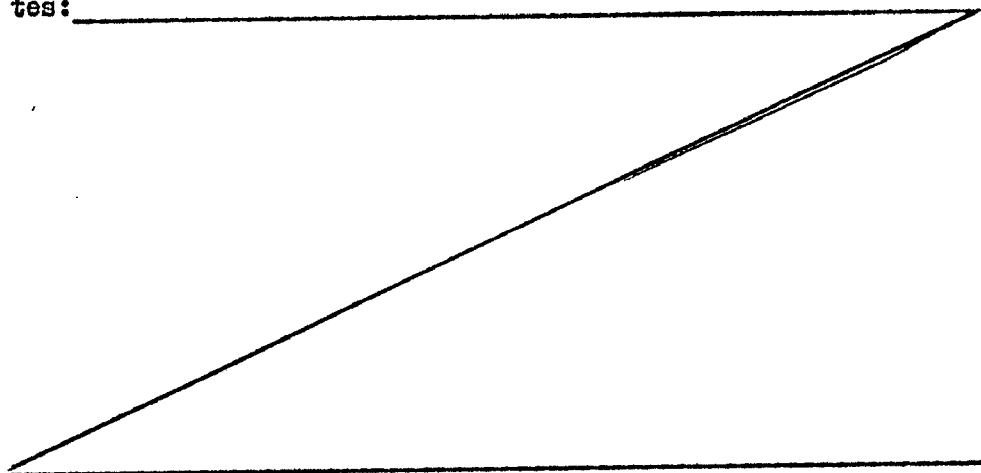
15.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS BENZILOXIALQUILLICOS", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Alemania Federal núm. P 25 39 941.1 de fecha 9 de Septiembre de 1.975, según las características esenciales de las siguientes:

25.

30.

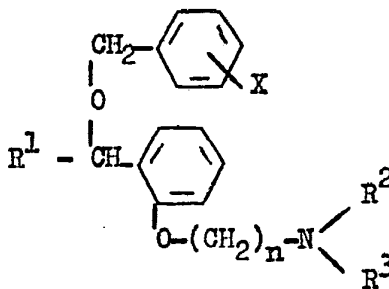




REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento de preparación de derivados benciloxi alquílicos, que responden a la fórmula general:

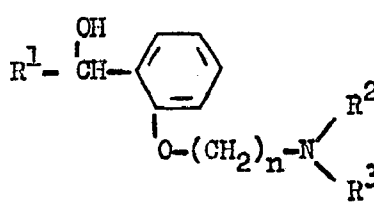
5.



10. en la que X es un átomo de hidrógeno o halógeno R¹ es un radical alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono, R² y R³ --- que pueden ser iguales o diferentes, son alquilos inferiores - de 1 á 4 átomos de carbono o son, radicales alquilos que con--- tienen hasta 4 átomos de carbono o, junto con el átomo de ni---

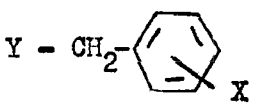
15. trógeno al que están fijados, representan un anillo heterocí--- clico y n es 2 ó 3; y sus sales farmacológicamente compatibles; en cuyo procedimiento se reacciona un compuesto amino de fór--- mula

20.



en la que R¹, R² y R³ y n tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un compuesto bencilico de fórmu---

25 . la general



en la que X tiene el mismo significado que en la reivindica--- ción 1 e Y es un grupo éster reactivo.

30.



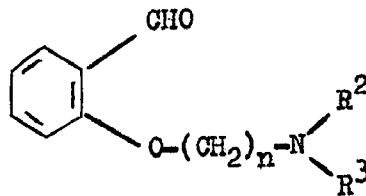
2a.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-
xialquílicos, según la reivindicación 1, en el que la reac-
ción se lleva a cabo a una temperatura de 30 a 80°C.

5. 3a.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-
xialquílicos, según la reivindicación 2, en el que la reac-
ción se lleva a cabo a una temperatura de 60°C aproximadamen-
te.

10. 4a.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-
xialquílicos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un agen-
te de condensación fuertemente básico.

15. 5a.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-
xialquílicos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disol-
vente.

20. 6a.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-
xialquílicos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5
en el que el compuesto amino se prepara reaccionando un alde-
hído de fórmula general



25. en la que R², R³ y n tienen los mismos significados que ante-
riormente, con un compuesto Grignard de fórmula general R¹.Mg.
Hal, en la que R¹ tiene el mismo significado que en la reivin-
dicación 1 y Hal es un átomo de halógeno.

30. 7a.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-
xialquílicos, según la reivindicación 6, en el que la reacción



con el compuesto Grignard se lleva a cabo a una temperatura de 30 a 60°C.

5. 8ª.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-xialquilicos, según la reivindicación 7, en el que la reacción con el compuesto Grignard se lleva a cabo a una temperatura de unos 40°C.

9ª.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-xialquilicos, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

10. 10ª.- Procedimiento de preparación de derivados bencilo-xialquilicos, según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el compuesto obtenido se neutraliza con un ácido orgánico o inorgánico para dar una sal farmacológicamente compatible.

15. 11ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS BENCILOXIALQUILICOS".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de veintiuna hojas, escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 1 SEP. 1976
WARNER LAMBERT COMPANY

P. P.