



ESPAÑA



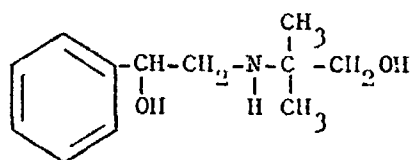
(10) ES	(11) NUMERO <b>453351</b>	(12) A1
(13)	(14) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO			(32) FECHA <b>16 NOV. 1977</b>			(33) PAIS		
(47) FECHA DE PUBLICIDAD			(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07C//A61K</b>			(62) PATENTE DE LA QUE LA DIVISIONARIA		
(54) TITULO DE LA INVENCION  "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ETIL-1-HIDROXI-1-FENIL-2-(2-METIL-1-PROPANOL)-AMINA, NUEVO FARMACO CON ACCION ANTIINFLAMATORIA"								
(71) SOLICITANTE (S)  La Entidad española: ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVER- SALES, S.A. (ELMU, S.A.)								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  MADRID C/Emilio Vargas, nº 2								
(72) INVENTOR (ES)  Don Fernando MONTORO Don José CALATAYUD Don Antonio VILA-CORO Don Rafael DE LA FUENTE								
(73) TITULAR (ES)  ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)								
(74) REPRESENTANTE  ---								



Esta invención tiene por objeto la síntesis del compuesto Etil-1-hidroxi-1-fenil-2-(2-metil-1-propanol)-amina, que responde a la estructura siguiente:



- 5.- El compuesto Etil-1-hidroxi-1-fenil-2-(2-metil-1-propanol)-amina muestra una excelente actividad anti-inflamatoria. Esta actividad se ha estudiado en diversas pruebas farmacológicas, que a continuación se exponen:
- 10.- En el absceso por carragenina en rata y en comparación con la fenilbutazona, el compuesto se muestra ocho veces más activo que la fenilbutazona.
- En pruebas de edema por carragenina en la pata de la rata, la actividad del compuesto es también
- 15.- mayor que la de la fenilbutazona, siendo en este caso de ocho veces más activo.
- En edema por formol en ratas, el compuesto se mostró (a dosis de 25-50 y 100 mg/kg) más activo que el ácido acetilsalicílico (a dosis de 500 mg/kg).
- 20.- La actividad inhibidora de la peritonitis por carragenina en rata, es similar para el compuesto, cuando se compara con la fenilbutazona.

../...



La permeabilidad capilar inducida por xileno en la oreja del ratón puede ser inhibida por el compuesto, empleando dosis cuatro veces menores de las que se necesitan, si se emplea fenilbutazona.

5.- El edema por ovoalbúmina en la pata de la rata se inhibe, empleando dosis de 200 mg/kg, mientras que la fenilbutazona no actúa en tales condiciones.

El compuesto también es activo para reducir los granulomas experimentales por "pellets" de algodón en rata y frente a las artritis experimentales por coadyuvante de Freund.

La eventual actividad ulcerogénica fue medida en ratas, con y sin ligadura de píloro, mostrando siempre una actividad ulcerogénica, muy escasa o nula y siempre inferior a la de fenilbutazona o indometacina.

La absorción intestinal es buena; medida en intestino de rata aislado "in situ", muestra una vida media de 37,5 minutos, con una constante de absorción  $K_a=0,0184 \text{ min}^{-1}$ .

El compuesto muestra una toxicidad muy baja con DL50 de 1.025 mg/kg (p.o.), 79 mg/kg (i.v.) y 295 mg/kg (i.p.) en el ratón.

#### DESCRIPCION DEL PROCESO

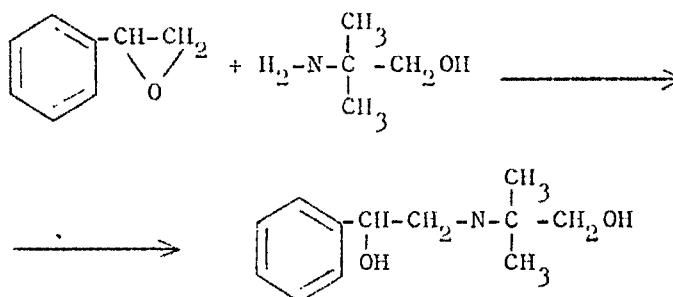
25.- El proceso mediante el cual se obtiene el compuesto, objeto de esta invención, parte del óxido de estireno, que disuelto en etanol, metanol o tetrahidrofurano, reacciona con 2-ami-

../...



no-2-metil-1-propanol para dar etil-1-hidroxi-1-fenil-2-(2-metil-1-propanol)-amina, en forma de base libre. Por precipitación en el medio de reacción, esta base es separada de dicho medio y, posteriormente, purificada, obteniéndose finalmente el clorhidrato u otra sal de ácido orgánico o inorgánico, que pueda ser utilizada terapéuticamente.

La reacción que tiene lugar es la siguiente:



10.- La invención será descrita en los ejemplos que siguen, sin que los mismos deban ser considerados como una limitación del objeto de la invención.

EJEMPLO I

En un matraz de tres bocas, provisto de embudo de llave, agitador mecánico y refrigerante de aire, se disuelven 12,02 gr (0,1 mol) de óxido de estireno en 180 ml de etanol. Se va añadiendo lentamente y gota a gota, con agitación vigorosa, 10,7 gr de 2-amino-2-metil-1-propanol. Una vez adicionada toda la amina, se mantiene con fuerte agitación a temperatura ambiente, hasta la precipitación del producto, en el medio de reacción.



Una vez finalizada dicha precipitación, se filtra y lava el precipitado con éter; la base, una vez purificada, se disuelve en etanol absoluto, haciéndose pasar cloruro de hidrógeno hasta pH ácido, precipitándose el clorhidrato con éter. El producto se recristaliza en etanol absoluto.

Rendimiento: 60%

Punto de fusión: 129-130°C

Cromatografía capa fina:

10.- Solvente butanol/ácido acético/agua 4:1:5  
ref. 0,47

Solvente cloroformo/metanol 10:2  
ref. 0,17

ANALISIS ELEMENTAL

15.- CALCULADO				ENCONTRADO			
%C	H	N	Cl	%C	H	N	Cl
58,63	8,21	5,70	14,43	58,58	8,24	B-5,8 T-5,5	14,5

Fórmula empírica:  $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

ABSORCION ULTRAVIOLETA

$$\lambda_{m_1} = 205 \pm 2nm \quad E_{1cc}^{1\%} = 335$$

C=0,892 mg/100ml

$$\lambda_{m_2} = 191 \pm 2nm \quad E_{1cc}^{1\%} = 751$$

20.- ESPECTRO INFRARROJO

Figura nº 1

.../...

**POOR  
QUALITY**

ESPECTRO .R.M.N.

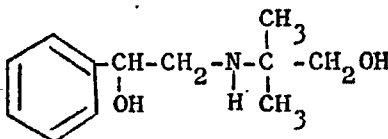
Figura 2.

NOTA

La patente de invención, que se solicita por  
5.- veinte años para España, de acuerdo con la legisla-  
ción vigente, deberá recaer sobre:  
PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ETIL-1-HIDROXI-1-FE-  
NIL-2-(2-METIL-1-PROPANOL)-AMINA, NUEVO FARMACO CON  
ACCION ANTIINFLAMATORIA, según las características  
10.- de las siguientes

REIVINDICACIONES

1ª.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ETIL-1-HIDROXI-  
1-FENIL-2-(2-METIL-1-PROPANOL)-AMINA, NUEVO FARMA-  
CO CON ACCION ANTIINFLAMATORIA, que responde a la  
15.- siguiente estructura:



cuyo procedimiento se caracteriza, porque la reac-  
ción se lleva a cabo disolviendo el óxido de esti-  
reno en etanol, metanol o tetrahidrofurano y, adi-  
20.- cionando sobre esta disolución, la 2-amino-2-metil-  
1-propanol.

2ª.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ETIL-1-HIDROXI-  
1-FENIL-2-(2-METIL-1-PROPANOL)-AMINA, NUEVO FARMA-  
CO CON ACCION ANTIINFLAMATORIA, según reivindica-  
25.- ción anterior, caracterizado porque además del  
clorhidrato, pueden prepararse otras sales orgá-

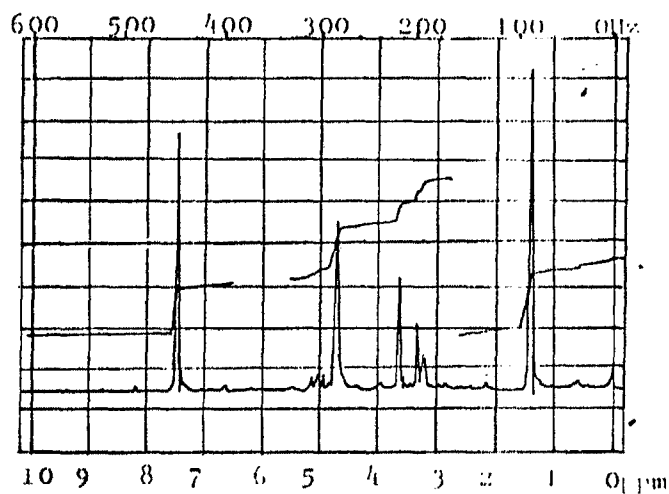
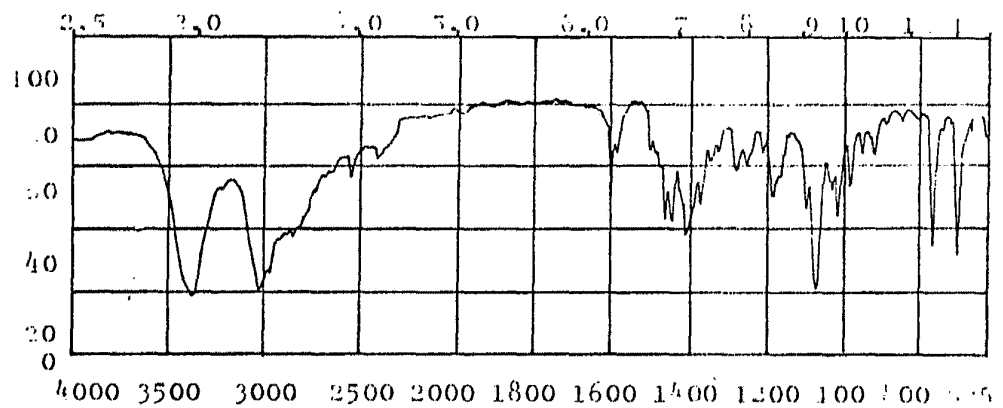
nicas o inorgánicas, utilizables terapéuticamente.

3ª.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ETIL-1-HIDROXI-  
1-FENIL-2-(2-METIL-1-PROPANOL)-AMINA, NUEVO FARMA-  
5.- CO CON ACCION ANTIINFLAMATORIA, según queda descri-  
to sustancialmente en la presente memoria, que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara, tablas y dibujos.

Madrid, 16 NOV. 1976

Especialidades Latiñas-Medicamentos Universales  
"ELMU", S. A.

  
Consejero-Delegado



Escala Variable

Madrid, 16 NOV. 1976

Especialidades Latinas-Medicamentos Universales  
"ELMU" S.A.

Consejero-Delegado