



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ N.º de publicación: **ES 2 083 891**

⑫ Número de solicitud: **9101034**

⑮ Int. Cl.º: **C07C 39/19**

A61K 31/05

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **24.04.91**

③ Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.96**

③ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.04.96

⑦1) Solicitante/s:
Universitat de Valencia (Estudi General)
C/ Nave, 2
46002 Valencia, ES

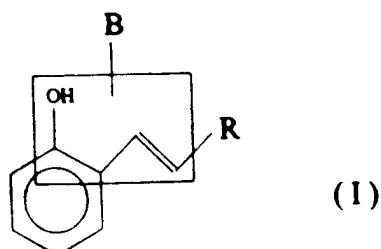
⑦2) Inventor/es: **Gálvez Alvarez, Jorge;**
García Domenech, Ramón;
García March, Francisco y
Moliner Llusar, Rosa

⑦4) Agente: **No consta**

⑤4) Título: **Procedimiento de obtención de derivados del 2-(1-propenil)fenol.**

⑤7) Resumen:

Procedimiento para la obtención de derivados fenólicos de fórmula (I) donde R puede ser cualquier grupo funcional o radical orgánico. La reacción se lleva a cabo por condensación del iluro fenólico y el aldehido correspondiente. Estos compuestos de fórmula (I) tienen aplicaciones farmacológicas por su actividad analgésica y antiinflamatoria.



ES 2 083 891 A1

DESCRIPCION

Procedimiento de obtención de derivados del 2-(1-propenil)fenil.

5 **Campo de la técnica:**

Síntesis orgánica.

Estado de la técnica:

10 En la actualidad, el producto básico 2(1-propenil)fenil se halla descrito en el catálogo Handbook of Fine Chemicals (Aldrich) [n 19, 488-3]. No se ha encontrado en la bibliografía consultada, su utilidad como producto con actividad farmacológica alguna, sino tan sólo como simple reactivo químico.

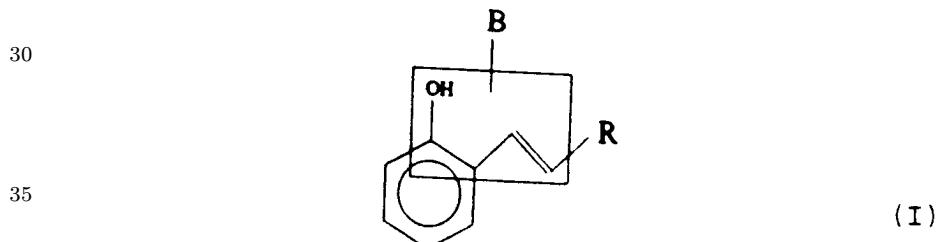
15 Los procedimientos de obtención que se conocen hasta el momento del producto básico, 2-(propenil)fenol son:

- Por calentamiento del o-aliil-fenol en una disolución metanólica de hidróxido potásico.

20 - Por la acción del C_2H_5Mgl sobre el salicilaldehído en eter y tratamiento posterior de los productos de reacción con H_2SO_4 diluido y destilación del residuo de la disolución etérea en vacío.

Breve descripción de la invención:

25 La presente invención está relacionada con compuesto cuya fórmula general contengan la agrupación estructural B,



40 donde B es la parte activa de la molécula y R corresponde con cualquier grupo funcional o radial orgánico, pero preferentemente uno de los siguientes grupos funcionales:

- CH_2

45 - $(CH_2)_n-OH$ donde $0 < n < 4$

- $CO-R'$ ($R'=-CH_3$, -H, -OH, -NH₂)

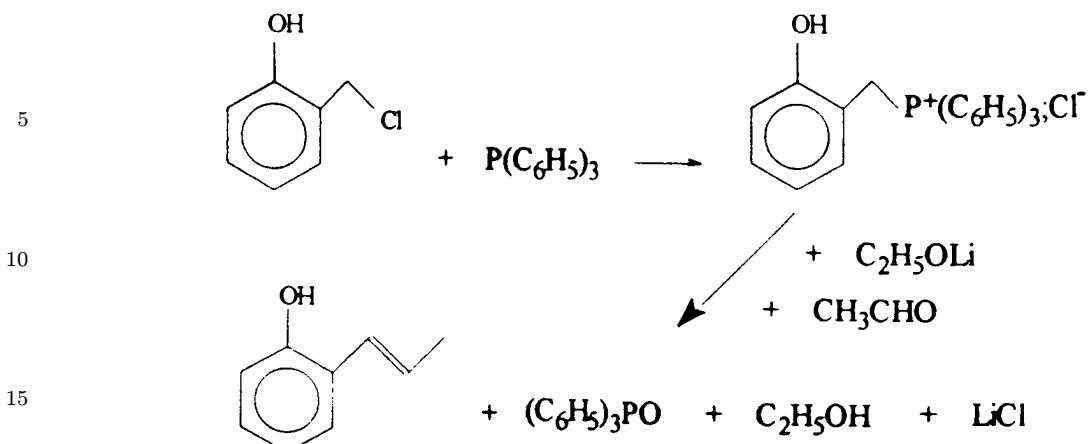
50 Su síntesis se realiza mediante una reacción de condensación, usando reactivos de Wittig. En el caso particular de 2-(1-propenil)fenol la reacción se lleva a cabo por condensación del 2 clorometilfenol y el acetaldehído.

Los compuestos objeto de la presente invención se caracterizan por su actividad analgésica, antiinflamatoria y presentar baja toxicidad aguda.

55 **Descripción detallada de la invención:**

La síntesis de los derivados fenólicos objeto de la presente patente tiene lugar a través de una reacción por condensación entre el iluro fenólico y el aldehído correspondiente.

60 En el caso particular del 2-(1-propenil)fenol, el esquema de reacción es el siguiente:



20 Una mezcla de 35.6 g (0.25 moles) de 2 clorometilfenol y 131.4 g (0.50 moles) de trifenilfosfina en 500 mL de xileno se calienta a reflujo con agitación durante 14 horas. Tras dejar enfriar a unos 60°C, se filtra el precipitado y se lava con 100 mL de xileno y se seca a vacío. A continuación, a una disolución que contiene 40.6 g (0.10 moles) del precipitado y 8.2 g (0.20 moles) de acetaldehido en 200 mL de etanol, se le añaden 800 mL de etóxido de Li 0.5 M en etanol. Se deja reposar por espacio de 30 minutos y se añaden 150 mL de agua. El producto de reacción se filtra y se lava con una disolución acuosa al 60% de etanol y se seca a vacío hasta peso constante.

25

Aplicaciones farmacológicas:

30 Las pruebas farmacológicas realizadas al 2-(1-propenil) fenol han sido las siguientes:

- 35 - Actividad analgésica
- Actividad antiinflamatoria
- 40 - Toxicidad aguda

Todas ellas se han realizado con animales de laboratorio (ratones hembra "Swiss" de 20-30 g) y suficientes ensayos como para poder considerar fiables los resultados desde el punto de vista estadístico. La administración fue por vía intraperitoneal.

40 *Actividad analgésica*

45 Las pruebas de analgesia se realizaron como sigue: Un lote lo constituye el blanco (al que se le administró sólo el excipiente), otro el patrón (100 mg de ácido acetilsalicílico/kg de peso) y el tercero el problema (100 mg de sustancia problema/kg de peso) y el tercero el problema (100 mg de sustancia problema/kg de peso).

50 A los 30 minutos se les administra 0.2 ml de ácido acético al 3%, procediéndose a registrar los estiramientos que realizan por espacio de los siguientes 20 minutos, siguiendo el protocolo descrito por Witkin y col. [Witkin L.B., Huebner C.F., Galdi F. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1961) 133, 400].

Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla:

55	Compuesto	Nº de ensayos	Analgesia química (%)
60	Acido acetilsalicílico	5	49±5
	2-(1-propenil)fenol	5	80±7

Nota: Cada ensayo corresponde a un lote de 5 animales. La analgesia química se expresa en todos los

casos como el valor medio + el error estandar.

La determinación de la dosis eficaz 50 analgésica, DE_{50} , se llevó a cabo siguiendo el protocolo Miller y col [Miller L.C., Tainter M.L., *Proc. Soc. Exp., Med.*, (1944) 57, 261], obteniéndose un valor de $DE_{50}=41\pm2$ mg/kg.

Actividad antiinflamatoria.

Los ensayos antiinflamatorios se realizaron induciendo el edema por inyección subplantar de 0.05 ml al 1% de carragenina siguiendo el protocolo de Sugisita y col [Sugishita E., Amagaya S., Ogihara Y., *J. Pharm. Dyn.* (1981) 4, 565]. Los resultados obtenidos empleando 2 -(1-propenil)fenol fueron:

15	Compuesto	tiempo (h)	Acción antiinflamatoria (%)
20	2-(1-propenil)fenol	1	38.42 ± 0.30
		3	44.6 ± 0.23
		5	46.0 ± 0.18

Toxicidad aguda.

25 Los estudios de toxicidad se realizaron siguiendo el protocolo de Miller y col. (op. cit.). Los resultados obtenidos, expresados en términos de dosis letal 50, DL_{50} , fueron de $DL_{50}=725\pm$ mg/kg.

30

35

40

45

50

55

60

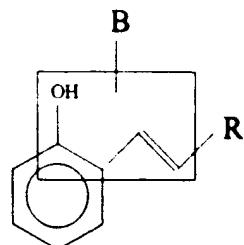
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de derivados del 2 -(1-propenil)fenol cuya fórmula general es:

5

10

15



caracterizados porque B es la parte activa de la molécula.

2. Procedimiento para la obtención de derivados del 2 -(1-propenil)fenol, según la reivindicación 1, **caracterizados** porque su síntesis se realiza mediante una reacción de condensación, usando reactivos de Witting. En el caso particular del 2-(1-propenil)fenol la reacción se lleva a cabo a partir de 2 clorometilfenol y acetaldehído.

3. Procedimiento para la obtención de derivados del 2 -(1-propenil)fenol, según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R es un grupo metilo.

4. Procedimiento para la obtención de derivados del 2 -(1-propenil)fenol, según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R es un radical de fórmula

30 $-(CH_2)_n-OH$ donde $0 < n < 4$

5. Procedimiento para la obtención de derivados del 2 -(1-propenil)fenol, según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R es un radical de fórmula

35 $-CO-R'$ ($R'=-CH_3, -H, -OH, NH_2$)

6. Procedimiento para la obtención de derivados 2 -(1-propenil)fenol, según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R corresponde con cualquier grupo funcional o radical orgánico capaz de formar una molécula estable con el núcleo fundamental B.

40 7. Procedimiento para la obtención de derivados del 2 -(1-propenil)fenol, según las reivindicaciones 1 y 3 a 6, **caracterizados** por su nueva vía de síntesis.

45

50

55

60



(11) ES 2 083 891
(21) N.º solicitud: 9101034
(22) Fecha de presentación de la solicitud: 24.04.91
(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.⁶: C07C 39/19, A61K 31/05

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP-407788-A (HOFFMANN) (16.01.91) * Todo el documento *	1-7
A	ES-8800885-A (GREEN CROSS) (16.12.87) * Reivindicaciones *	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

O: referido a divulgación no escrita

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

A: refleja el estado de la técnica

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 29.02.96	Examinador M. Ojanguren Fernández	Página 1/1
--	--------------------------------------	---------------