



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ N.º de publicación: **ES 2 083 892**

⑫ Número de solicitud: 9101134

⑤① Int. Cl.⁶: C07C 49/76
C07C 49/78

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫② Fecha de presentación: **09.05.91**

⑫③ Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.96**

Fecha de concesión: **25.11.96**

⑫⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **16.01.97**

⑫⑤ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.01.97

⑦③ Titular/es:
Universitat de Valencia (Estudi General)
y en su nombre D. Ramón Lapiedra Civera
en calidad de Rector
C/ de la Nave, 2
46002 Valencia, ES

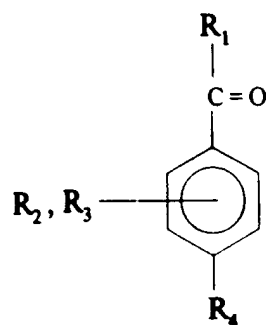
⑦② Inventor/es: **Gálvez Alvarez, Jorge;**
García Domenech, Ramón;
García March, Francisco y
Moliner Llusar, Rosa

⑦④ Agente: **No consta**

⑤④ Título: **Procedimiento de obtención de derivados del 1-(2,4 dimetil)fenil etanona.**

⑤⑦ Resumen:

Procedimiento para la obtención de cetonas aromáticas de fórmula (I) donde R_1 puede ser un metilo o propilo, R_2 y R_3 un metilo o hidrógeno y R_4 un metilo o un isopropenilo. La reacción se lleva a cabo a partir de m-xileno y el ácido monocarboxílico correspondiente en presencia de pentacloruro de fósforo y tricloruro férrico. Estos compuestos de fórmula (I) tienen aplicaciones farmacológicas por su actividad analgésica y antiinflamatoria.



(I)

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 083 892 B1

DESCRIPCION

Procedimiento de obtención de derivados del 1-(2,4 dimetil)fenil etanona.

Campo de la técnica

Síntesis orgánica y analgésicos.

Estado de la técnica

En la actualidad, el producto básico 1-(2,4 dimetil)fenil etanona se halla descrito en el catálogo Handbook of Fine Chemicals (Aldrich) [n D13,820-70]. No se ha encontrado en la bibliografía consultada su utilidad como producto con actividad farmacológica alguna, sino tan sólo como simple reactivo químico.

Los procedimientos de obtención que se conocen hasta el momento del producto básico, 1-(2,4 dimetil)fenil etanona son:

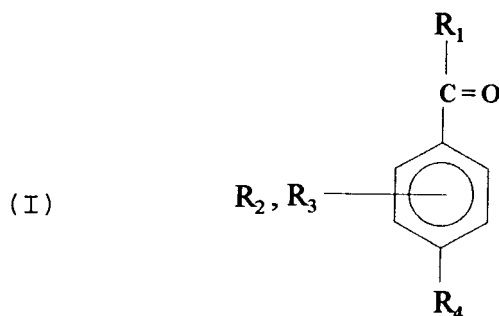
- Preparando una suspensión de xilol, cloruro férrico y ácido acético; y añadiendo pentacloruro de fósforo gota a gota.

- Mezclando 100g de cloruro férrico sublimado con suficiente sulfuro de carbono para cubrirlo y, añadiendo una mezcla formada por 100g de m-xilol y 75g de cloruro de acetilo gota a gota por espacio de 45 minutos.

- Por reacción en caliente de. -dioxo-. -bis-(2,4-dimetil fenil)propano con hidróxido sódico concentrado.

Breve descripción de la invención

La presente invención está relacionada con compuestos cuya fórmula general es



donde:

R_1 puede ser $-CH_3$ ó $-CH_2-CH_3$

R_2 puede ser $-CH_3$ ó $-H$

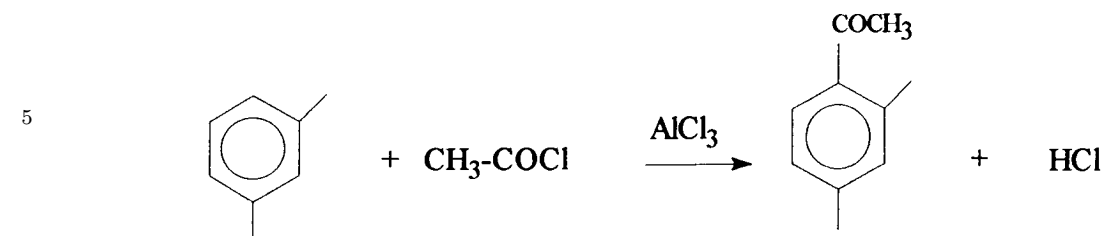
R_3 puede ser $-CH_3$ ó $-H$

R_4 puede ser $-CH_3$ ó $CH_2=C-CH_3$

En el caso particular del 1-(2,4 dimetil)fenil etanona, la reacción se lleva a cabo en una sola etapa por reacción de m-xileno y cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio. Los compuestos de fórmula (I) se caracterizan por su actividad analgésica, antiinflamatoria y presentar baja toxicidad aguda.

Descripción detallada de la invención

La síntesis de los derivados del 1-(2,4 dimetil)fenil etanona objeto de la presente patente tiene lugar a través de una reacción entre el m-xileno y el cloruro del ácido monocarboxílico correspondiente. En el caso particular del 1-(2,4 dimetil)fenil etanona el esquema de reacción es el siguiente:



Se mezclan 16g (0.15 moles) de m-xileno y 40g (0.30 moles) de cloruro de aluminio en 500mL de éter. A continuación se añade, manteniendo la suspensión bajo agitación y en baño de hielo, 16g (0.20 moles) de cloruro de acétilo gota a gota mientras se realiza vacío al matraz. Tras la evaporación del disolvente, se purifica el producto por destilación a vacío.

15

Aplicaciones farmacológicas

Las pruebas farmacológicas realizadas al 1-(2,4 dimetil)fenil etanona han sido las siguientes:

- 20
- Actividad analgésica
 - Actividad antiinflamatoria

25

 - 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.

Actividad analgésica:

30

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

35

A los 30 minutos se les administra 0.2ml 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. Thera, (1961)133, 400].

40

Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla:

45

Compuesto	Nº de ensayos	Analgesia química (%)
Acido acetil salicílico	5	49±5
1-(2,4 dimetil)fenil etanona	5	80±8

50

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, DE₅₀, se llevó a cabo siguiendo el protocolo de Miller y col [Miller L.C., Tainter M.L., *Proc.Soc.Exp.Med.*, (1944)57,261], obteniéndose un valor de DE₅₀ = 45±3mg/kg.

55

Actividad antiinflamatoria.

Los ensayos antiinflamatorios se realizaron induciendo el edema por inyección subplantar de 0.05ml al 1% de carragenina siguiendo el protocolo de Sugishita y col. [Sugishita E., Amagaya S., Ogihara Y., J. Pharm. Dyn. (191) 4,565]. Los resultados obtenidos empleando 1-(2,4 dimetil) fenil etanona fueron:

60

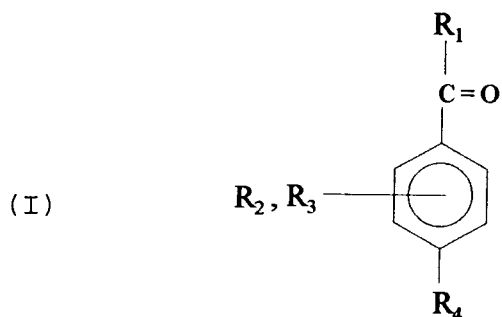
Compuesto	tiempo(h)	Acción Antiinflamatoria(%)
1-(2,4 dimetil)fenil etanona	1	31.67±0.30
	3	39.62±0.23
	5	42.77±0.18

Toxicidad aguda.

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 $DL_{50}=700\pm 20\text{mg/kg}$.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de derivados del 1-(2,4 dimetil)fenil etanona cuya fórmula general es:



caracterizado por utilizar tricloruro de aluminio como catalizador; y desplazar la reacción entre hidrocarburo aromático y cloruro de ácido por eliminación del clorhídrico formado.

2. Procedimiento para la obtención de derivados del 1-(2,4 dimetil)fenil etanona, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque

R₁ puede ser -CH₃ ó -CH₂-CH₃
 R₂ " " -CH₃ ó -H
 R₃ " " -CH₃ ó -H
 R₄ " " -CH₃ ó CH₂ = C-CH₃



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 083 892
⑫ N.º solicitud: 9101134
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: **09.05.91**
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: C07C 49/76, 49/78

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES-2010203-B (BASF) (01.11.89) * Columna 2, líneas 5-50 *	1,2
A	US-4266066-A (SPIELMANN) (05.05.81)	1,2

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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 n.º:

Fecha de realización del informe 13.03.96	Examinador M. Ojanguren Fernández	Página 1/1
--	--------------------------------------	---------------