

254777

P.- 19.158

"Anti-inflammatory Agents
I & II - Cases 227 y 252

254777



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de BOOTS PURE DRUG COMPANY LIMITED, entidad británica, establecida en Station Street, Nottingham, Inglaterra, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA COMPOSICION TERAPEUTICA"

Este invento se refiere a agentes terapéuticos. Más en particular se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas y veterinarias, que comprenden como ingredientes -- activos uno o más términos de un grupo específico de derivados de ariloxialcano. El invento se refiere asimismo a la obtención de nuevos términos del grupo especificado citado anteriormente de derivados de ariloxialcano. En otro aspecto, el invento está asimismo relacionado con el tratamiento de enfermedades en los seres humanos y en los -- animales.

5

10

254777



5 El invento está relacionado principalmente con el --
combate de los estados inflamatorios en el hombre que va--
yan unidos a dolor, y se describirá en relación con ello,--
si bien no excluye el tratamiento de animales, particular-
mente de perros.

10 Muchas de las enfermedades del hombre tienen un ori-
gen indeterminado y se reconocen por síntomas como el do--
lor, la inflamación y la fiebre. Es preferible eliminar la
causa que motiva dichos síntomas pero, en cualquier caso,--
sea o no posible hacer esto mediante una acción directa, --
es conveniente reducir los propios síntomas. Algunas de --
las enfermedades en las que el tratamiento del paciente es
15 tá dirigido a aliviar los síntomas más que a curar la pro-
pia enfermedad, son las de la naturaleza crónica, por ejem-
plo el reumatismo y, en estos casos, es amenudo necesaria--
una medicación continua. Es muy conveniente, por lo tanto,
que una composición que haya de emplearse en el tratamien-
to prolongado de una enfermedad crónica o de sus síntomas--
sea de toxicidad despreciable o muy baja y presente pocos-
20 efectos secundarios o ningunos.

25 En la actualidad, uno de los compuestos más amplia--
mente utilizados para combatir el dolor, la inflamación y
la fiebre es el ácido acetilsalicílico. Este compuesto tie-
ne una toxicidad relativamente baja, es barato y fácilmen-
te asequible y se utiliza ordinariamente para aliviar los-
tipos menos graves de dolor, como, por ejemplo, dolores de
cabeza, dolores reumáticos de las articulaciones, etc. En-
el tratamiento de resfriados, el ácido acetilsalicílico es
de valor para la reducción de la temperatura y el alivio --
30 de los dolores de cabeza. Sin embargo, el ácido acetilsali

254777



oílico tiene una serie de desventajas que son bien conocidas y entre las cuales las más importantes son:

5 (a) La tendencia en algunos pacientes a que el ácido actúe como irritante gástrico que puede provocar la indigestión, acidez e, incluso, hemorragia gástrica;

10 (b) La inestabilidad del ácido en presencia de agua o de vapor de agua, que, con objeto de asegurar una vida en almacén prolongada, precisa el envasado de las tabletas en recipientes cerrados herméticamente y evita la preparación de composiciones acuosas que tengan una vida aceptable en almacén;

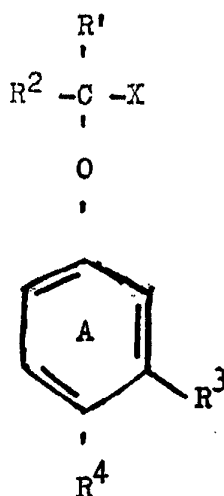
15 (c) La relación terapéutica relativamente baja, en la aplicación antiinflamatoria, que precisa el empleo de grandes dosis, que pueden dar lugar a irritación gástrica, zumbidos, náuseas, vómitos y reacciones de sensibilidad.

20 Uno de los objetos del presente invento es proporcionar composiciones terapéuticas particularmente para el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre en los seres humanos, que presentan efectos secundarios menos graves que las composiciones basadas en el ácido acetilsalicílico. Un objeto del presente invento es, asimismo, proporcionar composiciones terapéuticas que presentan mayor estabilidad en presencia de agua o de vapor de agua que las basadas en el ácido acetilsalicílico y que, por lo tanto, 25 tienen una vida mayor en almacén y pueden basarse en un medio que contenga agua.

De acuerdo con el presente invento, se consiguen composiciones terapéuticas que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos que tengan la fórmula general:



254777



5

10 en la que:

- (a) R^1 aisladamente representa el radical $-H$;
- (b) R^2 aisladamente representa un radical elegido del grupo de $-H$, $-CH_3$ y $-CH_2-$, estando unido el último radical al núcleo fenílico A en la posición 6.
- 15 (c) R^1 y R^2 cuando se consideran juntos representan el radical $=CH_2$;
- (d) R^3 aisladamente representa un radical elegido del grupo de fenilo, fenilo sustituido, alquilo (C_1-C_4) e hidrógeno;
- 20 (e) R^4 aisladamente representa un radical elegido del grupo de alquilo (C_1-C_8), alqueno, alcoxi (C_1-C_4) alquiltio (C_1-C_4), arilo, aralquilo, ariloxi, cicloalquilo, anilino, fenilazo, halógeno e hidrógeno excluyéndose la elección del hidrógeno cuando R^3 sea hidrógeno;
- 25 (f) R^3 y R^4 , cuando se consideran juntos, forman parte de un sustituyente cíclico elegido del grupo de benzo; -nafto-1,2; nafto-2,3; hidrindeno-2,3; ciclopenta; y -ciclohexa;
- 30 (g) El núcleo A puede llevar otros sustituyentes, particu

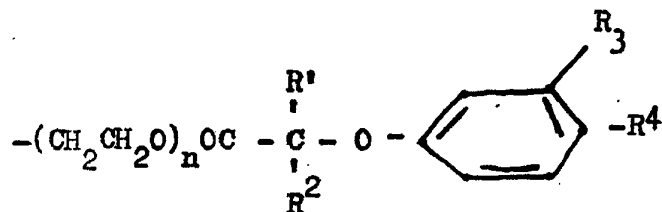


254777

larmente cuando R^3 y R^4 se eligen del grupo de fenilo y fenilo sustituido;

(h) X se elige del grupo de $-\text{COOH}$; $-\text{COOH}\cdot\text{B}$ (en donde B -
representa una base orgánica no tóxica); $-\text{COOR}^5$ (en-
la que R^5 representa un radical elegido del grupo al-
quilo que puede estar además sustituido por grupos -
como el hidroxilo, alcoxilo, amino, alquilamino, -
halo, etc., alquenilo, arilo, aralquilo y

10



(en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado indicado-
anteriormente y n es un número entero); $-\text{COOM}$ (en donde M
representa el amonio o un catión metálico aceptable farma-
céuticamente); $-\text{CONH}_2$ en que los átomos de H pueden estar-
sustituídos; $-\text{CHO}$; $-\text{CH}_2\text{OR}$ (en donde R^6 se elige del grupo-
de hidrógeno, alquilo y acilo) y las sales aceptables far-
macéuticamente de los mismos con ácidos orgánicos e inorgá-
nicos cuando el compuesto contenga un átomo de nitrógeno -
básico, mezclándose el componente activo con un diluyente-
o excipiente aceptable farmacéuticamente.

20

25

De acuerdo con el presente invento, se crean, asimis-
mo, los siguientes nuevos compuestos:

ácido 4-sec-butilfenoxiacético

ácido 3-fenilfenoxiacético

ácido alfa-(4-n-propilfenoxi)propiónico

ácido alfa-(4-n-butilfenoxi)propiónico

30

ácido alfa-(4-sec-butilfenoxi)propiónico

254777



- ácido alfa-(4-isobutilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-pentilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-t-amilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-etil-3-metil-fenoxi)propiónico
5 ácido alfa-(2,4-dietilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(3,4-dietilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(2-metil-4-propilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-isopropil-3-metilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-isopropil-2-metilfenoxi)propiónico
10 ácido alfa-(3-metil-4-propilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(2-metil-4-sec-butilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(3-metil-4-sec-butilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-alil-2-metilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(3-etil-2-metilfenoxi)propiónico
15 ácido alfa-(4-fenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(3-fenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(3,4-difenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(3,5-difenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(3-metil-4-fenilfenoxi)propiónico
20 ácido alfa-(2-yodo-4-fenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4,4'-metilfenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4,2'-metilfenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4,4'-etilfenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4,4'-fluorofenilfenoxi)propiónico
25 ácido alfa-(4,4'-clorofenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4,4'-bromofenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4,4'-yodofenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(3,4'-bromofenilfenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-yodofenoxi)propiónico
30 ácido alfa-(4-bromo-3-metilfenoxi)propiónico

254777



- ácido alfa-(4-metoxifenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-etoxifenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-isopropoxifenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-propoxifenoxi)propiónico
5 ácido alfa-(4-metiltiofenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-fenoxifenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-anilinoxenoxi)propiónico
ácido alfa-(4-fenilazofenoxi)propiónico
ácido alfa-(fluoren-2-oxi)propiónico
10 ácido alfa-(5,6,7,8-tetrahidronaft-2-oxi)propiónico
ácido alfa-(4-fenilfenoxi)acrílico
ácido 2,3-dihidro-5-fenilcumarílico
alfa-(4-fenilfenoxi)propionaldehido
2-(4'-etilfenoxi)propan-1-ol
15 2-(4'-fenilfenoxi)propan-1-ol
alfa-(4-etilfenoxi)propionamida
alfa-(4-fenilfenoxi)propionamida
N-(2-dietilaminoetil)-alfa-(4-etilfenoxi)propionamida
alfa-(4-fenilfenoxi)propionhidrazida
20 Los derivados de los ácidos de la lista anterior, co
mo por ejemplo los esteres y las sales.
Los derivados de los alcoholes de la lista anterior-
como, por ejemplo, sus esteres con los ácidos carboxílicos.
Los derivados del ácido 4-fenilfenoxiacético.
25 Los derivados del ácido alfa-(4-etilfenoxi)propiónico.
Los derivados del ácido alfa-(4-isopropilfenoxi)pro-
piónico.
Los derivados del ácido alfa-(4-t-butilfenoxi)propió-
nico.
30 Los derivados del ácido alfa-(4-bencilfenoxi)propió-



254777

nico.

Los derivados del ácido alfa-(2-naftoxi)propiónico.

Los derivados del 2-(4'-fenilfenoxi)etanol.

Entre los ejemplos típicos de los derivados relacionados anteriormente se incluyen:

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de magnesio

alfa-(4-isopropilfenoxi)propionato de calcio

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato amónico

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato sódico

10 alfa-(4-etilfenoxi)propionato de etilo

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de isobutilo

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de sec-butilo

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de bencilo

15 alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de octilo

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de tetrahydrofurfurilo

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de tetrahydrofurfurilo

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de 2-etoxietilo

clorhidrato de alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de dietilami

20 noetilo

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de fenilo

alfa-(4-etilfenoxi)acrilato de etilo

acetato de 2-(4'-fenilfenoxi)propilo

propionato de 2-(4'-fenilfenoxi)propilo

25 butirato de 2-(4'-fenilfenoxi)propilo

pentanoato de 2-(4'-fenilfenoxi)propilo

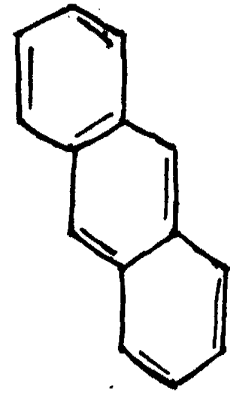
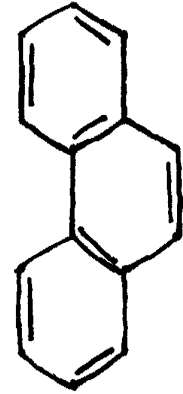
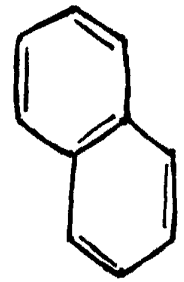
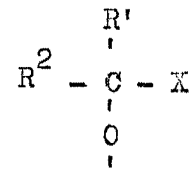
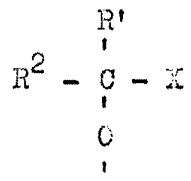
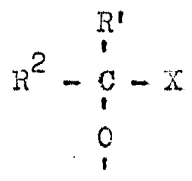
Son ejemplos de la fórmula general en la que R^3 y R^4 considerados conjuntamente son (a) benzo; (b) nafto-1,2; - (c) nafto-2,3; (d) hidrindeno-2,3; (e) ciclopenta y (f) ciclohexa, los siguientes:

30

254777



5



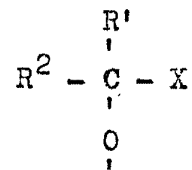
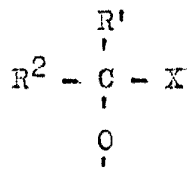
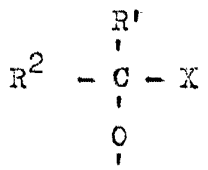
10

(a)

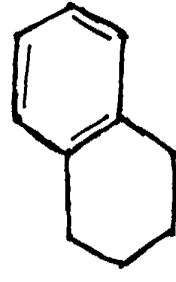
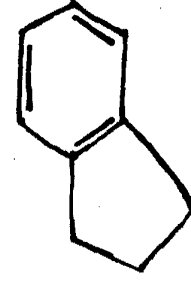
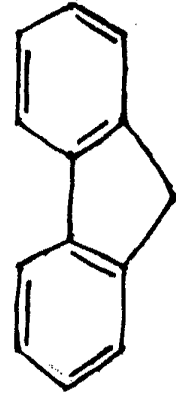
(b)

(c)

15



20



25

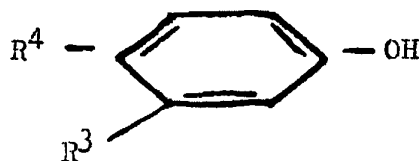
(d)

(e)

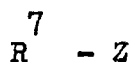
(f)

Los compuestos activos del invento pueden prepararse haciendo reaccionar un fenol sustituido de fórmula general:

254777



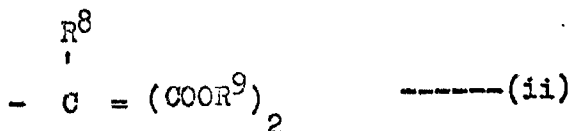
5 en la que R^3 y R^4 tienen el significado anteriormente definido, con un compuesto de la fórmula general:



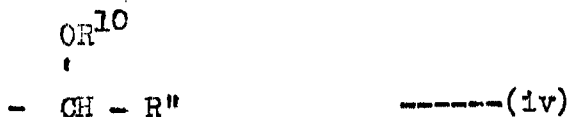
10 en la que R^7 aisladamente representa hidrógeno o un radical metilo y Z es un radical elegido del grupo que comprende:



15



20



25

30 en donde R' aisladamente es hidrógeno, R' y R^7 juntos representan $=\text{CH}_2$, R^8 es halógeno, R^9 es alquilo inferior, Y es COOH ó una sal del mismo, COOR^9 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{OR}^9)_2$, COCH_2 , COCH_3 ó CN , R^{10} es arenosulfonilo o alcanosulfonilo y R'' es CN ó COOR^9 , y en el caso en que se utilicen compuestos-



254777

5 con los radicales (ii) y (iv) o cuando Y en el radical (i) ó COOR⁹ en el radical (iii) no corresponda con el grupo X deseado tal como se definió aquí anteriormente, o cuando R¹ y R² conjuntamente representen =CH₂, donde R² tiene el significado anteriormente indicado y se necesite el grupo >CH-CH₃, convirtiendo finalmente R¹, Y, (COOR⁹)₂ ó COOR⁹ en X ó el grupo >C=CH₂ en >CH-CH₃ mediante los métodos - conocidos. Cuando estos procesos se apliquen a la prepara-
10 ción de ingredientes activos que sean compuestos nuevos, - son, desde luego, nuevos aspectos del invento.

15 En el caso en que los nuevos compuestos del presente invento sean nuevos derivados de los ácidos o alcoho- les conocidos (por ejemplo, sales y esteres), los proce- sos conocidos para la preparación de dichos derivados for-
man parte del presente invento cuando se apliquen a estos nuevos derivados.

20 De acuerdo con otras formas de realización del presente invento, se consiguen composiciones terapéuticas - que comprenden uno o más de los compuestos siguientes aso- ciados con un excipiente:

ácido 4-isopropilfenoxiacético
ácido 4-fenilfenoxiacético
ácido alfa-(4-metilfenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-etilfenoxi) propiónico
25 ácido alfa-(4-isopropilfenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-t-butilfenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-bencilfenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-bromofenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-clorofenoxi) propiónico, ó
30 ácido alfa-(2-naftoxi) propiónico, sus derivados y los --

254777



nuevos compuestos y sus derivados indicados en la primera lista precedente.

Se observará que, fundamentalmente, los compuestos-activos son derivados 3- ó 4-sustituídos de ariloxialca-

5

nos que pueden hallarse modificados de muchas maneras. Las investigaciones han demostrado que no todos los áci-

10

dos ariloxialcanoicos sustituídos y compuestos análogos - son activos terapéuticamente y que la actividad máxima va

15

unida a los ácidos fenoxialcanoicos 4-sustituídos segui-

dos de cerca por los ácidos fenoxialcanoicos 3-sustituí-

dos. La actividad de los correspondientes alcoholes y aldehidos es, en general, algo más baja que la de los áci-

20

dos pero está influenciada análogamente por la posición - de los sustituyentes en el núcleo fenílico. Por ejemplo,-

el ácido alfa-(2-etilfenoxi)propiónico se demostró que -- era virtualmente inactivo mientras que el ácido alfa-(4-

25

etilfenoxi)propiónico era muy activo. El propio grupo que esté unido a la posición 4 ó 3 tiene, asimismo, su efecto específico sobre la actividad.

30

La modificación del grupo ácido de los ácidos fenoxialcanoicos 4-sustituídos no parece que tenga un gran -- efecto sobre su actividad; así, el éster etílico y la amida del ácido alfa-(4-etilfenoxi)propiónico presentan actividad análoga a la del ácido. (Los esteres superiores con más de 8 átomos de carbono en el grupo alquilo presentan una actividad reducida debida posiblemente a una menor velocidad de hidrólisis después de la ingestión). Por consiguiente, se halla dentro de los límites de este invento - proporcionar o emplear como compuestos activos los equivalentes químicos evidentes de los ácidos.



254777

Hemos descubierto que ~~los~~ ^{los} compuestos que representan los componentes activos de las composiciones del presente-invento son superiores al ácido acetilsalicílico, ya que - presentan una o más de las siguientes ventajas:

- 5 (a) Son menos tóxicos;
(b) Poseen una relación terapéutica superior;
(c) Son más estables en presencia de agua o de vapor de agua;
(d) Son más solubles en agua.

10 Las sales de metales alcalinos y de metales alcalinoterreos de los ácidos son particularmente solubles en agua y son valiosas para la preparación de composiciones orales. Los esterres son también de valor en algunos casos porque - producen menos irritación gástrica que los ácidos.

15 Los diluyentes o excipientes aceptables farmacéuticamente que se mezclan con el compuesto activo para formar - las composiciones de este invento son bien conocidos y los excipientes que se utilizan en realidad dependen entre --- otras cosas del método de administración de las composiciones. Las composiciones de este invento pueden adaptarse para su empleo oral, local o parenteral, pero el método preferido de administración es por vía bucal. En este caso, - las composiciones orales pueden tener forma de cápsulas, - tabletas, pastillas o gránulos efervescentes, o preparaciones líquidas como jarabes o suspensiones, conteniendo to--- das ellas uno o más compuestos de la fórmula general indicada anteriormente; dichas preparaciones pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la práctica.

25 Los diluyentes que pueden utilizarse en la prepara---
30 ción de dichas composiciones comprenden aquellos diluyen---



254777

tes sólidos y líquidos que sean compatibles con los ingredientes activos junto con un material colorante y un agente que comunique sabor, si se desea. Hemos descubierto que una tableta que contenga el ingrediente activo en forma de sal asociado con fécula de maiz como diluyente es una composición particularmente valiosa y conveniente. Dichas tabletas se desintegran rápidamente en el estómago y, en general, no producen irritación gástrica.

Las composiciones del invento en forma de gránulos efervescentes pueden comprender un compuesto de la fórmula general anterior asociado con una combinación de agentes efervescentes bien conocidos en la práctica. Una combinación efervescente semejante puede comprender, por ejemplo, bicarbonato sódico junto con un ácido libre o sal ácida como el ácido tartárico o el tartrato ácido de sodio.

Las composiciones líquidas del invento adaptadas para el uso oral pueden hallarse en forma de soluciones o suspensiones. Dichas composiciones en forma de soluciones pueden ser soluciones acuosas de un compuesto soluble de la fórmula general anterior asociadas, por ejemplo, con sacarosa para dar lugar a un jarabe. Las composiciones en forma de suspensiones pueden comprender un compuesto insoluble del presente invento en asociación con el agua, junto con un agente de suspensión, agentes que comuniquen sabor, colorantes, etc.

Las composiciones del invento que se adaptan para uso local comprenden unguentos, cremas y lociones que contengan compuestos de la fórmula general anterior o sus derivados. Los unguentos y cremas adecuados pueden ser miscibles o inmiscibles con el agua y comprenden emulsiones pre



254777

paradas a partir de ceras y aceites emulsificantes y, asimismo, las preparadas a partir de polietilen-glicoles miscibles con el agua. Las lociones, de acuerdo con el invento, pueden comprender una solución de los ingredientes activos de la fórmula general anterior en un disolvente líquido — apropiado que, preferentemente, es un alcohol alifático inferior, que puede contener una pequeña proporción de agua.

El ensayo de selección que se utilizó para determinar la actividad inflamatoria fué el descrito por Adams & Cobb, Nature, 181, 773, 1958.

Todos los compuestos descritos en esta memoria fueron activos, pero, como era de esperar, sus actividades variaron ampliamente. La tabla I presenta algunos de los compuestos más activos valorados frente a la aspirina.

Tabla I

Compuesto	Actividad oral frente U.V. Erythema.
Aspirina	100
Acido <u>alfa</u> -(4-fenilfenoxi)propiónico	600
<u>Alfa</u> -(4-fenilfenoxi)propionato de etilo	300
<u>alfa</u> -(4-fenilfenoxi)propionato de 2-dietilaminoetilo	400
2-(4'-fenilfenoxi)propan-1-ol	400
<u>alfa</u> -(4-fenilfenoxi)propionato sódico	500
ácido <u>alfa</u> -(4- <u>sec</u> -butilfenoxi)propiónico	200
<u>alfa</u> -(4- <u>sec</u> -butilfenoxi)propionato sódico	200
<u>alfa</u> -(4- <u>sec</u> -butilfenoxi)propionato de etilo	150
ácido <u>alfa</u> -(4- <u>sec</u> -butil-3-metilfenoxi)propiónico	300

254777



Se llevó a cabo un gran número de ensayos de toxicidad sobre diferentes tipos de animales (ratones, ratas, cobayas, perros y gatos). Dichos animales se utilizaron asimismo para fijar los efectos analgésicos y antipiréticos.

5 En relación con todos estos ensayos como era de esperar, - se encontraron amplias variaciones en los efectos de los - compuestos. Así, aunque en la tabla I, el ácido alfa-(4-fenilfenoxi) propiónico se observó que es más activo en el ensayo anti-inflamatorio que el ácido alfa-(4-sec-butilfenoxi)propiónico, este último fue superior en los ensayos -

10 de toxicidad, puesto que aunque la toxicidad del primer compuesto era baja el último no presentó efectos tóxicos de - cualquier clase en los ensayos. Para la elección de algunos compuestos para los ensayos clínicos propuestos fue necesario examinar sus propiedades en cuanto a formulación, -

15 estabilidad, sabor, toxicidad, efecto terapéutico, etc., y se eligieron aquellos que tenían una combinación preferida de propiedades. Por ejemplo, el alfa-(4-sec-butilfenoxi) - propionato sódico se eligió porque era dos veces más activo que la aspirina en el ensayo anti-inflamatorio, no presentaba efectos tóxicos en los ensayos crónicos en perros -

20 (50 mg/kg/día durante tres meses) y en ratas (250 mg/kg/día durante dos meses) y su punto de fusión era tal que podía obtenerse fácilmente en forma de tableta. Por otra parte, el alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo se eligió -

25 porque aunque tenía una actividad aparentemente inferior a la del ácido libre en el ensayo anti-inflamatorio, era tan activo como el ácido cuando se determinó durante largos periodos de tiempo (5 horas en el ensayo de Adams & -

30 Cobb) y era menos tóxico en los ensayos agudo y crónico.



254777

En el ensayo de toxicidad agudo oral en ratones, la DL 50-
aprox. para el ácido fué 900 y para el éster etílico 1100-
mg/kg/. En los ensayos crónicos en ratas con una dosis de
250 mg/kg/día por vía oral durante 8 semanas no se produjo
ninguna muerte ni con el ácido ni con el ester. Sin embar
5 go, con una dosis de 600 mg/kg/día, el ácido mató 10 de --
las 10 ratas en una semana, mientras que el ester mató so-
lamente dos de 10 en ocho semanas,

La actividad anti-inflamatoria de los compuestos va-
ría como asimismo lo hacen las reacciones de las condicio-
10 nes a ellos y la dosis diaria que es eficaz puede variar -
ampliamente de 50 mg a 5000 mg.

En una serie de casos crónicos de artritis reumatoi-
de que se trataron con alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de -
15 etilo fué eficaz una dosis diaria que varió de 250 mg a -
1500 mg, siendo la dosis media de, aproximadamente, 600 mg.

Los ingredientes activos del presente invento pueden
asimismo incorporarse en las nuevas composiciones con otros
compuestos conocidos terapéuticamente activos. Por ejemplo,
20 la actividad anti-inflamatoria de los compuestos del presen
te invento es muy superior a la actividad analgésica y an-
tipirética y, por tanto, en algunos casos es conveniente -
conseguir composiciones en las que los efectos analgésicos
y antipiréticos están mejorados por la adición de agentes-
25 conocidos; una mezcla apropiada de agentes comprende una -
parte en peso de alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo y
cinco partes en peso de N-acetil-p-aminofenol.

Los siguientes ejemplos no limitativos aclaran nues-
tro invento.

30 Ejemplo 1

254777



Para la preparación de ácido alfa-(4-sec-butilfenoxi) propiónico, se añadieron 18,1 g de alfa-bromopropionato de etilo a una mezcla agitada de 15 g de 4-sec-butilfenol, -- 13,8 g de carbonato potásico y 100 ml de acetona. La mez-
5 cla de reacción se hirvió a reflujo durante 3 horas y la acetona se separó después por destilación. Al residuo sólido se le añadieron 70 ml de solución de hidróxido sódico - 2,5 N y la mezcla se agitó y se calentó durante 30 minutos hasta que se formó una solución clara. La solución se en-
10 frió, se aciduló con ácido clorhídrico y el aceite que se separó se recogió, se secó con sulfato magnésico anhidro y se destiló. El aceite destilado, p.e. 159-160° C/1,5 mm so- lidificó rápidamente dando un sólido blanco cristalino. Se recristalizó de eter de petróleo (60-80° C) y se obtuvo -- así el ácido alfa-(4-sec-butilfenoxi)propiónico, p. f. 72- 76° C.

(Encontrado: C, 69,8; H, 8,3% C H O precisa

C, 70,0; H, 8,1% 13 18 3

De una manera análoga, y utilizando el fenol adecua-
20 damente sustituido, se prepararon:

ácido alfa-(4-n-propilfenoxi)propiónico. p.f. 60,5-61,5° C

(Encontrado: C, 68,6; H, 7,4. C H O precisa

12 16 3

C, 69,2; H, 7,7%)

ácido alfa-(4-n-butilfenoxi)propiónico. P.f. 56-60° C

25 (Encontrado: C, 69,9; H, 8,0. C H O precisa

13 18 3

C, 70,3; H, 8,1%)

ácido alfa-(4-isobutilfenoxi)propiónico. P.f. 86-88,5° C

(Encontrado: C, 70,1; H, 7,9. C H O precisa

13 18 3

C, 70,2; H, 8,1%)

30 ácido alfa-(4-ciclohexilfenoxi)propiónico. P.f. 126-127° C

254777



- (Encontrado: C, 72,6; H, 7,7. C H O precisa
15 20 3
C, 72,6; H, 8,0%)
- ácido alfa-(4-etil-3-metilfenoxi)propiónico. P.f. 62-64° C
- (Encontrado: C, 68,7; H, 7,7. C H O precisa
12 16 3
C, 69,2; H, 7,7%)
- 5 ácido alfa-(3-fenilfenoxi)propiónico. P.f. 98,5-99,5° C
- (Encontrado: C, 74,2; H, 5,85. C H O precisa
15 14 3
C, 74,4; H, 5,8%)
- 10 ácido alfa-(3-metil-4-sec-butilfenoxi)propiónico. P.f. 79-
81° C
- (Encontrado: C, 71,1; H, 8,3. C H O precisa
14 20 3
C, 71,2; H, 8,5%)
- ácido alfa-(4-alil-2-metilfenoxi)propiónico. P.e. 160-165°
C/1 mm
- 15 (Encontrado: C, 71,2; H, 7,4. C H O precisa
13 16 3
C, 70,9; H, 7,3%)
- ácido alfa-(4-t-amilfenoxi)propiónico. P.e. 164-168° C/1,5-
mm
- (Encontrado: C, 71,8; H, 8,3. C H O precisa
14 20 3
C, 71,2; H, 8,5%)
- 20 ácido alfa-(2-metil-4-sec-butilfenoxi)propiónico. P.e. --
150° C/1 mm
- (Encontrado: C, 70,9; H, 8,4. C H O precisa
14 20 3
C, 71,2; H, 8,5%)
- 25 ácido alfa-(2-metil-4-propilfenoxi)propiónico. P.e. 148 -
150° C/1 mm. P.f. 57-60° C
- (Encontrado: C, 70,3; H, 8,05. C H O precisa
13 18 3
C, 70,2; H, 8,1%)
- 30 ácido alfa-(4-isopropil-2-metilfenoxi)propiónico. 154-156°
C/1 mm



254777

(Encontrado: C, 70,4; H, 8,1. C H O precisa
13 18 3
C, 70,2; H, 8,1%)

Ejemplo 2

5 Para la preparación del ácido alfa-(4-fenilfenoxi) -
propiónico una mezcla de 17,0 g de 4-fenilfenol, 19,0 g de
alfa-bromopropionato de etilo, 15,4 g de carbonato potási-
co y 200 ml de acetona se hirvió a reflujo en un recipien-
te agitado durante 3 horas. La acetona se eliminó a conti-
nuación por destilación. Se añadieron 150 ml de solución de
10 hidróxido sódico 2 N y la mezcla se calentó en baño de va-
por durante 45 minutos. La solución transparente se acidu-
ló con ácido sulfúrico 2 N y el precipitado de color crema
se separó por filtración, se lavó con un poco de agua y se
disolvió en unos 300 ml de etanol a ebullición. Algo de ma-
15 terial insoluble se separó por filtración y se añadió agua
caliente al filtrado hasta el punto de que aparece una tur-
bidez incipiente. Los cristales que se depositaron por en-
friamiento se recogieron y recrystalizaron de benceno. Se-
obtuvo así como un sólido cristalino el ácido alfa-(4-fenil-
20 fenoxi)propiónico. P.f. 156-157°C.

(Encontrado: C, 74,2; H, 5,7. C H O precisa
15 14 3
C, 74,4; H, 5,8%)

25 Mediante un método análogo utilizando el fenol apro-
piado se preparó el ácido alfa-(fluoren-2-oxi)propiónico.
P.f. 173-176°C.

(Encontrado: C, 75,7; H, 5,5. C H O precisa
16 14 3
C, 75,6; H, 5,5%)

Ejemplo 3

30 Una mezcla de 3,4-dietilfenol (5,6 g), alfa-bromopro-
pionato de etilo (7,25 g), carbonato potásico anhidro ---



254777

co diluido se produjo un aceite que se solidificó gradual-
mente; el sólido se recogió, se disolvió en solución diluí-
da de bicarbonato de sodio, se filtró y se aciduló y el --
ácido purificado se recogió, se lavó con agua y se secó en
5 vacío. La recristalización de petróleo ligero (p.e. 60-80°C)
C) produjo agujas incoloras del ácido alfa-(4-isopropil-3-
metilfenoxi)propiónico. P.f. 91-93°C.

(Encontrado: C, 70,0; H, 8,3. C H O precisa
13 18 3
C, 70,3; H, 8,1%)

10 Por un método análogo, utilizando el fenol apropiado,
se prepararon:

ácido alfa-(4,4'-fluorofenilfenoxi)propiónico. P.f. 154---
157°C

(Encontrado: C, 69,2; H, 4,9%. C H FO precisa
15 13 3
15 C, 69,2; H, 5,0%)

ácido alfa-(4,4'-clorofenilfenoxi)propiónico. P.f. 163---
164,5°C

(Encontrado: C, 65,0; H, 4,7. C H ClO precisa
15 13 3
C, 65,1; H, 4,7%)

20 ácido alfa-(4,4'-bromofenilfenoxi)propiónico. P.f. 170---
171°C

(Encontrado: C, 55,9; H, 4,0. C H BrO precisa
15 13 3
C, 56,1; H, 4,05%)

25 ácido alfa-(4,4'-yodofenilfenoxi)propiónico. P.f. 187-190°C
C

(Encontrado: C, 49,2; H, 3,4. C H IO precisa
15 13 3
C, 48,9; H, 3,5%)

ácido alfa-(3-metil-4-fenilfenoxi)propiónico. P.f. 136---
138°C



254777

5 plo 17 se añadió gota a gota manteniendo un reflujo suave. Después de agitar durante 1 hora, el hidruro en exceso se destruyó mediante la adición de eter húmedo y, a continuación, con ácido sulfúrico diluído. La fase etérea se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con eter. Las soluciones en el eter combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se destilaron. Se obtuvo así en forma de aceite el 2-(4-etilfenoxi)propan-1-ol, p.e. 105-108°C/1,5 mm.

10 (Encontrado: C, 73,6; H, 8,9. C H O precisa
11 16 2
C, 73,3; H, 8,9%)

Ejemplo 7

15 Una solución etérea de alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo (842 g) preparada como en el ejemplo 19, se añadió gradualmente con agitación durante una hora y media a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (100 g) y eter anhidro (2 l) a reflujo. La mezcla se agitó durante otra media hora, después de lo cual se añadió acetato de etilo (200 ml) gota a gota con agitación durante media hora. Se añadió cuidadosamente etanol (50 ml) y después agua (500 ml), con agitación. La alúmina precipitada se separó por filtración con kieselgur (tierra de infusorios) y se extrajo dos veces con etanol caliente. El filtrado y los extractos etanólicos se combinaron y se evaporaron en baño de vapor finalmente a presión reducida.

25 El residuo caliente se vertió en agua y el sólido se disolvió en eter. La solución etérea se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se evaporó a sequedad y el sólido se recristalizó de petróleo ligero (60-80°C)/eter. Se obtuvo así el 2-(4'-fenilfenoxi)propanol en forma de sólido cris-

30



254777

talino, p.f. 81,5-82,5°C.

(Encontrado: C, 78,5; H, 6,85. C H O precisa
15 16 2
C, 79,0; H, 7,0%)

Ejemplo 8

5 4-fenilfenol (17 g), 2-cloroetanol (8,5 g), carbonato potásico anhidro (15,5 g) y acetona (200 ml) se calentaron a reflujo 3 horas con agitación. Se eliminó la acetona por destilación con agitación y se añadió agua. La mezcla se extrajo con eter, la capa etérea se lavó con agua, solución de hidróxido sódico 2 N y agua (dos veces), a continuación se secó y se evaporó. El residuo se recristalizó de benceno/petróleo ligero (60-80°C) y se obtuvo así en forma de sólido cristalino el 2-(4'-fenilfenoxi)etanol, p. f. 121-121,5°C.

15 Ejemplo 9

Una solución de dietoxialumino - hidruro de litio - preparada a partir de hidruro de litio y aluminio (1,7 g) - en eter (50 ml) y acetato de etilo (1,7 g) se añadió durante 20 minutos a una suspensión etérea agitada de N,N-dimetil-alfa-(4-fenilfenoxi)propionamida (19,0 g) preparada como en el ejemplo 32 a 0°C. Después de agitar durante 40 minutos a 0°C y refluir 30 minutos, la mezcla se descomponió con ácido sulfúrico 2 N y el eter y la fase acuosa se separó por filtración de la N,N-dimetil-alfa-(4-fenilfenoxi) - propionamida insoluble. La fase etérea se separó, la fase acuosa se extrajo con eter y las soluciones etéreas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato magnésico anhidro y se destilaron, p.e. 146-150°C/0,75 mm. La recristalización de eter dió alfa-(4-fenilfenoxi)propionaldehído en forma de agujas incoloras, p.f. 75-83°C (encontra-

20

2 5

30



254777 - CHA

El aceite negro que se separó se disolvió en eter y la solución etérea se extrajo con solución de bicarbonato sódico. El extracto alcalino se aciduló dando un sólido pardo, que se recogió por filtración y se cristalizó de ácido acético acuoso. Se obtuvo así el ácido alfa-(4-anilino-fenoxi)propiónico en forma de sólido cristalino de color canela, p.f. 146-148°C. (Encontrado: C, 70,1; H, 5,6; N, 5,4. — C H NO precisa C, 70,05; H, 5,8; N, 5,45%).
15 15 3

10 Ejemplo 12

De un modo análogo al método descrito en el ejemplo 1, pero utilizando bromoacetato de etilo con el fenol adecuadamente sustituido, se preparó el ácido 4-sec-butilfenoxiacético. P.f. 63-64°C. (Encontrado: C, 69,1; H, 7,7. — C H O precisa C, 69,2; H, 7,7%).
15 13 16 3

Ejemplo 13

Para la preparación de alfa-(4-etilfenoxi)propionato sódico, 5 g de ácido alfa-(4-etilfenoxi)propiónico, preparado por un método análogo al descrito en el ejemplo 1, se añadieron a una solución de 2,2 g de bicarbonato sódico en 40 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 6,1 mediante la adición de otras pequeñas porciones de ácido alfa-(4-etilfenoxi)propiónico, la solución se filtró y se concentró a sequedad a 100°C en vacío. Se obtuvo así en forma de polvo blanco soluble en agua el alfa-(4-etilfenoxi)propionato sódico.
20
25

Ejemplo 14

Para la preparación de alfa-(4-etilfenoxi)propionato cálcico, una suspensión de 4 g de ácido alfa-(4-etilfenoxi)
30



propiónico preparado por un método análogo al descrito en el ejemplo 1 en 65 ml de agua se agitó con 2 g de carbonato cálcico en etanol a 60°C aproximadamente durante 1 hora. El carbonato cálcico en exceso se separó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad a 100°C en vacío. Se obtuvo así en forma de polvo blanco soluble en agua el alfa-(4-etilfenoxi)propionato cálcico.

Ejemplo 15

Se disolvió sodio (4,6 g) en alcohol absoluto (200 ml) y se añadió 4-fenilfenol (34 g). La solución se agitó y se calentó a reflujo mientras que se añadía gota a gota cloromalonato de etilo (41 g). Después de agitar y refluir durante otras 2 horas, la mayor parte del alcohol se separó por destilación y el residuo enfriado se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con eter. La capa orgánica se lavó con hidróxido sódico N (200 ml) y agua y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. El residuo obtenido eliminando el eter se cristalizó de benceno/petróleo ligero (p.e. 40-60°C) produciendo 4-fenilfenoximalonato de etilo, p.f. 64,5-66°C.

Una solución de hidróxido potásico (7,7 g) en alcohol absoluto (200 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión agitada enérgicamente de 4-fenilfenoximalonato de etilo (45,1 g) en alcohol absoluto (300 ml). La adición requirió 2,5 horas para ser completa y la mezcla se agitó a continuación durante otras 4 horas. El precipitado blanco, denso, de 4-fenilfenoximalonato de etilo y potasio se recogió y se lavó con benceno.

La sal potásica anterior (25 g) se puso en suspensión en agua helada (30 ml) y se enfrió por medio de un baño de hielo mientras se añadía gota a gota con agitación -

254777



una mezcla de solución de clorhidrato de dimetilamina y --
formalina (40%, 7 ml). Cuando la adición fué completa (20-
minutos) la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente duran
te 48 horas y durante este periodo se separó gradualmente-
5 un aceite. Este se aisló por extracción con eter y se --
hidrolizó, después de eliminar el disolvente, mediante re-
flujo con una mezcla de hidróxido sódico 10 N (35 ml) y al
cohol (70 ml) junto con trazas de N-fenil-beta-naftilamina
durante 3 horas. La dilución con agua dió lugar a un preci
10 pitado del fenoxiacrilato sódico y el derivado de ácido --
acrílico libre se obtuvo acidulando la suspensión con áci-
do clorhídrico diluído. El producto se recogió y se crista
lizó de acetona acuosa y posteriormente de benceno-acetona,
dando el ácido alfa-(-fenilfenoxi)acrílico, p.f. 162-3°C.
15 (Encontrado: C, 75,2; H, 5,0. $\begin{matrix} C & H & O \\ 15 & 12 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 75,0; H,
5,0%).

Ejemplo 16

Una solución de hidróxido potásico (5,6 g) en alcohol
absoluto (150 ml) se añadió gota a gota a temperatura am--
20 biente a una solución agitada en alcohol absoluto de 4-etil
fenoximalonato de etilo (28 g) preparada a partir de 4-etil
fenol y cloromalonato de etilo mediante un proceso análogo
al descrito en el ejemplo 5, durante un periodo de 60 minu
tos. La mezcla se dejó estar durante 14 horas, y a conti--
25 nuación se evaporó a sequedad a presión reducida en un ba
ño maría a 25°C, produciendo el 4-etilfenoximalonato de --
etilo y potasio bruto en forma de un sólido amarillo, deli
cuescente.

Una suspensión de la sal potásica (24 g) en agua --
30 helada se mantuvo a 0°C, mientras que se añadía gota a go-

254777



ta una mezcla de solución de clorhidrato de dimetilamina y formalina. Cuando la adición fué completa, se añadieron — trazas de hidroquinona como inhibidor de polimerización y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora.

5 Se separaron entonces por destilación la dimetilamina y algo de agua, el residuo se extrajo con eter y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico N, seguido de agua. La eliminación del eter del extracto seco ($MgSO_4$) y la destilación del residuo dió lugar al alfa-(4-etilfenoxi)acrilato —

10 de etilo p.e. 120-130°C/1,5 mm. (Encontrado: C, 70,6; H, 7,7. C H O precisa C, 70,9; H, 7,3%).
13 16 3

Ejemplo 17

Para la preparación del alfa-(4-etilfenoxi)propionato de etilo, una mezcla de 48,8 g de 4-etilfenol, 54 ml de alfa-bromopropionato de etilo, 400 ml de acetona y 60 g de carbonato potásico se hirvió a reflujo en un recipiente — agitado durante 3 horas. La acetona se separó después por destilación y el eter bruto se disolvió en eter, se lavó —

15 sucesivamente con solución de hidróxido sódico al 2%, ácido clorhídrico diluido y agua y la solución se destiló y —

20 el ester se purificó por destilación a presión reducida. Se obtuvo así el alfa-(4-etilfenoxi)propionato de etilo en forma de aceite, p.e. 116°C/2 mm. (Encontrado: C, 69,8; H, 8,1. C H O precisa C, 70,2; H, 8,1%).
25 13 18 3

Ejemplo 18

Se añadió cloruro de alfa-(4-etilfenoxi)propionilo — (11,7 g) preparado como en el ejemplo 10, a una mezcla de n-butanol (12 ml) y piridina (10 ml) y la mezcla se calen-

30

254777



tó en baño de maría durante 30 minutos. Se añadió, a conti-
nuación, agua y el aceite se aisló en eter, se lavó con --
ácido clorhídrico diluído, solución de carbonato sódico, -
agua y se destiló. Se obtuvo así el alfa-(4-etilfenoxi)pro-
pionato de butilo, p.e. 132°C/2 mm.

5

(Encontrado: C, 71,8; H, 8,7. $\begin{matrix} C & H & O \\ 15 & 22 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 72,0; H,
8,8%).

Mediante un método similar, utilizando el halogenuro
de ácido apropiado y alcohol o fenol, se obtuvieron:

10

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de fenilo, p.e. 168°C/
2,5 mm

(Encontrado: C, 75,7; H, 6,8. $\begin{matrix} C & H & O \\ 17 & 18 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 75,6; -
H, 6,7%).

15

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de 2-etoxietilo, p.e.-
139°C/0,8 mm.

(Encontrado: C, 67,7; H, 8,2. $\begin{matrix} C & H & O \\ 15 & 22 & 4 \end{matrix}$ precisa C, 67,7; H,
8,3%).

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de 2-dietilaminoetilo,
p.e. 155°C/2,5 mm.

20

(Encontrado: C, 69,0; H, 9,2. $\begin{matrix} C & H & NO \\ 17 & 27 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 69,6; -
H, 9,2%).

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de fenilo, p.f. 67,5-
68°C.

25

(Encontrado: C, 79,2; H, 5,6. $\begin{matrix} C & H & O \\ 21 & 18 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 79,25; -
H, 5,65%).

Clorhidrato del alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de --
dietilaminoetilo, p.f. 183°C.

(Encontrado: C, 66,7; H, 7,4. $\begin{matrix} C & H & ClNO \\ 21 & 28 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 66,8;
H, 7,4%).

30

Ejemplo 19

254777



5 Una mezcla de ácido alfa-(4-etilfenoxi)propiónico -
(20 g), preparado por un método análogo al descrito en el
ejemplo 1, metanol (400 ml), ácido sulfúrico concentrado -
(12 ml) se calentaron a reflujo durante 5 horas, el exceso
de metanol se separó por destilación y el residuo se dilu-
yó con agua. El ester se extrajo en eter, se lavó con car-
bonato sódico acuoso, agua y se destiló. Se obtuvo así en-
forma de aceite el alfa-(4-etilfenoxi)propionato de metilo,
p.e. 108-110°C/2 mm.

10 (Encontrado: C, 69,4; H, 7,8. $\begin{matrix} C & H & O \\ 12 & 16 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 69,2; H,
7,7%).

De un modo análogo utilizando el alcohol o fenol y -
ácido apropiado se prepararon:

15 alfa-(4-etilfenoxi)propionato de propilo, p.e. 119°C/
C/1,5 mm.

(Encontrado: C, 71,4; H, 8,5. $\begin{matrix} C & H & O \\ 14 & 20 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 71,1; H, -
8,5%).

alfa-(4-etilfenoxi)propionato de isopropilo, p.e. -
108°C/1 mm.

20 (Encontrado: C, 71,6; H, 8,5. $\begin{matrix} C & H & O \\ 14 & 20 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 71,1; -
H, 8,5%).

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de metilo, p.e. 172°C/
2 mm, p.f. 58,5-59°C.

25 (Encontrado: C, 74,8; H, 6,1. $\begin{matrix} C & H & O \\ 16 & 16 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 75,0; -
H, 6,25%).

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo, p.e. 187°C -
C/2,5 mm, p.f. 28-29°C.

(Encontrado: C, 75,0; H, 6,75. $\begin{matrix} C & H & O \\ 17 & 18 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 75,5; -
H, 6,7%).

30 alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de propilo, p.e. 186°C



254777

C/1,5 mm.

(Encontrado: C, 75,7; H, 7,2. C H O precisa C, 76,0; -
H, 7,0%).
18 20 3

5

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de isopropilo, p.e. -
192°C/2,5 mm.

(Encontrado: C, 75,7; H, 6,9. C H O precisa C, 76,0; -
H, 7,0%).
18 20 3

10

alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de butilo, p.e. 185°C/
C/2 mm.

(Encontrado: C, 76,4; H, 7,2. C H O precisa C, 76,5; -
H, 7,4%).
19 22 3

Ejemplo 20

15

Una mezcla de 4-fenilfenol (340 g) y solución de hidróxido sódico 12,5 N (160 ml) se agitó y se calentó en baño de vapor y se añadieron 750 ml de agua caliente. Continuando la agitación y calefacción, se añadió gota a gota ácido alfa-cloropropiónico (304 g) y solución de hidróxido sódico 12,5 N (320 ml). Después de agitar y calentar durante otra hora, la mezcla se aciduló con ácido clorhídrico, se enfrió y se filtró. El residuo se lavó con agua, se agitó con bicarbonato sódico acuoso al 5% (4 l) durante 2 horas y se filtró. El filtrado se aciduló y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se disolvió con eter (2 l). La solución etérea se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó de benceno. Se obtuvo así en forma de sólido cristalino el ácido alfa-(4-fenilfenoxi)propiónico, p.f. - 155-156°C, que no mostró depresión al mezclarlo con el producto preparado por el método descrito en el ejemplo.

25

30

Ejemplo 21

254777



Una solución de 4-etilfenol (12,2 g) en etanol (200-ml) que contenía sodio disuelto (2,3 g) se calentó a reflujo durante 15 minutos, se añadió 2-cloroacetamida (9,35 g) y se continuó la calefacción durante 1 hora. La mezcla se evaporó para dar 50 ml, se filtró en caliente y el filtrado se diluyó con un volumen igual de agua, separándose de esta solución la 4-etilfenoxiacetamida, p.f. 134,5-136,5°. La 4-etilfenoxiacetamida (3 g) y solución acuosa al 10% de hidróxido sódico se refluieron durante 30 minutos, se continuó la ebullición durante 4 minutos para eliminar el amoniac y la solución caliente se vertió en 75 ml de ácido clorhídrico 2 N acuoso y se enfrió a 0°C. El ácido se recogió, se lavó con agua y se secó en vacío sobre P O a 25°C. Se obtuvo así el ácido 4-etilfenoxiacético en forma de sólido cristalino, p. f. 94,5-5°C que no mostró depresión - mezclado con una muestra del ácido auténtico.

Ejemplo 22

Una mezcla de 4-etilfenol (12,2 g), carbonato potásico anhidro (13 g) y etil-metil-cetona anhidra (17,5 ml) se agitó a reflujo durante 1,5 horas, añadiendo mientras tanto una mezcla de yoduro potásico (0,25 g), cloroacetoni-trilo (7 ml) y etil-metil-cetona (7,5 ml). Se continuó el reflujo durante otras 2,5 horas y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se agitó con agua y eter, la fase etérea se lavó con hidróxido sódico acuoso seguido de agua, se secó y se evaporó. El residuo se destiló dando el 4-etilfenoxiacetonitrilo en forma de aceite, p.e. 111-112°C/3 mm.

Una mezcla del nitrilo anterior (3 g) y ácido sulfúrico al 70% (p/p) se hirvió durante 5 minutos y, a conti-



254777

5 nuación, se enfrió, se diluyó con agua y el sólido que se-
separó se recogió con eter. La solución etérea se extrajo
con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, cuya -
solución se aciduló a continuación. La solución acidulada-
se extrajo con eter, la solución etérea se lavó con agua, -
se secó, se evaporó, y el residuo se cristalizó de petró-
leo ligero (p.e. 60-80°C). Los cristales se disolvieron en
solución acuosa saturada de bicarbonato, se precipitaron -
con ácido y se recrystalizaron desde petróleo ligero (60--
10 80°C). Se obtuvo así el ácido 4-etil-fenoxiacético en forma
de sólido cristalino, p.f. 94,5-96,5°C, que no presentó de
presión al mezclarlo con ácido 4-etilfenoxiacético autéti
co.

Ejemplo 23

15 Una mezcla de 4-fenilfenol (12 g), alfa-bromoetil---
metil-cetona (10 g), carbonato potásico (9,5 g) y yoduro -
potásico (1 g) se agitó en acetona a reflujo (100 ml) du--
rante 48 horas. La acetona se separó por destilación y el-
residuo aceitoso se agitó bien con eter (200 ml) y agua --
20 (200 ml). La capa etérea, después de lavarla con hidróxido
sódico 2 N (200 ml) y agua (200 ml) se secó con sulfato --
magnésico anhidro, se filtró y se evaporó dando un aceite-
pardo. Por destilación fraccionada, se obtuvo la metil---
alfa-4-fenilfenoxietil-cetona en forma de un aceite trans-
25 parente, p.e. 179-181°C/4 mm. (Encontrado: C, 80,1; H, 6,9.
C H O precisa C, 80,0; H, 6,65%).
16 16 2

30 Se añadió bromo (1,2 ml) gota a gota con agitación -
durante 1/4 de hora sobre hidróxido sódico (2,7 g) en agua
(10 ml) que contenía hielo y estaba rodeada por un baño de
hielo-sal. Se añadió entonces metil-alfa-4-fenilfenoxietil

254777



5 -cetona (1,8 g) de una vez y la mezcla se agitó durante 18 horas, durante cuyo tiempo se calentó a temperatura ambiente. El producto sólido blanco se separó por filtración, se lavó con el mínimo posible de agua fría y se disolvió en solución diluída de carbonato sódico. Después de lavar con eter, la solución alcalina se aciduló con ácido clorhídrico diluído y el precipitado blanco se separó por filtración y se secó en anua estufa de vacío a 110°C. Se obtuvo, de este modo, el ácido alfa-(4-fenilfenoxi)propiónico en forma de un polvo blanco amorfo, p.f. 155-156°C, p.f. 155-157°C mezclado con una muestra auténtica.

Ejemplo 23

15 Se añadió gota a gota con agitación y enfriamiento un pequeño exceso de ácido clorhídrico concentrado (91 ml) a una solución de cianuro potásico (65 g) en agua (150 ml) a 0,5°C. El pH de la solución se ajustó a continuación a 9 por adición de solución de hidróxido sódico 7 N (5 ml) y se añadió gota a gota con agitación a 0-5°C acetaldehído acuoso al 40% p/v (112 ml). Esto fué seguido de la adición de cloruro de benceno-sulfonilo redestilado (141 g) de una vez y la adición gota a gota de hidróxido sódico 7 N (127-ml) a 0-5°C. Se continuó la agitación durante 3 horas mientras se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Se hizo que el bencenosulfonato de alfa-ciano-etilo aceitoso se solidificara mediante rascado con una varilla de vidrio a 0°C y se filtró, se lavó con agua fría y se escurrió bien.

25 El bencenosulfonato se fundió y se añadió lentamente con agitación a una solución de 4-etilfenol (85,4 g) en hidróxido sódico 7 N (99,6 ml) a reflujo a 100°C a una velo-

30

254777



5 cudad tal que la mezcla hirviera suavemente. Después de ca-
lentar durante 15 minutos, se añadió de nuevo hidróxido só-
dico 7 N (200 ml) y se continuó la calefacción. Al cabo de
30 minutos, la mezcla se diluyó en un volumen igual de --
10 agua fría y se aciduló fuertemente con ácido clorhídrico -
concentrado. El aceite resultante se extrajo con eter (500
ml) y el extracto etéreo se lavó con agua, se secó con sul-
fato magnésico, se filtró y se evaporó dando un aceite que
se destiló fraccionadamente produciendo una fracción prin-
cipal en forma de aceite transparente, p.e. 160-161°C/4,5-
mm. El aceite se solidificó por enfriamiento y se cristali-
zó de petróleo ligero (60-80°C). Se obtuvo así el ácido --
alfa-(4-etilfenoxi)propiónico, con un punto de fusión que
no se rebajó al mezclarlo con una muestra auténtica.

15 Ejemplo 25

Una mezcla de bromomalonato de dietilo (167,3 g), 4-
etilfenol (85,4 g), carbonato potásico (107,8 g) y acetona
(700 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas.
El sólido se separó por filtración, el filtrado se concen-
20 tró a sequedad, el residuo se diluyó con eter, se lavó con
agua y se fraccionó dando el 4-etilfenoximalonato de etilo
p.e. 162-166°C/2 mm.

25 El 4-etilfenoximalonato de etilo (28,0 g) se añadió
a una solución de etóxido de sodio [obtenida a partir de -
sódio (2,3 g) y alcohol absoluto (75 ml)]. A la suspen-
sión agitada se le añadió lentamente yoduro de metilo ---
(22,0 g) en alcohol absoluto (30 ml) y la mezcla se reflu-
yó y agitó durante otras 2,5 horas. El alcohol en exceso -
se destiló, el residuo se diluyó con agua y el ester se --
30 aisló en eter y se destiló dando el 4-etilfenoximetilmalo-

254777



nato de etilo p.e. 150º/2 mm.

5 El 4-etilfenoxi-metilmalonato de etilo (10,0 g), hidróxido sódico (30 ml de solución 5n) y agua (60 ml) se calentaron en baño de vapor durante 2 horas y se abandonaron durante la noche. La sal disódica del ácido malónico se recogió y se secó en vacío (8,08 g), se puso en suspensión en agua (50 ml) y se aciduló con ácido clorhídrico 5 N. El ácido soluble en agua se extrajo varias veces con eter, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró por debajo de 10 50ºC dando un producto gomoso que se cristalizó por trituración con tolueno petróleo ligero (p.e. 60-80ºC). El sólido se recogió y se secó en vacío produciendo ácido 4-etilfenoxi-c-metil-malónico, p.f. 114-117ºC (descomp.). (Encontrado: C, 60,4; H, 5,7. C H O precisa C, 60,5; H, 5,9%).
12 14 5

15 El ácido 4-etilfenoxi-c-metilmalónico (0,6 g) se calentó a 130ºC hasta que fué completa la descarboxilación y, a continuación, se destiló en vacío dando un sólido cristalino. La recristalización de petróleo ligero (p.e. 40-60ºC) produjo ácido alfa-(4-etilfenoxi)propiónico, p.f. 53-57ºC, que no sufrió depresión mezclado con una muestra auténtica.

20 Ejemplo 26

25 alfa-(4-etilfenoxi)acrilato de etilo (2,26 g) preparado según se describió en el ejemplo 16 se disolvió en metanol (50 ml) y se agitó continuamente con paladio/carbon (0,5 g) y se hizo burbujear hidrógeno a temperatura y presión ordinarias. Una vez que se alcanzó la saturación, la solución se filtró, se concentró hasta 20 ml y se calentó a reflujo durante 4 horas después de añadir solución de 30 hidróxido sódico 10 N (10 ml). La solución se vertió en --

254777



5 agua acidulada con ácido clorhídrico y el aceite que se se-
paró se recogió, se secó y se destiló. El aceite destilado
se solidificó y se recristalizó de eter de petróleo (60---
80°C). Se obtuvo así el ácido alfa-(4-etilfenoxi)propióni-
co, p.f. 54-55°C que no sufrió depresión al mezclarlo con
una muestra auténtica.

Ejemplo 27

10 Acido alfa-(4-fenilfenoxi)acrílico (2,5 g) preparado
como en el ejemplo 15 en etanol (50 ml) se hidrógeno por -
el método descrito en el ejemplo 26 y cuando la hidrogena-
ción fué completa el alcohol se separó por destilación, el
residuo se disolvió en solución acuosa de bicarbonato sódico
15 y se precipitó vertiéndolo en agua acidulada con ácido-
clorhídrico. El precipitado se recogió y se cristalizó des-
de petróleo ligero (60-80°C). Se obtuvo así el ácido alfa-
(4-fenilfenoxi)propiónico, p.f. 158-159°C, que no sufrió -
depresión al mezclarlo con una muestra auténtica preparada
según se describió en el ejemplo 2.

Ejemplo 28

20 Diazoacetato de etilo (14,0 g) se mezcló con 4-etil-
fenol (15,0 g) y se añadió durante 50 minutos a una suspen-
sión agitada de bronce de cobre (0,6 g) en 4-etilfenol (30
g) mantenido a 85-90°C. Después de agitar a 85-90°C duran-
te otros 20 minutos, la mezcla se enfrió, se añadió cloru-
25 ro de metileno (60 ml) y el filtrado del bronce de cobre -
se fraccionó produciendo 4-etilfenoxiacetato de etilo, p.e.
128-132°C/4,5 mm.

30 El 4-etilfenoxiacetato de etilo (2,0 g) se hidrolizó
durante 15 minutos a 100°C con hidróxido sódico 2 N (15 -
ml). Acidulando y recristalizando el precipitado de petró-

254777



leo ligero (p.e. 80-100°C) se obtuvo el ácido 4-etilfenoxiacético p.f. 92-95°C, que no presentó depresión al mezclarlo con una muestra del ácido auténtico.

Ejemplo 29

5 Se disolvió cuidadosamente sodio (18,4 g) en dietilenglicol (450 ml) a unos 90-120°C, con agitación. Se añadió 4-etilfenol (97,6 g) y la temperatura se elevó hasta 150°C. Después de agitar a fondo durante 2 horas, se añadió cloroacetal (123 g) y se continuó la agitación a 150-160°C durante 18 horas. La mezcla se vertió a continuación en solución de hidróxido sódico 2 N (600 ml) se enfrió y se extrajo con eter (3 x 1 litro). La evaporación de los extractos etéreos secos produjo un aceite pardo oscuro que por destilación fraccionada dió el 1,1-dietoxi-2-(4-etilfenoxi)etano p.e. 115-118°C/3 mm. (Encontrado: C, 70,9; H, 9, 0. C H O precisa 70,6; H, 9,25%).
14 22 3

15 El acetal anterior (6 g) se refluyó con agua (50 ml), ácido acético glacial (5 ml) y ácido sulfúrico al 10% (10 ml) durante 2 horas. La solución se enfrió, se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo con eter (3 x 300 ml).
20 La evaporación de los extractos etéreos secos produjo un aceite pardo que presentó propiedades reductoras características de un aldehído.

25 El aldehído bruto (3 g) se agitó con agua (20 ml) y óxido de plata recientemente preparado (16,6 g) en baño de vapor durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se alcalinizó con solución de bicarbonato sódico y se filtró. El residuo se lavó con solución de bicarbonato sódico y eter y los lavados se añadieron al filtrado anterior. Acidulando y extrayendo con eter (3 x 300 ml) se obtuvo después de secado
30

254777



y evaporación del eter un aceite pardo que se destiló —
 fraccionadamente. Se obtuvo una fracción aceitosa a 200 —
 230°C (temperatura del baño) 3 mm, que solidificó mediante
 siembra con ácido 4-etilfenoxiacético. Se cristalizó de pe
 5 tróleo ligero (80-100°C) dando el ácido 4-etilfenoxi-acéti
 co p.f. 91-94°C que no presentó depresión al mezclarlo con
 una muestra pura del ácido.

Ejemplo 30

Una mezcla agitada de 2-formil-4-fenilfenol (4,5 g),
 10 cloromalonato de etilo (5 g), y carbonato potásico anhidro
 (3,15 g) en metil-etil-cetona (12 ml), se refluó en baño-
 de vapor durante 5 horas. La mayor parte del disolvente se
 destiló a continuación y el residuo se mezcló con agua —
 (20 ml), se aciduló con ácido sulfúrico diluido, se extrajo
 15 con eter. La evaporación del extracto etéreo produjo un re
 siduo que se refluó en etanol que contenía hidróxido potá
 sico (2,5 g) durante 1 hora. Después de destilar la mayor-
 parte de etanol, el residuo se disolvió en agua, se acidu-
 ló con ácido sulfúrico diluido y se extrajo con eter. El —
 20 sólido pardo obtenido evaporando el eter cristalizó de eta
 nol dando el ácido 5-fenilcumarílico p.f. 210-215°C. (En-
 contrado: C, 75,6; H, 4,5. $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{O} \\ 15 & 10 & 3 \end{matrix}$ precisa C, 75,6; H, 4,
 2%).

El ácido 5-fenilcumarílico (1,5 g) se disolvió en eta
 25 nol acuoso al 50% caliente (100 ml), se trató con amalgama
 de sodio al 2% (70 g), añadida en pequeñas porciones duran
 te una hora, durante cuyo tiempo se añadió ácido clorhídri
 co 2 N a la mezcla periódicamente para mantener una acidez
 débil. Después de un reposo durante la noche, el líquido —
 30 que sobrenadaba se decantó del mercurio y se eliminó por —

254777



destilación el etanol. Acidulando el residuo acuoso y extrayendo con eter, se obtuvo por evaporación del eter el ácido 2,3-dihidro-5-fenilcumarílico, que cristalizó de etanol acuoso, p.f. 180-182°C. (Encontrado: C, 75,4; H, 5,1. C H O precisa C, 75,0; H, 5,0%).
15 12 3

Ejemplo 31

Una solución de dietilemina (3,2 g) en eter anhidro se añadió con agitación a una solución transparente de ácido alfa-(4-fenilfenoxi)propiónico (10 g) (preparada como en el ejemplo 2) en eter anhidro (400 ml). El precipitado blanco se separó por filtración, se lavó con eter anhidro y el residuo sólido se cristalizó de eter anhidro que contenía una pequeña proporción de alcohol absoluto. Se obtuvo así, en forma de sólido cristalino el alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de dietilamonio, p.f. 124-126,5°C. (Encontrado: N, 4,75. C H NO precisa N, 4,44).
19 25 3

Ejemplo 32

Se disolvió sodio (2,3 g) en alcohol absoluto (100 ml) y se añadió 4-isopropil-3-metilfenol (14,3 g) seguido de p-toluensulfonato de alfa-etoxi-carboniletilo (27,2 g). Después de calentar a ebullición durante una hora, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se hidrolizó calentándolo con NaOH 6,6 N (50 ml). La solución se aciduló con ácido clorhídrico y el precipitado se separó por filtración. Se cristalizó de petróleo ligero (60-80°C) dando ácido alfa-(4-isopropil-3-metilfenoxi)propiónico con un punto de fusión que no sufrió depresión al mezclarlo con un material auténtico.

Ejemplo 33

Acido alfa-(4-fenilfenoxi)propiónico, preparado como

254777



5 se describió en el ejemplo 2 (50 g) y cloruro de tionilo -
(100 ml) se refluieron durante una hora y el exceso de clo-
ruro de tionilo se eliminó en vacío. El cloruro de ácido -
disuelto en benceno (50 ml) se añadió gota a gota con agi-
tación a dimetilamina acuosa al 40% (100 g) enfriada con -
hielo. Después de agitar durante 1,5 horas, el precipitado
se recogió, se lavó con agua, se secó en vacío y se recrís-
talizó de benceno dando N,N-dimetil-alfa-(4-fenilfenoxi) -
propionamida en forma de sólido cristalino, p.f. 141-143,5°
10 C. (Encontrado: N, 5,4. C H NO precisa N, 5,2%).
17 19 2

Ejemplo 34

15 Polietilenglicol de peso molecular 300 (15,1 g) y --
cloruro de alfa-(4-etilfenoxi)propionilo (20,0 g) prepara-
do como en el ejemplo 10 se calentaron en un baño de vapor
durante 45 minutos y, a continuación, se mantuvieron a 100
°C/2 mm durante 15 minutos. Se obtuvo así bis alfa-(4-etil-
fenoxi)propionato de alfa, w -polioxietilenglicol. P. M.-
del ester por saponificación 589. P. M. teórico del ester-
650 (para dos grupos ester).

20 Ejemplo 35

Para la preparación de una tanda de tabletas, se se-
caron 2,3 kg de alfa-(4-etilfenoxi)propionato cálcico y se
tamizaron a través de un tamiz de malla 16. Se añadieron -
225 g de fécula de maiz seco tamizado (malla 60) y el con-
25 junto se mezcló a fondo en un mezclador. La mezcla se com-
primió en una máquina de preparar tabletas dando tabletas-
de 0,3 g. Se prepararon asimismo tabletas que contenían -
hasta 0,06 g. La sal sódica se utilizó también para prepa-
rar tabletas que contenían de 0,06 a 0,3 g de material ac-
30 tivo.



254777

Ejemplo 36

5 Se preparó una crema para aplicación local calentando a 64°C una mezcla de 5 partes de alfa-(4-fenilfenoxi) - propionato de etilo con 25 partes de parafina líquida y 15 partes de Polawax (B. T. M.) un agente emulsificante registrado. A la mezcla bien agitada se le añadió agua a 65°C - hasta 100 partes y se continuó la agitación hasta que se solidificó la crema por enfriamiento.

Ejemplo 37

10 Se preparó un linimento disolviendo 5 partes en volumen de alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo en 100 partes en volumen de alcohol metílico industrial.

Ejemplo 38

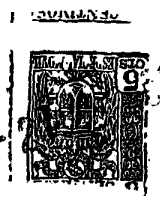
15 Una composición anti-inflamatoria para administración oral se preparó llenando cápsulas de gelatina blanda cada una con 25 mg de alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo. También se introdujeron en cápsulas otras diversas cantidades, incluyendo 50, 100 y 150 mg hasta 250 mg.

Ejemplo 39

20 alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo (5 partes) - se mezcló a fondo con Tween 20 (5 partes), un ester de polioxietilen sorbitan disponible comercialmente, y la mezcla se añadió con agitación a un mucílago preparado a partir de 0,25 partes de Carbopol 934 (R. T. M.), un agente -
25 de suspensión disponible comercialmente, 2,5 partes de solución de hidróxido sódico N y agua hasta 100 partes. La mezcla se agitó a fondo dando una emulsión estable.

Ejemplo 40

30 Se preparó una solución inyectable disolviendo 10 g de alfa-(4-fenilfenoxi)propionato sódico en agua destilada



254777

hasta 100 ml, filtrando en condiciones estériles y llenando con ello ampollas.

Ejemplo 41

5 Se prepararon tabletas que contenían de 25 a 250 mg- de material activo, elegido entre el alfa-(4-sec-butilfenoxi)propionato sódico y el alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de 2-dimetilaminoetilo, del mismo modo que las tabletas del ejemplo 35.

Ejemplo 42

10 Se preparó etóxido de sodio disolviendo sodio (2,3 - g) en etanol absoluto (50 cc). La solución se dividió en dos partes iguales y a una mitad se le añadió solución de clorhidrato de hidroxilemina (3,47 g) en la menor cantidad posible de agua. El cloruro sódico que precipitó se separó
15 por filtración, y al filtrado se le añadió alfa-(4-fenilfenoxi)propionato de etilo (13,5 g). La mezcla se dejó estar durante unos minutos y la sal sódica bruta que se separó se recogió por filtración. Se disolvió en agua caliente, se aciduló y el ácido hidroxámico bruto se recogió por fil-
20 tración, se secó en vacío y se recristalizó de acetato de etilo dando ácido alfa-(4-fenilfenoxi)propionhidroxámico, p.f. 137°C (desc.) en forma de prismas incoloros. (Encon-
trado: N, 5,45. C H NO precisa N, 5,45%).

25 Al filtrado de la primera recogida de sal sódica bruta se le añadió la parte que quedaba de etóxido de sodio y la mezcla se dejó estar durante 3 días. La segunda recogida de sal sódica bruta se recogió por filtración, se disolvió en agua caliente y se aciduló. El ácido hidroxámico bruto se recogió por filtración, se secó en vacío y se
30 cristalizó de acetato de etilo, dando ácido alfa-(4-fenil-

254777



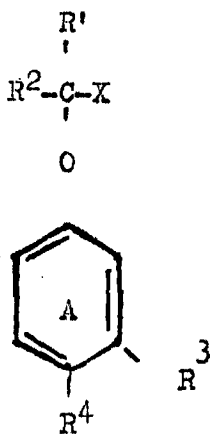
fenoxi)propionhidroxámico, p.f. 138°C (desc.).

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 7 de Enero de 1.959, bajo el número 666/59 y 16 de Septiembre de 1.959, bajo el número 31595/59, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presenten para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

1.º.- Procedimiento para producir una composición terapéutica, caracterizado porque se mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable un compuesto que tiene la fórmula general



donde:

- (a) R^1 aisladamente representa el radical $-H$;
 (b) R^2 aisladamente representa un radical elegido del grupo $-H-CH_3$ y $-CH_2-$, estando el último radical fundi-

254777



5 átomos H pueden estar sustituidos; CHO; CH₂OR⁶ (donde R⁶ - se elige del grupo hidrógeno, alcoholo y acilo) y sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos cuando el compuesto contiene un átomo de nitrógeno básico, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

2º.- Procedimiento según se reivindican en el punto 1º, caracterizado porque la composición contiene como ingrediente activo uno o más de los siguientes:

- 10 ácido 4-butil sec. fenoxiacético
ácido 3-fenil fenoxiacético
ácido alfa-(4-propilo n fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-butilo n fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-butilo sec fenoxi) propiónico
15 ácido alfa-(4-isobutil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-pentil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-amilo terc. fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-etil-3-metil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(2,4-dietil fenoxi) propiónico
20 ácido alfa-(3,4-dietil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(2-metil-4-propil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-isopropil-3-metil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-isopropil-2-metil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(3-metil-4-propil fenoxi) propiónico
25 ácido alfa-(2-metil-4-butilo sec fenoxi) propiónico
ácido alfa-(3-metil-4-butilo sec fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-alil-2-metil-fenoxi) propiónico
ácido alfa-(3-etil-2-metil-fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-fenil fenoxi) propiónico
30 ácido alfa-(3-fenil fenoxi) propiónico

254777-2



- ácido alfa-(3,4-difenilfenoxi) propiónico
ácido alfa-(3,5-difenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(3-metil-4-fenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(2-yodo-4-fenil fenoxi) propiónico
5 ácido alfa-(4-4'-metil fenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4,2'-metil fenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-4'-etil fenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-4'-fluoro fenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-4'-cloro fenil fenoxi) propiónico
10 ácido alfa-(4-4'-bromo fenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-4'-yodo fenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(3-4'-bromo fenil fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-yodo fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-bromo-3-metil fenoxi) propiónico
15 ácido alfa-(4-metoxi-fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-etoxi-fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-isopropoxi fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-propoxi fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-metil-tiofenoxi) propiónico
20 ácido alfa-(4-fenoxi fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-anilino fenoxi) propiónico
ácido alfa-(4-fenilazo fenoxi) propiónico
ácido alfa-(fluoreno-2-oxi) propiónico
ácido alfa-(5,6,7,8-tetrahidronaft-2-oxi) propiónico
25 ácido alfa-(4-fenil fenoxi) acrílico
ácido 2,3-dihidro-5-fenil cumarílico
alfa-(4-fenil fenoxi) propionaldehido
2-(4'-etil fenoxi) propan -l-ol
2-(4'-fenil fenoxi) propan -l-ol
30 alfa-(4-etil fenoxi) propionamida



254777

- alfa (4-fenil fenoxi) propionamida
- N-(2-dietilaminoetil) alfa-(4-etil fenoxi) propionamida
- alfa-(4-fenil fenoxi) propionhidrazida
- ácido alfa-(4-fenil fenoxi) propionhidroxámico
- 5 y los otros derivados de los ácidos y los alcoholes del -- grupo anterior; los derivados de:
 - ácido 4-fenil fenoxi acético
 - ácido alfa-(4-etilfenoxi) propiónico
 - ácido alfa-(4-isopropilfenoxi) propiónico
 - 10 ácido alfa-(4-butilo ter fenoxi) propiónico
 - ácido alfa-(4-bencil fenoxi) propiónico
 - ácido alfa-(2-naftoxi) propiónico
 - 2-(4'-fenil fenoxi) etanol

3º.- Procedimiento según se reivindica en el punto -
 15 1º, caracterizado porque la composición contiene como in-
 grediente activo uno o más de los siguientes:

- ácido 4-isopropil fenoxi acético
- ácido alfa-(4-metil fenoxi) propiónico
- ácido alfa-(4-bromo fenoxi) propiónico
- 20 ácido alfa-(4-cloro fenoxi) propiónico
- y sus derivados; y
- ácido 4-fenil fenoxi acético
- ácido alfa-(4-etil fenoxi) propiónico
- ácido alfa-(4-isopropil fenoxi) propiónico
- 25 ácido alfa-(4-butilo ter fenoxi) propiónico
- ácido alfa-(4-bencil fenoxi) propiónico
- ácido alfa-(2-naftoxi) propiónico

4º.- Procedimiento según el punto 2º, caracterizado-
 porque la composición contiene como ingrediente activo uno
 30 o más de los siguientes:

254777



etil-alfa-(4-fenil fenoxi) propionato
alfa-(4-butilo sec fenoxi) propionato sódico, y
clorhidrato de alfa-(4-fenil fenoxi) propionato de dietila
minoetilo.

5 5º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos an-
teriores caracterizado porque se incorpora una sustancia -
adicional con actividad terapéutica.

10 6º.- Procedimiento según el punto 5º, caracterizado-
porque la sustancia adicional tiene actividad analgésica,-
antipirética o ambas.

7º.- Procedimiento según el punto 6º, caracterizado-
porque la sustancia adicional es N-acetil-p-aminofenol.

15 8º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos an-
teriores, para producir una composición adecuada para admi-
nistración oral y caracterizado porque dicha composición -
tiene la forma de cápsula, tableta, pastilla, polvo, grámu-
los, solución, suspensión o emulsión.

20 9º.- Procedimiento según el punto 8º, caracterizado-
porque la composición comprende alfa (4-fenil fenoxi) pro-
pionato de etilo encerrado en una cápsula de gelatina.

10º.- Procedimiento según el punto 8º, caracterizado
porque cada cápsula contiene de 25 a 250 mms. de alfa-(4-
fenil fenoxi) propionato de etilo.

25 11º.- Procedimiento según el punto 8º, caracterizado
porque la composición contiene alfa-(4-butilo sec fenoxi)-
propionato sódico y fécula de maíz.

30 12º.- Procedimiento según el punto 8º, caracterizado
porque la composición tiene la forma de una tableta o pas-
tilla que comprende de 25 a 250 mgs. de alfa-(4-butilo sec
fenoxi) propionato sódico.

254777



13º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos -
1º a 8º, caracterizado porque la composición es adecuada -
para administración tópica.

5 14º.- Procedimiento según el punto 13º, caracteriza-
do porque la composición tiene la forma de una crema que -
contiene 5 partes de alfa-(4-fenil fenoxi) propionato de -
etilo, 25 partes de parafina líquida y 15 partes de un --
agente emulsificante, completada hasta 100 partes con agua.

10 15º.- Procedimiento según el punto 13º, caracteriza-
do porque la composición tiene la forma de un linimento --
que comprende 5 partes en volumen de alfa-(4-fenil fenoxi)
propionato de etilo en 100 partes por volumen de alcohol -
metílico industrial.

15 16º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos -
1º a 8º, caracterizado porque la composición es adecuada -
para inyección.

20 17º.- Procedimiento según el punto 16º, caracteriza-
do porque la composición comprende 10 partes de alfa-(4-fe
nil fenoxi) propionato sódico disueltas en 100 partes de -
agua.

18º.- Procedimiento para producir una composición te
rapéutica.

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

25 Esta Memoria consta de cincuenta y tres hojas escri-



254777

tas a máquina por una sola cara.

Nadrid,

2 MAY. 1960

Alberto de Eizola
Alberto

G.D.S.