

389252

P. 47.327
PRL/GHK
"Long Acting Anti-
Inflammatory
Agente I"

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

12 ENE



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de BOOTS PURE DRUG COMPANY LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en 1 Thane Road West, Nottingham, Inglaterra

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS PROPIONI
COS SUSTITUIDOS POR FENILO EN LA POSICION 2"
(Clase Internacional C07c)

18.3.71

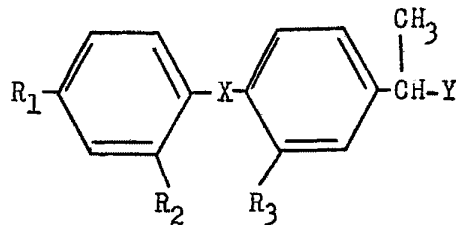
389252

12



Esta invención se refiere a nuevos ácidos propiónicos sustituidos por fenilo en la posición 2, y a sales, ésteres, amidas y alcoholes derivados de los mismos, que se ha comprobado poseen valiosas propiedades biológicas.

Los nuevos compuestos tienen la fórmula general I



. . . . I

en la que

X es O ó NH;

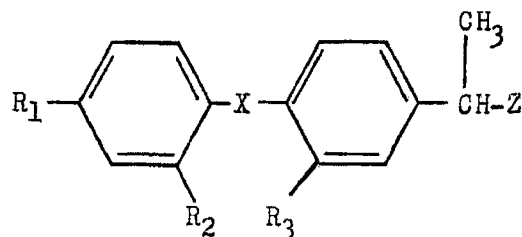
R₁ es halógeno;

R₂ y R₃ están seleccionados, cada uno, de entre hidrógeno y halógeno, siendo hidrógeno al menos uno de ellos;

Y es COOH, CONH₂ ó CH₂OH,

juntamente con ésteres, sales inorgánicas y sales orgánicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos en los que Y es COOH.

Estos compuestos son preparados mediante hidrólisis de compuestos de la fórmula general II



....II

en la que Z es ciano, carbamilo o COOR₄, donde R₄ es un

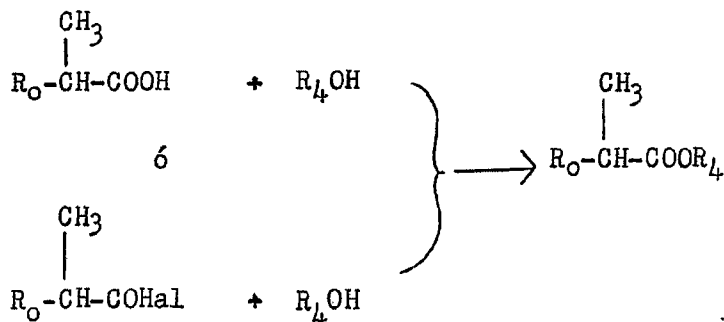


grupo formador de éster, especialmente alcoholo inferior.

La hidrólisis puede efectuarse según métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo empleando ácido o álcali en agua, en un medio de reacción líquido orgánico, o en una mezcla de los mismos; es conveniente una temperatura de tratamiento de 15-150°C. Preferiblemente, la hidrólisis es efectuada por reflujo en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de un ácido mineral, y el medio de reacción líquido orgánico es un alcohol inferior.

Los materiales de partida pueden prepararse por ejemplo, a partir de acetofenonas sustituidas, por medios convencionales. Como operación subsiguiente en la invención, el ácido libre así obtenido puede ser esterificado para proporcionar un éster, puede ser amidado para proporcionar una amida o puede ser reducido para proporcionar un alcohol o puede ser transformado en una sal farmacéuticamente aceptable. La esterificación puede ser conducida por medios convencionales.

1. Esterificación de los ácidos por medios convencionales, por ej:



La amida puede ser obtenida convirtiendo el ácido en un halogenuro ácido, por ejemplo por reacción con cloruro de tionilo, seguida por una reacción con amoniaco. El alcohol puede ser obtenido por reducción del ácido, por ejemplo, por el uso de hidruro de litio y aluminio en un

389252



disolvente adecuado, por ejemplo éter, seguido de acidificación. Alternativamente puede usarse la hidrogenación en presencia de un catalizador de cobre/óxido de cromo.

5 Las sales pueden ser obtenidas por reacción del ácido con una base orgánica o inorgánica.

Los compuestos de la fórmula general I poseen actividad antiinflamatoria y son útiles para el tratamiento de estados inflamatorios. También poseen propiedades analgésicas y antipiréticas, y son útiles para el tratamiento de estados de dolor y febriles. Son útiles para el tratamiento de estos tres estados por separado o en cualquier combinación. Una característica particularmente notable e importante de los compuestos es su efecto de larga duración. Esta característica permite conseguir una concentración en sangre relativamente alta durante un largo período después de una sólo dosis (hasta aproximadamente 24 horas en muchos casos), en contraste con los compuestos de acción de corta duración, por ej. el ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico, con el que no hay una cantidad sustancial del compuesto en la sangre pasado sólo un breve tiempo después de una sólo dosis, por ej. después de 3-6 horas en el caso del ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico. Así pues, en muchos casos los compuestos de la invención sólo necesitan ser administrados una vez, o algunas veces dos veces, por día, mientras que los compuestos de acción de corta duración requieren ser administrados al menos tres veces, y a veces cuatro veces, por día.

30 La actividad de los compuestos de la invención ha sido determinada en animales experimentales, empleando ensayos farmacológicos capaces de caracterizar com

389252

12



puestos que poseen las propiedades terapéuticas de la aspirina, es decir actividad anti-inflamatoria, analgésicas y antipirética; el efecto de larga duración ha sido confirmado por experimentos de nivel en sangre.

5 Un grupo preferido de compuestos de la invención son los de la fórmula general I en los que X es oxígeno. Se prefiere también que al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 es un átomo de flúor.

10 También son un grupo preferido de compuestos de la invención aquellos en los que Y es COOH. Se cree que cuando se usan sales, ésteres, amidas o alcoholes derivados de estos ácidos en lugar de los ácidos, dichos derivados son metabolizados por el cuerpo del animal y se convierten en el cuerpo en los ácidos correspondientes.

15 Se observará que, como los compuestos de la fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico, están presentes ordinariamente en forma de una mezcla racémica. La resolución de estos racematos puede realizarse por cualquier método convencional, y los estereoisómeros
20 ópticamente activos separados forman parte de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de la manera convencional para la aspirina, o de la manera usual para otros agentes antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, por ejemplo por vía oral, tópicamente, por vía rectal o parenteral, y preferiblemente por
25 vía oral. La proporción de dosificación óptima varía con la forma de administración, pero normalmente está comprendida en el intervalo de 0,014-14,0 mg/kg/día, y más usualmente entre 0,35 y 7,0 mg/kg/día. La dosis unitaria puede
30

28.12.71

389252

12



aceite no tóxico, por ej. un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete, y un agente de suspensión, para dar suspensiones aceitosas.

5

Las composiciones para administración oral son las formas farmacéuticas convencionales de esta administración, tales como supositorios con bases de manteca de cacao o polietilenglicol.

10

Las composiciones para uso tópico son las formas farmacéuticas convencionales de esta aplicación, tales como ungüentos, cremas y lociones. Los ungüentos y las cremas pueden ser de carácter miscible o inmisible con el agua, e incluyen emulsiones preparadas a partir de ceras y aceites emulsionantes, y las preparadas a partir de polietilenglicoles miscibles con el agua. Las lociones pueden comprender una disolución, en un alcohol alifático con 1-4 átomos de carbono, que puede contener una pequeña proporción de agua.

15

20

Las composiciones para administración parenteral son las formas farmacéuticas convencionales para esta aplicación, por ejemplo suspensiones estériles en medios acuoso o aceitosos, o disoluciones estériles en propilenglicol.

25

En algunas formulaciones puede ser beneficioso emplear los compuestos de la invención en forma de partículas de tamaño muy pequeño, como por ejemplo las obtenidas por molturación por energía flúida, por ej. micronización.

30

La invención proporciona además un método de tratar estados inflamatorios, estados de dolor y estados febriles, por separado o en cualquier combinación, que

28.12.71

389252



comprende administrar un compuesto de la invención, preferiblemente por vía oral.

Los productos de la presente invención pueden emplearse, naturalmente, en combinación con otros
5 agentes antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos activos, o con otras medicinas, como ya es normal en la técnica para otros materiales antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos ya existentes, tales como la aspirina.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención.
10

Ejemplo 1

2-[4-(4-clorofenoxi)fenil]propionamida (1,0 g.), agua (7 cm³) y sosa cáustica (1 cm³ de 18N) fueron sometidos a reflujo con agitación durante 24 horas. La solución fue enfriada, acidificada con ácido clorhídrico diluido y el ácido aislado en éter y extraído en una solución de carbonato de potasio al 2,5%. Los extractos alcalinos fueron acidificados con ácido clorhídrico diluido, el ácido aislado de nuevo en éster, lavado con
15 agua, secado y evaporado hasta sequedad. El residuo fue recristalizado a partir de petróleo ligero (p. de eb. 80-100°C). El producto fue ácido 2-[4-(4-clorofenoxi)fenil]propiónico.
20

Rendimiento 0,644 g (64%); p. de f. 109-110°C.

25 Ejemplo 2

2-[4-(4-clorofenoxi)fenil]propionitrilo de metilo (1,2 g); hidróxido de sodio (10 cm³ de 2,5N) y etanol al 95% (5 cm³) fueron sometidos a reflujo durante una hora. El alcohol fue destilado a presión reducida, y el residuo acidificado con ácido clorhídrico diluido, el
30

389252

12 ENERO



precipitado aislado en éter, lavado con agua, secado, y evaporado hasta sequedad. El residuo fue recristalizado a partir de petróleo ligero (p. de eb. 80-100°C). El producto fue ácido 2-[4-(4-clorofenoxi)fenil]propiónico.

5 Rendimiento 0,85 g; p. de f. 105-106°C.

Ejemplo 3

2-[4-(4-clorofenoxi)fenil]propionato (310 mg), agua (7 cm³), y sosa cáustica (1 cm³ de 18N) fueron sometidos a reflujo y agitados durante 24 horas. La solución fue enfriada, acidificada con ácido clorhídrico diluido, el ácido aislado en éter, y extraído en una solución de carbonato de potasio al 2,5%. La solución alcalina fue acidificada con ácido clorhídrico diluido y el ácido aislado de nuevo en éter, lavado en agua, secado, evaporado hasta sequedad y recristalizado a partir de petróleo ligero (p. de eb. 80-100).

10

15

Rendimiento 163 mg (48%); p. de f. 107-109°C.

El producto fue ácido 2-[4-(4-clorofenoxi)fenil]propiónico.

20

Ejemplo 4

2,32 g. de ácido 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propiónico en etanol (16 ml.) que contenía ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml.) fué sometido a reflujo durante 5 horas, y se extrajo el alcohol. Después de su dilución con agua, el producto fué aislado en éter y destilado, para dar 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propionato de etilo, de p. de eb. 169-171°C/2 mm.

25

Ejemplo 5

Se añadió gota a gota 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propionato de etilo (1,3 g.) en éter seco (5 ml.)

30

28.12.71

389252

12



5 a hidruro de aluminio y litio (200 mg) en éter seco (5 ml.) Después de un reflujo durante 1 horas, el hidruro en exceso fué descompuesto con ácido sulfúrico diluído, y la capa de éter fué destilada, dando 2- \square 4-(4-fluorofenoxi)fenil \square -propanol, de p. de eb. 151-152°C/0,6 mm.

Ejemplo 6.

10 Una mezcla de ácido 2- \square 4-(2,4-difluorofenoxi)fenil \square propiónico (2 g.) y cloruro de tionilo (10 ml.) se sometió a reflujo durante 10 minutos. El cloruro de tionilo en exceso fué destilado, y el residuo en éter (10 ml.) se añadió gota a gota a hidróxido de amonio (peso específico 0,88, 20 ml.) enfriado en hielo. Pasados 15 minutos, la capa de éter se separó y se evaporó. El sólido resultante fué purificado por cromatografía de capa preparativa empleando ácido acético/tolueno al 5% y eluyendo con acetato de etilo; la recristalización a partir de éter de petróleo de p. de eb. 100-120°C dió 2- \square 4-(2,4-difluorofenoxi)fenil \square propionamida, de p. de f. 107-110°C.

Ejemplo 7

20 Acido 2- \square 4-clorofenoxi)fenil \square propiónico (740 mg) y bencilamina (300 mg) se mezclaron en éter. El precipitado sólido fué recristalizado a partir de alcohol/éter para dar la sal de bencilamina de l ácido 2- \square 4-clorofenoxi)fenil \square propiónico, de p. de f. 138-139°C.

Ejemplo 8

25 Se prepararon cápsulas de gelatina dura del N° 5, cada una de las cuales contenía lo siguiente:

- (a) ácido 2- \square 4-(4-fluorofenoxi)fenil \square propiónico 5 mg.
lactosa 95 mg.
- (b) ácido 2- \square 4-(4-fluorofenoxi)fenil \square propiónico 5 mg.

389252



	fosfato de calcio		5 mg.
	almidón de maiz		90 mg.
	(c) ácido 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propiónico		5 mg.
	almidón de maiz	} partes iguales en peso	95 mg.
5	lactosa		
	fosfato de calcio		

Ejemplo 9

La mezcla siguiente (partes en peso) se transformó en tabletas de la manera convencional, conteniendo cada tableta 5 mg. de ingrediente activo:

	ácido 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propiónico	5
	almidón de maiz	30
	lactosa	163
	ácido esteárico	1
15	ésterato de magnesio	1

Se prepararon composiciones similares a las descritas en los Ejemplos 8 y 9, que contenían como ingrediente activo otros compuestos de la invención descritos en los ejemplos anteriores.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 16 de Marzo de 1.970, bajo el Nº 12570/70, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

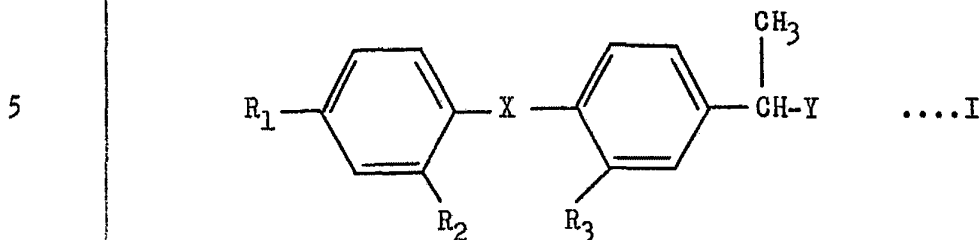
28.12.71

389252

12 EN

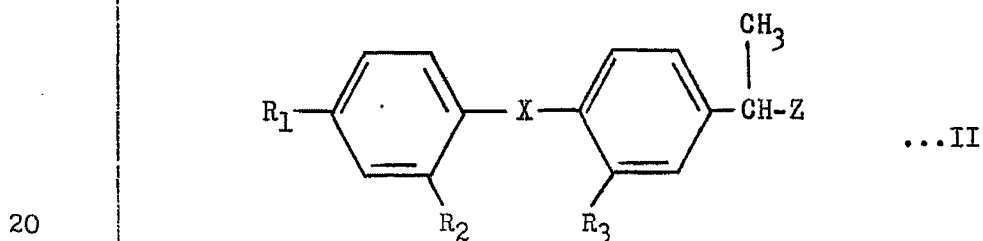


1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I



10 en la que X es O ó NH; R_1 es halógeno; R_2 y R_3 están seleccionados, cada uno, de entre hidrógeno y halógeno, siendo hidrógeno al menos uno de ellos; Y es COOH, CONH₂ ó CH₂OH; juntamente con ésteres, sales inorgánicas y sales orgánicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos en los que Y es COOH, caracterizado por hidrolizar un

15 compuesto de la fórmula general II



25 en la que Z es ciano, carbamoilo ó COOR₄, donde R₄ es un grupo formador de éster y, si se desea, (a) un ácido libre así obtenido es esterificado para proporcionar un éster, (b) un ácido libre así obtenido es amidado para proporcionar una amida, (c) un ácido libre así obtenido es reducido para proporcionar un alcohol, o (d) un ácido libre así obtenido es transformado en una sal farmacéuticamente aceptable.

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque es llevado a cabo mediante refl-

389252

12 ENE



jo, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o un ácido mineral y en presencia de un alcohol inferior.

3.- Procedimiento para la preparación de ácidos propiónicos sustituidos por fenilo en la posición 2.

5

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

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 12 ENE 1972
P.A.

Alberto de Lizaso
Por Poder

28.12.71