

389253

12 ENE



P.- 47.328

PRL/GHK
"Long Acting
Anti-Inflammatory
Agents II

Memoria descriptiva

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

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de BOOTS PURE DRUG COMPANY LIMITED

entidad / de nacionalidad Británica

con domicilio en 1 Thane Road West, Nottingham, Inglaterra.

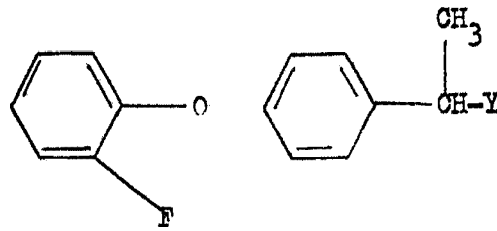
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DEL ACIDO 2- \square 4-(2-FLUOROFENOXI)FENIL/PROPIONICO"

(Clase Internacional C07c)

389253

02 EN 30

Esta invención se refiere al ácido 2-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)propiónico y a sales, ésteres, la amida y el alcohol derivados del mismo. Estos compuestos han demostrado poseer valiosas propiedades biológicas. Tienen la fórmula general I



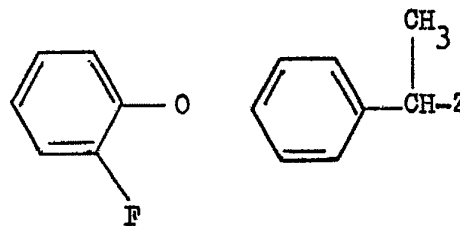
...I

en la que

Y es COOH , CONH_2 ó CH_2OH ;

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

El ácido puede ser preparado hidrolizando un compuesto de la fórmula general II



...II

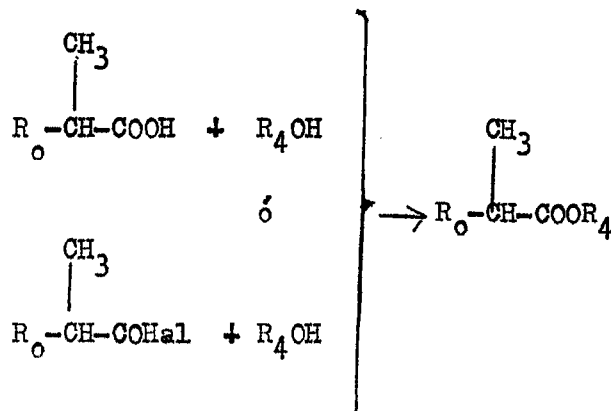
en la que Z es ciano, carbamoilo ó COOR_4 , donde R_4 es un grupo formador de éster, especialmente un alcohol inferior.



La hidrólisis puede efectuarse según los métodos 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 se efectúa 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 acetofenona sustituida por medios convencionales.

Si se desea, el ácido puede ser esterificado, subsiguientemente, para proporcionar un éster, amida para proporcionar una amida, reducido para proporcionar un alcohol o transformado en una sal farmacéuticamente aceptable. La esterificación puede ser conducida, por ejemplo, por medios convencionales



La amidación puede ser conducida convirtiendo el ácido en un halogenuro ácido, por ejemplo, por reacción con cloruro de tionilo, seguida por una reacción

389253

12



5 con amoníaco. La formación de sales puede ser conduci--
da por reacción del ácido con una base orgánica o inorgá
nica. La formación de alcohol puede ser conducida por -
reducción del ácido. El uso de hidruro de aluminio y --
litio en un disolvente adecuado, por ejemplo éter, segui
do de acidificación. Puede emplearse alternativamente -
la hidrogenación en presencia de un catalizador de cobre
/óxido de cromo.

10 Los compuestos de la fórmula general I po--
seen actividad antiinflamatoria y son útiles para el tra
tamiento de estados inflamatorios. Tienen también pro--
piedades analgésicas y antipiréticas, y son útiles para
el tratamiento de estados de dolor y febriles. Son úti
les para el tratamiento de estos tres estados por separa
do o en cualquier combinación. Su actividad se ha deter
15 minado en animales experimentales utilizando ensayos far
macológicos conocidos como adecuados para caracterizar -
compuestos que tienen las propiedades terapéuticas de la
aspirina, es decir actividad antiinflamatoria, analgési
ca y antipirética.
20

Un compuesto preferido de la invención es -
aquel en que Y es COOH. Se cree que cuando se utilizan
sales, ésteres, la amida o el alcohol derivados del áci
do, estos derivados son metabolizados por el cuerpo ani
25 mal y son convertidos en el cuerpo en el ácido correspon
diente.

Se observará que, como los compuestos de --
la fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétr
co, están presentes ordinariamente en forma de una mez--
cla racémica. La resolución de tales racematos puede --
30



efectuarse por cualquier método convencional, y los estereoisómeros ópticamente activos separados forman parte de la presente invención.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse de la misma manera convencional que la aspirina, o de la misma manera usual para otros agentes antiin-
10 flamatorios, analgésicos y antipiréticos, por ejemplo -- por vía oral, tópicamente, por vía rectal o parenteral, y preferiblemente por vía oral. La dosificación óptima
15 varía según el modo 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 variar entre 1 mg. y 1000 mg. por individuo; para administración oral, la dosificación es preferiblemente de 25-500 mg. por individuo y por día, opcionalmente en dosis divididas.

Para su empleo, los compuestos de la invención se administran en formulaciones convencionales, y, por consiguiente, la invención proporciona también composiciones terapéuticas que comprenden un compuesto de la
20 invención en asociación con excipientes farmacéuticos, -- para la producción de composiciones para administración oral, tópica, rectal o parenteral. Estas composiciones --
25 contienen preferiblemente de 0,1 a 90 % en peso de un -- compuesto de la invención.

Las composiciones para administración oral son las composiciones preferidas de la invención, y estas son las formas farmacéuticas convencionales para esta administración, por ejemplo tabletas, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos efervescentes, jarabes y sus-

389253

12



5 pensiones acuosas y aceitosas. Los excipientes usados -
en la preparación de estas composiciones son los exci- -
pientes de la técnica farmacéutica. Así, en la prepara-
ción de tabletas, los excipientes típicos incluyen agen-
tes de desintegración, por ejemplo almidón de maíz, y --
agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio;
en la preparación de cápsulas, pueden usarse cápsulas ti-
po de gelatina que contienen el ingrediente activo sólo
o mezclado con un diluyente. Las composiciones líquidas
10 pueden comprender como excipientes agua y sacarosa, para
proporcionar jarabes, agua, agentes de dispersión y de -
suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, pa-
ra proporcionar suspensiones acuosas, y un aceite no tó-
xico, por ejemplo un aceite vegetal tal como aceite de -
15 cacahuete, y un agente de suspensión para proporcionar -
suspensiones aceitosas.

Las composiciones para administración rec--
20 tal son las formas farmacéuticas convencionales para es-
ta administración, tales como por ejemplo supositorios -
con manteca de cacao o bases de polietilenglicol.

Las composiciones para uso tópica son las -
formas farmacéuticas convencionales para esta aplica- -
ción, tales como ungüentos, cremas y lociones. Los un--
güentos y las cremas pueden ser miscibles con el agua --
25 o inmiscibles con el agua, e incluyen las emulsiones pre-
paradas a partir de ceras y aceites emulsionantes, y - -
las preparadas a partir de polietilenglicoles miscibles
con el agua. Las lociones pueden comprender una disolu-
ción en un alcohol alifático con 1 - 4 átomos de carbo--
30 no, que puede contener una pequeña proporción de agua.

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

5

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

10

La invención proporciona también un método para tratar estados inflamatorios, estados de dolor y estados febriles, por separado o en cualquier combinación, que comprende administrar un compuesto de la invención, preferiblemente por vía oral.

15

Naturalmente, los productos de la presente invención pueden emplearse en combinación con agentes antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos activos, o con otros medicamentos, como ya es convencional en la técnica para otros materiales antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos ya existentes, tales como la aspirina.

20

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención.

25

Ejemplo 1.

1,96 g de 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]propionato de etilo fué hidrolizado sometiénolo a reflujo,

30

389253

12 ENERO 1972

5 durante 1 hora, con 12 cm³ de NaOH de 2,5N y 6 cm³ de --
etanol al 95%. Después fué enfriado y acidificado con --
HCl. El sólido obtenido fué extraído en éter, lavado --
con agua y secado sobre sulfato de sodio anhidro. El --
éter fué separado y el residuo recristalizado a partir --
de petróleo.

10 Rendimiento en ácido 2-[4-(2-fluorofeno-
xi)fenil]propiónico: 1,53 g (87 %); p. de f. 103-105°C.

Ejemplo 2.

15 1,1 g de amida de 2-[4-(2-fluorofenoxi)fe-
nil]propiónico en 7 cm³ de agua fué tratada a reflujo --
con 1 cm³ de sosa caústica. La mezcla fué sometida a --
reflujo y agitada durante 24 horas, enfriada, acidifica-
da y extraída en éter. La capa de éter fué lavada con --
agua, extraída con una solución de K₂CO₃ al 2,5 % que, --
20 después, fué acidificada, extraída de nuevo en éter, la-
vada con agua y secada sobre sulfato de sodio anhidro. --
El éter fué separado, y el producto aislado en petróleo
a 62-68°C, enfriado, recogido, lavado con petróleo y se-
cado en vacío.

25 Rendimiento en ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)
fenil]propiónico: 1,04 g (88%); p. de f. 103-105°C.

30 Ejemplo 3.

389253

12 ENE 1962



1,5 g de nitrilo 2-[4-(2-fluorofenoxi)fe-
nil]propiónico en 10 cm³ de agua fué tratado a reflujo -
con 1,5 cm³ de sosa caústica, agitado y sometido a reflujo
5 durante 24 horas. Después, la mezcla fué enfriada, -
acidificada y extraída, de la manera usual, por una solu-
ción de K₂CO₃ al 2,5 %. El extracto final de éter fué -
secado sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la se-
paración del éter, el residuo sólido fué recristalizado
a partir de petróleo a 62-68°C.

10 Rendimiento en ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)
fenil]propiónico: 600 mg (38%); p. de f. 103-105°C.

15 Ejemplo 4.

Se añadió gota a gota 2-[4-(2-fluorofenoxi)
fenil]propionato de etilo (1,3 g.) en éter seco (5 ml.) -
a hidruro de aluminio y litio (200 mg.) en éter seco --
20 (5 ml.). Después de someter a reflujo durante 1 hora, -
el hidruro en exceso se descompuso con ácido sulfúrico -
diluido, y la capa de éter fué destilada para dar 2-[4-
(2-fluorofenoxi)fenil]propanol, de p. de eb. 178-180°C/
2,5 mm.

25 Ejemplo 5.

Acido 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]propióni-
30 co (0,2 g.) y cloruro de tionilo (1,5 ml.) se sometieron

389253

12 ENE



a reflujo durante 1 hora. El cloruro de tionilo en exceso fué destilado y el residuo fué añadido a hidróxido de amonio (peso especific. 0,88, 2 ml.) enfriado en hielo. - El precipitado fué recogido y recristalizado a partir de benceno/éter de petróleo de p. de eb. 60-68° C, para dar 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]propionamida, de p. de f. -- 106-107,5°C.

5

10

Ejemplo 6.

Acido 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]propiónico (160 mg) y bencilamina (72 mg) se mezclaron en éter. El precipitado sólido fué recristalizado a partir de alcohol/éter para dar la sal de bencilamina de ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil] propiónico, de p. de f. 122-126° C.

15

20

Ejemplo 7.

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

25

(a) ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil] propiónico 5 mg.
Lactosa 95 mg.

30

(b) ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil] propiónico 5 mg.
fosfato de calcio 5 mg.



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

Ejemplo 8.

10

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

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

20

Se preparan composiciones similares a las descritas en los Ejemplos 7 y 8, que contenían como ingredientes activo otros compuestos de la invención.

25

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 16 de marzo de 1.970, bajo el Número 12570/70, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30

389253

12 ENE 1972



- REIVINDICACIONES -

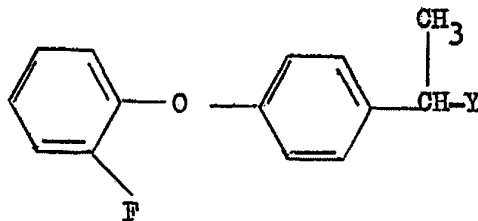
5

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:

10

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

15

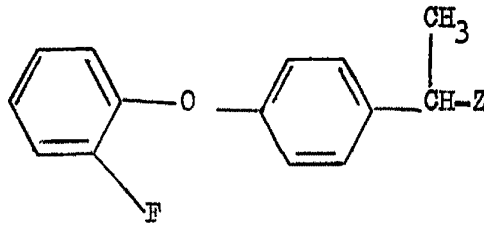


20

en la que Y es COOH, CONH₂ ó CH₂OH, juntamente con ésteres, sales inorgánicas y sales orgánicas farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos en los que Y es COOH, caracterizado por hidrolizar un compuesto de la fórmula general II

25

30



5

10

15

en la que Z es ciano, carbamoilo, ó COOR_4 , donde R_4 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.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis es llevada a cabo sometiendo a reflujo un compuesto de la fórmula general II, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o un ácido mineral y en presencia de un alcohol inferior.

25

3.- Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]propiónico.

30

2-1-72

389253

12 ENE



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

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

5

12 ENE 1972

Madrid,

F.A.

Alberto ^{de Lizasoain}
Por Poder *Arta*

2-1-72

SOC.

- 14 -