

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	20 AI
	21	424,985	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		4.4-74	

PATENTE DE INVENCION



30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7F	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE ALUMINIO MONORÁ- SICO Y DIBASICO DEL ACIDO 2-(3-FENOXIFENIL) PROPIONICO.		
71 SOLICITANTE (S)		
ELI LILLY AND COMPANY.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206, EE.UU.		
72 INVENTOR (ES)		
Calvin Haywood Fields, Clarence August Hirsch.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales de aluminio monobásico y dibásico del ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico.

5 La invención proporciona un procedimiento para la preparación de sales de aluminio monobásico y dibásico de ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico, por reacción de ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico o de su sal sódica con un compues
10 to de aluminio soluble en agua, para formar una sal de aluminio prácticamente insoluble en agua de ácido 2-(3-fenoxifenil) propiónico.

15 Los ácidos fenilalcanoicos sustituidos fisiológicamente activos están descritos y reivindicados en la patente estadounidense nº 3.600.437. Los ácidos fenilalcanoicos sustituidos allí descritos son especialmente activos como agentes anti-inflamatorios.

20 Los agentes anti-inflamatorios son casi siempre prescritos en la mayoría de los casos clínicos de artritis. Y en general, la artritis es un achaque del sector más viejo de la población. En las personas de 70 años y más, casi todas son un caso activo de artritis diagnosticada clínicamente. Las formas de dosificación farmacéuticas sólidas para administración oral, como cápsulas, gránulos, píldoras, polvos y tabletas, pueden ser preparadas fácilmente, directamente a partir de las sales más solubles de los ácidos fenilalcanoicos sustituidos. Sin embargo, muchas personas mayores prefieren los preparados médicos líquidos a las formas sólidas, porque son más fáciles de tragar.

25 La mayoría de las sales de los ácidos fenilalcanoicos sustituidos con actividad anti-inflamatoria son difíciles de formular en formas de dosificación líquidas farma-
30



1 céuticamente aceptables debido a una pequeña solubilidad en
agua que hace difícil de enmascarar el sabor.

Ahora se ha descubierto que las sales de aluminio
monobásico y dibásico del ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico
5 de la siguiente fórmula:



donde R es el radical 2-(3-fenoxifenil)propioniloxi y n es
1 o 2, sales que poseen actividad anti-inflamatoria, son
prácticamente insolubles en agua, insípidas, no reaccionan
10 con los coadyuvantes de suspensión farmacéuticos comúnmente
empleados, son químicamente estables a un pH comprendido
aproximadamente entre 6,0 y 9,0 y son adecuadas para la for-
mulación en suspensiones farmacéuticas excepcionalmente ade-
cuadas. Estas sales se preparan por reacción del ácido 2-(3-
15 fenoxifenil)propiónico o su sal sódica con un compuesto de
aluminio soluble en agua, como hexahidrato de cloruro de
aluminio o monohidrato de nitrato de aluminio, en presencia
de sodio, que puede ser ajustado para producir la sal mono-
básica o dibásica o haciendo reaccionar directamente el áci-
do 2-(3-fenoxifenil)propiónico con una dispersión de gel de
20 hidróxido de aluminio en agua.

El término "monobásico" se refiere a la sal de alu-
minio que lleva solamente un sustituyente hidroxilo (OH)
combinado al aluminio. El término "dibásico" se refiere a
25 la sal de aluminio que lleva dos sustituyentes hidroxilo
(OH) combinados al aluminio.

El ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico es un excelen-
te agente anti-inflamatorio. La patente estadounidense nº
3.600.437 describe la útil actividad anti-inflamatorio de
30 una clase de compuestos de ácidos alcanóicos. Los métodos



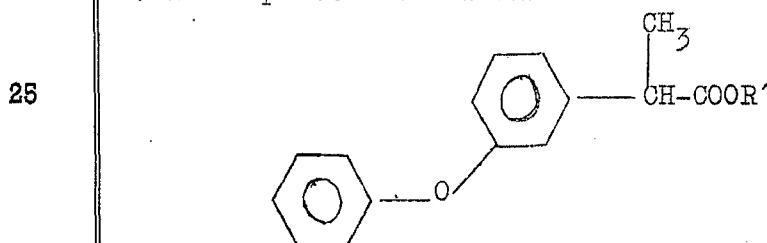
1 para la preparación de miembros representativos de esta clase de compuestos son ilustrados en la patente mencionada.

5 Las sales de aluminio aquí descritas poseen una actividad anti-inflamatoria similar a la de los ácidos alcanoicos de la patente estadounidense pero las sales de aluminio monobásico y dibásico del ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico tienen la sorprendente y útil propiedad adicional de ser insípidas.

10 Esta útil propiedad de la insipidez, unida a la carencia casi total de solubilidad en agua asociada a las sales de aluminio del ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico fisiológicamente activo, proporciona compuestos que pueden ser incorporados a suspensiones que poseen notable utilidad farmacéutica. Y, por ingestión en el ambiente ácido del estómago de un mamífero, incluidos los seres humanos, el radical ácido es desasociado de la sal y se convierte en el ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico. Como tal, es asimilado por el tracto gastro-intestinal y resulta biológicamente asequible para ejercer una actividad anti-inflamatoria.

20 Las sales de aluminio del ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico se preparan por:

(1) reacción en un medio acuoso de n equivalentes de un compuesto de fórmula



Fórmula II

30 donde R' es hidrógeno o sodio y n es 1 o 2, con un equivalente de un compuesto de aluminio soluble en agua, en presencia



1 de 3 equivalentes de una sal sódica soluble en agua cuando
R'es hidrógeno y de 3-n equivalentes de una sal sódica solu
ble en agua cuando R'es sodio; y

5 (2) recuperación de una sal de aluminio monobási-
có o dibásico, prácticamente insoluble en agua, de ácido
2-(3-fenoxifenil)propiónico.

10 Específicamente, las sales de aluminio del ácido
2-(3-fenoxifenil)propiónico pueden prepararse por diferen-
tes procedimientos. Uno de ellos implica la reacción de la
sal sódica del ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico con una
sal de aluminio soluble en agua, v.g. nitrato de aluminio o
cloruro de aluminio. Se añade carbonato o bicarbonato sódico
para proporcionar el ión sodio y regular la suspensión a
un pH comprendido entre 5,0 y 9,0. La preparación se lleva
15 a cabo en un medio acuoso con intensa agitación.

Un segundo método consiste en hacer reaccionar el
ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico con hidróxido de aluminio
en presencia de una sal sódica soluble en agua, en un medio
acuoso caliente bien agitado.

20 Todavía otro método, que es una variación del pri-
mero, requiere la adición controlada de las dos soluciones
a una vasija bien agitada. Una solución contiene el ión alu-
minio y la otra contiene la sal sódica del ácido 2-(3-fenoxi-
fenil)propiónico más un exceso de hidróxido sódico para neu-
25 tralizar los aniones restantes de la reacción. Las dos solu-
ciones se ponen en contacto a velocidades equivalentes en
un medio de reacción acuoso mantenido a una temperatura de
unos 50°C. El pH se mantiene en el intervalo preferido de
6,0-8,0.

30 No es necesario calentar el medio de reacción para



MAR. 1970

1 que ésta se produzca. Un ligero calentamiento simplemente
facilita la filtración del producto.

5 En cualquiera de los casos anteriores, puede pre-
pararse la sal de aluminio monobásico o dibásico del ácido
2-(3-fenoxifenil)propiónico. La sal que se prepara depende
de los equivalentes moleculares del ácido 2-(3-fenoxifenil)
propiónico en relación con el aluminio presente. Cuando el
10 ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico se encuentra en una propor-
ción de 2:1, se forma la sal de aluminio monobásico. Cuando
la relación de ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico a aluminio
es de 1:1, se forma la sal de aluminio dibásico. En ambos
casos, es necesario que haya presentes tres equivalentes de
sodio, ya sea en forma de una sal sódica soluble en agua o
como la sal sódica del ácido propiónico. Por ejemplo, en el
15 Ejemplo 1 dado a continuación, hay dos equivalentes de ión
sodio (0,2M) presentes en forma de sal sódica soluble en
agua y un equivalente de sodio como sal de ácido 2-(3-feno-
xifenil)propiónico por cada equivalente de aluminio. Como
solo hay presente un equivalente del ácido 2-(3-fenoxifenil)
20 propiónico, se forma la sal de aluminio monosustituída o di-
básica.

25 En el Ejemplo 2, hay tres equivalentes de sodio pre-
sente por cada equivalente de aluminio, pero en este ejemplo
hay dos equivalentes de ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico
por cada equivalente de aluminio, para dar una sal de alumi-
nio disustituída o monobásica.

EJEMPLO 1

Preparación de dihidróxido de 2-(3-fenoxifenil)propionoxi-
aluminio

30 A 100 ml de agua desionizada en una vasija adecuada



1 se añaden 24,16 g (0,1 moles) de ácido 2-(3-fenoxifenil) propiónico. El ácido se disuelve por adición de 20 ml de NaOH 5N para formar 2-(3-fenoxifenil)propionato sódico. El pH es alrededor de 9,4.

5 En una vasija distinta, se disuelven 37,5 g (0,1 moles) de $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ en 250 ml de agua desionizada. El pH es alrededor de 1,6.

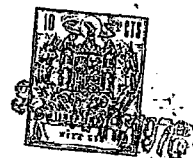
10 En una tercera vasija, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, provisto de un agitador, se disuelven 16,8 g (0,2 moles) de $NaHCO_3$ en 200 ml de agua desionizada.

15 La reacción que forma el dihidróxido de 2-(3-fenoxifenil)propionoxi-aluminio se lleva a cabo en la tercera vasija añadiendo lenta y continuamente unas cantidades equi volumétricas de cada una de las soluciones de 2-(3-fenoxifenil) propionato sódico y de nitrato de aluminio a la solución de bicarbonato sódico, con agitación continua. Se requieren unos 30 minutos para completar la adición de las dos soluciones a la vasija de reacción, ya que la velocidad de adición se controla para reducir al mínimo la formación de es-
20 puma. Se continúa agitando durante otros 30 minutos y el precipitado resultante se filtra y se lava. La torta del filtro se seca durante 48 horas a 50°C. Se obtienen 28,4 g del producto de reacción (rendimiento: 94 %) que da un análisis de 98,2 % de hidróxido de 2-(3-fenoxifenil)propionoxi
25 aluminio.

EJEMPLO 2

Preparación de hidróxido de di-[2-(3-fenoxifenil)propionoxi-]aluminio

30 En una vasija adecuada, se disuelven 3,28 g de carbonato sódico anhidro en 100 ml de agua desionizada. A esta



1 solución se añaden 10 g de ácido 2-(3-fenoxifenil)propióni-
co. La mezcla de reacción se agita fuertemente hasta que to-
do el ácido ha pasado a solución y ha reaccionado para for-
mar 2-(3-fenoxifenil)propionato sódico.

5 En una vasija distinta, se disuelven 4.98 g de
 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 200 ml de agua desionizada. La solución de
cloruro de aluminio se diluye hasta un volumen total de
100 ml y se coloca en un embudo de adición.

10 La reacción de formación del hidróxido de di-[2-
(3-fenoxifenil)propionoxi] aluminio se lleva a cabo añadien-
do lenta y continuamente la solución de cloruro de aluminio
a la solución de propionato, con agitación. La velocidad de
adición se controla para reducir al mínimo la formación de
espuma y la adición requiere alrededor de unos 15 minutos.
15 Cuando se ha completado la adición de la solución de cloruro
de aluminio, la mezcla de reacción se calienta lentamente
hasta 70°C con agitación y después se enfría gradualmente
a 50°C . El precipitado que se forma se filtra empleando un
filtro de vidrio sinterizado y la torta del filtro se lava
20 con metanol. El producto de reacción resultante se seca a
 50°C durante la noche. El producto de reacción obtenido pe-
sa 10,7 g (rendimiento: 98,52 %). El análisis indica un
89,7 % de ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico y un 11,74 % de
óxido de aluminio.

25 Las sales de aluminio monobásico y dibásico de
ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico se formulan en suspensio-
nes farmacéuticas con estabilidad y buen sabor excepciona-
les. Y cuando estas suspensiones son ingeridas en el ambien-
te ácido del estómago, el radical fisiológicamente activo,
30 el ácido fenilpropiónico, se disocia de la sal de aluminio



1 y es asimilado en la corriente sanguínea del ingestor quien entonces recibe los beneficios de la actividad anti-inflamatoria del ácido propiónico.

5 Las sales de aluminio monobásico y dibásico del ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico son esencialmente insípidas y prácticamente insolubles en agua a un pH próximo a la neutralidad o ligeramente alcalino; y v.g. de 6,0 a 9,0. Además, estas sales son farmacéuticamente compatibles con una amplia gama de coadyuvantes de suspensión comúnmente empleados en la formulación de las suspensiones farmacéuticas.

10 En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

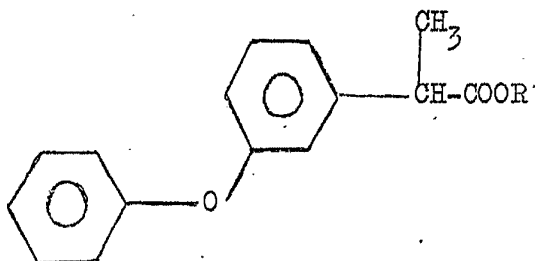
REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de sales de aluminio monobásico y dibásico del ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico de fórmula:



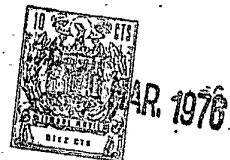
donde R es un radical 2-(3-fenoxifenil)propioniloxi y n es 1 o 2, cuyo procedimiento se caracteriza por:

20 (1) hacer reaccionar en un medio acuoso n equivalentes de un compuesto de fórmula:



Fórmula II

30 donde R' es hidrógeno o sodio y n es el definido anteriormente, con un equivalente de un compuesto de aluminio soluble en agua, en presencia de tres equivalentes de una sal



1 sódica soluble en agua cuando R' es hidrógeno y de 3-n equi-
valentes de una sal sódica soluble en agua cuando R' es so-
dio; y

5 (2) recuperar una sal de aluminio monobásico o di-
básico de ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico, prácticamente
insoluble en agua.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
caracterizado porque el compuesto de aluminio es nitrato de
aluminio, cloruro de aluminio o hidróxido de aluminio en for-
ma de gel en polvo.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones
1 o 2, caracterizado porque la relación de ácido 2-(3-feno-
xifenil)propiónico a ión aluminio es de 2:1 y la sal de alu-
minio obtenida es la sal dibásica.

15 4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
o 2, caracterizado porque la relación de ácido 2-(3-fenoxi-
fenil)propiónico a aluminio es de 1:1 y la sal de aluminio ob-
tenida es la sal monobásica.

20 5. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE ALUMINIO
MONOBASICO Y DIBASICO DEL ACIDO 2-(3-FENOXIFENIL)PROPIONICO.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptivas que consta de diez páginas me-
canografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid, 4 abril 1.974
BERNARDO UNGRIA

30