

6 DIC. 1974 P.- 58.980
Case: PA-7445
RT-Eisai

431425

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07C // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de EISAI CO., LTD

entidad japonesa

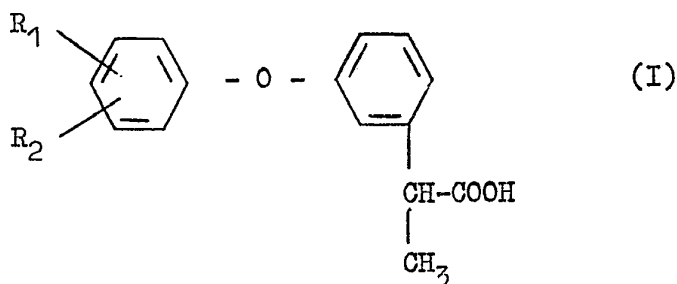
establecida en 6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku,
Tokyo, Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DEL ACIDO 2-(m-FENOXIFENIL)-PROPIONICO"
(Clase Internacional C07c)

25-11-74.

Este invento se refiere a nuevos derivados del ácido m-fenoxipropiónico y más particularmente a derivados del ácido 2-(m-fenoxifenil)-propiónico representados por la fórmula química (I):

5



10

en la que R_1 y R_2 son hidrógeno o átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, alcoholo inferior o alcoxi inferior con la condición de que no se da el caso de que tanto R_1 como R_2 sean simultáneamente átomos de hidrógeno, y a la preparación de los mismos.

15

Los nuevos compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con el presente invento poseen excelentes actividades anti-inflamatorias y analgésicas y por consiguiente son útiles como agentes anti-inflamatorios y analgésicos no esteroides adecuados para el tratamiento de trastornos tales como reumatismo articular, artritis, espondilitis, tendinitis, fracturas, esguinces, inflamaciones posoperatorias, otitis media, nasosinusitis, neuralgias, lumbago, raquialgia, odolalgia y similares.

25

25-11-74.

Recientemente se han efectuado investigaciones farmacológicas sobre otros agentes analgésicos y anti-inflamatorios no esteroides tales como compuestos de las series del indol, del pirazol, y antranílica con respecto a los derivados del ácido fenil-propiónico y del ácido fenil-acético.

Actualmente el preparado denominado Ibuprofen consistente en ácido 2,4'-isobutilfenil-propiónico, por ejemplo, está disponible en el mercado y se usa ampliamente para fines de tratamientos terapéuticos.

Como agentes analgésicos y anti-inflamatorios no esteroides los compuestos de las series del indol y el pirazol han sido ampliamente empleados hasta el presente. Sin embargo, puesto que la administración de estos compuestos conocidos está acompañada de efectos secundarios perjudiciales tales como impedimentos gastrointestinales, náuseas excitantes, agravación de úlceras y similares; dolores de cabeza, desvanecimientos y similares, dichos compuestos no se adaptan para medicaciones consecutivas durante un período prolongado.

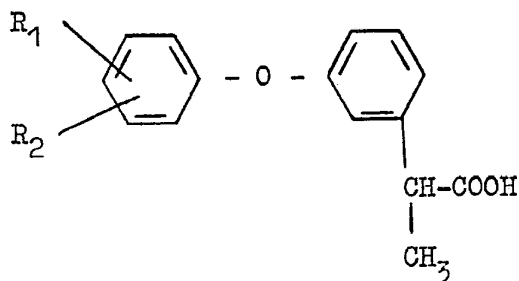
El estudio de los autores del presente invento se ha dirigido al desarrollo de un medicamento anti-inflamatorio de actividad suave y por consiguiente capaz de administraciones consecutivas durante un período

25-11-74.

do prolongado sin efectos secundarios perjudiciales, y por consiguiente adaptable para la medicación a pacientes que no resisten particularmente la administración de un agente anti-inflamatorio severo o a pacientes de inflamación crónica que requieren administraciones consecutivas durante período prolongado.

Para el establecimiento de los objetivos antes citados, los autores del presente invento se habían dedicado a investigar sobre varios derivados de ácido fenil-alcanico. Como resultado de las investigaciones descubrieron que los derivados del ácido 2-(m-fenoxi fenil)-propiónico representados por la fórmula química:

15



20

en la que R_1 y R_2 son hidrógeno o átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, alcoholo inferior o alcoxi inferior con la condición de que no se da el caso de que tanto R_1 como R_2 sean simultáneamente átomos de hidrógeno, son superiores a los agentes anti-inflamatorios

25

25-11-74.

5 hasta ahora conocidos pertenecientes a las series del ácido fenilpropiónico con respecto a la actividad anti-inflamatoria, baja toxicidad y tolerancia, y por consiguiente son agentes anti-inflamatorios útiles capaces de administraciones consecutivas durante un período de tiempo prolongado.

Por consiguiente, uno de los objetos del presente invento es crear un nuevo medicamento analgésico y anti-inflamatorio.

10 Otro objeto de este invento es proporcionar un nuevo medicamento anti-inflamatorio sin los efectos secundarios perjudiciales el cual es adaptable para administrar consecutivamente durante un período prolongado.

15 Otro objeto de este invento es crear diversos métodos preferibles para producir dicho nuevo agente anti-inflamatorio.

20 Incluso otro objeto de este invento es proporcionar una composición terapéutica que contiene dicho nuevo compuesto en calidad de ingrediente activo para la misma con el fin de aliviar la inflamación así como el dolor, hinchazón, fiebre y similares en el hombre, que acompañan a dicha inflamación.

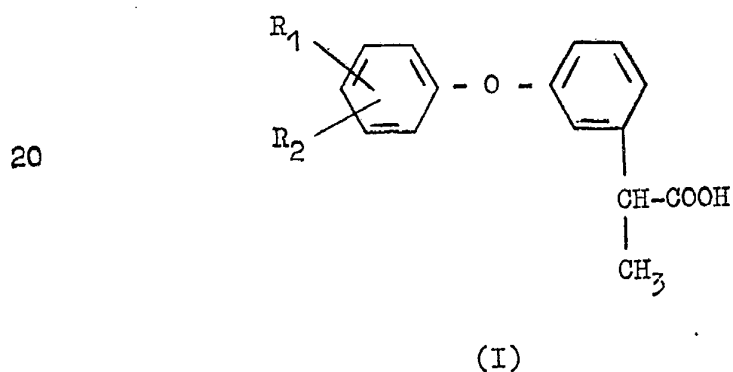
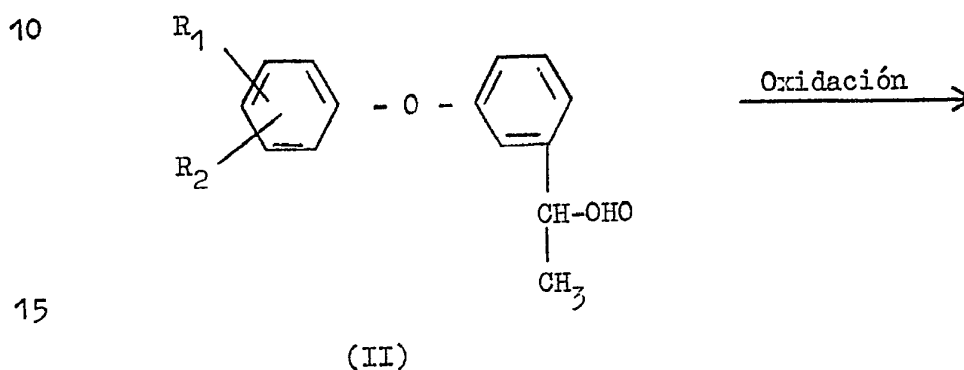
25 Un objeto adicional de este invento es crear un método para tratar las inflamaciones antes men

cionadas en el hombre.

Los nuevos derivados del ácido 2-(m-fenoxi
fenil)propiónico del presente invento pueden prepararse
por diversos métodos incluyendo los cinco métodos alter
5 nativos A), B), C), D), y E):

Método A)

Este método se ilustra por la operación
de la ecuación esquemática siguiente:



25 en donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que los
25-11-74.

anteriormente mencionados.

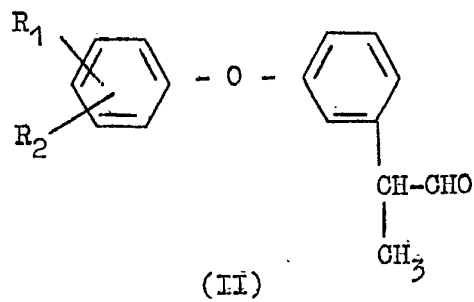
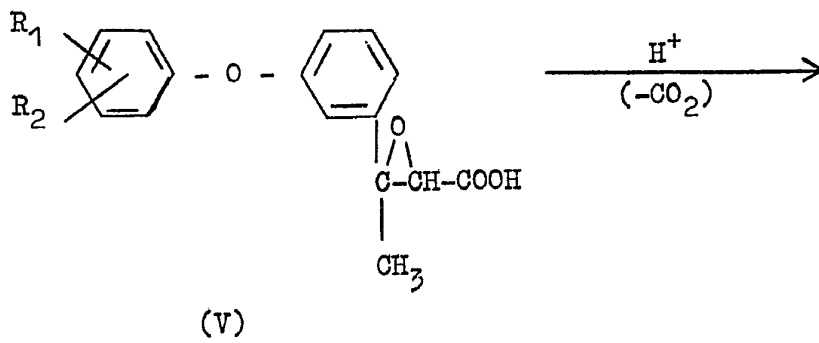
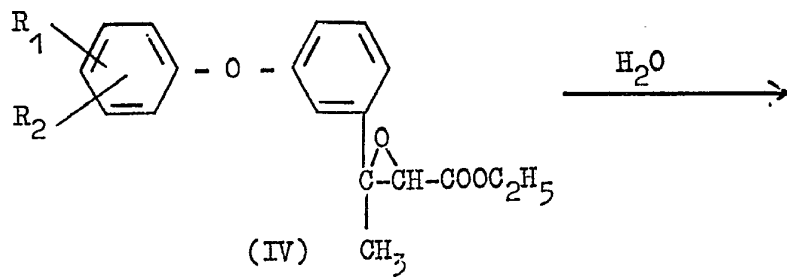
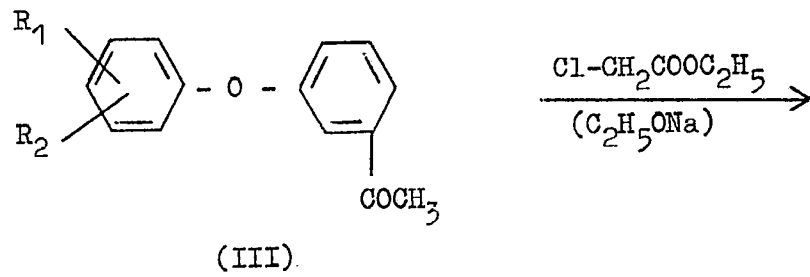
Al efectuar el método los derivados de 2-(m-fenoxifenil)-propionaldehído de la fórmula (II) se someten a una reacción con un agente oxidante para obtener los derivados del ácido 2-(m-fenoxifenil)propiónico de la fórmula (I) en calidad de sustancia considerada.

Como agente oxidante que ha de emplearse, se pueden mencionar aquellos que son capaces de convertir un grupo aldehído usual en el correspondiente grupo carboxílico, tal como permanganato de potasio, anhídrido del ácido crómico, óxido de plata, óxido de plomo, peróxido de hidrógeno y similares.

Se ha encontrado que se obtiene un excelente resultado cuando el procedimiento se realiza en una mezcla de agua y alcohol; agua o acetona en calidad de medio para la reacción.

El compuesto de la fórmula (II) empleado en calidad de material de partida para efectuar el método A) anteriormente mencionado también es un compuesto nuevo que puede prepararse sintéticamente de acuerdo con las ecuaciones esquemáticas siguientes.

25-11-74.



25-11-74.

en donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados.

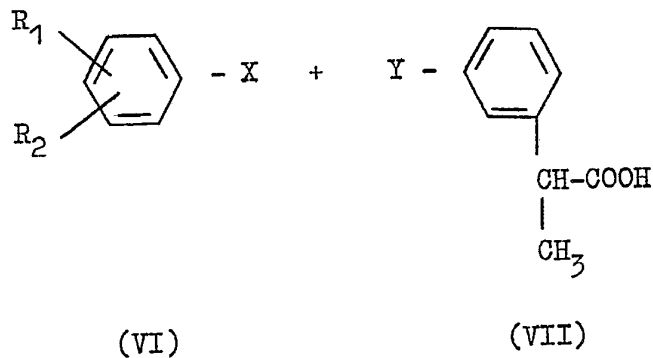
5 En la práctica de la reacción química antes mencionada, el compuesto cetónico de la fórmula (III) se somete a una reacción en presencia de etilato sódico con éster etílico de ácido cloroacético para dar como resultado un óxido de etileno correspondiente de la fórmula (IV), el cual se somete luego a descomposición hidrolítica hasta formar un ácido libre correspondiente de la fórmula (V). Este último compuesto se descarboniza finalmente hasta obtener el compuesto buscado de la fórmula (II). El sistema de reacción es generalmente conocido como reacción de Darzens. [Véase G. Darzens, Compt. Rend. 139, 1214 (1904)].

15 El compuesto de la fórmula (II) es una sustancia oleosa y viscosa, que cuando se obtiene a partir del compuesto de la fórmula (III), puede emplearse inmediatamente sin purificación en calidad de material de partida para efectuar el método A) antes mencionado.

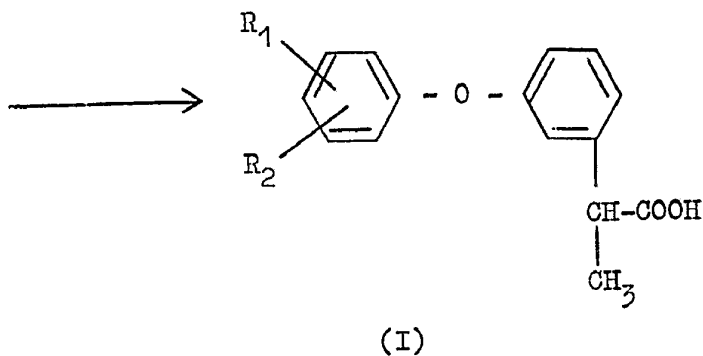
20 Método B).

Este método se ilustra por las operaciones de las siguientes ecuaciones esquemáticas:

5



10



15

en donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que los ya mencionados anteriormente; X e Y son átomos de halógeno o grupos hidroxilo o sales de metal alcalino de los mismos, con la condición de que cuando X es un átomo de halógeno, Y es un grupo hidroxilo o su sal de metal alcalino, mientras que cuando Y es un átomo de halógeno, X es un grupo hidroxilo o su sal de metal alcalino.

25

En la práctica, cuando el procedimiento se

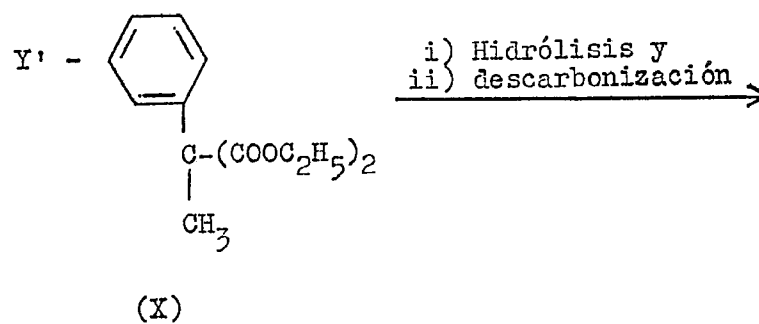
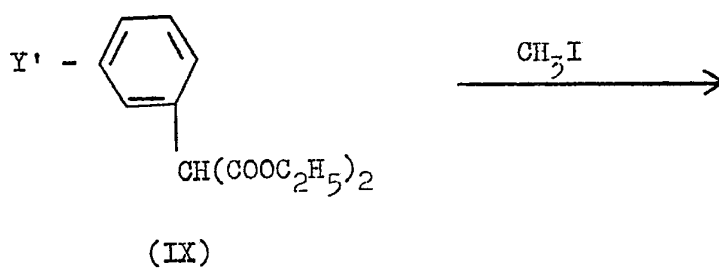
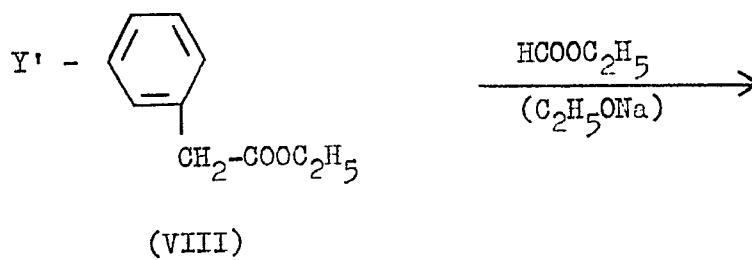
25-11-74.

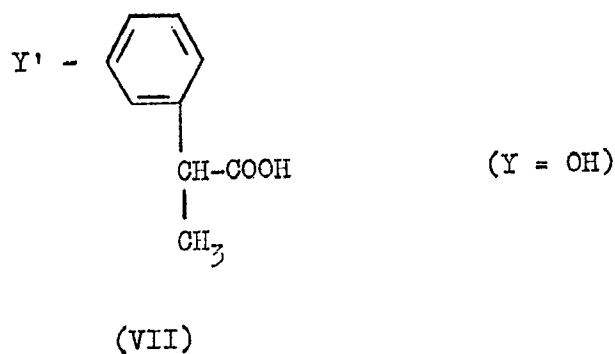
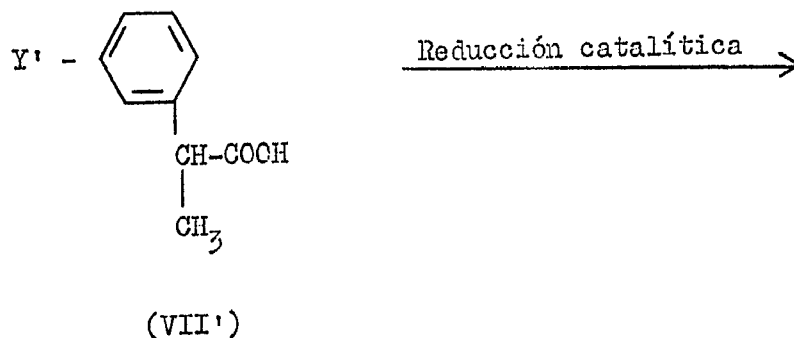
efectúa partiendo del compuesto haluro (VI') en calidad de realización de compuesto de la fórmula (VI), el mismo se somete a una reacción con ácido 2-(m-hidroxifenil) propiónico o su fenolato de metal alcalino (VII') como
5 realización del compuesto de la fórmula (VII); mientras que cuando el procedimiento se efectúa partiendo de un compuesto fenólico o un fenolato de metal alcalino correspondiente (VI'') en calidad de realización del compuesto de la fórmula (VII), el mismo se somete a reacción con ácido 2-(m-halógeno-fenil)propiónico (VII') como
10 realización del compuesto de la fórmula (VII). El compuesto considerado de la fórmula (I) se obtiene por tanto igualmente por estos procedimientos. La reacción se efectúa preferiblemente en un estado alcalino en
15 ausencia o presencia de un medio de reacción, tal como una solución alcohólica de álcali caústico, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares. La reacción se realiza suavemente mediante la adición de un catalizador tal como cobre metálico o un haluro de cobre pulverizado al sistema de reacción.
20

El compuesto de la fórmula que se emplea como material de partida para efectuar el procedimiento del presente invento también es un compuesto nuevo y puede prepararse sintéticamente de acuerdo con los procedimientos A) y B) siguientes:
25

25-11-74.

Procedimiento A):





En las fórmulas anteriores, Y' es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo protegido.

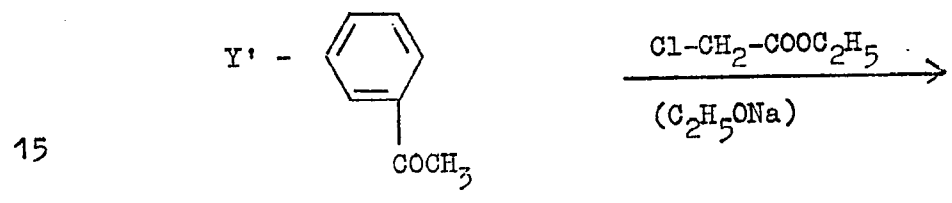
5 En primer lugar el éster etílico del ácido carbónico se somete a una reacción en presencia de etilato sódico con éster etílico del ácido fenilacético sustituido en la posición meta de la fórmula (VIII) para formar el compuesto éster etílico del ácido malónico correspondiente de la fórmula (IX). El compuesto de la

9 fórmula (X) obtenido por la reacción de yoduro de metilo

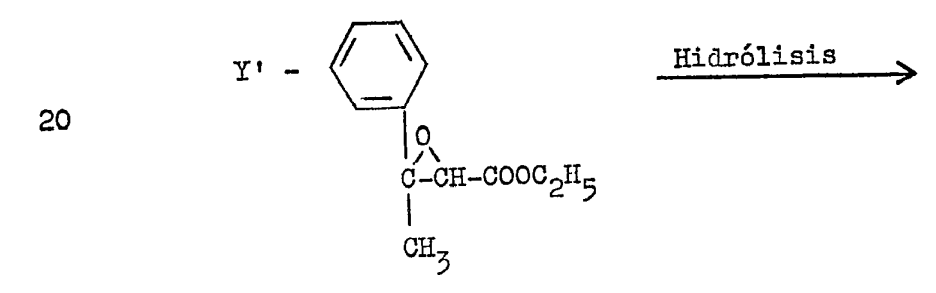
25-11-74.

con dicho éster etílico (IX) se hidroliza y descarboni-
 za para formar el compuesto de la fórmula (VII'). En el
 compuesto (VII') en el que Y' es un átomo de halógeno,
 dicho compuesto entonces es un tipo de material de par-
 tida (VII). Cuando por otra parte se desea un compuesto
 5 en el cual Y es un grupo hidroxilo, el mismo puede obte-
 nerse por reducción catalítica de un compuesto de la
 fórmula (VII') que contiene Y' estando el grupo hidroxi-
 lo protegido con un grupo metilo, bencilo o similar se-
 guido por la eliminación de dicho grupo protector.
 10

Procedimiento B)

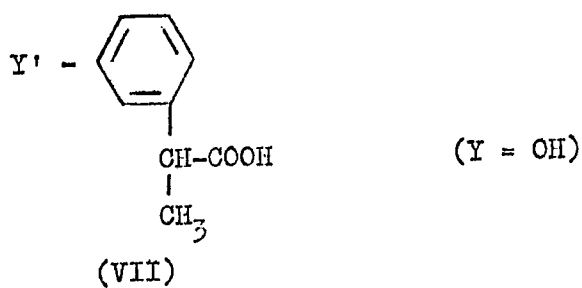
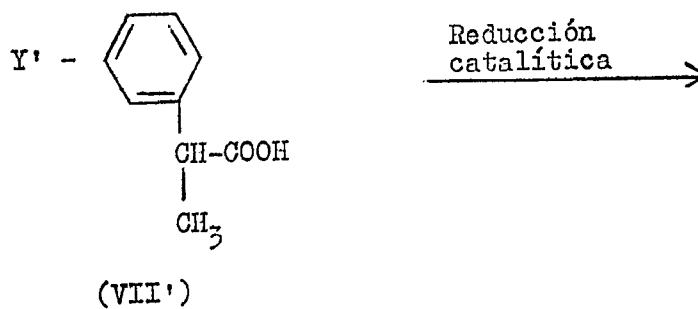
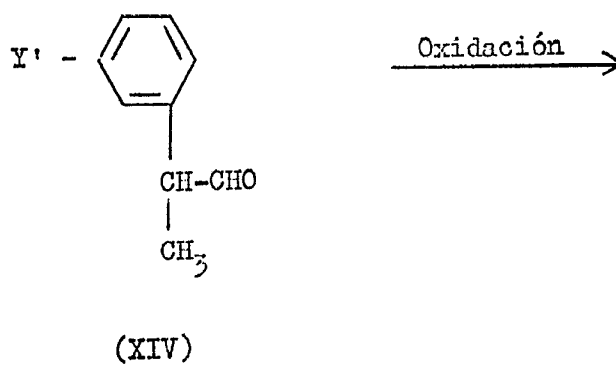
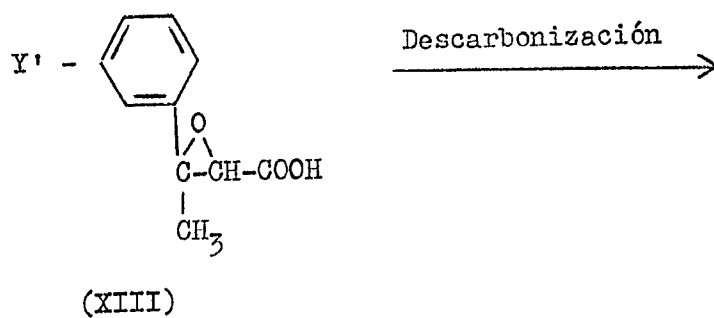


(XI)



(XII)

25
 25-11-74.



25-11-74.

En la práctica, la acetofenona sustituida en la posición meta de la fórmula (XI) se somete a reacción en presencia de etilato sódico con éster etílico del ácido cloroacético para formar éster etílico del ácido 3-(fenilo sustituido en meta)-2,3-epoxi-butílico de la fórmula (XII). Este último compuesto se hidroliza para formar el ácido libre correspondiente de la fórmula (XIII), que luego se descarboniza para formar el 2-(fenilo sustituido en meta)propionaldehído de la fórmula (XIV), que luego se oxida hasta formar el compuesto de la fórmula (VII'). Este compuesto (VII'), cuando Y' es un átomo de halógeno, es un tipo de material de partida de la fórmula (VII), mientras que si se desea un compuesto en el cual Y es un grupo hidroxilo, el mismo puede obtenerse por reducción catalítica de un compuesto de la fórmula (VII') que contiene Y' estando el grupo hidroxilo protegido con metilo, bencilo o similar se guido por la eliminación de dicho grupo protector.

El compuesto de la fórmula (VII) en la que Y es un grupo hidroxilo puede convertirse fácilmente en el fenolato de metal alcalino correspondiente tratándolo con una solución alcohólica de un hidróxido de metal alcalino.

Método C

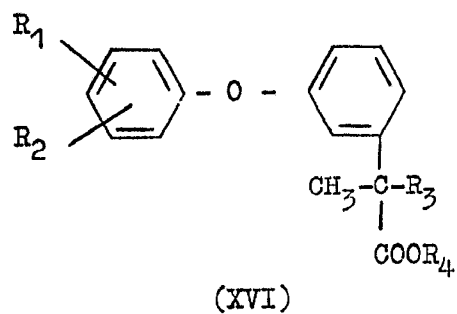
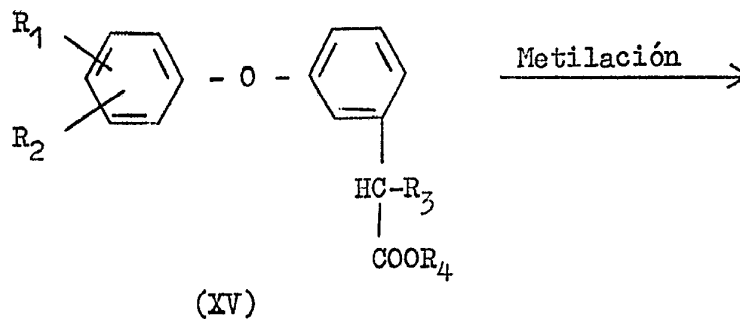
Este método se ilustra por las operaciones

25

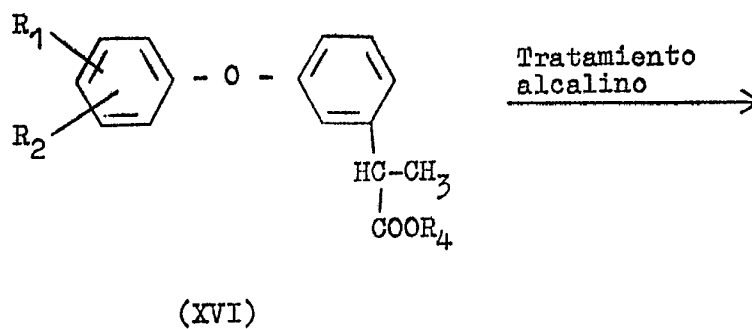
25-11-74.

de las siguientes ecuaciones esquemáticas:

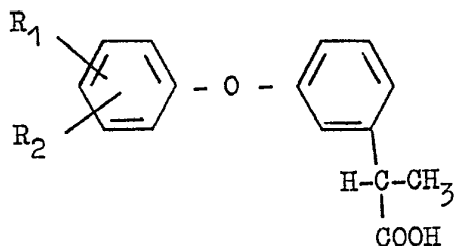
Etapa 1



Etapa 2



25-11-74.



5

(I)

En las fórmulas anteriores, R_1 y R_2 tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados; R_3 es CN o COOR_5 ; y R_4 y R_5 son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior.

De acuerdo con el método, los derivados del ácido m-fenoxifenil-acético representados por la fórmula (XV) anterior se someten a reacción de acuerdo con la etapa 1 con un agente de metilación tal como yoduro de metilo, sulfato de dimetilo y similares para formar el compuesto del ácido m-fenoxifenil-propiónico de la fórmula anterior (XVI); y en la etapa 2, el compuesto de la fórmula (XVI) así obtenido se trata con un agente alcalino tal como carbonato alcalino, álcali caustico y similares para provocar la hidrólisis y decarbonización de dicho compuesto dando como resultado el compuesto buscado de la fórmula (I).

25

Es deseable efectuar moderadamente la me-

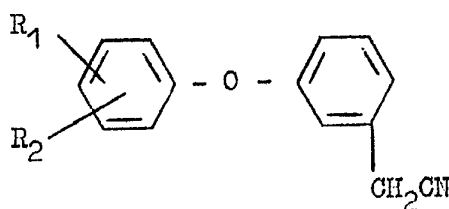
25-11-74.

tilación de la etapa I por adición al sistema de reacción de un agente alcalino tal como alcoholato sódico en un alcohol inferior, con lo cual el alcohol sirve como medio de reacción. Por otra parte, es deseable
5 efectuar la etapa 2 empleando un álcali caústico tal como sosa caústica, potasa caústica y similares. Las etapas 1 y 2 pueden realizarse ventajosamente de un modo continuo sin aislamiento del producto intermedio de la fórmula (XVI).

10 El compuesto de la fórmula (XVII) utilizado como material de partida en la realización del método C) es una nueva sustancia que puede prepararse como sigue:

15 a) El compuesto en el cual R_3 en dicha fórmula (XV) es CN puede obtenerse haciendo reaccionar un éster de alcohol inferior del ácido carbónico o un éster de alcohol inferior del ácido clorocarbónico con un 3-(o-fenoxi)fenil-acetonitrilo representado por la fórmula:

20



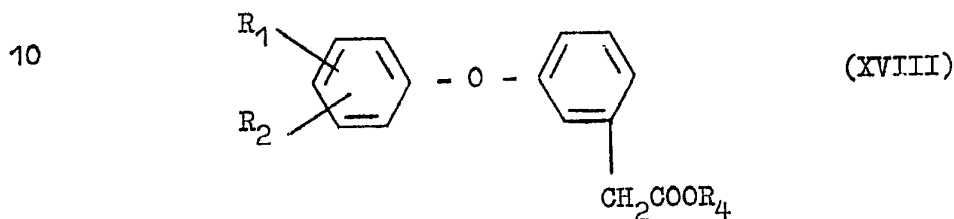
25

(XVII)

25-11-74.

en donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados.

5 b) El compuesto en el cual R_3 en dicha fórmula (XV) es COOR_5 puede obtenerse haciendo reaccionar un éster de alcohol inferior del ácido carbónico o un éster de alcohol inferior del ácido clorocarbónico con un compuesto del ácido 3-(o-fenil)fenoxiacético representado por la fórmula:

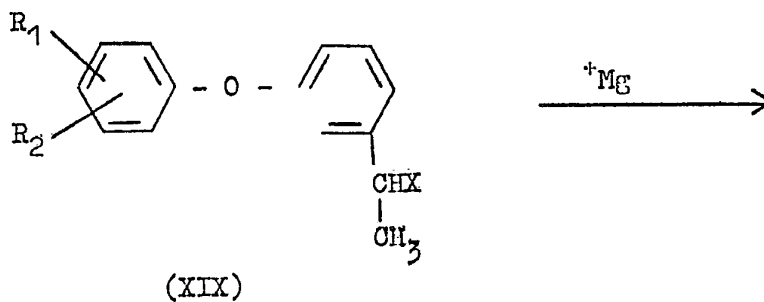


15 en donde R_1 , R_2 y R_4 tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados.

Método D)

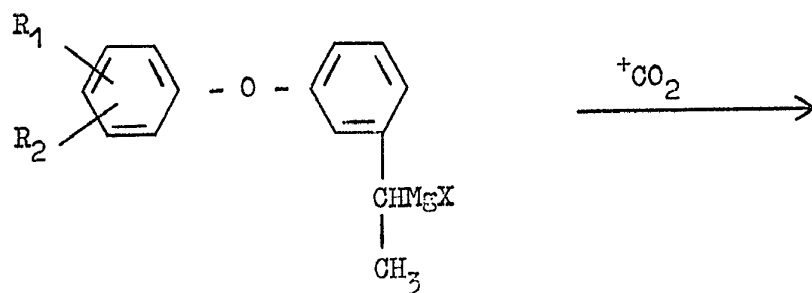
Este método se ilustra por las operaciones de las siguientes ecuaciones esquemáticas:

20

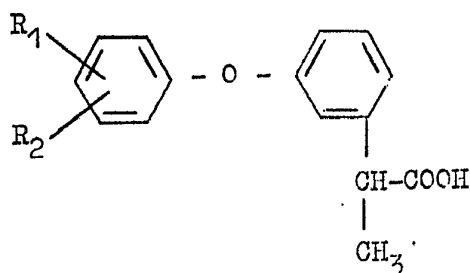


25

25-11-74.



(XX)



(I)

en donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que las anteriormente mencionados, y X es un átomo de halógeno tal como Cl, Br ó I.

5 Al efectuar el método, el derivado de haluro de feniletilo de la fórmula (XIX) se somete a reacción con magnesio metálico para obtener el derivado de haluro de feniletil-magnesio de la fórmula (XX). Este
9 último compuesto se somete a reacción con dióxido de car

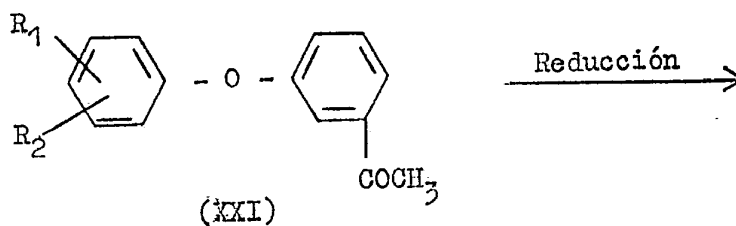
25-11-74.

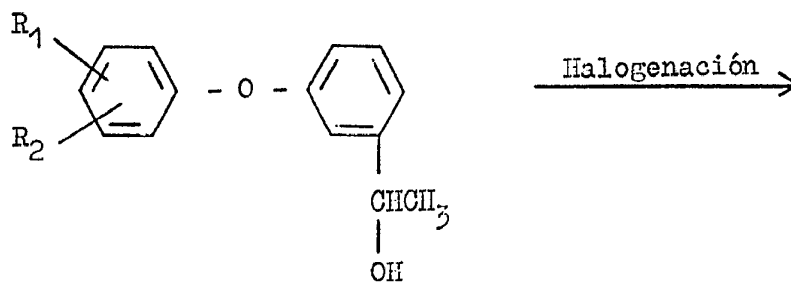
bono para producir el compuesto deseado de la fórmula (I). Las reacciones que tienen lugar son generalmente conocidas como "reacciones de Grignard".

5 Las etapas de la reacción se realizan preferiblemente en un disolvente inerte tal como éter anhidro, tetrahidrofurano, éter isopropílico, benceno y dimetil-celosolve y bajo una atmósfera gaseosa inerte tal como nitrógeno gaseoso, argón y similares.

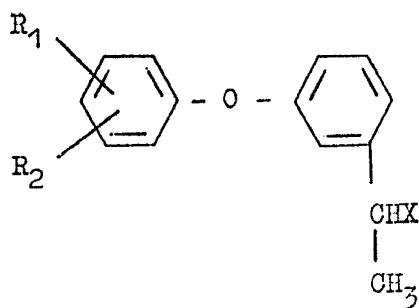
10 Cuando la mayor parte del magnesio metálico desaparece por disolución, lo cual es signo del final de la reacción, la mezcla de reacción se vierte en un disolvente inerte tal como éter o benceno que contiene una cantidad en exceso de dióxido de carbono sólido pulverizado. La mezcla de reacción se agita como tal, y del líquido de reacción desde el cual se ha evaporado el dióxido de carbono sólido en exceso, puede recuperarse el compuesto buscado de la fórmula (I).

15 El material de partida de la fórmula (XIX) empleado en la reacción anterior puede prepararse sintéticamente de acuerdo con las operaciones de las siguientes ecuaciones esquemáticas:





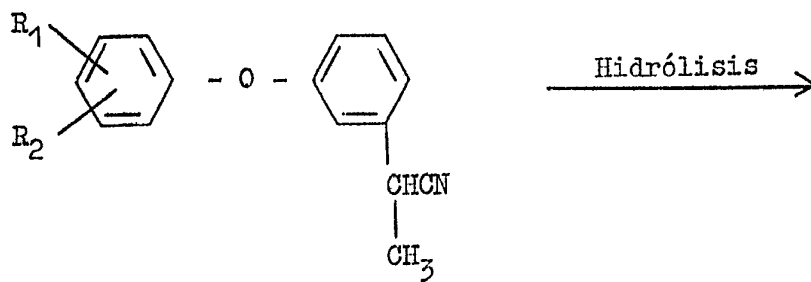
(XXII)



(XIX)

Método E)

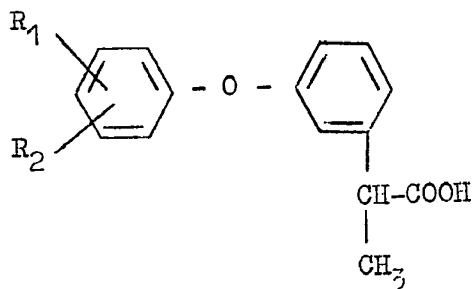
Este método se ilustra por la operación de la siguiente ecuación esquemática:



(XXIII)

25-11-74.

5



(I)

10

en donde R₁ y R₂ tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados.

Al efectuar este método, el derivado de propionitrilo de la fórmula (XXIII) se somete a hidrólisis para obtener el compuesto deseado de la fórmula (I).

15

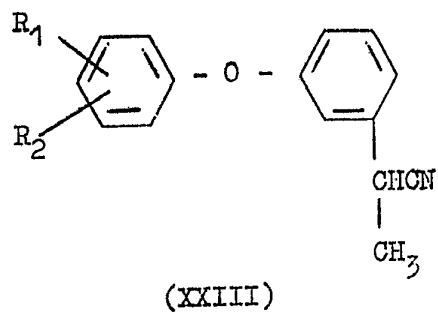
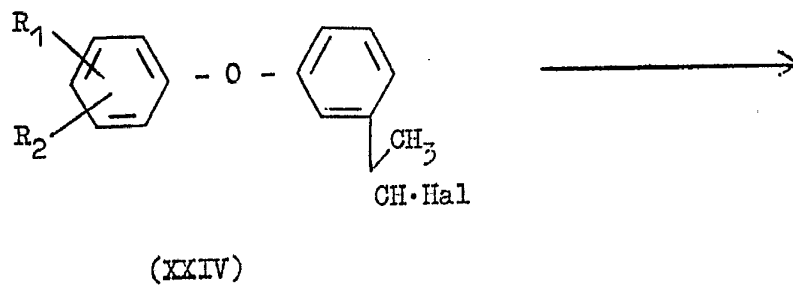
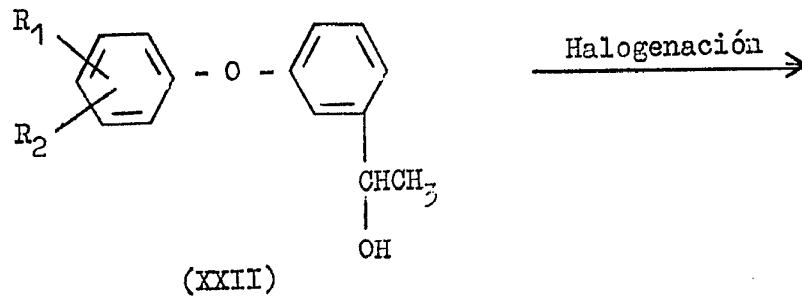
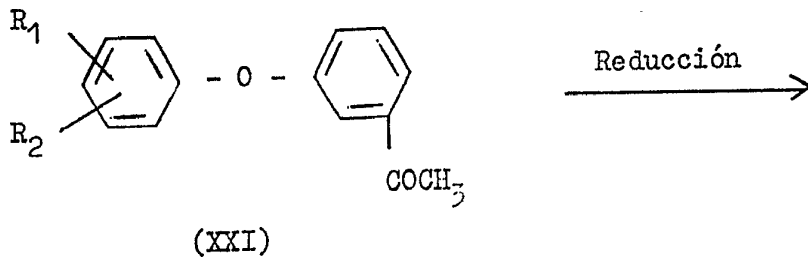
La hidrólisis puede efectuarse mediante el empleo de un ácido tal como sulfúrico, clorhídrico o acético o una sustancia alcalina tal como un álcali caustico y carbonato alcalino. La amida del ácido correspondiente puede ocasionalmente separarse como producto intermedio del sistema de reacción. Sin embargo, la pretendida reacción, puede realizarse, si tal sistema de reacción como tal se somete después a reacción.

20

El material de partida de la fórmula (XXIII) empleado en la reacción anterior puede prepararse sintéticamente de acuerdo con las operaciones las siguientes ecuaciones esquemáticas:

25

25-11-74.



25-11-74.

en donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados.

Al efectuar las operaciones de la reacción, se forma primeramente el derivado del alcohol feniletílico de la fórmula (XII) por reducción de la acetofenona de la fórmula (XXI). El producto de reacción se halogeniza tratándolo con un agente de halogenación tal como pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, ácido bromhídrico y similares para obtener el derivado halogenado correspondiente de la fórmula (XXIV). El último compuesto se calienta en un disolvente con un compuesto de cianuro tal como cianuros de sodio y potasio para dar como resultado el compuesto buscado de la fórmula (XXIII).

El compuesto de la fórmula (I) preparado por los diversos métodos mencionados puede convertirse en sus sales metálicas farmacéuticamente aceptables.

Como sales metálicas farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares. Entre otras, la sal de aluminio está especialmente adaptada para obtener un producto farmacológico con un impedimento gastrointestinal bajo.

Los efectos farmacológicos exhibidos por los derivados del ácido m-fenoxifenil-propiónico del

25-11-74.

Vol. 30, 563 (1971), por ejemplo, posee también actividad anti-inflamatoria.

Además de los experimentos anteriores, la actividad anti-inflamatoria de los compuestos del invento fue comparada con la del Ibuprofen, (ácido 2,4'-isobutilfenilpropiónico), que ha sido empleado ampliamente como agente anti-inflamatorio de los compuestos del ácido fenilpropiónico.

Experimento (A)

10 Actividad inhibitoria sobre el edema inducido por carragenina en ratas.

Se utilizó carragenina como agente para inducir edema y como animales de ensayo se utilizaron 5 ratas macho de la raza Wistar que tenían un peso corporal de aproximadamente 150 g después de estar en ayuno durante 16-17 horas. Las actividades inhibitorias de los compuestos de ensayo fueron determinadas con el método del edema en la pata de acuerdo con Winter. C. A. et al; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962).

20 Los compuestos fueron puestos en suspensión en una solución acuosa de goma arábica y los mismos fueron administrados por vía oral a las ratas una hora antes de la inyección de carragenina.

La observación se efectuó midiendo, después de 3 horas de la administración de la carragenina,

25
25-11-74.

los volúmenes aumentados de la pata trasera de las ratas. Los resultados se muestran en la Tabla 2 dada más adelante.

5 Como es evidente de los datos de dicha Tabla 2, se aprecia que los compuestos del presente invento muestran 40-50% de inhibición del edema, cuando fueron administrados por vía oral 40-50 mg/kg de los compuestos a las ratas.

Experimento (B)

10 Actividad inhibitoria sobre el edema inducido por caolín en ratas.

15 Se utilizó caolín como agente para inducir el edema y se observó el efecto inhibitorio sobre el edema de acuerdo con el método descrito en el Experimento (A) precedente. Los resultados de la observación se representan en la Tabla 3 dada más adelante.

20 Como es evidente de los datos de la Tabla 3, se observa que los compuestos del presente invento muestran 40-50% de efecto inhibitorio sobre el edema cuando se administraron por vía oral 40-50 mg/kg del compuesto a ratas, mientras que el Ibuprofen como comparación muestra solamente un 15% de actividad inhibitoria sobre el edema en la administración oral en la misma dosis que los anteriores.

24

25-11-74.

Experimento (C)

Actividad inhibitoria sobre el edema inducido por dextrana en ratas.

5 El Experimento se llevó a cabo del mismo modo que los de los Experimentos precedentes, empleándose dextrana como sustancia irritante. Los resultados así observados se representan en la Tabla 4 dada más adelante.

Experimento (D)

10 Actividad inhibitoria sobre el edema inducido por suero de conejos anti-rata (ARRS) en ratas.

Se efectuaron Experimentos similares utilizando ARRS como sustancia irritante. Los resultados observados se muestran en la Tabla 5 dada más adelante.

15 Experimento (E)

Actividad inhibitoria sobre la artritis coadyuvante en ratas

20 Después de un período de 14 días desde la inyección del coadyuvante, incluyendo mycobacterium tuberculosis, se administraron por vía oral y sucesivamente durante 9 días 40 mg/kg de Ibuprofen y el compuesto (5) antes mencionado. Se observaron la clasificación de la inflamación y los volúmenes de las patas derecha e izquierda.

25 Los resultados de las observaciones se re

25-11-74.

presentan en la Tabla 6 que se da más adelante.

De los datos de la Tabla 6 se advierte que con el compuesto (5) se presentan una significativa actividad inhibitoria en la clasificación y en el volumen de las patas.

5

Experimento (F)

Actividad inhibitoria sobre el granuloma inducido por una bolita de papel de filtro con formalina en ratas.

10

Los resultados de la observación se representan en la Tabla 7 que se da más adelante.

Como se muestra en la Tabla 7, se advierte que la actividad inhibitoria en el granuloma fue mostrada por las administraciones por vía oral de 8 y 40 mg/kg/día durante 6 días consecutivos. El compuesto (5) del invento dio un efecto significativo en comparación con el testigo. El Ibuprofen, por el contrario, fue totalmente ineficaz.

15

Experimento (G)

20

Observación de la irritabilidad gástrica.

La irritabilidad gástrica debida a la administración por vía oral de los compuestos en calidad de agentes inhibidores del edema fue estudiada por observación microscópica de estómagos disecados de ratas que habían sido empleadas para la determinación de las

25

25-11-74.

inhibiciones de edema mencionadas en los párrafos prece-
dentes. Los grados de irritabilidad observados fueron
clasificados con índices de 0 a 10 dependiendo de la ex-
tensión de las erosiones y las hemorragias de los estó-
magos, en donde el índice de 0 (cero) significa "nada
5 inusual", significando el índice de 10 un estado de una
irritabilidad gástrica considerable con hemorragia y sig-
nificando los restantes grados intermedios de irritabili-
dad gástrica.

10 Los resultados se representan en la Tabla
8.

Tabla 8

	<u>Compuestos</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Grado de irritabilidad gástrica</u>
15	Aspirina	100	10
	Compuesto (1)	50	3
	Compuesto (2)	50	3
	Compuesto (5)	50	2

20 De los Experimentos antes mencionados (A)-(G), se ha lle-
gado a las siguientes conclusiones:

i) Los compuestos del presente invento
muestran una excelente actividad inhibitoria sobre el
edema inducido con diversos agentes inflamatorios, la
cual es comparable y superior a las inducidas con los
25 conocidos Fenoprofen e Ibuprofen. Es particularmente no

25-11-74.

table que el compuesto (5), es decir el ácido- \overline{m} -(o-clo
rofenoxi)fenil \overline{p} ropiónico del presente invento es el
más eficaz como agente anti-inflamatorio.

5 En el Experimento con el conocido Ibupro
fen, los compuestos del presente invento exhiben clara-
mente la significativa y superior actividad inhibitoria
para la artritis coadyuvante y la proliferación del gra
nuloma.

10 ii) En los Experimentos antes mencionados,
no se ha observado una irritabilidad gástrica aprecia-
ble debida a la administración por vía oral a ratas de
los compuestos del presente invento.

Experimento (H)

15 La comparación de la toxicidad de los de-
rivados del ácido fenilpropiónico del presente invento
y la de otros agentes anti-inflamatorios conocidos se
efectuó en ratones. Los resultados obtenidos están re-
cogidos en la Tabla 9 que se da más adelante.

20 Como es evidente de los datos de dicha Ta-
bla 9, la toxicidad aguda debida a los derivados del áci-
do fenoxifenil-propiónico del presente invento es casi
equivalente a la debida al Ibuprofen.

25 Por consiguiente es evidente que la segu-
ridad en la dosificación de los compuestos del presente
invento es más elevada que las de Indometacin, Fenil-by

25-11-74.

tazona y similares.

Los Experimentos siguientes muestran además las actividades analgésicas y antipiréticas de los compuestos del presente invento.

5

Experimento (I)

A ratas macho de la raza Wistar que tenían aproximadamente 300-350 gramos de peso coporal, se les inyectó subcutáneamente una suspensión acuosa de levadura para inducir pirexia.

10

En el transcurso de 4 horas, desde la dosis de la suspensión de levadura, se administraron por vía oral los compuestos de ensayo dados en la Tabla 10 mencionada más adelante en forma de suspensión en una solución acuosa de goma arábica al 5%. Las temperaturas rectales de las de las ratas fueron medidas periódicamente por medio de un termómetro de tipo termister vendido por Japan Koden K.K. Como testigo, se administró dicha solución acuosa de goma arábica al 5% sola. En la Tabla 10 dada más adelante, el epígrafe denominado "Cambio en la temperatura rectal" muestra las diferencias entre la temperatura del cuerpo medidas en tiempos anteriores y posteriores a la administración por vía oral de los compuestos.

15

20

25

25-11-74.

De los datos dados en la Tabla 10, es evidente que el compuesto (5) del presente invento tenía

tendencia a una actividad antipirética con 1,25 mg/kg por vía oral; con 5 mg/kg por vía oral aparecía una actividad antipirética significativa en el transcurso de una hora desde la administración; y con 20 mg/kg por vía oral, se alcanzó la máxima actividad antipirética. Con administraciones crecientes de hasta 80 y 160 mg/kg por vía oral, sin embargo, no se observaron temperaturas corporales inferiores a las temperaturas corporales normales.

El Fenoprofen y el Ibuprofen en calidad de compuestos de comparación, exhibían una actividad antipirética aparente, cuando los compuestos fueron administrados en una cantidad de 5 mg/kg por vía oral; las actividades antipiréticas máximas fueron alcanzadas con la administración de 20 mg/kg por vía oral.

Con Aspirina por otra parte, se observó una actividad antipirética significativa cuando se administraron 320 mg/kg por vía oral; se observó una actividad antipirética significativa a 80 mg/kg por vía oral y a 320 mg/kg por vía oral la temperatura del cuerpo disminuyó perjudicialmente por debajo de la temperatura corporal normal.

Los resultados de la observación se recogen en la Tabla 10 dada más adelante.

De los datos de la Tabla 10, es evidente

25
25-11-74.

que el compuesto del presente invento posee una excelente actividad antipirética que es 10-15 veces más fuerte que la actividad de la Aspirina; la actividad es comparable a las de los conocidos Fenoproben e Ibuprofen.

5 Experimento (J)

Actividad analgésica de los compuestos del presente invento en comparación con la de compuestos conocidos.

10 La actividad analgésica de los compuestos se ensayó como medida del antagonismo para los síndromes de retorcimientos aparecidos cuando se inyectaron intraperitonealmente 0,1 ml/10 g de ácido acético al 0,7% a ratones macho de la raza DD que tenían un peso corporal de 17-20 g y que habían estado en ayuna durante 18 horas.

15 Los compuestos bajo ensayo fueron administrados por vía oral en forma de una suspensión en una solución acuosa de goma arábiga al 5%. Después de una hora desde la administración fueron registrados los tiempos de acceso requeridos para el síndrome de retorcimiento.

20 En otro Experimento en el empleo combinado de los compuestos bajo ensayo y fosfato de codeína, se administraron por vía oral 10-20 mg/kg de fosfato de codeína inmediatamente después de la administración oral

25
25-11-74.

de los compuestos bajo ensayo. Los resultados de la observación están recogidos en la Tabla 11 dada más adelante.

De los datos de la Tabla 11, se deducen los siguientes hechos:

5 a) En la administración sencilla de los compuestos respectivos, se observaron antagonismos significativos cuando el compuesto (5) del presente invento y el Fenoprofen se administraron a 20 mg/kg. En la
10 administración sencilla del Ibuprofen, la aparición de un síndrome de retorcimiento significativo se retarda con la administración de 80 mg/kg, mientras que con la Aspirina el síndrome de retorcimiento significativo se retarda con la administración de 160 mg/kg.

15 b) En la administración combinada de los compuestos en diversas cantidades y fosfato de codeína en una cantidad de 10 y 20 mg/kg por vía oral se observaron actividades analgésicas mejoradas. Más particularmente, 10-80 mg/kg por vía oral del compuesto (5) del
20 presente invento en combinación con las cantidades antes mencionadas de codeína, se observa el retardo del síndrome de retorcimiento dependiendo de las cantidades de dosificación. La actividad es casi equivalente a las de Fenoprofen e Ibuprofen, y mucho más fuerte que la de la
25 Aspirina.

25-11-74.

De los datos dados en la Tabla 11, se advierte que el compuesto (5) del invento posee una elevada actividad analgésica e imparte un efecto de mejora sobre la actividad analgésica de la codeína; dicho efecto es comparable al del Fenoprofen y ligeramente mayor que el presentado por el Ibuprofen.

Después de haber efectuado la totalidad de los diversos Experimentos farmacológicos anteriormente mencionados se llega a la conclusión de que:

10 a) Los compuestos de este invento poseen una actividad anti-inflamatoria prominente y superior a las sustancias anti-inflamatorias actualmente conocidas tales como el Ibuprofen y el Fenoprofen con respecto a diversos puntos de vista farmacológicos.

15 b) Los compuestos de este invento poseen actividades analgésicas y antipiréticas comparables a las representadas por el Ibuprofen y el Fenoprofen.

20 c) Los compuestos de este invento poseen una toxicidad relativamente baja comparable a las del Ibuprofen y el Fenoprofen, y son bastante más seguros en comparación con los compuestos conocidos los cuales por el momento son ampliamente utilizados con fines terapéuticos. A este respecto, es particularmente notable que los compuestos de este invento exhiben una irritabilidad gástrica considerablemente baja.

25

25-11-74.

Puesto que los compuestos de este invento, como se ha establecido anteriormente, exhiben excelentes actividades analgésicas y anti-inflamatorias, son útiles para tratamiento terapéuticos de diversos trastornos inflamatorios tales como reumatismo, artritis, espondilitis, tendinitis, fracturas, esguinces, inflamaciones posoperatorias, otitis media, nasosinusitis, neuralgia, lumbago, raquialgia, odontalgia y similares.

El hecho es altamente apreciado porque las actividades no están acompañadas con efectos secundarios inferiores tales como tinnitus aurium, dureza de oído y perturbaciones gastrointestinales, cuando los compuestos de este invento se administran como agentes anti-inflamatorios y analgésicos, contrario a los casos en los que se emplean los compuestos conocidos. Por consiguiente los compuestos pueden emplearse ventajosamente como "agentes anti-inflamatorios moderado" para el tratamiento de pacientes que no resistan particularmente la administración de un agente anti-inflamatorio severo o a pacientes de un caso ligero pero crónico que requieren las administraciones sucesivas de un agente durante un período prolongado.

Los compuestos del invento pueden usualmente ser administrados a los pacientes por vía oral en una cantidad de aproximadamente 600-1200 mg/día.

25-11-74.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar el invento.

Ejemplo 1

Síntesis del ácido 2- \overline{m} -(o-clorofenoxi)fe-

5 nil/propiónico

12 g de 2- \overline{m} -(o-clorofenoxi)fenil/propionaldehído se ponen en suspensión en 100 ml de ácido acético al 50%, y se enfrían con agua del grifo, se añaden en porciones 11 g de permanganato potásico pulverizado durante 2 horas. Durante la adición del permanganato, la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 30°C. Cuando concluye la adición de permanganato la mezcla total se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción, después de la disolución del dióxido de manganeso precipitado con adición de hidrogenosulfito sódico, se extrae con benceno. El extracto bencénico se alcaliniza por adición de una solución acuosa de sosa caústica. La capa acuosa separada se recupera y se acidifica por adición de ácido clorhídrico y se extrae de nuevo con benceno. El extracto bencénico recuperado se seca sobre sal de Glauber, y el benceno se separa por destilación. El residuo de la destilación se destila bajo presión reducida para obtener una fracción que destila a 185-187°C/0,8 mm de Hg que es el producto deseado en una forma de una sustancia incolora, viscosa y aceitosa que

25

25-11-74.

asciende a 9,2 g.

Análisis elemental para $C_{15}H_{13}ClO_3$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%) :	65,10	4,74
5 Encontrado (%) :	65,45	4,69

el 2-m-(o-clorofenoxi)fenil⁷propionaldehido utilizado como material de partida en el ejemplo anterior puede prepararse como sigue:

10 a) Síntesis del éster etílico del ácido 3-m-(o-clorofenoxi)fenil⁷-2,3-epoxibutílico

A una solución de 13,8 g de sodio metálico en 300 ml de etanol bajo enfriamiento con hielo, se añaden gradualmente 50 ml de una solución etanólica que contiene 50 g de 3-(o-clorofenoxi)acetofenona (punto de ebullición 151-159°C/0,11 mm de Hg) y 49 g de éster etílico de ácido cloroacético. Después de completarse la adición, la mezcla se agita con la condición de que luego es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas se lleva a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentra hasta un tercio del volumen original y se disuelve en 300 ml de benceno. La solución bencénica se lava 3 veces con agua, se seca sobre sal de Glauber y el benceno se separa por destilación. El residuo se somete a destilación bajo presión reducida para obtener 56 g del producto deseado que tiene el pun

25
25-11-74.

to de ebullición de 188-192°C/1,1 mm de Hg.

El análisis elemental del producto para $C_{18}H_{17}ClO_4$ da:

		<u>C</u>	<u>H</u>
5	Calculado (%) :	64,97	5,15
	Encontrado (%) :	64,86	5,25

b) Síntesis del ácido 3- \overline{m} -(o-clorofeno-
xi)fenil-2,3-epoxibutílico

25 g del éster etílico del ácido 3- \overline{m} -(o-
10 -clorofenoxi)fenil-2,3-epoxibutílico se añaden a 150
ml de etanol que contiene 10 g de sosa caustica, y la
mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de
reacción resultante se concentra y se añade a la misma
200 ml de agua. La mezcla se agita por vibración con 100
15 ml de benceno y se recupera la capa acuosa que se separa,
la cual se acidifica con adición de ácido clorhídrico y
se extrae con benceno. El extracto bencénico se seca so-
bre sal de Glauber, y el benceno se separa por destila-
ción del extracto. Así se obtienen 22,8 g del producto
20 deseado en forma de una sustancia aceitosa y viscosa.

c) Síntesis de 2- \overline{m} -(o-clorofenoxi)-fenil-
propionaldehído

22,8 g de ácido 3- \overline{m} -(o-clorofenoxi)fenil-
-2,3-epoxibutílico se introducen en ácido clorhídrico al
25 6% y la solución se lleva a reflujo con agitación duran-
25-11-74.

te 3 horas para completar la reacción. La mezcla de reacción se extrae con benceno y el extracto se lava con agua y se seca sobre sal de Glauber. El benceno se separa por destilación y el residuo se somete a destilación bajo presión reducida para recoger 13,6 g de la fracción en calidad de producto buscado que tiene un punto de ebullición de 170,5-175,5°C. El producto es una sustancia viscosa y oleosa.

El análisis elemental del producto para $C_{15}H_{15}ClO_2$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	69,10	5,03
Encontrado (%):	68,89	5,10

Ejemplo 2

Síntesis de la sal de aluminio del ácido 2-(m-(p-clorofenoxi)fenil)propiónico

A una solución de 2,9 g de sodio metálico en 100 ml de isopropanol bajo enfriamiento con hielo y agua, se añade gradualmente gota a gota una solución preparada por disolución de 17,4 g de 3-(p-clorofenoxi)-acetofenona y 16,2 g de éster etílico de ácido monocloroacético y el total se lleva finalmente hasta 50 ml. Cuando está completa la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y durante una hora con calentamiento. La mezcla de reacción se concentra hasta la

25-11-74.

mitad del volumen original. Se añaden 100 ml de tolueno al concentrado. La capa toluénica se recupera por separación, se lava con agua, se seca sobre sal de Glauber y se concentra para obtener 23 g de una sustancia oleosa incolora. Al producto, se añaden 50 ml de etanol que contienen 2,3 g de sosa caustica, y la mezcla se lleva a reflujo durante 30 minutos.

El líquido de reacción se somete a destilación bajo presión reducida y se añaden al residuo 100 ml de ácido clorhídrico al 12%, que luego se lleva a reflujo durante 5 horas. Después de enfriamiento, el líquido de reacción se extrae con benceno. El extracto bencénico se lava con agua y una solución acuosa diluida de sosa caustica y de nuevo con agua, y se seca sobre sal de Glauber. El benceno se separa por destilación, de la solución seca se obtiene una sustancia oleosa incolora que es 2- \overline{m} -(p-clorofenoxi)fenil $\overline{7}$ -propionaldehído. La sustancia oleosa se disuelve en 120 ml de etanol y a la solución se le añaden 15 g de nitrato de plata disueltos en 30 ml de éster. Bajo agitación se añaden gota a gota 50 ml de solución acuosa que contiene 10 g de sosa caustica, y cuando la adición es completa, el conjunto se lleva a reflujo durante 1,5 horas. El líquido de reacción se filtra y el filtrado se concentra hasta la mitad del volumen original. Se añade agua al concentrado y se extrae

25-11-74.

con benceno. El extracto bencénico se lava con agua y se seca sobre sal de Glauber y el benceno se separa por destilación. El residuo se somete a destilación bajo presión reducida para recoger 6,7 g de las fracciones que tienen un punto de ebullición de 192-194°C/0,8 mm de Hg. El producto, es decir el ácido 2-m-(p-clorofenoxi)fenil7propiónico se disuelve en 50 ml de una solución de 2,5 g de isopropóxido de aluminio en isopropanol, y el conjunto se calienta moderadamente durante una hora. Se separa una sustancia pulverulenta blanca que se recupera por filtración y se lava con isopropanol y se seca. El rendimiento es 9,7 g; el punto de fusión es superior a 300°C. El producto se supone que tiene la fórmula de $(C_{15}H_{13}ClO_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 3H_2O$.

El análisis elemental de dicho $C_{30}H_{27}Cl_2O_7 \cdot Al(OH) \cdot 3H_2O$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	55,48	4,81
Encontrado (%):	55,52	4,52

Ejemplo 3

Síntesis del ácido 2-m-(p-fluorofenoxi)fenil7-propiónico

2-m-(p-fluorofenoxi)fenil7propionaldehído, que ha sido preparado sintéticamente de acuerdo con el Ejemplo 1 a partir de 3-p-flúor-fenoxifenil)acetofenona

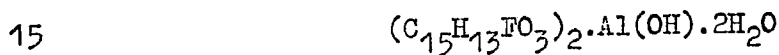
25-11-74.

(punto de ebullición: 137^o-138^oC/0,5 mm de Hg) y éster
 etílico de ácido cloroacético, se somete a oxidación
 del modo descrito en el Ejemplo 1. Así se obtiene el
 producto buscado en una forma de una sustancia oleosa
 5 que tiene un punto de fusión de 175-176^oC/0,5 mm de Hg.

El análisis elemental del producto para
 $C_{15}H_{13}FO_3$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	69,22	5,04
10 Encontrado (%):	68,99	5,03

El ácido libre se convierte de acuerdo
 con el Ejemplo 2 en la sal de aluminio correspondiente
 en una forma pulvulenta blanca. El producto se supone
 que es:



El análisis elemental del producto para

$C_{30}H_{27}F_2O_7 \cdot 2H_2O$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	60,20	4,89
20 Encontrado (%):	60,22	5,06

Ejemplo 4

Preparación sintética del ácido 2- \sqrt{m} -(p-
 -cloro-o-metil-fenoxi)fenil/propiónico.

El 2- \sqrt{m} -(p-cloro-o-metil-fenoxi)fenil/pro
 25 pionaldehído, que ha sido sintetizado de acuerdo con el

25-11-74.

Ejemplo 1 a partir de 3-(p-cloro-o-metil-fenoxifenil)acetofenona que tiene el punto de fusión de 148-156°C/0,5 mm de Hg y el éster etílico del ácido cloroacético se someten a un tratamiento oxidante del modo del Ejemplo 1 para obtener el producto considerado.

El producto es una sustancia oleosa incolora que tiene un punto de ebullición de 183-185°C/1 mm de Hg. El análisis elemental del producto, $C_{16}H_{15}ClO_3$, da:

10		<u>C</u>	<u>H</u>
	Calculado (%):	66,10	5,20
	Encontrado (%):	65,91	4,95

El ácido libre anteriormente mencionado se convierte de acuerdo con las enseñanzas del Ejemplo 2 en la sal de aluminio pulverulenta blanca correspondiente que funde por encima de 300°C. El producto se supone que es $(C_{16}H_{15}ClO_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 3/2H_2O$.

El análisis elemental del producto, $C_{32}H_{31}Cl_2O_7 \cdot Al \cdot 3/2H_2O$, da:

20		<u>C</u>	<u>H</u>
	Calculado (%):	59,08	4,96
	Encontrado (%):	59,08	4,86

Los compuestos de los Ejemplos 5-7 que se recogen en la tabla siguiente son ácidos libres, que se preparan de acuerdo con el modo descrito en el Ejemplo

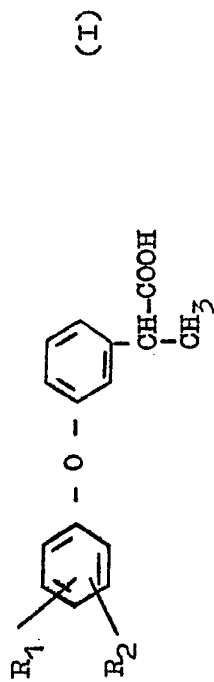
25
25-11-74.

1 en donde la conversión de dichos ácidos libres en las sales de aluminio correspondientes se realizan de acuerdo con el Ejemplo 2.

25-11-74.

25-11-74.

Tabla



Ejemplos	R ₁	R ₂	Fórmula química	B.P. (°C./mm de Hg)	Análisis elemental		Sal de aluminio	Análisis elemental	
					Calculado (%)	Encontrado (%)		Calculado (%)	Encontrado (%)
5	p-CH ₃	H	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ (182,5-184°/0,6)		C	H	composición P. de F. °C (C ₁₆ H ₁₆ O ₃) ₂ Al(OH) 2H ₂ O (más de 300°C.)	C	H
					74,98	6,29		65,07	5,97
6	p-CF ₃	H	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ O ₃ (126°-128°/0,9)		75,12	6,14		64,80	5,65
					61,92	4,22			
7	p-OCH ₃	H	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ (194°-197°/0,75)		62,08	4,10			
					70,57	5,92			
					70,66	5,83			

Ejemplo 8

Síntesis del ácido 2- \overline{m} -(p-clorofenoxi)fenil/propiónico

5 A 200 ml de una solución metanólica de 14 g de potasa caustica se añaden 25 g de p-clorofenol. La mezcla se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La sustancia seca se seca adicionalmente a 120°C. La sustancia seca y la sal potásica del ácido 2-(m-bromofenil)propiónico, que había sido preparada separadamente

10 a partir de 12 g de potasa caustica y 46 g de ácido 2-(m-bromofenil)propiónico, se disuelven juntos en 300 ml de dimetilformamida. A la solución se añaden 1 g de cobre metálico pulverizado y 0,5 g de yoduro cuproso, y la mezcla se lleva a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra, y se añaden al residuo

15 500 ml de agua. La mezcla se percola a través de cerita, y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico. Se se para una sustancia oleosa que se extrae con benceno y el extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sal de Glauber y el disolvente se separa por destilación. El residuo se destila bajo presión reducida para recoger

20 26,8 g de las fracciones que tienen un punto de ebullición de 192-194°C. 0,8 mm de Hg, que son del producto buscado. El análisis elemental de la sustancia para

25 $C_{15}H_{13}ClO_3$ da:

25-11-74.

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	65,10	4,74
Encontrado (%):	65,37	4,71

5 El ácido 2-(m-bromofenil)propiónico utilizado como material de partida puede sintetizarse como sigue:

10 El éster etílico del ácido m-bromofenil-acético se disuelve en una solución etanólica de etilato sódico. A la solución se añade éster etílico del ácido carbónico y el conjunto se lleva a reflujo. Después de completarse la reacción, se separa el disolvente por destilación, y el residuo se destila bajo presión reducida para recoger el éster etílico del ácido m-bromofenilmalónico como fracción que tiene un punto de ebullición de 134-139°C. Dicho éster etílico del ácido m-bromo-
15 fenil-malónico se disuelve en etanol, y se añade al mismo etilato sódico. A la solución resultante se añade bajo agitación yoduro de metilo y el conjunto se lleva a reflujo. La mezcla de reacción se concentra hasta 1/3 de su volumen original y se le añade una solución alcohólica de hidróxido potásico. La mezcla se lleva a reflujo, y el líquido de reacción se concentra y se añade agua al residuo y se acidifica con ácido clorhídrico. Se separa una sustancia oleosa que se extrae con benceno; el extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sal de
20
25

25-11-74.

Glauber y el disolvente se separa por destilación. El residuo se destila bajo presión reducida para recoger la fracción que hierve a 131-132°C/0,6 mm de Hg como producto buscado. El producto es una sustancia oleosa y viscosa. El análisis elemental del producto para $C_9H_9BrO_2$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	47,18	3,96
Encontrado (%):	47,10	3,80

10 Ejemplo 9

Síntesis del ácido 2-(m-(p-cloro-o-metil-fenoxi)fenil)propiónico

15 14 g de p-cloro-o-cresol se disuelven en 100 ml de solución metanólica de 6,2 g de hidróxido potásico y la solución se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La sustancia se seca adicionalmente a 120°C.

20 Una solución preparada separadamente disolviendo 23 g del ácido 2-(m-bromofenil)propiónico en 100 ml de solución metanólica de 6,2 g de hidróxido potásico se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La sustancia se seca adicionalmente a 120°C.

25 Las dos sustancias secas así obtenidas se disuelven juntas en 200 ml de sulfóxido de dimetilo, y a la solución resultante, se añaden 0,5 g de cobre metá

25-11-74.

lico pulverizado y 0,2 g de yoduro cuproso. La mezcla se somete a reacción con agitación a 170°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se percola a través de cerita y el filtrado se concentra bajo presión reducida hasta la mitad de su volumen original. Se añade agua al concentrado y se agita por vibración con benceno. Se recupera la capa acuosa, se acidifica con ácido clorhídrico, y se separa una sustancia oleosa que se extrae con cloroformo.

10 El extracto clorofórmico se lava con agua, se seca sobre sal de Glauber y se destila para separar el disolvente. El residuo se destila bajo presión reducida para recoger 15,2 g de la fracción que hierve a 183-185°C/1 mm de Hg, el producto buscado. El producto es una sustancia oleosa y viscosa incolora. El análisis elemental del producto para $C_{16}C_{15}ClO_3$ da:

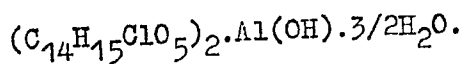
	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	66,10	5,20
Encontrado (%):	65,93	5,17

20 El producto puede convertirse en su sal de aluminio como sigue:

El producto se disuelve en isopropanol, y a la solución se añade gota a gota bajo agitación una solución en isopropanol de isopropóxido de aluminio. Se separa para una sustancia pulverulenta blanca que se recupera

25
25-11-74.

por filtración y se seca dejándola en contacto con la atmósfera. La sustancia así obtenida tiene un punto de fusión superior a 300°C que se supone tiene la fórmula:



5

El análisis elemental de este compuesto,

$C_{32}H_{31}Cl_{20}O_7 \cdot Al \cdot 3/2H_2O$, da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	59,08	4,96
Encontrado (%):	59,05	4,93

10

El ácido 2-(m-hidroxi-fenil)propiónico utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

15

A una solución etanólica preparada disolviendo etilato sódico y m-benciloxi-acetofenona, se añde una solución etanólica que contiene éster etílico del ácido cloroacético. El conjunto se agita durante una hora y luego se lleva a reflujo durante una hora. El líquido de reacción se concentra hasta un tercio de su volumen original y se disuelve en benceno. La solución resultante se lava con agua, se seca sobre sal de Glauber y el benceno se destila desde la misma. El residuo es éster etílico del ácido 3-(m-benciloxifenil)-2,3-epoxibutílico bruto.

20

25

Este residuo se introduce en una solución etanólica de hidróxido potásico y el conjunto se lleva

25-11-74.

a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta un tercio de su volumen original y se añaden agua y benceno con agitación por vibración. La capa acuosa se recupera por separación y se acidifica con ácido clorhídrico. Se separa una sustancia oleosa que se extrae con benceno; el extracto bencénico se lava con agua y se seca sobre sal de Glauber. El benceno se separa por destilación para obtener el residuo que es ácido 3-(m-benciloxifenil)-2,3-epoxiacético bruto.

El residuo se disuelve en ácido clorhídrico al 6% y la solución se lleva a reflujo durante 3 horas y luego se extrae con benceno. El extracto bencénico se lava con agua y se seca sobre sal de Glauber. El residuo separado por destilación del disolvente es 2-(m-benciloxifenil)propionaldehído bruto.

Este residuo se pone en suspensión en ácido acético al 50%, y a la solución se añade en pequeñas porciones bajo enfriamiento con agua permanganato potásico pulverizado. Durante la adición, la temperatura de la reacción se mantiene por debajo de 30°C. Cuando la adición de permanganato es completa, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añade hidrogenosulfito sódico con el fin de disolver el dióxido de manganeso separado. La mezcla de reacción se extrae con benceno y el extracto

25-11-74.

se alcaliniza añadiendo una solución acuosa de sosa caustica. La capa acuosa que se separa, se recupera y se acidifica por medio de ácido clorhídrico y se extrae de nuevo con benceno. El extracto bencénico se lava con agua y seca sobre sal de Glauber y el benceno se separa por destilación. El residuo se recristaliza en un disolvente mixto consistente en acetona y hexano. Así se obtiene el ácido 2-(m-benciloxifenil)propiónico que tiene un punto de fusión de 117-118°C.

El ácido 2-(m-benciloxifenil)propiónico obtenido en el párrafo precedente se disuelve en etanol, se le añade al mismo paladio (5%)-carbono y se somete a reducción catalítica. Cuando la reducción es completa, el catalizador agotado se separa por filtración y el filtrado se destila bajo presión reducida para separar el etanol. El residuo se destila bajo presión reducida para recoger las fracciones que hierven a 145-157°C/0,6 mm de Hg, para obtener el ácido 2-(m-hidroxifenil)propiónico buscado.

20 Ejemplo 10

Síntesis del ácido 2-(m-(o-clorofenoxi)fenil)propiónico

El ácido 2-(m-hidroxifenil)propiónico se somete a la reacción con o-clorobromobenceno de acuerdo con las enseñanzas del Ejemplo 9. Los destilados fraccio

25
25-11-74.

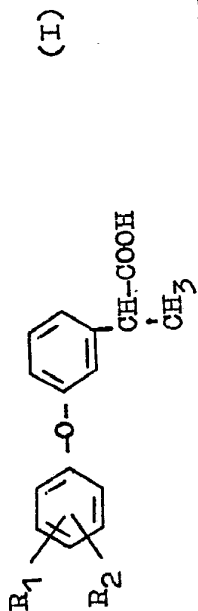
nados que tienen el punto de ebullición de 185-187°C/0,8 mm de Hg se recogen que son el producto deseado. El análisis elemental del producto para $C_{15}H_{13}ClO_3$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
5 Calculado (%):	65,10	4,74
Encontrado (%):	65,27	4,58

10 Los compuestos obtenidos mediante los Ejemplos 11-14 se preparan del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 9. El análisis elemental de estos compuestos se representa en la Tabla siguiente:

25-11-74.

Tabla



Ejemplos	R ₁	R ₂	Fórmula química P. de eb. (°C./mm de Hg)	Análisis elemental		Sal de aluminio composición (P. de F., °C.)	Análisis elemental	
				Calculado (%)	Encontrado (%)		Calculado (%)	Encontrado (%)
11	p-CH ₃	H	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ (182,50-1840/0,6)	C	H	(C ₁₆ H ₁₆ O ₃) ₂ ·Al(OH)·2H ₂ O (más de 300°C.)	C	H
12	p-F	H	C ₁₅ H ₁₃ FO ₃ (1750-1760/0,5)	69,22	5,04	(C ₁₅ H ₁₃ FO ₃) ₂ ·Al(OH)·2H ₂ O (más de 300°C.)	60,20	4,89
13	p-CF ₃	H	C ₁₆ H ₁₅ F ₃ O ₃ (1260-1280/0,9)	61,87	4,19		64,93	5,78
14	p-OCH ₃	H	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ (1940-1970/0,75)	70,57	5,92		60,27	5,09

Ejemplo 15

Síntesis del ácido 2- \overline{m} -(p-clorofenoxifenil) \overline{p} propiónico.

5 13 g del ácido 3-(p-clorofenoxi)fenil-acé-
tico que tiene un punto de fusión de 46,5-47,5°C se so-
meten a reacción en presencia de sodio metálico con 50
ml de éster etílico de ácido carbónico para obtener el
éster etílico del ácido 2- \overline{m} -(p-clorofenoxifenil) \overline{p} -maló-
nico.

10 El éster etílico del ácido malónico se di-
suelve en 50 ml de solución etanólica que contiene 1,2
g de sodio metálico. A la solución resultante, se aña-
den 14 g de yoduro de metilo bajo agitación a temperatu-
ra ambiente. La agitación se continúa durante 1 hora
15 más y la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante
3 horas. A la mezcla de reacción, se añaden luego 30 ml
de solución acuosa 5N de sosa caustica y 20 ml de agua.
La mezcla después de ser llevada a reflujo durante 3
horas se concentra bajo presión reducida. Se añade agua
20 al residuo y la mezcla se acidifica por medio de ácido
clorhídrico y se extrae 3 veces con éter. El extracto
etéreo recogido se lava con agua, se seca y somete a
destilación para separar el éter. El residuo así obteni-
do se destila bajo presión reducida para obtener 9,4 g
25 del producto deseado en forma de un aceite viscoso e in-

25-11-74.

coloro recogiendo las fracciones que hierven a 192 -
194°C/0,8 mm de Hg.

El análisis elemental del producto para
 $C_{15}H_{13}ClO_3$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
5		
Calculado (%):	65,10	4,74
Encontrado (%):	65,40	4,65

El compuesto así obtenido se disuelve en
50 ml de isopropanol. La solución, después de la adi-
10 ción con agitación de 50 ml de una solución que contie-
ne 2,5 g de isopropóxido de aluminio en isopropanol se
calienta moderadamente durante una hora. Se separa una
sustancia pulverulenta blanca que se corrige por fil-
tración, se lava con isopropanol y se seca. Rendimien-
15 to: 9,7 g; punto de fusión superior a 300°C. El compues-
to se supone que es $(C_{15}H_{13}ClO_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 3H_2O$.

El análisis elemental del compuesto para
 $C_{30}H_{27}Cl_2O_7 \cdot Al \cdot 3H_2O$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
20		
Calculado (%):	55,48	4,81
Encontrado (%):	55,52	4,52

Ejemplo 16

Síntesis del ácido 2- \overline{m} -(o-clorofenoxife-
nil)7propiónico.

25
25-11-74.

El éster etílico del ácido 2-ciano-alfa-

-[m-(o-clorofenoxifenil)]-acético que tiene un punto de ebullición de 182-194°C/mm de Hg, que ha sido preparado por reacción en presencia de sodio metálico de 12 g de 3-(o-clorofenoxi)fenil-acetonitrilo que hierve a 158 - 5 167°C/0,9 mm de Hg y 5,4 g de éster etílico del ácido clorocarbónico se disuelve en 70 ml de una solución de etanol que contiene 1,2 g de sodio metálico. A la solución se añaden 12 g de yoduro de metilo bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla después de ser agitada de nuevo durante una hora se lleva a reflujo durante 10 4 horas. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y se añade agua al residuo de destilación y se extrae tres veces con éter. El extracto etéreo combinado se lava y, después de secar se separa el éter por destilación. Se obtiene un residuo aceitoso amarillo. A este último se añaden 80 ml de una solución etanólica que 15 contiene 6 g de álcali caustico y la mezcla resultante se lleva a reflujo durante 5 horas. Después de la adición de 15 ml de una solución acuosa al 50% de potasa caustica, la mezcla de reacción se lleva de nuevo a reflujo durante 5 horas, y luego se concentra; se añade 20 agua al concentrado, se acidifica por adición de ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca y destila bajo presión reducida para recoger las fracciones que hierven a 175-185°C/0,5 25

25-11-74.

mm de Hg en calidad de producto buscado. Rendimiento:
14,5 g.

El análisis elemental del producto para
 $C_{15}H_{13}ClO_3$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
5		
Calculado (%):	65,10	4,74
Encontrado (%):	65,45	4,69

El compuesto resultante se convierte de
acuerdo con el Ejemplo 15 en sal de aluminio que tiene
un punto de fusión superior a 300°C. El producto se su-
pone que: $(C_{15}H_{13}ClO_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 3H_2O$.

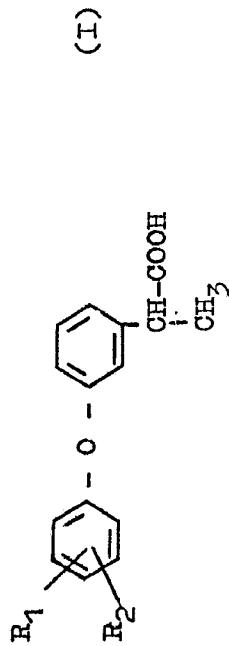
El análisis elemental del producto para
 $C_{30}H_{27}Cl_2O_7 \cdot Al \cdot 3H_2O$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
15		
Calculado (%):	55,48	4,81
Encontrado (%):	55,64	4,91

Los productos de los Ejemplos adicionales
17 a 20 se obtienen de acuerdo con los métodos descri-
tos en el Ejemplo 16 precedente. El análisis elemental
de estos productos se muestra en la Tabla siguiente:

25-11-74.

Tabla



Ejemplos	R ₁	R ₂	Fórmula química	P. de eb. (°C./mm. de Hg)	Análisis elemental		Sal de aluminio	Análisis elemental	
					Calculado (%)	Encontrado (%)		Calculado (%)	Encontrado (%)
17	p-CH ₃	H	$C_{16}H_{16}O_3$ (182,50-1840/0,6)		$\frac{C}{74,98}$ $\frac{H}{6,29}$	$\frac{C}{75,12}$ $\frac{H}{6,14}$	Composición (P. de F.) $(C_{16}H_{16}O_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 2H_2O$ (más de 3000C.)	$\frac{C}{65,07}$ $\frac{H}{5,97}$	$\frac{C}{64,80}$ $\frac{H}{5,65}$
18	p-CF ₃	H	$C_{16}H_{13}F_3O_3$ (1260-1280/0,9)		$\frac{C}{61,92}$ $\frac{H}{4,22}$	$\frac{C}{62,08}$ $\frac{H}{4,10}$			
19	p-OCH ₃	H	$C_{16}H_{16}O_4$ (1940-1970/0,75)		$\frac{C}{70,57}$ $\frac{H}{5,92}$	$\frac{C}{70,66}$ $\frac{H}{5,83}$			
20	p-Cl	-OCH ₃	$C_{16}H_{15}ClO_3$ (1830-1850/1)		$\frac{C}{66,10}$ $\frac{H}{5,20}$	$\frac{C}{65,91}$ $\frac{H}{4,95}$	$(C_{16}H_{15}ClO_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 3H_2O$ (más de 3000C.)	$\frac{C}{59,08}$ $\frac{H}{4,96}$	$\frac{C}{59,08}$ $\frac{H}{4,86}$

Ejemplo 21

Preparación del ácido 2- \overline{m} -(o-clorofeno-
xi)-fenil $\overline{7}$ -propiónico.

5 10,7 g de virutas de magnesio metálico se
sumergieron en 150 ml de éter anhidro mantenido en un
matraz de 4 bocas de 1 litro de capacidad. Al contenido
del matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden gota
a gota con agitación, 66 ml de una solución etérea seca
que contenía 125 g de bromuro de 1- \overline{m} -(o-clorofenoxi) $\overline{7}$ -
10 feniletilo. El comienzo de la reacción puede facilitar-
se, si es necesario, por adición de unas pocas gotas de
yoduro de metilo a la mezcla de reacción. Tiene lugar
una reacción vigorosa con formación de espuma y con un
ligero desprendimiento de calor que puede ser controla-
15 do adecuadamente por adición regulada de dicha solución
etérea de modo que tenga lugar un reflujo suave del me-
dio de reacción. Se requerirán aproximadamente 1.5 ho-
ras para completar la adición.

20 La mezcla de reacción se calienta luego
moderadamente a reflujo. Cuando han desaparecido la ma-
yor parte de las escamas de magnesio después de aproxi-
madamente 3 horas de tiempo de reacción, la mezcla de
reacción, es decir, la solución de Grignard, se enfría.

25 A 400 ml de éter anhidro mantenido en otro
matraz de 4 bocas de 2 litros de capacidad, se le intro-

25-11-74.

ducen 700 g de hielo seco pulverizado, con agitación vi
gorosa para formar una suspensión de hielo seco.

5 A la suspensión se añade gota a gota du-
rante aproximadamente 20 minutos la solución de Grignard
obtenida en el párrafo precedente. La mezcla de reacción
resultante bajo agitación continua se mantiene hasta eva
porar el exceso del hielo seco retenido.

10 Se añade primeramente una pequeña cantidad
de hielo y agua a la mezcla de reacción y luego 200 ml
de ácido clorhídrico al 20%.

15 Se recupera la capa etérea sobrenadante,
se lava con agua y se agita por vibración dos veces con
200 ml cada vez de una solución de carbonato potásico
al 20%. La capa acuosa se recupera, y luego se acidifica
por medio de ácido clorhídrico y se extrae con éter. La
capa etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato de
magnesio sólido. El éter se separa luego de la misma
por destilación.

20 Se obtienen 82,2 g de una sustancia oleosa
viscosa que hierve a 215-225°C, ascendiendo el rendimien
to a 72%.

23 El análisis elemental del compuesto para
 $C_{15}H_{13}ClO_3$ da:

25-11-74.

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	65,10	4,74
Encontrado (%):	65,38	4,77

El bromuro de 1-m-(o-clorofenoxi)lfenileti
 5 lo empleado como material de partida en este Ejemplo puede prepararse por las etapas de reacción siguientes.

La m-(o-clorofenoxi)acetofenona que tiene un punto de ebullición de 165-172°C/1,6 mm de Hg preparado por la reacción de condensación de Ullmann a partir
 10 de 3-bromoacetofenona y 2-clorofenol se reduce con borohidruro sódico para obtener alcohol 1-m-(o-clorofenoxi)lfeniletílico que hierve a 172-180°C/2 mm de Hg. Se añaden 50 g del producto gota a gota a 150 ml de una solución clorofórmica de 21,8 g de tribromuro de fósforo y
 15 la mezcla se agita durante 3 horas. Se añaden 100 ml de agua e hielo a la mezcla de reacción, y la capa inferior se separa, lavándose luego con agua, secándose y sometándose a destilación para eliminar el disolvente. El residuo se destila bajo presión reducida para obtener
 20 una sustancia oleosa de color amarillo claro que tiene un punto de ebullición de 150-170°C/2,5 mm de Hg.

El bromuro tiene tendencia a descomponerse si el grado de la presión reducida utilizada para la destilación es insuficiente. En la práctica, sin embargo, el bromuro puede emplearse muy bien seco directamen-
 25

25-11-74.

te sin purificación por destilación en calidad de material de partida en el Ejemplo anterior.

Ejemplo 22

5 Preparación de ácido 2- \overline{m} -(o-clorofenoxi)-
fenil \overline{p} -propiónico.

En una mezcla que consiste en 60 ml de agua, 100 ml de ácido sulfúrico concentrado y 100 ml de ácido acético, se llevan a reflujo 84 g de 2- \overline{m} -(o-clorofenoxi)fenil \overline{p} propionitrilo a 120°C durante 6 horas.

10 El líquido de reacción se vierte en 600 ml de agua, y la mezcla se extrae con benceno. El extracto bencénico se agita por vibración dos veces con 200 ml cada vez de una solución acuosa de sosa caustica al 10%. La solución

15 de sosa caustica combinada así obtenida se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae de nuevo con benceno. El extracto bencénico se seca, se evapora hasta sequedad, y el residuo restante se destila bajo presión reducida. Se recoge una fracción que hierve a 192-196°C/1,5

20 mm de Hg en calidad de producto deseado, en forma de una sustancia oleosa y viscosa incolora que asciende a 70,8 g. El rendimiento es 78,5%.

El análisis elemental del producto para

23 $C_{15}H_{13}ClO_3$ da:

25-11-74.

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	65,10	4,74
Encontrado (%):	65,45	4,69

El 2- \overline{m} -(o-clorofenoxi)fenil \overline{p} propionitri-
 5 lo empleado como material de partida en el Ejemplo ante-
 rior se prepara como sigue:

El m-(o-clorofenoxi)acetofenona (P. de ebu-
 llición: 165 $^{\circ}$ -172 $^{\circ}$ C/1,7 mm de Hg) sintetizado por la reac-
 ción de Ullmann a partir de 3-bromoacetofenona y 2-cloro-
 10 fenol se reduce con borohidruro sódico para obtener alco-
 hol 1- \overline{m} -(o-clorofenoxi) \overline{p} feniletílico que tiene un punto
 de ebullición de 172-180 $^{\circ}$ C/2 mm de Hg.

50 g del producto se añaden gota a gota a
 150 ml de cloroformo que contiene 21,8 g de tribromuro
 15 de fósforo. La mezcla se agita a temperatura ambiente
 durante 3 horas. Luego se añade agua e hielo a la mez-
 cla. La capa clorofórmica inferior se recupera, se lava
 con agua, se seca y se separa por destilación el cloro-
 formo. Queda un residuo de 5 g de una sustancia oleosa
 20 de color amarillo claro. Por destilación bajo presión
 reducida del producto, se obtiene el bromuro de 1- \overline{m} -(o-
 -clorofenoxi) \overline{p} feniletilo en calidad de fracción que hier-
 ve a 150-170 $^{\circ}$ C/2,5 mm de Hg.

En la práctica, el producto, sin embargo,
 25 puede usarse inmediatamente sin purificación por tal des-

tilación bajo presión reducida a la etapa de la reacción subsiguiente como sigue:

5 75 g de dicho compuesto bromuro bruto se añaden gota a gota a 100 ml de sulfóxido de dimetilo que contienen 12 g de cianuro sódico mantenidos a 60°C. La elevación de temperatura en el sistema de reacción debido a la reacción exotérmica debe controlarse de modo que no se eleve por encima de 70°C. Después de completar la adición, el conjunto se mantiene a 70°C durante 5 horas para realizar la reacción. Se separa una sustancia oleosa en calidad de capa inferior por adición de 500 ml de agua a la mezcla de reacción y se recupera como producto buscado. La capa acuosa se extrae una vez con benceno, y el extracto bencénico se combina con dicha sustancia oleosa. La mezcla se lava con agua, se seca y somete a destilación para separar el benceno. Quedan 45 g de una sustancia oleosa de color amarillo claro. Por destilación bajo presión reducida de dicha sustancia oleosa, se obtienen 39 g de una sustancia oleosa incolora que tiene un punto de ebullición de 171-182°C/ 1,9 mm de Hg.

15 La sustancia resultante es 2- \sqrt{m} -(o-cloro fenoxi)fenil-7-propionitrilo, que puede emplearse sin purificación para la reacción hidrolítica en el Ejemplo antes mencionado.

24

25-11-74.

Ejemplo 23

Preparación del ácido 2- \overline{m} -(p-clorofeno-
xi)fenil/propiónico

5 39,2 g de 2- \overline{m} -(p-clorofenoxi)fenil/propionitrilo en 150 ml de solución acuosa de sosa caustica al 15% se llevan a reflujo con agitación durante 8 horas. Hacia el final del periodo, la mezcla de reacción llega a ser casi transparente.

10 Después de enfriamiento, el líquido de reacción se agita con 100 ml de benceno. La capa acuosa se recupera y acidifica con adición de ácido clorhídrico. Se separa una sustancia oleosa que se extrae dos veces con 100 ml cada vez de benceno. Los extractos bencénicos combinados se lavan con agua, se secan y el disolvente se separa por destilación de los mismos. El residuo se somete a destilación bajo presión reducida. Se obtienen 31,5 g de un líquido viscoso incoloro que hierve a 218-225°C/4,7 mm de Hg (Rendimiento: 74,8%).

15 El análisis elemental del producto para
20 $C_{15}H_{13}ClO_3$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	65,10	4,74
Encontrado (%):	65,40	4,65

25 El 2- \overline{m} -(p-clorofenoxi)fenil/propionitrilo empleado como material de partida en el Ejemplo an-
25-11-74.

terior también es una sustancia nueva que puede prepararse como sigue:

5 La 3-(p-clorofenoxi)acetofenona que tiene un punto de ebullición de 167-172°C/1,3 mm de Hg que ha sido preparada por condensación de p-clorofenol y m-bromoacetofenona de acuerdo con la reacción de Ullmann se reduce con borohidruro sódico a alcohol 1- \overline{m} -(p-clorofenoxi)feniletílico que hierve a 170-175°C/2,0 mm de Hg.

10 59,2 g de dicho alcohol 1- \overline{m} -(p-clorofenoxi)feniletílico se someten a bromación en cloroformo con 26 g de tribromuro de fósforo para obtener 67 g de bromuro de 1- \overline{m} -(p-clorofenoxi)feniletílico bruto.

15 El producto se añade gota a gota a 200 ml de solución de dimetilformamida que contiene 14 g de cianuro sódico, y la mezcla se somete a reacción a 80°C durante 8 horas. El líquido de reacción se concentra, se añaden al mismo 200 ml de agua y la mezcla se extrae dos veces con benceno. Los extractos bencénicos combinados
20 se lavan con agua, se secan, se concentran y se destilan bajo presión reducida para recoger las fracciones que tienen un punto de ebullición de 181-192°C/3,2 mm de Hg.

25 El producto se obtiene con un rendimiento del 39,2% y es 2- \overline{m} -(p-clorofenoxi)fenilpropionitrilo.

25-11-74.

(El rendimiento del cual está basado en el alcohol fenilético intermedio es 63,9%).

Ejemplo 24

Preparación de la sal de calcio del ácido

5 2- \overline{m} -(p-clorofenoxi)-fenil/propiónico.

21 g de ácido 2- \overline{m} -(p-clorofenoxi)fenil/propiónico bruto obtenido en el Ejemplo 23 se disuelven en 300 ml de etanol. A la solución resultante se añaden 3 g de sosa caustica disueltos en 30 ml de agua y la mezcla se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo recuperado se recristaliza en 15 ml de acetato de etilo para obtener 21 g de la sal sódica correspondiente que funde a 62-64°C.

15 La sal se disuelve en 200 ml de agua y se añaden a la misma 6 g de cloruro cálcico disuelto en 30 ml de agua. Se separa un precipitado blanco que se recupera por filtración y el mismo se recristaliza en etanol del 60%. Se obtienen 16 g de cristales blancos que tienen un punto de fusión de 145-148°C.

20 El análisis elemental del producto para $(C_{15}H_{12}O_3Cl)_2Ca \cdot 3/2H_2O$ da:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	58,25	4,73
24 Encontrado (%):	57,90	4,53

25-11-74.

Tabla 2
 ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE
EL EDEMA INDUCIDO POR CARRAGENINA EN RATAS

Compuesto adminis- trado	Dosis oral mg/kg	Densidad del edema ± S.E.	% de inhibi- ción
Testigo		0,542 ± 0,018	
(1)	2,0	0,417 ± 0,032	23
	10,0	0,323 ± 0,075	40
	50,0	0,300 ± 0,045	44
(2)	1,6	0,478 ± 0,069	12
	8,0	0,373 ± 0,039	31
	10,0	0,352 ± 0,063	35
(3)	3,2	0,430 ± 0,068	20
	16,0	0,364 ± 0,054	33
	80,0	0,334 ± 0,055	38
(4)	1,6	0,544 ± 0,048	-
	8,0	0,477 ± 0,049	12
	40,0	0,293 ± 0,056	46
(5)	1,6	0,371 ± 0,070	31
	8,0	0,305 ± 0,044	43
	40,0	0,250 ± 0,049	53
(6)	2,0	0,434 ± 0,114	20
	10,0	0,412 ± 0,113	24
	50,0	0,203 ± 0,048	63
(7)	2,0	0,422 ± 0,040	22
	10,0	0,418 ± 0,038	23
	50,0	0,368 ± 0,073	32

° SE = Standard error = error típico

25-11-74.

Tabla 3

ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE EL EDEMA INDUCIDO POR CAOLIN EN RATAS

Compuesto administrado	Dosis oral mg/kg	Después de 3 horas		Después de 5 horas		Después de 7 horas	
		Densidad del edema S.E.	% de I. ^e	Densidad del edema S.E.	% de I. ^e	Densidad del edema S.E.	% de I. ^e
Testigo	-	0,420 ± 0,016	-	0,564 ± 0,028	-	0,607 ± 0,037	-
Ibuprofen	8	0,313 ± 0,093	25	0,450 ± 0,075	20	0,571 ± 0,046	6
	40	0,267 ± 0,055	36	0,401 ± 0,068	29	0,514 ± 0,105	15
(1)	10	0,313 ± 0,016	25	0,406 ± 0,019	28	0,560 ± 0,017	8
	50	0,245 ± 0,050	42	0,272 ± 0,053	52	0,356 ± 0,065	41
(2)	8	0,418 ± 0,040	-	0,499 ± 0,048	11	0,612 ± 0,067	-
	40	0,212 ± 0,023	49	0,292 ± 0,031	48	0,406 ± 0,057	33
(3)	16	0,418 ± 0,024	-	0,491 ± 0,021	13	0,524 ± 0,037	14
	80	0,297 ± 0,085	29	0,340 ± 0,107	40	0,442 ± 0,119	27
(4)	8	0,369 ± 0,048	12	0,519 ± 0,035	8	0,625 ± 0,040	-
	40	0,271 ± 0,075	35	0,333 ± 0,073	41	0,396 ± 0,072	35
(5)	8	0,334 ± 0,069	20	0,442 ± 0,045	21	0,563 ± 0,060	7
	40	0,201 ± 0,021	52	0,245 ± 0,017	57	0,294 ± 0,035	51
(6)	10	0,308 ± 0,025	27	0,384 ± 0,025	32	0,515 ± 0,041	15
	50	0,215 ± 0,024	49	0,280 ± 0,021	50	0,365 ± 0,025	40
(7)	10	0,393 ± 0,047	6	0,496 ± 0,045	12	0,568 ± 0,046	6
	50	0,386 ± 0,050	8	0,473 ± 0,040	16	0,555 ± 0,035	8

^e % de I.: % de inhibición

Tabla 4

ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE EL EDEMA INDUCIDO POR DEXTRANA EN RATAS

Compuesto administrado	Dosis oral mg/kg	Después de 2 horas		Después de 3 horas	
		Densidad del edema S.E.	% de I. ^o	Densidad del edema S.E.	% de I. ^o
Testigo	-	0,838 ± 0,066	-	0,753 ± 0,049	-
Ibuprofen	8	0,791 ± 0,038	5	0,683 ± 0,024	9
	40	0,760 ± 0,075	9	0,705 ± 0,056	6
(1)	10	0,771 ± 0,022	8	0,710 ± 0,036	5
	50	0,751 ± 0,060	10	0,631 ± 0,025	16
(2)	8	0,795 ± 0,031	5	0,749 ± 0,026	1
	40	0,846 ± 0,013	1	0,773 ± 0,027	-3
(3)	16	0,782 ± 0,062	6	0,713 ± 0,035	5
	80	0,776 ± 0,022	7	0,723 ± 0,027	4
(4)	8	0,753 ± 0,052	10	0,780 ± 0,033	10
	40	0,780 ± 0,033	6	0,692 ± 0,048	8
(5)	8	0,830 ± 0,052	1	0,746 ± 0,026	1
	40	0,742 ± 0,037	11	0,689 ± 0,035	8
(6)	10	0,818 ± 0,047	2	0,765 ± 0,043	1
	50	0,754 ± 0,051	10	0,637 ± 0,022	15
(7)	10	0,736 ± 0,038	12	0,693 ± 0,037	8
	50	0,750 ± 0,073	10	0,707 ± 0,053	6

^o % de I.: % de inhibición

Tabla 5

ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE EL EDEMA INDUCIDO POR ARRS
EN RATAS

Compuesto adminis- trado	Dosis oral mg/kg	Después de 2 horas		Después de 3 horas	
		Densidad del edema S. E.	% de I. ^o	Densidad del edema S.E.	% de I. ^o
Testigo	-	0,687 ± 0,017	-	0,716 ± 0,19	-
Ibuprofen	8	0,615 ± 0,062	10	0,627 ± 0,049	12
	40	0,608 ± 0,047	10	0,520 ± 0,026	27
(1)	10	0,593 ± 0,053	13	0,620 ± 0,053	15
	50	0,620 ± 0,053	9	0,566 ± 0,036	21
(2)	8	0,634 ± 0,048	7	0,599 ± 0,040	16
	40	0,553 ± 0,038	19	0,531 ± 0,026	26
(3)	16	0,613 ± 0,054	10	0,599 ± 0,065	16
	80	0,672 ± 0,036	1	0,634 ± 0,016	11
(4)	8	0,649 ± 0,032	5	0,621 ± 0,058	13
	40	0,563 ± 0,016	17	0,535 ± 0,027	25
(5)	8	0,631 ± 0,040	7	0,637 ± 0,074	11
	40	0,610 ± 0,067	10	0,575 ± 0,074	19
(6)	10	0,659 ± 0,046	3	0,652 ± 0,053	9
	50	0,592 ± 0,033	13	0,592 ± 0,032	17
(7)	10	0,661 ± 0,085	3	0,608 ± 0,076	15
	50	0,601 ± 0,035	12	0,581 ± 0,054	19

^o % de I.: % de inhibición

25-11-74.

Tabla 6

Actividad inhibitoria del compuesto (5) y del
Ibuprofen sobre artritis inducida-coadyuvante en ratas

Compuesto administrado	Inicial			Final		
	Clasificación		Volumen de la pata	Clasificación		Volumen de la pata
	Total	Media	Total	Media	Total	Media
	L/R	I/R	L/R	I/R	L/R	I/R
Testigo	11/18	2,2/3,6	43/72	13/19	2,6/3,8	55/80
Ibuprofen	9/19	1,8/3,8	37/75	11/19	2,2/3,8	52/79
(5)	9/18	1,8/3,6	39/73	9/16	1,8/3,2	45/66

Dosis diaria: 40 mg/kg R: Pata derecha L: Pata izquierda

Tabla 7

ENSAYO COMPARATIVO EN COMPUESTOS DE ENSAYO FRENTE AL IBUPROFEN POR EL METODO DE LA BOLITA DE PAPEL DE FILTRO CON FORMALINA *

Compuesto administrado	Dosis diaria (mg/kg)	Peso húmedo del granuloma (mg) \pm S.E.	Edrenal (mg)	Thymus (mg)
Testigo	-	131 \pm 18	41,0	553
Ibuprofen	8	No eficaz	39,2	631
	40	No eficaz	34,3	471
(1)	10	114 \pm 15	37,2	588
	50	114 \pm 19	43,4	502
(7)	10	130 \pm 42	44,2	427
	50	106 \pm 12	44,8	482
(5)	8	68 \pm 4	44,6	545
	40	89 \pm 4	43,8	522

* Tanaka, A., T. Miyake y T. Mineshita;

Acta Endore (København) Suppl. 21, 767, (1960)

Tabla 9

Compuesto administrado	Ruta		DL 50 en mg/Kg (95 % C.L.)
Ibuprofen			1350 (1080-1688)
5 FENOPROFEN	oral	♂	1400 (1129-1736)
Compuesto (5)		♀	1120 (875-1434)
INDOMETHACIN		♂	37,5 (27-53)
FENILBUTAZONA	oral	♀	760 (655-882)
10 ASPIRINA		♂	1600 (1185-2160)
		♀	
Ibuprofen	oral	♂	1600 : después de 24 H 1025 : después de 72 H

15 El ensayo de toxicidad aguda se realizó en ratones dd machos, que pesaban 18 a 20 g. Por cada compuesto se ensayaron al menos 6 dosis.

20 La DL50 relevantes se calcularon por el método de Litchfield-Wilcoxon sobre la mortalidad registrada el quinto día de observación.

25-11-74.

Tabla 10

Actividad antipirética para las ratas tratadas con levadura

Compuesto administrado	Dosis mg/kg p.o.	Nº de ratas	Cambios en la temperatura rectal			
			1 hora	3 horas	5 horas	
Testigo	En 5% G.A.	22	+0,29 ±0,05 ^e	+0,20 ±0,09	+0,34 ±0,08	
Compuesto (5)	1,25	4	+0,25 ±0,09	+0,03 ±0,21	+0,13 ±0,15	
	5	4	-0,15 ±0,13	-0,30 ±0,17	-0,25 ±0,16	
	20	4	-0,53 ±0,10	-0,90 ±0,10	-0,70 ±0,27	
	80	4	-0,55 ±0,13	-0,83 ±0,09	-0,65 ±0,16	
	160	4	-0,48 ±0,14	-0,90 ±0,17	-1,03 ±0,19	
Fenoprofen (1)	1,25	4	+0,18 ±0,09	+0,03 ±0,22	+0,05 ±0,17	
	5	4	-0,33 ±0,14	-0,48 ±0,11	-0,65 ±0,19	
	20	4	-0,48 ±0,22	-0,85 ±0,28	-0,68 ±0,35	
	80	4	-0,80 ±0,17	-1,00 ±0,04	-1,15 ±0,11	
	160	4	-0,50 ±0,11	-0,90 ±0,14	-0,88 ±0,12	

^e media ± S. E.

5% G. A.: Goma arábica al 5%

- continúa -

25-11-74.

Tabla 10 (continuación)
Actividad antipirética para las ratas tratadas con levadura

Compuesto administrado	Dosis mg/kg p.o.	No de ratas	Cambios en la temperatura rectal			
			1 hora	3 horas	5 horas	
Ibuprofen	1,25	4	+0,03 ±0,05	+0,05 ±0,12	-0,18 ±0,12	
	5	4	-0,75 ±0,09	-0,80 ±0,21	-0,20 ±0,33	
	20	4	-0,65 ±0,18	-0,93 ±0,13	-0,95 ±0,15	
	80	4	-0,70 ±0,25	-1,03 ±0,19	-0,90 ±0,22	
	160	4	-0,70 ±0,08	-0,95 ±0,28	-1,03 ±0,29	
Aspirina	80	4	-0,18 ±0,10	-0,25 ±0,18	-0,20 ±0,12	
	160	4	-0,48 ±0,23	-1,05 ±0,18	-0,95 ±0,18	
	320	4	-0,75 ±0,10	-1,68 ±0,28	-1,30 ±0,29	

° media ± S.E.

5% G. A.: Goma arábica al 5%

Tabla 11

Actividades analgésicas de los compuestos de ensayo en ratones.
 Tiempo de acceso (minutos) del síndrome de retorcimiento después de la inyección intra
 peritoneal de ácido acético, media \pm SE

Compuesto administrado	Dosis mg/kg D.O.	Compuesto de ensayo solo	Combinados con fosfito de codeína	
			10	20
Testigo	5% G.A.	4,5 \pm 0,4 (72)	4,8 \pm 0,5 (24)	5,7 \pm 0,6 (24)
Compuesto (5)	10	5,2 \pm 1,2 (8)	6,7 \pm 1,3 (8)	6,9 \pm 0,7 (8)
	20	6,6 \pm 1,6 (8)	6,9 \pm 1,3 (8)	8,6 \pm 0,6 (8)
	40	5,8 \pm 0,4 (8)	7,1 \pm 1,2 (8)	13,7 \pm 1,2 (8)
	80	7,8 \pm 1,7 (8)	10,5 \pm 1,2 (8)	14,2 \pm 0,8 (8)
Fenoprofen	10	3,9 \pm 0,3 (8)	5,3 \pm 0,5 (8)	7,3 \pm 1,2 (8)
	20	7,1 \pm 1,8 (8)	8,2 \pm 1,3 (8)	7,8 \pm 1,2 (8)
	40	5,2 \pm 1,4 (8)	10,3 \pm 1,5 (8)	13,8 \pm 0,7 (8)
	80	8,1 \pm 1,7 (8)	11,8 \pm 1,1 (8)	13,8 \pm 0,8 (8)
Ibuprofen	10	5,5 \pm 1,4 (8)	4,4 \pm 0,3 (8)	9,2 \pm 1,4 (8)
	20	5,6 \pm 1,4 (8)	6,0 \pm 1,1 (8)	6,1 \pm 0,4 (8)
	40	4,5 \pm 0,4 (8)	8,0 \pm 1,6 (8)	11,0 \pm 1,4 (8)
	80	6,5 \pm 1,1 (8)	9,2 \pm 1,3 (8)	13,3 \pm 0,8 (8)
Aspirina	10	5,2 \pm 1,4 (8)	5,4 \pm 0,4 (8)	9,6 \pm 1,8 (8)
	160	5,9 \pm 0,8 (8)	6,2 \pm 0,6 (8)	11,1 \pm 1,6 (8)

Las cifras entre paréntesis indican número de ratones

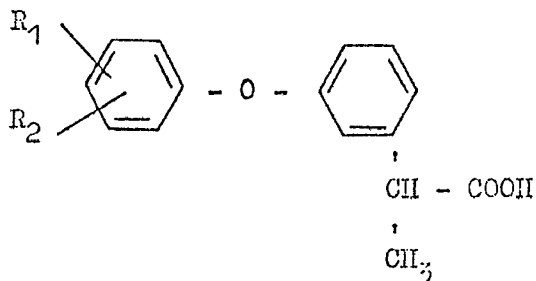
La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Japón, el 29 de Octubre de 1973, bajo el Nº 120.738/73; 29 de Octubre de 1973, bajo el Nº 120.739/73 y 16 de Mayo de 1974, bajo el Nº 53.897/74, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

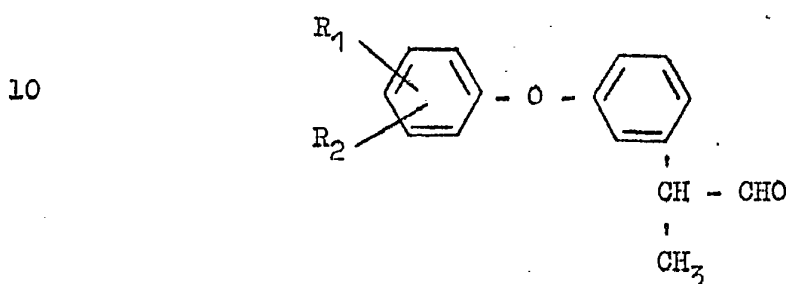
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido 2-(m-fenoxifenil)-propiónico representados por la fórmula:



31-7-76

en la que R_1 y R_2 son átomos de hidrógeno o halógeno o
 grupos trifluorometilo, alcoholo inferior o alcoxi in-
 ferior, con la condición de que no se da el caso de que
 tanto R_1 como R_2 sean simultáneamente átomos de hidróge-
 5 no, y sus sales farmacológicamente aceptables, que com-
 prende oxidar un derivado del 2-(m-fenoxifenil)propio-
 naldehido representado por la fórmula:



15 en la que R_1 y R_2 tienen los mismos significados que se
 han mencionado anteriormente, con un agente oxidante pa-
 ra formar el compuesto deseado, y si es necesario, con-
 vertir dicho compuesto en sus sales farmacológicamente
 aceptables.

20 2ª.- Un procedimiento para la preparación de
 derivados del ácido 2-(m-fenoxifenil)-propiónico.

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

25

Esta Memoria consta de ochenta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 02. AGO. 1976
P.A.

Fernando de Elzaburo
Por Poder.



31-7-76
GDS/JAR.

- 85 -