

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 758**

51 Int. Cl.:  
**C07C 233/33** (2006.01)  
**C07C 323/60** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09762052 .0**  
96 Fecha de presentación: **12.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2307354**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Procedimiento para preparar un derivado de benzoilbencenoacetamida**

30 Prioridad:  
**13.06.2008 US 61215 P**  
**25.11.2008 US 117834 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.08.2012**

73 Titular/es:  
**Medichem, S.A.**  
**Fructuós Gelabert 6-8**  
**08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:  
**TOJO SUÁREZ, Gabriel y**  
**GAVALDÁ ESCUDÉ, Ana**

74 Agente/Representante:  
**Illescas Taboada, Manuel**

ES 2 386 758 T3

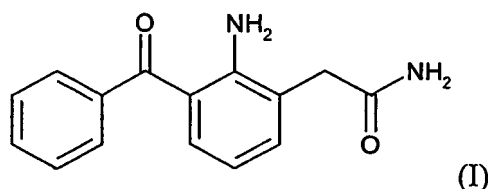
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar un derivado de benzoilbencenoacetamida

## 5 Antecedentes de la invención

Nepafenaco (compuesto I) es el nombre común internacional aceptado para la 2-amino-3-benzoilbencenoacetamida y tiene una fórmula empírica  $C_{15}H_{14}N_2O_2$  y un peso molecular de 254,28 g/mol.

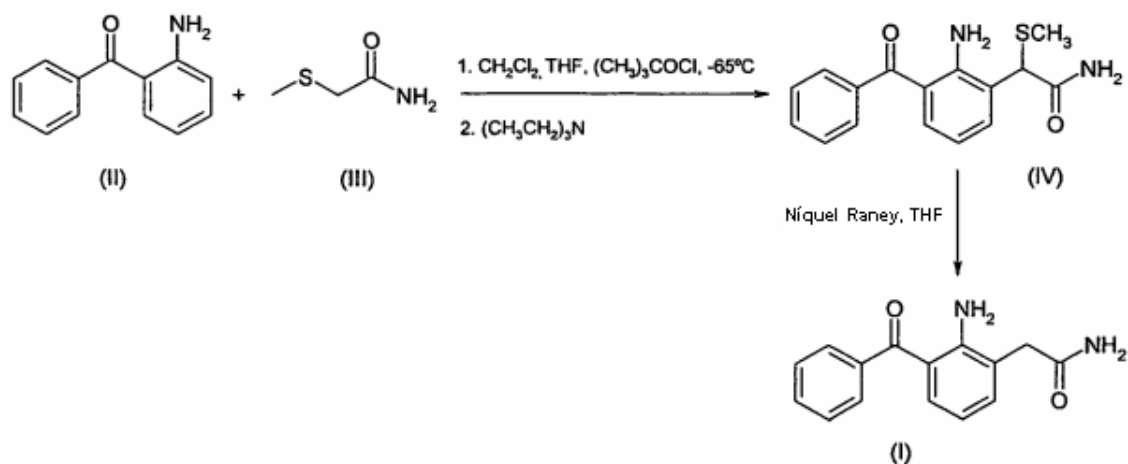


10

El nepafenaco es un principio activo farmacéutico antiinflamatorio no esteroideo con actividad analgésica. En los Estados Unidos de América, el nepafenaco se comercializa con el nombre NEVANAC™ y está indicado para uso oftálmico.

15

Se desvela una preparación de nepafenaco y de los compuestos similares en la Patente de los Estados Unidos de América N° 4.313.949 ("la patente '949"), que se incorpora en el presente documento por referencia. El procedimiento para la preparación del nepafenaco de la patente '949 se describe en el presente documento como Esquema 1.



Esquema 1

20

La preparación 7 de la patente '949 describe la producción del compuesto (IV) usando 2-aminobenzofenona (compuesto de fórmula II) y metiltioacetamida (compuesto de fórmula III), como materiales de partida, hipoclorito de *terc*-butilo como un agente de cloración, trietilamina como una base y una mezcla de diclorometano y tetrahydrofurano como un disolvente. La patente '949 hace uso de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)-bencenoacetamida (compuesto de fórmula IV), como un compuesto intermedio, que se convierte en nepafenaco (compuesto I) mediante desulfuración usando níquel Raney como un catalizador como en el Ejemplo 2.

25

Sin embargo, la síntesis del compuesto (IV) descrita en la patente '949 experimenta un número de inconvenientes. Por ejemplo, siguiendo las enseñanzas de la Preparación 7 de la patente '949 (es decir, véase el Ejemplo Comparativo 1), los inventores han descubierto que se obtienen varios productos secundarios de la cloración del compuesto (II) y del compuesto (IV) (por ejemplo, 2-amino-3-benzoil-5-cloro- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida, 2-amino-3-clorobenzofenona y 2-amino-5-clorobenzofenona) en cantidades considerables. Por lo tanto, los inventores han observado que la preparación descrita en la patente '949 produce el compuesto (IV) con bajos rendimientos y con cantidades importantes de los productos secundarios clorados, que producen adicionalmente problemas de reproducibilidad. Adicionalmente, la síntesis del compuesto (IV) desvelada en la patente '949 requiere temperaturas muy bajas, por ejemplo, aproximadamente -65 °C, lo que es difícil de conseguir a escala industrial e implicaría el uso de un aparato especial. Además, el agente de cloración (es decir, el hipoclorito de *terc*-butilo) plantea un riesgo de manipulación ya que es inestable, sensible a la luz y se descompone de manera explosiva. Por consiguiente, el hipoclorito de *terc*-butilo se debe almacenar a temperaturas inferiores a 10 °C.

30

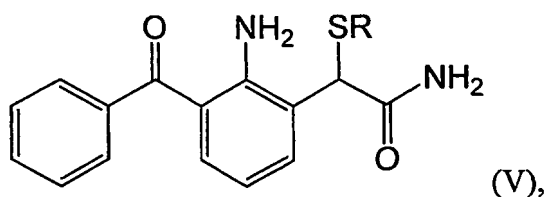
35

En vista de lo precedente, hay una necesidad no satisfecha de un procedimiento reproducible, de alto rendimiento para la preparación del compuesto (IV) que no produzca los productos secundarios clorados y que se pueda llevar a cabo a temperaturas elevadas, en el que dicho procedimiento es adecuado para la preparación del nepafenaco a gran escala. Hay, por lo tanto, una necesidad no satisfecha de un procedimiento mejorado para la preparación del nepafenaco derivado de la benzoílbencenoacetamida.

**Breve resumen de la invención**

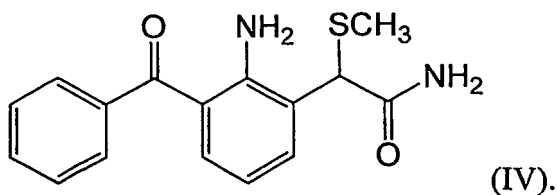
La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación del nepafenaco, que incluye el nepafenaco que está libre o sustancialmente libre de los productos secundarios de la cloración.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de un compuesto de fórmula (V):



en la que R se describe en el presente documento.

En otra realización, la presente invención proporciona la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)-bencenoacetamida de fórmula (IV) en la forma B polimórfica:



En otras realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una forma B polimórfica del compuesto (IV).

Los procedimientos de la presente invención tienen una o más de las siguientes ventajas. Son reproducibles, con un alto rendimiento y/o producen los compuestos de fórmula (V), que incluyen el compuesto de fórmula (IV). De acuerdo con la presente invención, los procedimientos de la presente invención se pueden llevar a cabo a temperaturas más elevadas, pueden producir alguno o ningún producto secundario de la cloración y/o son adecuados para la preparación del nepafenaco a gran escala.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una DRX de la Forma A de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (es decir, el compuesto de fórmula (IV)).

La figura 2 es un espectro IR de la Forma A de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida de fórmula (IV).

La figura 3 es una DRX de la Forma B de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida de fórmula (IV).

La figura 4 es un espectro IR de la Forma B de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida de fórmula (IV).

La figura 5 es una DRX del nepafenaco preparado de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 6 es un espectro IR del nepafenaco preparado de acuerdo con una realización de la presente invención.

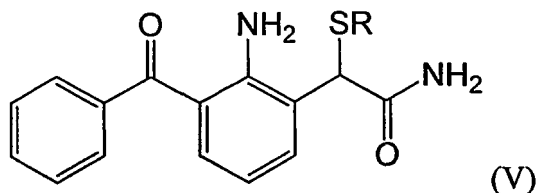
La figura 7 es un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la Forma A de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida de fórmula (IV).

La figura 8 es un termograma DSC de la Forma B de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida de fórmula (IV).

**Descripción detallada de la invención**

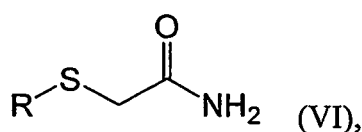
En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (V):

5

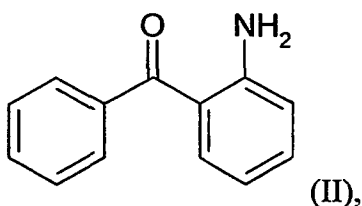


en la que dicho procedimiento comprende i) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):

10



con un compuesto de N-halosuccinimida y 2-aminobenzofenona de fórmula (II):



15

en la que R es alquilo o arilo, en presencia de un disolvente orgánico, para obtener una mezcla de reacción; ii) el tratamiento de la mezcla de reacción con una base para obtener una mezcla que comprende el compuesto (V) y iii) opcionalmente, el aislamiento de un compuesto (V) de la mezcla.

20 De acuerdo con una realización, el grupo alquilo de R puede ser cualquier grupo alquilo adecuado, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

De acuerdo con una realización, el grupo arilo de R puede ser cualquier grupo arilo adecuado, por ejemplo, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, tal como fenilo, naftilo, bifenilo, antraceno y similares.

25

Un ejemplo específico de un compuesto de fórmula (V) es la 2-amino-3-benzoyl-α-(metiltio)-bencenoacetamida de fórmula (IV), es decir, un compuesto de fórmula (V) en la que R es metilo.

30 Los compuestos ilustrativos de fórmula (V) incluyen, por ejemplo, la 2-amino-3-benzoyl-α-(1-propiltio)-bencenoacetamida, la 2-amino-3-benzoyl-α-(2-propiltio)-bencenoacetamida o la 2-amino-3-benzoyl-α-(feniltio)-bencenoacetamida.

35 Los compuestos ilustrativos de fórmula (VI) incluyen otros derivados de la tioacetamida conocidos en la técnica que son adecuados para llevar a cabo la reacción tales como, por ejemplo, 1-propiltioacetamida, 2-propiltioacetamida o feniltioacetamida.

Un ejemplo específico de un compuesto de fórmula (VI) es la metiltioacetamida de fórmula (III), es decir, un compuesto de fórmula (VI) en la que R es metilo.

40 En una realización, la presente invención proporciona referencias a un procedimiento mejorado para la preparación de la 2-amino-3-benzoyl-α-(metiltio)-bencenoacetamida (compuesto de fórmula IV), que no produce los productos secundarios clorados, que produce el compuesto (IV) con buenos rendimientos, que es muy reproducible, que se lleva a cabo a una temperatura mayor o igual que aproximadamente -40 °C y/o que es útil para la preparación del nepafenaco a gran escala.

45

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la 2-amino-3-benzoyl-α-(metiltio)-bencenoacetamida (compuesto de fórmula IV) y dicho procedimiento comprende (i) la

reacción de metiltioacetamida (compuesto de fórmula III), con un compuesto de N-halosuccinimida tal como N-clorosuccinimida y 2-aminobenzofenona (compuesto de fórmula II), en presencia de diclorometano u otro disolvente orgánico adecuado y a una temperatura mayor o igual que aproximadamente -40 °C, para obtener una mezcla; (ii) el tratamiento de la mezcla con una base para obtener una mezcla que comprende el compuesto (IV); y (iii) opcionalmente, el aislamiento del compuesto (IV) a partir de la mezcla.

En determinadas realizaciones, el compuesto (VI) de la etapa i) del procedimiento de la presente invención es la metiltioacetamida (es decir, el compuesto III), y por lo tanto el compuesto de fórmula (V) es la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)-bencenoacetamida (es decir, el compuesto (IV)).

En una realización alternativa, el compuesto (VI) es la 2-propiltioacetamida y por lo tanto el compuesto de fórmula (V) es la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(2-propiltio)-bencenoacetamida.

Un disolvente orgánico adecuado para dirigir el procedimiento de la etapa i) de la presente invención es preferentemente el acetonitrilo. Más preferentemente, el disolvente orgánico del procedimiento de la presente invención es acetonitrilo anhidro. Gracias a los inventores actuales se ha observado que el acetonitrilo es un disolvente adecuado preferente para llevar a cabo la reacción, ya que presenta un alto poder de solubilidad y de este modo se puede usar en volúmenes reducidos en comparación con la técnica anterior. Además, se ha observado que la reacción se dirige de una manera más eficaz en ausencia de agua. Por tanto, los disolventes del procedimiento de la presente invención son preferentemente disolventes anhidros.

La temperatura mayor o igual que aproximadamente -40 °C de la etapa i) del procedimiento de la presente invención preferentemente es de entre aproximadamente -30 a 0 °C y más preferentemente es de aproximadamente -25 °C. Los inventores han observado sorprendentemente que llevando a cabo el procedimiento de la presente invención, es decir usando una N-halosuccinimida en lugar de hipoclorito de *tert*-butilo en comparación con la técnica precedente, la reacción de la etapa i) del procedimiento de la presente invención no solamente es más segura, sino que sorprendentemente se puede llevar a cabo a una temperatura al menos 25 °C superior a, preferentemente al menos 40 °C superior a la temperatura de la etapa correspondiente descrita en la técnica precedente (es decir, -65 °C).

La base usada en la etapa ii) del procedimiento de la presente invención es preferentemente una base orgánica. Más preferentemente, la base usada en la etapa (ii) del procedimiento de la presente invención es una trialkilamina o una arildialquilamina y aún más preferentemente es la trietilamina.

El procedimiento de la presente invención comprende preferentemente las etapas de i) preparación de una mezcla del compuesto de fórmula (VI) y un compuesto de fórmula (II) en un disolvente orgánico adecuado; ii) adición a la mezcla de un compuesto de N-halosuccinimida tal como N-clorosuccinimida a una temperatura mayor o igual que aproximadamente -40 °C; iii) mantenimiento de la mezcla de reacción a una temperatura mayor o igual que aproximadamente -40 °C durante un período de tiempo adecuado; iv) adición de una base a la mezcla de reacción; y v) aislamiento del compuesto de fórmula (IV) a partir de la mezcla.

En otro aspecto, los inventores actuales han observado sorprendentemente que mediante la selección de un disolvente orgánico adecuado, el procedimiento de la presente invención puede producir el compuesto (IV) en diferentes formas cristalinas (es decir la Forma A conocida o la nueva Forma B). Es decir, cuando el disolvente orgánico de la etapa i) del procedimiento de la presente invención es diclorometano, el compuesto (IV) aislado en la etapa (iii) del procedimiento de la presente invención es el compuesto (IV) en la Forma A polimórfica conocida. A la inversa, cuando el disolvente orgánico de la etapa i) del procedimiento de la presente invención es el acetonitrilo, la mezcla que comprende el compuesto (IV) de la etapa ii) del procedimiento de la presente invención es sorprendentemente una suspensión que comprende el compuesto (IV) en una nueva forma polimórfica (de aquí en adelante, Forma B).

En un aspecto adicional, los inventores han descubierto sorprendentemente que la nueva Forma B del compuesto (IV) muestra unas propiedades mejoradas e inesperadas en comparación con la Forma A conocida, que son especialmente ventajosas para la etapa de aislamiento iii) del procedimiento de la presente invención.

Específicamente, la Forma A conocida del compuesto (IV) muestra un buen perfil de solubilidad en la mezcla de reacción, que típicamente implica el aislamiento del compuesto (IV) en la Forma A conocida de la etapa iii) del procedimiento de la presente invención que comprende la eliminación del disolvente de la disolución, por ejemplo mediante la evaporación del disolvente. A la inversa, la Forma B del compuesto (IV) muestra un perfil bajo de solubilidad en la mezcla de reacción del procedimiento de la presente invención (es decir, solubilidad en acetonitrilo = aprox. 5,9 mg/ml) y de esta manera precipita cuando se produce, lo que implica por lo tanto que la Forma B del compuesto (IV) se puede aislar fácilmente de la mezcla de reacción simplemente filtrando la suspensión. Opcionalmente, se puede añadir agua a la suspensión antes de la filtración. Además, la presente etapa de filtración presenta una etapa de purificación adicional.

Además, el perfil más bajo de solubilidad de la Forma B del compuesto (IV) no tiene ningún efecto desfavorable en la etapa posterior de la preparación del nepafenaco que típicamente se lleva a cabo en tetrahidrofurano o en mezclas de

tetrahidrofurano y agua, en comparación con la Forma A conocida del compuesto (IV). Los inventores actuales han calculado el perfil de solubilidad a temperatura ambiente tanto de la Forma A conocida del compuesto (IV) como de la Forma B nueva y han confirmado que ambas son solubles en tetrahidrofurano (es decir, solubilidad de la Forma A = aprox. 50 mg/ml; solubilidad de la Forma B = aprox. 33 mg/ml) y en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano/agua (es decir solubilidad de la Forma A = aprox. 50 mg/ml; solubilidad de la Forma B = aprox. 50 mg/ml).

En una realización preferente de la presente invención, el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IV) comprende i) la preparación de una mezcla del compuesto de fórmula (III) y del compuesto de fórmula (II) en acetonitrilo anhidro, ii) la adición de N-clorosuccinimida a la mezcla a una temperatura de aproximadamente -25 °C, iii) el mantenimiento de la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente -25 °C durante un periodo de tiempo adecuado; iv) la adición de trietilamina a la mezcla de reacción, para obtener una suspensión que comprende el compuesto (IV) en una Forma B polimórfica nueva; y v) el aislamiento del compuesto de la Forma B de fórmula (IV) mediante la filtración de la suspensión.

Se puede purificar un compuesto de Fórmula (IV) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención mediante los procedimientos de suspensión o cristalización, obteniendo de ese modo el compuesto de Fórmula (IV) en las diferentes formas cristalinas (es decir, la Forma A conocida, la Forma B nueva o las mezclas de las mismas).

En una realización, el compuesto de Fórmula (IV) se purifica mediante su suspensión en un disolvente adecuado, obteniendo de ese modo el compuesto de Fórmula (IV) en la Forma A cristalina. El disolvente adecuado se selecciona preferentemente del grupo que consiste en éter dietílico, metil *tert*-butil éter y las mezclas de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (IV) se purifica mediante su cristalización en un disolvente adecuado, obteniendo de ese modo el compuesto de Fórmula (IV) en la Forma A cristalina. Un disolvente adecuado es preferentemente el 2-propanol.

En una realización, el compuesto de Fórmula (IV) se purifica mediante su suspensión en un disolvente adecuado, obteniendo de ese modo el compuesto de Fórmula (IV) en una nueva forma cristalina (denominada Forma B en el presente documento). El disolvente adecuado se selecciona preferentemente del grupo que consiste en agua y las mezclas de agua y acetonitrilo.

En una realización, el compuesto de Fórmula (IV) se purifica mediante su cristalización en un disolvente adecuado, obteniendo de ese modo el compuesto de Fórmula (IV) en una nueva Forma B cristalina. Un disolvente adecuado es preferentemente la metil isobutil cetona.

En una realización, el compuesto de Fórmula (IV) se purifica mediante su cristalización en un disolvente adecuado, obteniendo de ese modo el compuesto de Fórmula (IV) en una mezcla de las Formas A y B cristalinas. Un disolvente adecuado se selecciona preferentemente del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil etil cetona, metanol y las mezclas de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona una forma polimórfica novedosa de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)-bencenoacetamida (compuesto de fórmula (IV)). La presente forma se ha preparado y se ha caracterizado en el presente documento mediante su patrón de difracción de rayos X mediante el método de polvo (DRX), mediante su termograma por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y mediante su espectro IR y en el presente documento se denomina Forma B.

La Figura 3 ilustra el patrón de difracción de rayos X mediante el método de polvo ( $2\theta$ ) ( $\pm 0,2^\circ$ ) del compuesto de la Forma B de fórmula (IV) que tiene sus picos principales a aproximadamente 4,2, 4,8, 5,9, 6,8, 7,9, 10,4, 11,3, 12,5, 13,7, 13,9, 14,4, 15,4, 16,7, 17,2, 17,7, 18,5, 19,2, 19,6, 20,1, 20,6, 21,3, 21,5, 22,2, 23,4, 24,0, 25,1, 25,7, 26,3, 26,9, 27,5, 29,5, 30,1, 32,6, 34,3, 35,8, 37,8.

El compuesto de la Forma B polimórfica de fórmula (IV) de la presente invención muestra un termograma DSC obtenido en un recipiente abierto con un pico endotérmico a aproximadamente 159,3 °C con un comienzo de una transición a 156,2 °C (Véase la Figura 8).

En otra realización, el compuesto de fórmula (V) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención (por ejemplo, la Forma B del compuesto (IV)) se usa para la preparación del nepafenaco.

En aún otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del nepafenaco y dicho procedimiento comprende (iv) la reacción del compuesto de fórmula (V) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención con níquel Raney, y en presencia de un disolvente adecuado; (v) el aislamiento del nepafenaco de la mezcla de reacción; (vi) opcionalmente, la recristalización del nepafenaco en un disolvente adecuado tal como 2-propanol; (vii) opcionalmente, el tratamiento del nepafenaco con al menos un metal pesado tal como SMOPEX®; y (viii) opcionalmente, la reducción del tamaño de partícula del nepafenaco mediante las técnicas convencionales tales como pulverización, trituración o molienda.

La reacción de la etapa v) del procedimiento mencionado anteriormente se lleva a cabo preferentemente en un reactor

de filtro. El uso de un reactor de filtro permite la reducción de los peligros asociados con el níquel Raney y facilita los lavados del níquel Raney que se requieren antes de su uso en el procedimiento de la reacción.

5 El disolvente adecuado de la etapa iv) del procedimiento mencionado anteriormente se selecciona preferentemente del grupo que consiste en tetrahidrofurano y las mezclas de tetrahidrofurano y agua.

El procedimiento de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) que tiene una cantidad de 2-amino-3-benzoil-5-cloro- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida menor o igual que el 0,5%, preferentemente tiene una cantidad menor o igual que el 0,1% y más preferentemente tiene una cantidad menor o igual que el 0,01%.

10 El procedimiento de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) que tiene una cantidad de 2-amino-3-clorobenzofenona menor o igual que el 0,5%, preferentemente tiene una cantidad menor o igual que el 0,1% y más preferentemente tiene una cantidad menor o igual que el 0,01%.

15 El procedimiento de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) que tiene una cantidad de 2-amino-5-clorobenzofenona menor o igual que el 0,5%, preferentemente tiene una cantidad menor o igual que el 0,1% y más preferentemente tiene una cantidad menor o igual que el 0,01%.

20 En una realización preferente, el procedimiento de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) que tiene una cantidad de 2-amino-3-benzoil-5-cloro- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida menor o igual que el 0,5%, tiene una cantidad de 2-amino-5-clorobenzofenona menor o igual que el 0,1% y tiene una cantidad de 2-amino-3-clorobenzofenona menor o igual que el 0,1%.

25 En una realización preferente adicional, el procedimiento de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) que tiene una cantidad de 2-amino-3-benzoil-5-cloro- $\alpha$ -(metiltio) bencenoacetamida menor o igual que el 0,1%, tiene una cantidad de 2-amino-5-clorobenzofenona menor o igual que el 0,1% y tiene una cantidad de 2-amino-3-clorobenzofenona menor o igual que el 0,1%.

30 En una realización preferente adicional, el procedimiento de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) que tiene una cantidad de 2-amino-3-benzoil-5-cloro- $\alpha$ -(metiltio) bencenoacetamida menor o igual que el 0,01%, tiene una cantidad de 2-amino-5-clorobenzofenona menor o igual que el 0,01% y tiene una cantidad de 2-amino-3-clorobenzofenona menor o igual que el 0,01%.

35 El nepafenaco obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente está libre o sustancialmente libre de los productos secundarios de la cloración del compuesto (II) y del compuesto (IV).

Otro aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que incluye el nepafenaco obtenido de acuerdo con procedimiento de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden un vehículo farmacéutico apropiado.

40 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención pero, por supuesto, no se deberían interpretar de ninguna una manera como una limitación de su alcance.

Condiciones Experimentales Generales.

45 Procedimiento HPLC. La separación cromatográfica se llevó a cabo en una columna Sunfire C18, de Waters, de 5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm. La fase A móvil fue un tampón de formiato amónico 10 mM y pH = 4,0, que se preparó a partir de 0,63 g de HCOONH<sub>4</sub> disueltos en 1000 ml de agua ajustando el pH a 4,0 con ácido fórmico. La presente fase móvil se mezcló y se filtró al vacío a través de una membrana de nylon de 0,22  $\mu$ m. La fase B móvil fue acetonitrilo.

50 Se programó el cromatógrafo como se indica a continuación: Inicial 0-30 min. para la fase A móvil al 70%, 30-35 min. para el gradiente lineal de la fase A móvil al 60%, 35-150 min. para la fase A móvil isocrática al 60%, 150-155 min. para el gradiente lineal de la fase A móvil al 70% y 155-160 min. para el equilibrado con la fase A móvil al 70%.

55 El cromatógrafo se equipó con un detector de 245 nm y el caudal fue de 1,0 ml por minuto a 30 °C. Las muestras del ensayo se prepararon mediante la disolución de 25 mg de la muestra en 50 ml de acetonitrilo y se inyectaron 10  $\mu$ l.

60 Procedimiento GC. El análisis GC se llevó a cabo en un cromatógrafo Agilent 6890N. Se usaron los siguientes parámetros: Medio de soporte del Gas: He; Presión en la cabeza de la columna: 48,26 kPa; Relación de separación: 25:1, Temp. del inyector: 250 °C; Temp. del detector. (FID): 300 °C; Columna: TRB-5A (fenilo al 5%, dimetilpolisiloxano al 95%), longitud 30 m, diámetro interno 0,32 mm, grosor de la lámina 0,5  $\mu$ m. Se usó el siguiente programa de temperatura: Temp. Inicial: 90 °C; Tiempo inicial: 5 min; Velocidad 1:10 °C/min; Temp. Final 1: 200 °C; Tiempo final 1:10 min, Velocidad 2:20 °C/min; Temp. Final 2: 280 °C; Tiempo final 2: 15 min; Volumen de inyección: 2  $\mu$ l (automuestreador Agilent 7683). Preparación de la muestra: la muestra se disolvió en metanol hasta una concentración de 20 mg/ml.

65 Difracción de rayos X mediante el método de polvo (DRX). Se obtuvieron los difractogramas mediante DRX usando un

difractómetro RX SIEMENS D5000 con un goniómetro vertical, un tubo anódico de cobre y una radiación  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ .

5 Espectros Infrarrojo (IR). Se obtuvieron los espectros IR con transformada de Fourier en un espectrómetro Thermo Nicolet Nexus y se caracterizaron las formas polimorfas en los sedimentos de bromuro potásico.

Ejemplos Específicos.

10 Ejemplo Comparativo 1: Preparación de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (es decir, el compuesto de fórmula IV).

El presente ejemplo se llevó a cabo siguiendo las enseñanzas de la Preparación 7 de la Patente de los Estados Unidos de América N° 4.313.949.

15 Se disolvieron 1,01 g (5,14 mmol) de 2-aminobenzofenona en 15 ml de diclorometano anhidro (calentado a reflujo con  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) en atmósfera inerte. La disolución resultante se enfrió a  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  en un baño de refrigeración de hielo seco / acetona. Se añadieron 0,56 g (5,16 mmol) de hipoclorito de *tert*-butilo recién preparado a los 5 min.

20 La suspensión resultante se agitó a  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió una disolución de 0,45 g (4,28 mmol) de metiltioacetamida en 15 ml de THF anhidro (calentado a reflujo con Na) a los 20 min, controlando la temperatura por debajo de  $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ . Se obtuvo típicamente una disolución después de la adición. Se dejó calentar la mezcla de reacción a  $15 \text{ }^\circ\text{C}$  en menos de 1 h. Precipitó un sólido de color amarillo verdoso durante el calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadieron gota a gota 0,54 g (5,34 mmol) de trietilamina. Se obtuvo una disolución. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en 1 h y después se extrajo con 2 x 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 1,07 g de un sólido de color amarillo. El sólido se suspendió con 10 ml de éter dietílico, se agitó con temperatura ambiente durante 10 min y después se filtró. La torta se lavó con 5 ml de éter dietílico. Se obtuvieron 0,52 g de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 40%).

30 Datos analíticos: pureza por HPLC: 84%; Productos secundarios de la cloración observados por HPLC: 2-amino-3-benzoil-5-cloro- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida: 7,62%; 2-amino-5-clorobenzofenona: 1,19%; 2-amino-3-clorobenzofenona: 0,12%; DRX: Forma A, véase la Figura 1; IR, véase la Figura 2.

35 La forma cristalina del compuesto de fórmula (IV) obtenida siguiendo las enseñanzas de la Preparación 7 de la patente '949 se ha caracterizado en el presente documento por difracción de rayos X mediante el método de polvo (DRX) y los espectros infrarrojo (IR) y en el presente documento se ha denominado Forma A.

40 Ejemplo Comparativo 2: Preparación de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (es decir, el compuesto de fórmula IV).

El presente ejemplo se llevó a cabo siguiendo las enseñanzas de la Preparación 7 de la Patente de los Estados Unidos de América N° 4.313.949 en una escala superior a la del Ejemplo Comparativo 1.

45 A una disolución fría ( $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ ) de 19,7 g (0,1 mol) de 2-aminobenzofenona en 300 ml de diclorometano anhidro, en atmósfera inerte, se añadió una disolución de 11,4 g de hipoclorito de *tert*-butilo recién preparado en 30 ml de diclorometano anhidro, seguido de la adición, después de 10 minutos, de una disolución de 10,5 g (0,1 mol) de metiltioacetamida en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro. La temperatura se mantuvo menor o igual que  $-55 \text{ }^\circ\text{C}$  durante estas adiciones. Después de 1 h a  $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ , se dejó calentar la mezcla hasta  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  y se añadieron 11,2 g de trietilamina entre  $0$  y  $5 \text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la disolución amarilla anaranjada se lavó dos veces con 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo oleoso se trató con éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para producir 10,2 g en forma de un polvo amarillo claro (Rendimiento: 34%).

50 Datos analíticos: pureza por HPLC: 62%; Productos secundarios de la cloración observados por HPLC: 2-amino-3-benzoil-5-cloro- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida: 25,4%; 2-amino-5-clorobenzofenona: 7,8%; 2-amino-3-clorobenzofenona: 1,1%.

Lo precedente muestra que la pureza del compuesto (IV) disminuye con la escala de la preparación.

60 Ejemplo 1: Preparación de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (es decir, el compuesto de fórmula IV).

El presente ejemplo ilustra la preparación del compuesto (IV) de acuerdo con una realización de la presente invención.



Una suspensión de 2,63 g (25,01 mmol) de metiltioacetamida en 50 ml de diclorometano anhidro (calentada a reflujo con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), en atmósfera inerte, se enfrió a -45 °C con un baño de refrigeración de MeCN / hielo seco. Se añadió gota a gota una disolución de 3,41 g (25,03 mmol) de N-clorosuccinimida en 50 ml de diclorometano anhidro, controlando la temperatura por debajo de -40 °C. La suspensión resultante se agitó a -45 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de 4,93 g (24,99 mmol) de 2-aminobenzofenona en 50 ml de diclorometano anhidro, controlando la temperatura por debajo de -40 °C. La suspensión resultante se agitó a -45 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar de 0 - 8 °C durante 1 h 30 min y se añadieron 2,77 g (27,34 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se convirtió en una disolución y se extrajo con 3 x 50 ml de H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para dar un sólido de color amarillo.

Purificación: El sólido se suspendió con 140 ml de éter dietílico, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró. La torta resultante se lavó con 50 ml de éter dietílico.

Se repitió la etapa de purificación.

Se obtuvieron 6,48 g de un sólido de color amarillo pálido (Rendimiento: 86,4%).

Datos analíticos: pureza por HPLC: 99,74%; no se observaron por HPLC los productos secundarios de la cloración; DRX: Forma A, véase la Figura 1.

Ejemplo 2: Preparación de 2-amino-3-benzoilbencenoacetamida (es decir, nepafenaco, el compuesto de fórmula I).

El presente ejemplo ilustra el uso del compuesto (IV) obtenido de acuerdo con una realización del procedimiento de la presente invención para la preparación del nepafenaco.

Se cargaron cinco cucharaditas (aprox. 15 g) de catalizador de níquel Raney mojado (un nivel de una cucharadita es de aproximadamente 3 g de níquel, véase Organic Syntheses, Coll. 1955, 3, 181). El catalizador se lavó tres veces con agua y tres veces con THF. Se cargó una disolución de 3,00 g de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio) bencenoacetamida (obtenida en el Ejemplo 1) en 60 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 min. Se llevó a cabo un control durante el procedimiento mediante TLC para comprobar que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner con un revestimiento previo de Celite® para retirar el catalizador. La torta resultante se lavó con 150 ml de THF. El filtrado (disolución amarilla) se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio para dar 2,33 g de un sólido de color amarillo. (Se conservan 0,05 g como una muestra para HPLC). Este sólido obtenido se suspendió en 99 ml de 2-propanol. La suspensión se calentó a reflujo y se convirtió en una disolución transparente. La disolución resultante después se enfrió lentamente hasta 0 - 5 °C con un baño refrigerante de agua/hielo y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Durante el procedimiento de enfriamiento precipitó un sólido de color amarillo. El sólido se recogió por filtración a vacío a través de un embudo Büchner. La torta se lavó con 10 ml de 2-propanol y se secó durante una noche en vacío a 40 °C. Se obtuvieron 2,05 g de un sólido de color amarillo (agujas) (Rendimiento global: 82,48%).

Datos analíticos: pureza por HPLC: 99,5% antes de la purificación, 99,7% después de la purificación; no se observaron por HPLC los productos secundarios de la cloración.

Ejemplo 3: Preparación de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (es decir, el compuesto de fórmula IV).

El presente ejemplo ilustra adicionalmente la preparación del compuesto (IV) de acuerdo con una realización de la presente invención.

Se suspendieron 85,0 g (0,43 mol) de 2-aminobenzofenona y 45,3 g (0,43 mol) de 2-metiltioacetamida, en atmósfera inerte, en 1175 ml de acetonitrilo anhidro. La suspensión resultante se enfrió a -25 °C y se añadió gota a gota una disolución de 57,6 g (0,42 mol) de N-clorosuccinimida en 390 ml de acetonitrilo en una cantidad tal que la temperatura no superó los -23 °C. La mezcla de reacción se agitó a -25 °C durante 30 minutos y se dejó calentar a 0 °C durante 2 h. Después, se añadieron gota a gota 66,1 ml (0,47 mol) de trietilamina manteniendo la temperatura entre 0 °C y 5 °C. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h (en esta etapa, se analizó por DRX una muestra del sólido mojado y se descubrió que correspondía a la Forma B del compuesto (IV)) y se añadieron 2,0 l de agua en una porción. La mezcla se agitó durante 1 hora y se recogió el sólido por filtración. El sólido se suspendió de nuevo en 660 ml de agua a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se secó para producir 100,7 g en forma de un polvo amarillo claro (Rendimiento: 78%).

Datos analíticos: pureza por HPLC: 97,2%; se observó el 2,5% de 2-aminobenzofenona (compuesto de fórmula II); No se observaron por HPLC los productos secundarios de la cloración; DRX: Forma B, véase la Figura 3; IR: véase la Figura 4.

Ejemplo 4: Preparación de la Forma A de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (es decir, el compuesto de fórmula IV).

El presente ejemplo ilustra la preparación de la Forma A del compuesto (IV) mediante cristalización.

Se suspendieron 510 mg de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida en 12 ml de 2-propanol y se calentó a reflujo hasta su disolución completa. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se secó.

5 Datos analíticos: DRX: Forma A, véase la Figura 1; IR: véase la Figura 2; DSC: véase la Figura 7. Datos analíticos del compuesto después de un año a temperatura ambiente y en condiciones atmosféricas ambientales (DRX e IR): Forma A.

Ejemplo 5: Preparación de la Forma B de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (es decir, el compuesto de fórmula IV).

10 El presente ejemplo ilustra la preparación de la Forma B del compuesto (IV) mediante cristalización.

Se suspendieron 530 mg de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida en 3 ml de metil isobutil cetona y se calentó a reflujo hasta su disolución completa. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se secó.

15 Datos analíticos: DRX: Forma B, véase la Figura 3; DSC: véase la Figura 8. Datos analíticos del compuesto después de un año a temperatura ambiente y en condiciones atmosféricas ambientales (DRX e IR): Forma B.

20 Ejemplos 6-10: Preparación de las mezclas de las Formas A y B de la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (es decir, el compuesto de fórmula IV).

El presente ejemplo ilustra la preparación de las mezclas de las Formas A y B del compuesto (IV) mediante cristalización.

25 Procedimiento general: se suspendió la 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida en el disolvente y se calentó a reflujo hasta su disolución completa. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se secó. Las condiciones y los resultados obtenidos se describen a continuación en la Tabla 1.

Ejemplo	Cantidad	Disolvente	Cantidad de disolvente	DRX
6	530 mg	Acetonitrilo	9 ml	Forma A (se observan trazas de la Forma B)
7	500 mg	Acetato de etilo	14 ml	Mezclas de la Forma B y de la Forma A
8	510 mg	Acetato de isopropilo	17 ml	Mezclas de la Forma B y de la Forma A
9	510 mg	Metil etil cetona	5 ml	Mezclas de la Forma B y de la Forma A
10	540 mg	Metanol	10 ml	Mezclas de la Forma B y de la Forma A

30 Ejemplo 11: Preparación de 2-amino-3-benzoilbencenoacetamida (es decir, nepafenaco, el compuesto de fórmula I).

35 El presente ejemplo ilustra el uso de la Forma B del compuesto (IV) obtenida de acuerdo con el procedimiento de la presente invención para la preparación del nepafenaco.

40 Se cargaron 100 g de catalizador de níquel Raney en el reactor de filtro y se purgó con nitrógeno o con argón. El catalizador se lavó dos veces con agua y una vez con THF (los lavados se hicieron abriendo la válvula inferior y aplicando en el reactor la presión del argón o del nitrógeno). Después, se disolvieron 25,0 g de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida (83,2 mmol; obtenidos en el Ejemplo 3) en una mezcla de 330 ml de THF y 80 ml de agua y la disolución resultante se añadió en una porción a través del embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 min. La disolución amarilla se descargó desde el recipiente y el catalizador se lavó dos veces con 250 ml de THF. Se combinaron las disoluciones de THF y se destilaron hasta un volumen de 250 ml. Después, se cargaron dos veces 200 ml de 2-propanol y se destilaron hasta un volumen de 250 ml. La disolución se dejó enfriar cristalizando un sólido de color amarillo que se recogió por filtración. El producto se secó produciendo 18,2 g de cristales amarillos con forma de tipo aguja (Rendimiento: 86%).

45 Datos analíticos: pureza por HPLC: 99,6% antes de la purificación, 99,8% después de la purificación; No se observaron por HPLC los productos secundarios de la cloración; DRX: Véase la Figura 5; IR: Véase la Figura 6.

50 Ejemplo 12: Preparación de 2-metiltioacetamida (es decir, el compuesto de fórmula III).

55 Se añadieron gota a gota 200 g de (metiltio)acetato de metilo sobre 462,9 g (514,4 ml) de hidróxido de amonio al 28 - 30% durante 15 minutos a 20 - 25 °C y se agitó la disolución resultante durante dos horas a esta temperatura (poco después de la mezcla de los reactivos comenzó a cristalizar un sólido de color blanco). Después, la suspensión se enfrió a 0 - 5 °C y se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración y se volvió a suspender en 200 ml de

2-propanol a 0 - 5 °C durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con 2-propanol y se secó a 40 °C al vacío produciendo un sólido cristalino blanco (Rendimiento: 76,2%; pureza GC: 99,9%).

Ejemplo 13: Preparación de 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(2-propiltio)bencenoacetamida.

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de un compuesto de fórmula (V) usando un compuesto de fórmula (VI) como material de partida, en la que R es 2-propilo de acuerdo con una realización de la presente invención.

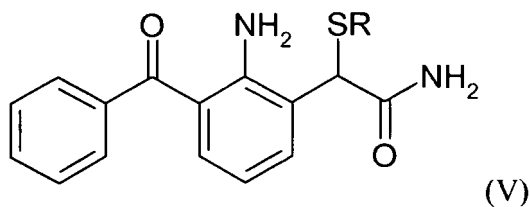
10 Se suspendieron 4,4 g (22,5 mmol) de 2-aminobenzofenona y 3,0 g (22,5 mmol) de 2-(2-propiltio)acetamida en atmósfera inerte, en 62 ml de acetonitrilo anhidro. La suspensión resultante se enfrió a -25 °C y se añadió gota a gota una disolución de 3,0 g (22,1 mmol) de N-clorosuccinimida en 28 ml de acetonitrilo en tal cantidad que la temperatura no superó los -23 °C. La mezcla de reacción se agitó a -25 °C durante 30 minutos y se dejó calentar a 0 °C durante 2 h. Después, se añadieron gota a gota 3,5 ml (24,8 mmol) de trietilamina manteniendo la temperatura entre 0 °C y 5 °C. La disolución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y el disolvente se concentró al vacío. El residuo oleoso se disolvió en diclorometano y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir 6,6 g de un sólido amarillento. (Rendimiento: 89%).

20 Todas las referencias, que incluyen las publicaciones, las solicitudes de patente y las patentes, mencionadas en el presente documento, por la presente se incorporan por referencia en la misma medida que si cada referencia se indicara individual y específicamente para su incorporación por referencia y se expusieron en su totalidad en el presente documento.

25 Las realizaciones preferentes de la presente invención se describen en el presente documento, que incluye la mejor manera de llevar a cabo la presente invención conocida por los inventores. Las variaciones de aquellas realizaciones preferentes pueden llegar a ser obvias para las personas con conocimientos básicos en la técnica al leer la descripción precedente. Los inventores esperan que los expertos habituales en la materia empleen tales variaciones de manera apropiada y los inventores tienen la intención de que la presente invención se practique en otras condiciones distintas a las descritas específicamente en el presente documento. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes del objeto de la materia detallada en las reivindicaciones adjuntas a esto como se ha permitido por la ley aplicable. Además, se abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en 30 todas las posibles variaciones de los mismos mediante la presente invención a menos que se indique otra cosa en el presente documento o de lo contrario claramente se contradiga por el contexto.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula V:

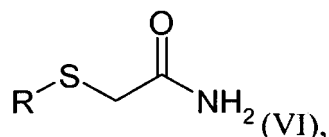


5

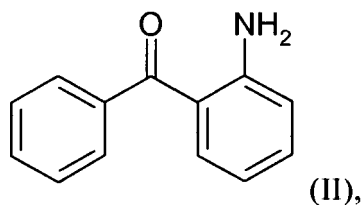
dicho procedimiento comprende

i) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):

10



con un compuesto de N-halosuccinimida y 2-aminobenzofenona de fórmula (II):



15

en la que R es un grupo alquilo o arilo, en presencia de un disolvente orgánico, para obtener una mezcla de reacción;

ii) el tratamiento de la mezcla con una base para obtener una mezcla que comprende el compuesto (V), y  
iii) opcionalmente, el aislamiento de un compuesto (V) a partir de la mezcla.

20

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en la que la N-halosuccinimida es N-clorosuccinimida.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que R es metilo, 1-propilo, 2-propilo o fenilo.

25

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto (VI) es metiltioacetamida y el compuesto (V) es 2-amino-3-benzoil- $\alpha$ -(metiltio)-bencenoacetamida.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente orgánico es anhídrido.

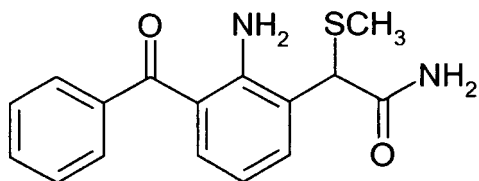
30

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente orgánico de la etapa i) es acetonitrilo o diclorometano.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la base de la etapa ii) es una base orgánica, preferentemente una trialkilamina o una arildialquilamina y más preferentemente es trietilamina.

35

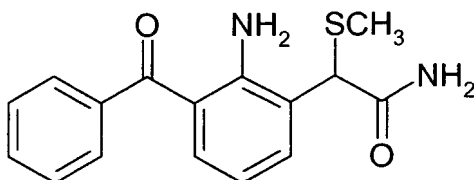
8. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico de la etapa i) es diclorometano y el compuesto (V) aislado en la etapa iii) es el compuesto (IV) en la Forma A polimórfica:



(IV).

9. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico de la etapa i) es el acetonitrilo y la mezcla que comprende el compuesto (V) de la etapa ii) es una suspensión que comprende compuesto (V) en el que dicho compuesto V se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X por el método de polvo ( $2\theta$ ) que tiene unos picos característicos a aproximadamente 4,2, 4,8, 5,9, 6,8, 7,9, 10,4, 11,3, 12,5, 13,7, 13,9, 14,4, 15,4, 16,7, 17,2, 17,7, 18,5, 19,2, 19,6, 20,1, 20,6, 21,3, 21,5, 22,2, 23,4, 24,0, 25,1, 25,7, 26,3, 26,9, 27,5, 29,5, 30,1, 32,6, 34,3, 35,8 y 37,8 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados), como se ha obtenido usando un difractómetro RX SIEMENS D5000 con un goniómetro vertical, un tubo anódico de cobre y una radiación  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ .

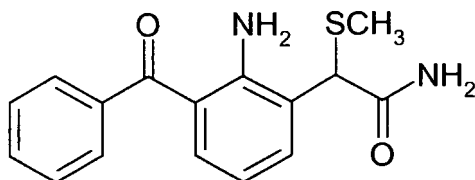
10. El compuesto de fórmula (IV):



(IV),

15 que tiene menos del 0,5%, preferentemente menos del 0,1% y más preferentemente menos del 0,01% de 2-amino-3-benzoyl-5-cloro- $\alpha$ -(metiltio)bencenoacetamida, menos del 0,5%, preferentemente menos del 0,1% y más preferentemente menos del 0,01% de 2-amino-3-clorobenzofenona y menos del 0,5%, preferentemente menos del 0,1% y más preferentemente menos del 0,01% de 2-amino-5-clorobenzofenona.

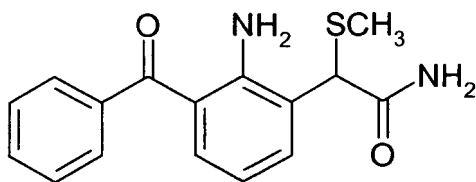
20 11. Forma B polimórfica del compuesto de fórmula (IV):



(IV)

25 que tiene un patrón de difracción de rayos X por el método de polvo ( $2\theta$ ) que tiene unos picos característicos a aproximadamente 4,2, 4,8, 5,9, 6,8, 7,9, 10,4, 11,3, 12,5, 13,7, 13,9, 14,4, 15,4, 16,7, 17,2, 17,7, 18,5, 19,2, 19,6, 20,1, 20,6, 21,3, 21,5, 22,2, 23,4, 24,0, 25,1, 25,7, 26,3, 26,9, 27,5, 29,5, 30,1, 32,6, 34,3, 35,8 y 37,8 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados), como se ha obtenido usando un difractómetro RX SIEMENS D5000 con un goniómetro vertical, un tubo anódico de cobre y una radiación  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ .

30 12. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la Forma B polimórfica de fórmula (IV):



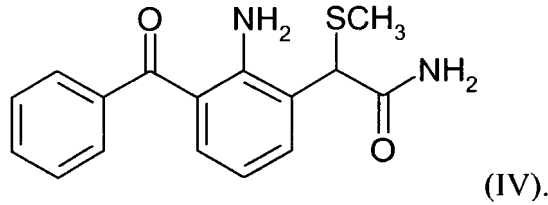
(IV),

dicho procedimiento comprende:

35 i) la cristalización del compuesto de fórmula (IV) en un disolvente que comprende metil isobutil cetona para obtener una suspensión, y

ii) la eliminación del disolvente de la suspensión.

13. Uso de la Forma B polimórfica del compuesto de fórmula (IV) para la preparación del nepafenaco

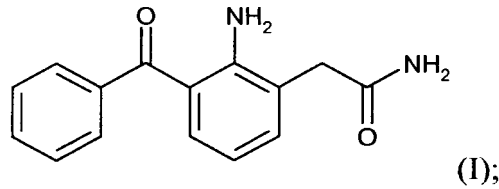


5

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y dicho procedimiento comprende adicionalmente:

10

iv) la reacción de un compuesto de fórmula (V), con níquel Raney en presencia de un disolvente, en la que el disolvente es preferentemente tetrahidrofurano o una mezcla de tetrahidrofurano y agua, para obtener de ese modo una mezcla que comprende 2-amino-3-benzoilbencenoacetamida (nepafenaco) de fórmula (I):



15

v) el aislamiento del nepafenaco de la mezcla;  
vi) opcionalmente, la recristalización del nepafenaco;  
vii) opcionalmente, el tratamiento del nepafenaco con al menos un metal pesado; y  
viii) opcionalmente, la reducción del tamaño de partícula del nepafenaco.

20

15. Nepafenaco libre o sustancialmente libre de los productos secundarios de la cloración.

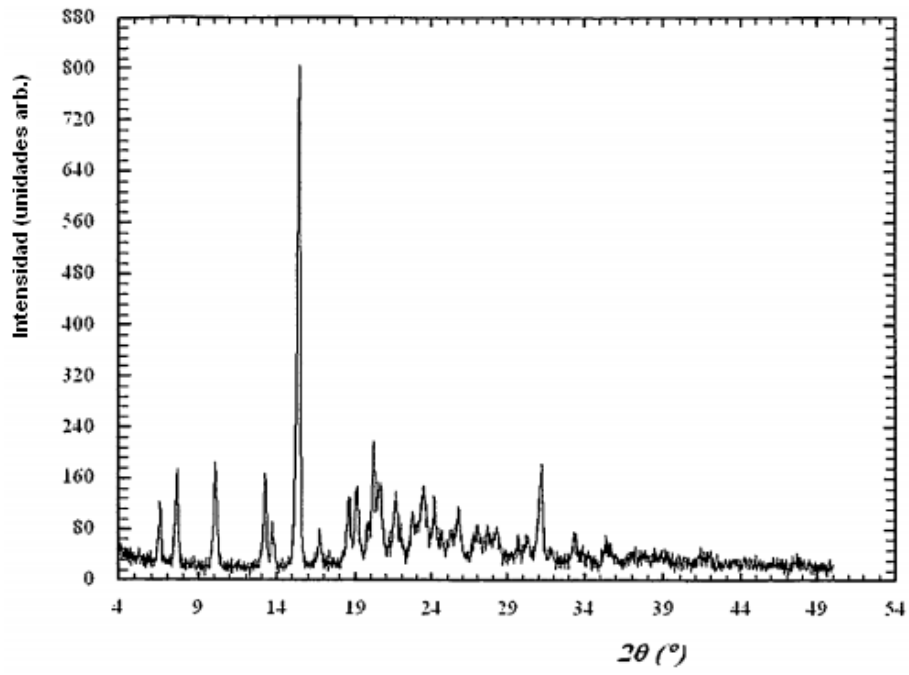


Figura 1

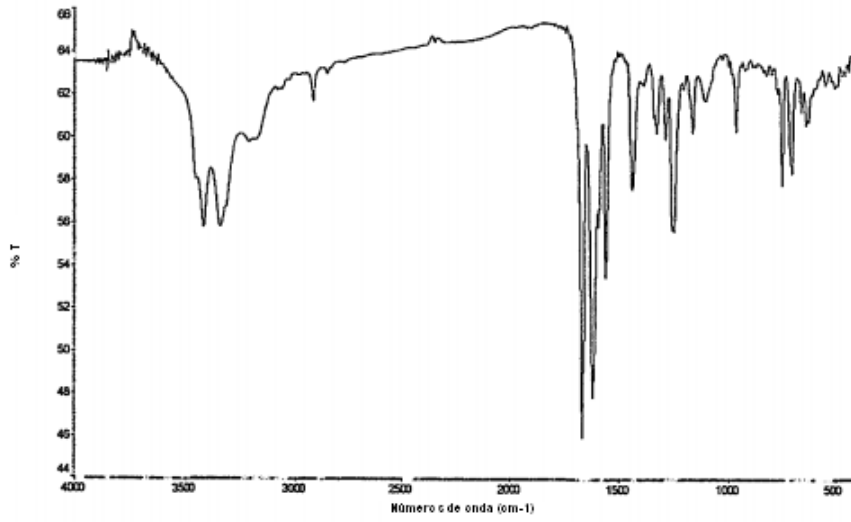


Figura 2



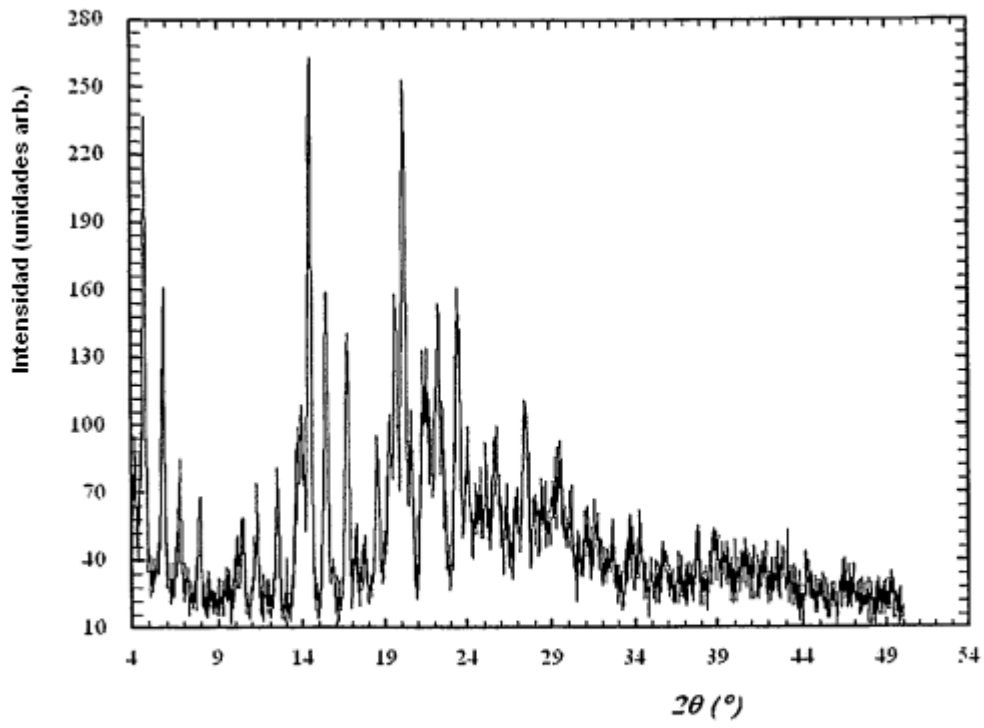


Figura 3

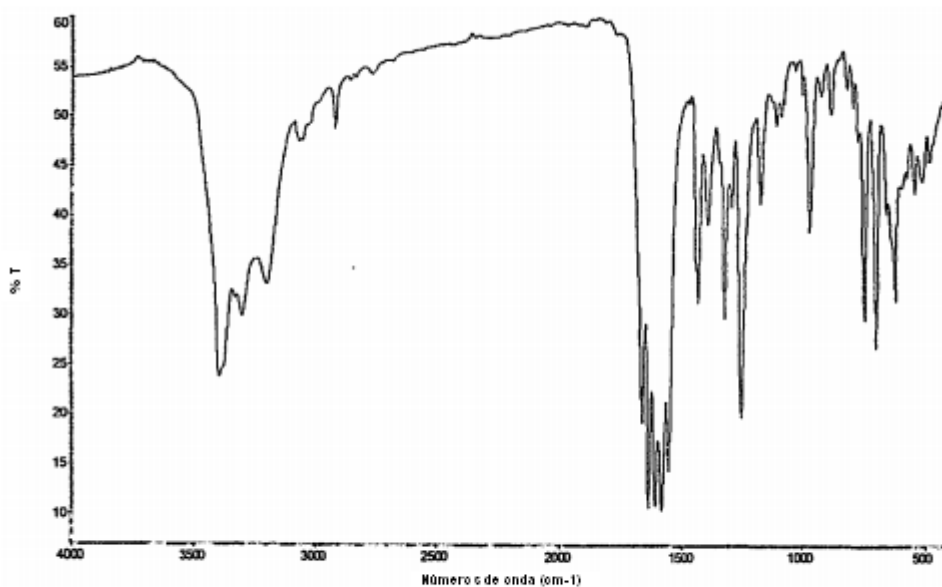


Figura 4

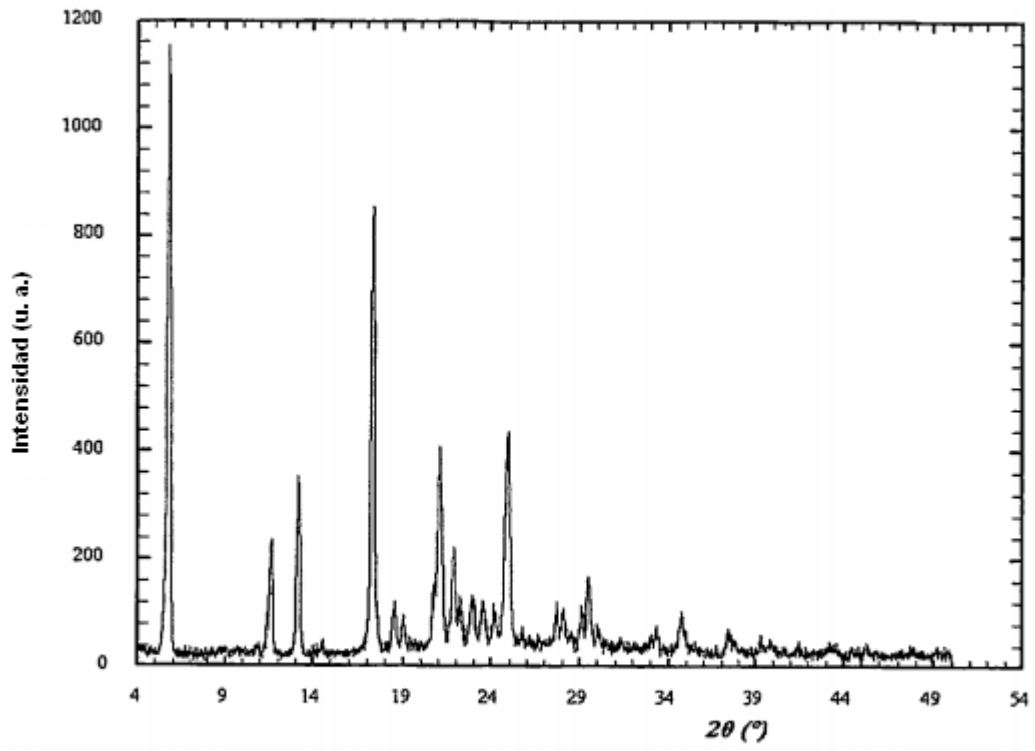


Figura 5

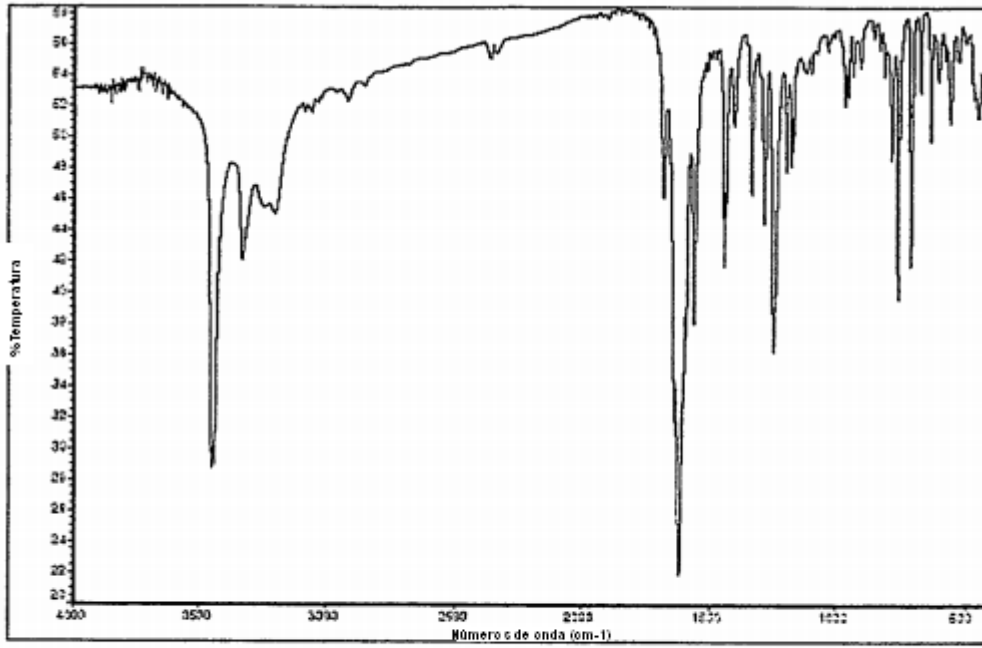


Figura 6

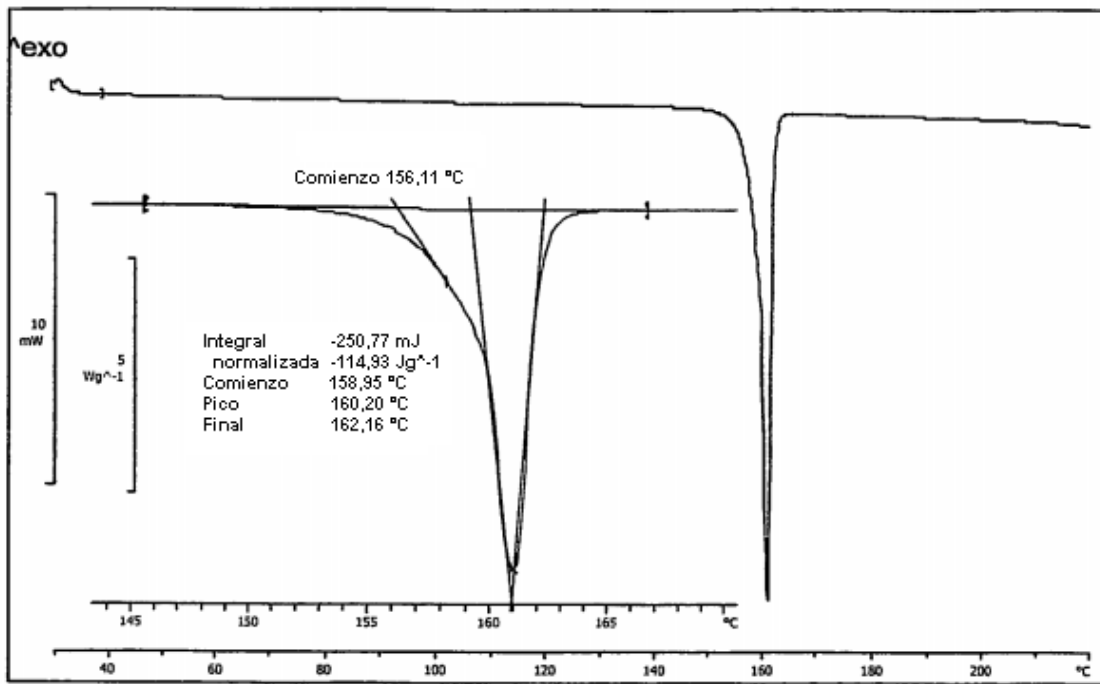


Figura 7

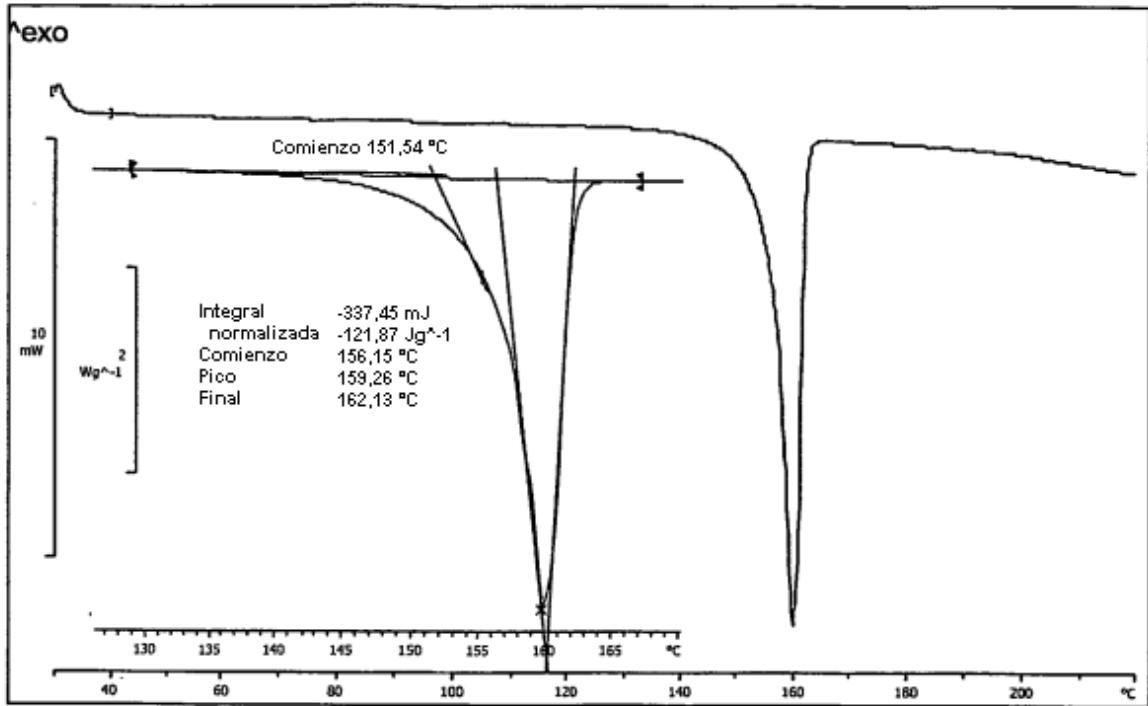


Figura 8

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse  
5 errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- US 4313949 A [0003] [0071] [0077]

10 **Literatura no patente citada en la descripción**

- *Organic Syntheses, Coll.*, 1955, vol. 3, 181 [0090]