



Por razones de conveniencia, se hará referencia aquí al 2-amidofenoxiacetato de tetrahidrofurfurilo como Compuesto I.

5 El Compuesto I es un sólido cristalino incoloro, que funde a 103 - 4°C. Es soluble en alcoholes y cloroformo, escasamente soluble en agua, benceno y éter.

Los ensayos clínicos han demostrado que el compuesto I posee actividad analgésica central, acción antiflogística local, propiedades anestésicas locales y una ligera actividad rubefaciente juntamente con una baja toxicidad. Por lo tanto, es un agente utilizable para el tratamiento tópico de diversas inflamaciones superficiales locales, por ejemplo artralgia, lumbago, dislocación, calambres, contusiones, tenosinovitis, equimosis y esguinces.

15 La toxicidad aguda del Compuesto I se ensayó en las ratas por administración intraperitoneal. Se examinó la toxicidad crónica en ratas, por administración oral a lo largo de 3 meses. Los resultados indican que el compuesto se tolera bien. Las curvas de aumento de peso de los animales experimentales son casi superponibles a las de los controles. El examen histológico de los órganos de los animales experimentales no demostró cambios observables.

25 La acción antiflogística local en la rata se examinó por el método del edema inducido con formalina descrito por Wilhelmi (Arzn.Forsch.5, 221, 1955). El compuesto I exhibió una acción inhibidora que fué confirmada como importante por análisis estadístico ($P = 0,001$) para una dosis local de 0,1 mg.

30 La actividad analgésica central se examinó por el método de la placa caliente descrito por Wolfe y McDonald, y modificado por Chen y Beckman (Arch. Ital. Sc. Farmacol., 9, 3,

289620



1959). Se observó que el Compuesto I era activo ($0,001 < P < 0,01$) para una dosis de 100 mg/kg/ratón, administrados intraperitonealmente.

La actividad rubefaciente del Compuesto I se examinó por los dos métodos siguientes:

(a) Una solución al 10% de Compuesto I fue inyectada subcutáneamente en la oreja de un conejo en una dosis de 0,05 ml/conejo. Se observó un intenso enrojecimiento de la cubierta de la oreja, acompañada por una dilatación pronunciada de los vasos sanguíneos. Al cabo de 30 a 45 minutos los síntomas cedieron dejando una ligera hiperemia difusa. No se observó un efecto de lesión celular.

(b) Se instiló una suspensión acuosa de Compuesto I en la conjuntiva de conejos albinos en una dosis de 0,02 ml/ojo. Se observó lacrimación y una hiperemia ligera para una concentración de 10^{-5} , mientras que para una concentración de 10^{-3} se observó una pronunciada lacrimación e hiperemia acompañadas por blefarospasmo. Las reacciones de la conjuntiva duraron unos 15 minutos aproximadamente. No se observó quemosis ni daño permanente en el tejido.

Se examinó la acción anestésica local del Compuesto I en los cobayos mediante el ensayo de anestesia superficial de Chance y Lobstein (J. Pharmacol., 82, 203, 1944), aplicando a la córnea una suspensión acuosa del Compuesto I.

La DE_{50} estimada gráficamente por representación gráfica del % de animales protegidos frente al logaritmo de la dosis fue de 8 mg/ml. En condiciones similares, la DE_{50} de la cocaína es de 3 mg/ml.

Los resultados experimentales descritos arriba han sido confirmados por experimentos clínicos en los que se aplicaron



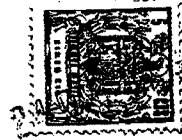
tópicamente a pacientes que sufrían de artralgia, lumbago, calambres, dislocaciones y tenosinovitis, unguentos y cremas que contenían 2,5, 5, 7,5 y 10% de Compuesto I como ingrediente activo.

5 Para el tratamiento de diversas inflamaciones, el Compuesto I se formula ventajosamente de acuerdo con una característica de la presente invención, en composiciones farmacéuticas para administración tópica, comprendiendo dichas composiciones el Compuesto I como ingrediente activo en asociación
10 con un vehículo o excipiente farmacéutico.

Por ejemplo, las composiciones pueden tomar la forma de unguentos, lociones, cremas, barras, emulsiones, polvos, soluciones, soluciones para pulverización, aerosoles, pastillas y supositorios rectales y vaginales.

15 En unguentos y cremas el vehículo que lleva el Compuesto I puede ser, por ejemplo, una base acuosa u oleosa, que contenga ventajosamente agentes espesantes y /o gelificantes, etc. Así por ejemplo, la base puede ser agua y/o aceite compatible
20 con la piel tal como parafina líquida, una grasa animal, tal como manteca de cerdo, lanolina, etc., o un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuetes o aceite de ricino. Los agentes espesantes incluyen según la naturaleza de la base, parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárilico, glicoles polietilénicos, lanolina, lecitina, lanolina hidrogenada,
25 cera de abejas, glicerina etc.

En lociones y emulsiones el vehículo puede ser una base acuosa u oleosa y, en general, incluirá sustancias adicionales tales como agentes emulsificantes, por ejemplo agentes tensio-
30 de suspensión, agentes espesantes y/o agentes colorantes.



Los polvos pueden incorporar, por ejemplo una base de polvos de tipo usual, por ejemplo talco, caolín, lactosa, fécula, etc.,

5 En soluciones y soluciones para pulverización, el vehículo para el Compuesto I puede ser una base acuosa u oleosa como en las lociones descritas arriba y, en el caso de aerosoles, habrá presente un agente propulsor, por ejemplo un fluoroclorohidrocarburo, tal como diclorodifluorometano, difluoroetano, triclorofluorometano, etc. En tales casos, el agente
10 propulsor puede constituir el vehículo principal, depositándose el Compuesto I sobre la piel simplemente en combinación con otras sustancias disueltas, tales como aceites, agentes emulsificantes, etc.

15 En las tabletas el vehículo o excipiente puede comprender un hidrato de carbono o glúcido, tal como lactosa, glucosa, manita, etc, con aglutinantes tales como acacia, gelatina, metil celulosa, carboximetil celulosa, etc.

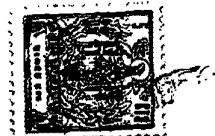
Los supositorios pueden estar hechos, por ejemplo, a base de polietilenglicol, manteca de cacao, gelatina glicerinada, estearato sódico, monoestearato de polioxietilensorbitán, etc.
20

Las composiciones pueden contener también uno o más agentes conservadores, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo, etc.

Las composiciones contienen, preferiblemente, de 0,5 a 10% en peso de Compuesto I.
25

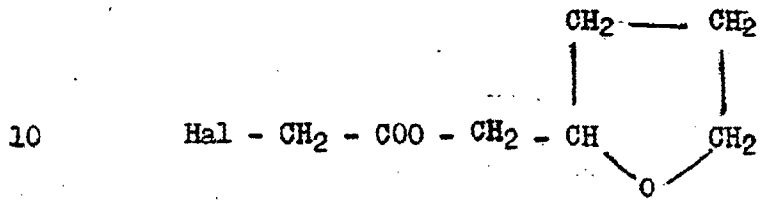
Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender también otros agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento tópico de las inflamaciones superficiales locales, por ejemplo derivados del ácido salicílico, ésteres del ácido nicotínico o aceites esenciales.
30

289620



El Compuesto I puede ser preparado por cualquier método conveniente, por ejemplo por métodos conocidos en sí para la preparación de éteres o de esteres aromáticos.

De acuerdo con una característica más de la invención, se puede eterificar la salicilamida por reacción con un haloge
 5 no-acetato tetrahidrofurfurilo, preferiblemente el cloroace-
 tato, de la fórmula



en la que Hal representa un átomo de halogeno. Esta reacción se efectúa, preferiblemente, en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol tal como alcohol tetrahidrofur
 15 furílico, ventajosamente en presencia de un metal alcalino, por ejemplo sodio, potasio etc,

La esterificación puede ser efectuada de acuerdo con otra característica de la invención, haciendo reaccionar áci-
 do 2-amidofenoxiacético o un derivado esterificante del mismo,
 20 con alcohol tetrahidrofurfurílico o con un derivado funcional del mismo, que sirve para formar un éster tetrafurfurílico con dicho ácido o derivado esterificante. El derivado esterifican-
 te es preferiblemente un éster, por ejemplo un éster de alco-
 hilo inferior (C₁₋₆), una sal metálica, por ejemplo una sal de
 25 metal alcalino, o un halogenuro de ácido, por ejemplo un cloru-
 ro de ácido, mientras que el derivado funcional del alcohol te-
 trahidrofurfurílico puede ser un halogenuro, sulfonato, etc,
 eligiéndose las dos sustancias reaccionantes para que efectúen
 la reacción de esterificación deseada.

30 Así, por ejemplo la esterificación puede ser efectuada



por uno de los métodos siguientes:

1. Transesterificación de un éster de ácido 2-amidofenoxiacético con alcohol tetrahydrofurfurílico. La reacción puede ser realizada en presencia de un catalizador usual de transesterificación que puede ser un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico o p-tolueno sulfónico), o una sustancia básica (por ejemplo sodio o sodamida), ventajosamente en condiciones anhidras. Se prefieren materiales de partida alcohólicos, por ejemplo 2-amidofenoxiacetatos de etilo.
2. Esterificación de ácido 2-amidofenoxiacético con alcohol tetrahydrofurfurílico, preferiblemente en presencia de un catalizador usual de esterificación, por ejemplo un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, o un disolvente que arrastra el agua, tal como tolueno.
3. Por reacción de una sal metálica de ácido 2-amidofenoxiacético con un halogenuro de tetrahydrofurfurilo, preferiblemente el cloruro. La sal de ácido acético es preferiblemente una sal de metal alcalino, por ejemplo de sodio o potasio, o la sal de plata.

Para el mejor entendimiento de la invención, se dan los siguientes ejemplos en los cuales todas las temperaturas están en °C, a título únicamente de ilustración.

Ejemplo 1

(a) Preparación de cloroacetato de tetrahydrofurfurilo

- I. 204 g de alcohol tetrahydrofurfurílico se disuelven en 600 ml de cloroformo anhidro, y se añade seguidamente una solución de 226 g de cloruro de cloroacetilo en 500 ml de cloroformo anhidro, agitando durante un período de una hora. La solución se calienta a continuación, hasta ebullición bajo reflujo. Durante esta operación se observa un copioso desprendimiento de áci-



do clorhídrico gaseoso. La mezcla se deja a reflujo durante 7 horas y, seguidamente, se elimina el disolvente por destilación a presión atmosférica. El residuo oleoso se disuelve en 1 litro de éter y se lava la solución etérea, primeramente con 200 ml de hidróxido sódico al 5% y, seguidamente, con agua hasta neutralidad. La solución se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa por destilación. El residuo que consiste en cloroacetato de tetrahidrofurfurilo se destila a 126-128°/15 mm, y pesa 343 g (96% de rendimiento). El compuesto tiene el aspecto de un líquido incoloro, que es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos comunes y es insoluble en agua.

II. 47,2 g de ácido cloroacético se disuelven en 250 ml de benceno anhidro y se añaden, a continuación, 51 g de alcohol tetrahidrofurfurílico, mientras se hace burbujear lentamente cloruro de hidrógeno en la solución. La mezcla se deja a reflujo durante 8 horas y, seguidamente, se continúa la preparación de acuerdo con el método I arriba indicado. Por destilación del residuo oleoso se obtienen 74,1 g de cloroacetato de tetrahidrofurfurilo (83% de rendimiento).

(b) Preparación del Compuesto I

24,7 g de sodio metálico dividido en pequeños trozos, se disuelven cuidadosamente en 770 ml de alcohol tetrahidrofurfurílico. La reacción es exotérmica y la temperatura asciende hasta 50°C. Se enfría la mezcla hasta 25°, se añaden en porciones 147,2 g de salicilamida y se agita la mezcla durante 20 minutos. Se añaden a esta solución a lo largo de un período de una hora, 191,4 g de cloroacetato de tetrahidrofurfurilo y, seguidamente, se calienta la mezcla hasta 80° durante 8 horas. El alcohol tetrahidrofurfurílico se elimina a

289620



continuación por destilación a 70°/7 mm. Se recupera cuantitativamente. El residuo de la destilación tiene el aspecto de un aceite que solidifica por reposo.

5 El sólido se lava cuidadosamente con éter y, seguidamente, con agua, para disolver el cloruro sódico que se ha formado durante la reacción y, a continuación, se seca al aire. Se obtienen 285 g de 2-amidofenoxiacetato de tetrahidrofurfurilo, de punto de fusión 101-103° (95% de rendimiento). El compuesto funde a 103-104° después de cristalización en benceno.

Ejemplo 2

10 Se disuelven 50 g de 2-amidofenoxiacetato de etilo en 500 ml de alcohol tetrahidrofurfurílico y se hace burbujear lentamente cloruro de hidrogeno anhidro en la solución durante 20 minutos. La mezcla se calienta con agitación hasta 120° durante 3 horas. Después de enfriamiento, se separa el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo sólido se lava cuidadosamente con éter, seguidamente con agua hasta neutralidad, y se seca al aire. Se obtienen 50,7 g de 2-amidofenoxiacetato de tetrahidrofurfurilo crudo, de punto de fusión 100-101° (rendimiento 81%).

Ejemplo 3

15 Se ponen a reflujo 20 g de ácido 2-amidofenoxiacético, 63 g de alcohol tetrahidrofurfurílico y 16 ml de tolueno anhidro, y se separa el agua formada durante la reacción por medio de un aparato de Markusson. Después de descargar todo el agua, se destila el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un residuo oleoso que se lava con éter hasta que se convierte en un sólido desmenuzable. El sólido obtenido se lava con mucho cuidado con una solución de bicarbonato sódico.



dico para separar el ácido que no ha reaccionado, se filtra seguidamente, se lava con agua y, finalmente, se cristaliza en mezcla de etanol y agua 1:10.

5. El producto obtenido tiene el aspecto de un sólido cristalino blanco, que funde a 103-104°C.

Lo que sigue son ejemplos ilustrativos de composiciones de acuerdo con la invención.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 5 de julio de 1962 bajo el número 25.875/62 prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

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

20 1. Un procedimiento para la preparación de 2-amidofenoxiacetato de tetrahydrofurfurilo, en el cual dicho compuesto se prepara por métodos conocidos en sí para la producción de éteres o esteres aromáticos.

25 2. Un procedimiento para la producción de 2-amidofenoxiacetato de tetrahydrofurfurilo, en el cual se hace reaccionar salicilamida con un halógeno-acetato de tetrahydrofurfurilo.

3. Un procedimiento como se reivindica en el punto 2, en el cual la reacción se efectúa en un medio disolvente inerte.

30 4. Un procedimiento como se reivindica en el punto 3, en el cual el disolvente inerte es un alcohol.



5. Un procedimiento como se reivindica en el punto 3, en el cual el disolvente inerte es alcohol tetrahidrofurfurílico.

6. Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 3 a 5, en el cual hay presente como agente de unión un metal alcalino o un alcóxido del mismo.

7. Un procedimiento para la preparación de 2-amidofenoxiacetato de tetrahidrofurfurilo, en el cual se hace reaccionar ácido 2-amidofenoxiacético o un derivado esterificante del mismo, con alcohol tetrahidrofurfurílico o con un derivado funcional del mismo, que sirve para formar un éster tetrahidrofurfurílico con dicho ácido o derivado esterificante.

8. Un procedimiento como se reivindica en el punto 7, en el cual se transesterifica un éster de ácido 2-amidofenoxiacético con alcohol tetrahidrofurfurílico.

9. Un procedimiento como se reivindica en el punto 8, en el cual el éster es un éster alcohílico.

10. Un procedimiento como se reivindica en el punto 9, en el cual el éster es el éster etílico.

11. Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 8 a 10, en el cual se efectúa la transesterificación en presencia de un catalizador para la misma.

12. Un procedimiento como se reivindica en el punto 11, en el cual el catalizador es un ácido o una base.

13. Un procedimiento como se reivindica en el punto 12, en el cual el ácido o base es ácido clorhídrico, sulfúrico o p-toluenosulfónico, o un metal alcalino o amida de metal alcalino.

14. Un procedimiento como se reivindica en cualquier



ra de los puntos 8 a 13, en el cual la transesterificación se efectúa en condiciones anhidras.

5 15. Un procedimiento como se reivindica en el punto 7, en el cual se esterifica ácido 2-amidofenoxiacético con alcohol tetrahidrofurfurílico en presencia de un catalizador de esterificación o de un agente que arrastra el agua.

16. Un procedimiento como se reivindica en el punto 15, en el cual el catalizador de esterificación es un ácido.

10 17. Un procedimiento como se reivindica en el punto 15, en el cual el agente que arrastra el agua es tolueno.

18. Un procedimiento como se reivindica en el punto 7, en el cual se hace reaccionar una sal metálica de ácido 2-amidofenoxiacético, con un halogenuro de tetrahidrofurfurilo.

15 19. Un procedimiento como se reivindica en el punto 18, en el cual la sal metálica es una sal de metal alcalino o la sal de plata.

20. Un procedimiento como se reivindica en el punto 15 ó 18, en el cual el halogenuro es el cloruro.

20 21. Un procedimiento para la preparación de 2-amidofenoxiacetato de tetrahidrofurfurilo.

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

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máqui-

289620

na por una sola cara.



Madrid,

24 DIC. 1963
P.A.

Alberto de Elizaburg
Por Poder.

289620