

402955

10



Int. Cl.:	C07C

402955

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL 4-ACETAMIDO-FENIL 2-ACETOXI-BENZOATO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, nuevo compuesto sintético con actividad analgésica y antipirética, con baja toxicidad, remarcable por estar exento de acción ulcerogénica.

5.

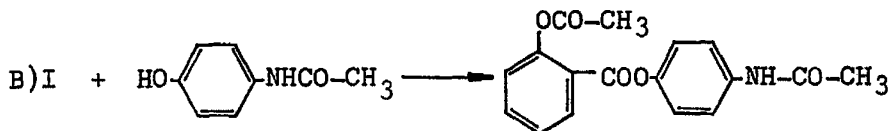
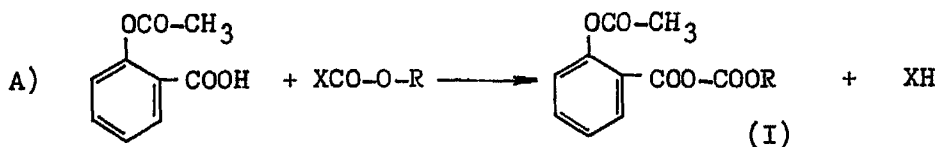
Según la presente invención, el procedimiento para obtener el 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato consiste en hacer reaccionar en un disolvente inerte el ácido 2-acetoxi-benzoico con un compuesto de fórmula general X-CO-O-R, en la que X es un halógeno (de preferencia cloro) y R

10.



es un grupo alquilo (sustituído o no por un grupo arilo) que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de una amina terciaria, poniendo en contacto el anhídrido-ester intermedio formado por el 4-acetamido-fenol, y aislando el producto deseado por los métodos usuales.

El proceso descrito transcurre según las reacciones parciales A y B detalladas en el siguiente esquema:



Como disolvente inerte puede emplearse, entre otros, acetona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno y xileno.

La primera fase del proceso se realiza a temperaturas comprendidas entre -20° y +50°C mientras que en la segunda la temperatura puede variar desde -20°C hasta la de ebullición del disolvente. La elección de la temperatura óptima de reacción depende fundamentalmente del halocarbonato XCO-O-R y del disolvente escogido.

Como amina terciaria se escoge de preferencia trietilamina, piridina y N,N-dimetilanilina. Según sean la amina y el disolvente utilizados, la sal entre dicha base y el haluro de hidrógeno XH formado puede quedar en solución o precipitar. En este segundo caso, esta sal de amina es acon-

402955



sejable separarla del medio de reacción (por filtración o centrifugación) antes de proseguir el proceso. La cantidad total de amina a utilizar puede variar entre 1 y 2 moles por mol de halocarbonato, aunque se prefiere emplear relación estequiométrica molar en la primera fase, y añadir una cantidad adicional en la segunda etapa.

5.

Entre los varios halocarbonatos XCO-O-R que pueden emplearse, se escoge de preferencia el clorocarbonato de etilo. Estos reactivos se usan en una relación molar comprendida entre 1:1 y 0,5:1 en relación al ácido 2-acetoxi-benzoico.

10.

El 4-acetamido-fenol, asimismo, se emplea en una relación molar con respecto al 2-acetoxi-benzoico similar a las indicadas para los halocarbonatos.

15.

El producto obtenido según el proceso descrito puede quedar disuelto en el medio de reacción o precipitar en el transcurso del proceso, según el disolvente que se utilice. En el primer caso se aísla por evaporación del disolvente después de efectuar, si es preciso, lavados del medio de reacción con ácidos minerales diluidos y agua, con o sin lavados adicionales del producto crudo mediante un disolvente apropiado, como el isopropanol. En el segundo caso, el producto se aísla por filtración y lavados.

20.

En ambos casos el producto obtenido puede purificarse normalmente por cristalización en un disolvente, por ejemplo un alcohol inferior o una cetona.

25.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla:

402955⁰



E J E M P L O 1

A una solución, previamente enfriada a -10°C , de 22,5 g de ácido 2-acetoxi-benzoico y 17,6 ml de trietilamina en 200 ml de acetona anhidra, se añaden gota a gota 12,0 ml de clorocarbonato de etilo, con agitación, en el transcurso de 20 minutos.

5.

Se filtra rápidamente para separar el clorhidrato de trietilamina formado, y a la solución todavía fría se añaden 18,9 g de 4-acetamido-fenol, y 17,6 ml de trietilamina. Se mantiene la agitación 30 minutos en frío, y una hora a temperatura ambiente. Se deja en nevera, se filtra, se lava el precipitado por dos veces con un total de 60 ml de acetona, y se seca en estufa con corriente de aire a 50°C .

10.

Se obtienen así 17,2 g (44% de rendimiento) de 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, polvo microcristalino blanco, de punto de fusión $173-175^{\circ}\text{C}$ (Kofler), algo soluble en acetona y cloroformo, muy poco soluble en agua, éter etílico y benceno.

15.

El espectro IR (pastilla de BrK) presenta las bandas siguientes: 3300, 1765, 1735, 1660, 1550, 1500, 1255, 1180 y 1050 cm^{-1} , entre las más significativas y características.

20.

E J E M P L O 2

Una solución formada por 45 g de ácido 2-acetoxi-benzoico y 35,2 ml de trietilamina en 500 ml de cloroformo anhidro, se enfría a -15°C . Con agitación se añaden gota a gota durante 30 minutos 24,0 ml de clorocarbonato de etilo. Se deja 20 minutos con agitación en frío, se adiciona segui-

25.

402955¹⁰



damente 37,8 g de 4-acetamido-fenol y una solución formada por 35 ml de trietilamina en 125 ml de cloroformo anhidro y se deja, manteniendo la agitación, una hora en frío y una hora a temperatura ambiente.

5. El líquido de reacción se lava con 500 ml de ClH 0,5N y dos veces con agua. Después de desecar la fase cloro-fórmica, se lleva a sequedad a presión reducida (Rotavapor), la masa sólida obtenida se trata con 250 ml de alcohol isopropílico hirviente y se filtra, con lo que se obtienen 43 g (55% de rendimiento) de 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, con características similares al descrito en el ejemplo 1.

E J E M P L O 3

15. A una solución de 630 g de 2-acetoxi-benzoico y 335 ml de clorocarbonato de etilo en 7,5 l de benceno se adicionan, a temperatura ambiente y con agitación, una mezcla de 490 ml de trietilamina y 750 ml de benceno, en el transcurso de 30 minutos, se deja en agitación 30 minutos más, se filtra el precipitado formado de clorhidrato de trietilamina, que se lava con un poco de benceno, y a los filtrados combinados se añade, con agitación, una solución de 147 ml de trietilamina en 700 ml de benceno y seguidamente 530 g de 4-acetamido-fenol. Se lleva a reflujo durante dos horas, con lo que se forma un precipitado cada vez más copioso.

20. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra, 25. el precipitado se lava en el filtro con alcohol isopropílico, y se seca en estufa de vacío a 50°C, con lo que se obtienen 610 g (55,5% de rendimiento) de 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, que por cristalización con una mezcla de metanol:

402955¹⁰



acetona 2:1 rinden 530 g (48% de rendimiento) de producto puro, punto de fusión 175-177°C.

A continuación y a título puramente ilustrativo, se dan los resultados de los ensayos farmacológicos efectuados con el producto de la invención.

5.

1.-ESTUDIOS DE TOXICIDAD

a)Toxicidad aguda

Por vía oral, suspendido el producto en carboximetilcelulosa al 0,8%, se determinó la DL₅₀ en ratón y en rata, calculando el valor en ambos casos por el método acumulativo de Reed-Munch.

10.

En ratón (70 animales, hembras de 20-24 g de peso), se encontró una DL₅₀ > 5 g/Kg.

15.

En rata (hembras de 150-200 g, 40 en total), se halló una DL₅₀ > 8 g/Kg.

b) Toxicidad crónica

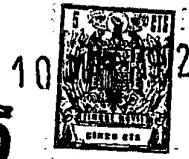
Se administró el 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato durante 3 meses a una dosis de 500 mg/Kg/día (vehículo: carboximetilcelulosa al 0,8%) a lotes de ratas constituidos por 20 machos y 20 hembras, mientras que un lote sirvió de control, sin administración del producto. Finalizado el periodo de tratamiento, se determinó en los animales: curva de peso, estudio hematológico, pruebas bioquímicas en sangre y estudio anatómico e histológico de los principales órganos.

20.

En todos los valores hallados no se encontraron diferencias significativas entre los animales tratados y los de control.

25.

402955



c) Tolerancia gástrica

- Aparte de las experiencias de toxicidad aguda y crónica, se creyó conveniente efectuar un ensayo de tolerancia gástrica del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, en comparación con ácido acetilsalicílico, ya que es un hecho comprobado que este conocido fármaco analgésico-antipirético produce como efecto secundario en su administración una acusada irritación gástrica, que puede derivar a hemorragias internas y úlceras.
- 5.
10. 4 lotes de ratas Wistar hembra, (48 en total) de 140-200 g, fueron tratadas por vía oral a 4 dosis diferentes con el 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato (referido en lo sucesivo como P); otros 4 lotes de ratas de similares características (47 animales) se trataron por la misma vía
15. con las mismas dosis anteriores (expresadas en mmoles) de ácido acetilsalicílico (denominado AAS). Ambos productos se administraron en suspensión en carboximetilcelulosa (C.M.C.) al 0,8%. Finalmente a otros 4 lotes de ratas se administró únicamente C.M.C. al 0,8% (5 animales por lote).
20. Los resultados hallados se resumen en el cuadro siguientes, en el que las lesiones consideradas son:
- A: Úlcera
 - B: Hemorragia macroscópica
 - C: Congestión con puntos de microhemorragia
 - D: Congestión sin microhemorragia
 - E: Ausencia de lesión
- 25.

402955



<u>Dosis (mmoles)</u>	<u>Lesión</u>	<u>AAS</u>	<u>P</u>	<u>C.M.C.</u>
4,44	A	0	0	0
	B	8	0	0
	C	0	0	0
	D	0	2	0
	E	2	8	5
2,22	A	1	0	0
	B	11	1	0
	C	0	0	0
	D	3	4	0
	E	3	13	5
1,11	A	0	0	0
	B	6	1	0
	C	2	0	0
	D	0	0	0
	E	1	9	5
0,55	A	0	0	0
	B	8	0	0
	C	0	0	0
	D	2	0	0
	E	0	10	5

De los resultados expuestos, se deduce fácilmente la mejor tolerancia gástrica del producto de la invención. Si se considera el total de ratas que presentan alteraciones de tipo orgánico (A, B y C), prescindiendo de las de tipo funcional (D) y, naturalmente, de los estómagos normales (E), se ve que 36 de las 47 ratas tratadas con AAS (es decir, el 76%) tienen verdaderas lesiones orgánicas de la mucosa, mientras que sólo el 4,1% de las tratadas con el 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato presentan estas lesiones.

Como consecuencia, puede afirmarse que este producto es muy bien tolerado al ser administrado por vía digestiva, sin que se observen las lesiones úlcero-hemorrá-

402955^{10 M}



gicas típicas de algunos analgésicos, en especial del ácido acetilsalicílico.

2.- ENSAYOS DE ACTIVIDAD

a) Actividad analgésica

5. Se utilizó el método de las contracciones provocadas por la inyección intraperitoneal de bromuro de acetilcolina, a dosis de 5 mg/Kg. Ratones de ambos sexos, de 24 ± 4 g, 530 en total, en lotes homogéneos. Se administró por vía oral (vehículo: C.M.C. al 0,8%) tanto el
10. producto de la invención (P) como el ácido acetilsalicílico (AAS), media hora, 2 horas o 4 horas antes de la inyección del estímulo doloroso, sirviendo como control lotes de ratones (80 en total) a los que únicamente se inyectó el bromuro de acetilcolina.
15. Tomando como 100% el número de respuestas de los animales de los lotes de control, la relación entre el porcentaje de cada lote tratado y el de control nos da el valor de la protección, expresada también como porcentaje.

<u>Dosis</u> (mg/Kg)	<u>Tiempo</u>	<u>P</u>	<u>AAS</u>
0,555	$\frac{1}{2}$ hora	82,9% prot.	98,8% prot.
0,277	$\frac{1}{2}$ "	64,1% "	96,9% "
0,138	$\frac{1}{2}$ "	45,3% "	42,2% "
0,555	2 "	62,4% "	92,5% "
0,555	4 "	59,7% "	78,5% "



402955

10

b) Actividad antipirética

5. Ensayo realizado en conejo, mediante inyección endovenosa de un patrón pirogénico, que da un aumento térmico medio de $1,17^{\circ}\text{C}$ en los animales utilizados. Los mismos animales, previamente tratados por vía oral, media hora antes de la inyección del estímulo, tienen un incremento de temperatura de $0,78^{\circ}\text{C}$ si han sido tratados con ácido acetilsalicílico y de $0,30^{\circ}\text{C}$ si se les ha administrado el 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato.

10. c) Actividad antiinflamatoria

15. Efecto protector de la inflamación provocada en la pata de rata por carragenina. A la dosis de $0,55 \text{ mmoles/Kg}$ el ácido acetilsalicílico da una protección del 22,7%, mientras que el producto de la invención la da del 25,2% (diferencia no significativa), siendo estos valores calculados tal como se ha indicado en el apartado "Actividad analgésica", midiendo el incremento de volumen de las patas de los animales, y considerando como 100% de inflamación el obtenido en los animales de control.

20. Resultados similares se obtienen utilizando el test del granuloma, inducido por la implantación de "cotton-pellet".

El 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato puede asociarse con vehículos y excipientes apropiados para la administración por vía oral y rectal, pudiéndose preparar en forma de cápsulas, comprimidos, suspensiones, supositorios, etc.

Seguidamente se dan a título no limitativo

402955

10



varias fórmulas farmacéuticas que incluyen el nuevo producto analgésico de la invención:

1ª. Suspensión

- 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato 5 g
- 5. C.M.C. sódica USP XVIII 1 g
- Azúcar USP XVIII 50 g
- Sorbitol líquido USP XVIII 20 g
- p-hidroxi-benzoato de metilo (Nipagin) USP XVIII . . . 0,135 g
- p-hidroxi-benzoato de propilo (Nipasol) USP XVIII . . 0,015 g
- 10. Citrato sódico USP XVIII 0,3 g
- Sacarina sódica USP XVI 0,05 g
- Esencia de fresa y colorante c.s.
- Agua desionizada USP XVIII, c.s.p. 100 ml
- Cada dosis de 10 ml contienen 0,5 g de principio activo.

15. 2ª. Comprimidos

- 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato 0,500 g
- Almidón de maíz USP XVIII 0,020 g
- Préciorol (+) atomizado 0,010 g

20. (+) Marca registrada de GATTEFOSSÉ, que corresponde a un ester interno palmito-esteárico del glicerol.

3ª. Supositorios

- 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato 0,800 g
- Adeps solidus DAB VI 1,800 g

25. Queda sobreentendido que la protección que se recaba para el presente invento no se limita a los ejemplos de ejecución práctica detallados en la presente memoria, sino que se extiende a todas aquellas formas equivalentes de realización del procedimiento, siempre y cuando que-



402955

den comprendidas dentro de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención del 4-acetamido-
5. -fenil 2-acetoxi-benzoato, caracterizado porque se hacen reaccionar en un disolvente inerte el ácido 2-acetoxi-benzoico con un compuesto de fórmula general XCO-O-R, en la que X es un halógeno y R es un grupo alquilo (eventualmente substituido por un grupo arilo) y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de una amina terciaria, haciendo reaccionar el intermedio formado con el 4-acetamido-fenol, y aislando el producto deseado.
10. 2. Procedimiento para la obtención del 4-acetamido-
15. -fenil 2-acetoxi-benzoato, según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente inerte se emplea acetona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno o xileno.
20. 3. Procedimiento para la obtención del 4-acetamido-
-fenil 2-acetoxi-benzoato, según la reivindicación 1, caracterizado porque como amina terciaria se emplea trietilamina, piridina o N,N-dimetil-anilina.
4. Procedimiento para la obtención del 4-acetamido-
-fenil 2-acetoxi-benzoato, según la reivindicación 1, carac-

402955 10



terizado porque en la fórmula general X-CO-O-R, X representa un átomo de cloro y R un grupo etilo.

5. Procedimiento para la obtención del 4-acetamido-
-fenil 2-acetoxi-benzoato, según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto obtenido se aísla por filtración y lavados, en el caso de que sea insoluble en el medio de reacción, o por evaporación del disolvente después de eventuales lavados con ácidos minerales diluidos y agua, y eventuales lavados adicionales del producto crudo mediante un disolvente como el isopropanol o equivalentes en el caso de que sea soluble en el medio utilizado.
- 10.

6. Procedimiento para la obtención del 4-acetamido-
-fenil 2-acetoxi-benzoato.

- La presente memoria descriptiva consta de trece
hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.
- 15.

Barcelona, 10 de mayo de 1972

LABORATORIOS HOSBON, S. A.

p.a.