

405585

31



Int. Cl.ª: <u>CO7D</u>

P. - 51.602

PHN 3910 Spain Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN

entidad holandesa

establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda.

por: "UN METODO DE PRODUCIR PREPARACIONES FARMACEUTICAS"

(Clase Internacional CO7d)

405385



La invención se refiere a nuevos ácidos
[(tenilidenamino)oxi] alcoholcarboxílicos y a sales y
ésteres de los mismos.

Sabido es que las afecciones reumáticas
5 se encuentran entre las enfermedades más graves. Es cierto
que se conocen medicamentos para tratar estas afecciones,
pero en general aquéllos producen efectos secundarios per-
judiciales. Así, el ácido [N-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-
-indolil-3]-acético, muy potente, posee una gran toxicidad,
10 dad, por lo que en último análisis su índice terapéutico
es bajo.

La invención se refiere a nuevos ácidos
[(tenilidenamino)oxi] alcoholcarboxílicos y a sales y és-
teres de los mismos de la fórmula general I (véase la hoja
15 de fórmulas), los cuales, según se ha encontrado, poseen
un poderoso efecto anti-inflamatorio y una potente activi-
dad analgésica. Asimismo, estos compuestos presentan una
toxicidad muy ligera.

En la fórmula I, los símbolos tienen los
20 siguientes significados:

R_1 y R_2 son hidrógeno, un halógeno o me-
tilo,

R_3 es un grupo alcoholeno posiblemente
ramificado que contiene hasta 3 átomos de carbono, y

25 R_4 es hidrógeno, un grupo alcohol que



contiene hasta 5 átomos de carbono, un átomo de un metal alcalino o un grupo amonio. Debe entenderse que el término "grupo amonio" significa NH_4 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}$, $(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3\text{NH}$, $(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})(\text{CH}_3)_2\text{NH}$, $(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_2(\text{C}_2\text{H}_5)\text{NH}$, y similares.

Especialmente, los compuestos de la fórmula general Ia, donde R'_1 es bromo o cloro y R'_2 es hidrógeno, bromo o cloro, tienen una actividad muy enérgica. Esto se aplica en particular al ácido [α -metil-10 -5-cloro-2-tetilidenamino)oxi] acético y a sus sales.

En virtud de sus propiedades, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad de Bechterow, la artritis psoriática, la enfermedad del colágeno, la osteoartritis grave, el lumbago 15 agudo, la periartritis humeroescapular, la bursitis no-infectada estéril aguda, la tromboflebitis y la poliartitis reumática aguda, y similares.

La dosis en que, y la frecuencia con que, han de administrarse los compuestos para tratar estas afecciones depende de la gravedad de las mismas. Por regla general, el médico que trata al paciente no tendrá dificultad en encontrar el tratamiento adecuado. Generalmente, se administrarán al paciente de 50 a 1000 mg diariamente, los cuales pueden dividirse en varias porciones. Co- 25

405385 31 JU



mo regla, serán suficientes de 100 a 500 mg diarios.

El efecto anti-inflamatorio de los com-
puestos se determinó por el ensayo de la carragenina, que
se llevó a cabo según una modificación del método de Winter,
5 Risley y Nuss, Proc.Soc.Exp.Biol. 111-544-(1962).

En este ensayo, la reducción del edema
producido por la carragenina sirve como medida de la activi-
dad anti-inflamatoria.

El ensayo se llevó a cabo con ratas ma-
10 cho, de un peso aproximado de 220 g. Los animales se tuvie-
ron en ayunas durante las 16 horas precedentes al ensayo. La
sustancia a ensayar se suspende en solución de tragacanto al
1% y se administra oralmente. La administración de la sustan-
cia va seguida inmediatamente por una adición de agua de has-
15 ta 5 ml por animal, y 1 hora después de la administración de
la sustancia de ensayo y de la adición de agua se inyectan
0,05 ml de una solución de carragenina al 1,5% por vía in-
traplantar y se determina el espesor de las patas (distancia
plantar dorsal) por medio de un micrómetro construido especial-
20 mente.

3 horas después de la administración de la
carragenina se determina el espesor del edema producido. El
hinchamiento de la pata se expresa como un porcentaje relati-
vo del valor correspondiente a la hora cero. El porcentaje de
25 la inhibición se calcula de acuerdo con la relación:

405385



‰ en blanco - ‰ grupo de ensayo

‰ en blanco - 100

5 A partir de los resultados de una serie de dosificaciones, se computó un valor de la dosis eficaz al 50% (DE₅₀). Esta es la cantidad que causa una reducción del 50% con relación al grupo en blanco (o grupo testigo).

La actividad analgésica de los compuestos se determinó de acuerdo con una modificación del método de Randall y Sellito (Arch.Int.Pharmacodyn, 109-409-(1957)).

La disminución de la respuesta al dolor debido al aumento de la presión en una pata de rata inflamada por medio de levadura sirve como criterio para el efecto analgésico.

15 El ensayo se lleva a cabo sobre ratas macho que tienen pesos comprendidos entre 100 y 150 g. Una hora antes de la administración de la preparación de ensayo se inyectan los animales por vía intraplantar con 0,1 ml de una suspensión de levadura al 20%. Los compuestos a ensayar se suspenden en una solución de tragacanto al 1% y se administran oralmente. Una hora, dos horas y cuatro horas después de la administración de la sustancia de ensayo, se mide el umbral de dolor con presión creciente sobre la pata inflamada.

25 Como control, se determinan las reacciones

20.7.72
FC

405385



de dolor de un grupo de animales que no se han tratado con la droga.

Los resultados se expresan como porcentaje del valor promedio en blanco.

5 A partir de los resultados de una serie de dosificaciones se computó un valor de dosis eficaz al 50%, esto es, la dosis que produce una elevación del 100% en el umbral de dolor.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse por métodos conocidos.

De acuerdo con ello, la invención se refiere también a un método para producir nuevos ácidos [(te-
nilidenamino)oxi] alcoholcarboxílicos y sales y ésteres de los mismos, que se caracteriza por el hecho de que compues-
15 tos de la fórmula general I, en la cual R_1 y R_2 representan hidrógeno, halógeno o metilo, R_3 es un grupo alcoholeno posiblemente ramificado que contiene hasta 3 átomos de carbono, y R_4 es hidrógeno, un grupo alcoholo que contiene hasta
20 5 átomos de carbono, un átomo de metal alcalino o un grupo amonio, se preparan por métodos conocidos para la preparación de compuestos de este tipo y por métodos similares.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II, que puede producirse a partir
25 de la cetona correspondiente por medio de hidroxilamina, con

405385

81



2

un compuesto de la fórmula III, teniendo R_1 a R_3 en dichas fórmulas los mismos significados que en la fórmula I, M es un átomo metálico, por ejemplo Na ó K, Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo y R'_4 es hidrógeno, un alcoholo que contiene hasta 5 átomos de carbono o un metal alcalino, y, si se desea, convirtiendo los ácidos resultantes en sales. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente polar tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, alcoholes, y similares, a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, y en presencia de un fijador de ácido tal, por ejemplo, como un etanolato.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse alternativamente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general IV con un compuesto de la fórmula general V, en cuyas fórmulas los símbolos tienen los mismos significados que en la fórmula I. Esta reacción se lleva a cabo también preferiblemente en un disolvente inerte polar, por ejemplo uno de los disolventes antes mencionados. Como regla, la temperatura de reacción estará comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de la fórmula VI, en cuya fórmula R_1 , R_2 y R_4 tienen los mismos significados que en la fórmula I y R'_3 representa un grupo propileno o un grupo me-

405385



tileno posiblemente ramificado, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula VII, después de lo cual los ácidos resultantes pueden esterificarse o convertirse en sus sales. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte tal, por ejemplo, como N-metil-2-pirrolidona, benceno, y similares, a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

10 Los compuestos de la fórmula VI pueden producirse alternativamente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula VIII, donde R_3' es un grupo etinilo o un grupo propenilo-1, -2 ó -3. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente
15 inerte, por ejemplo en un alcohol, tal como etanol. La temperatura de reacción, como regla, está comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse también saponificando un nitrilo de la fórmula IX, donde R_1 a R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula I, con una solución alcalina y, si se desea, convirtiendo la sal resultante en otras sales, en el ácido libre o en un éster. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, tal como un alcohol, a una temperatura
25 inferior al punto de ebullición de la mezcla de reacción.



Los nitrilos de la fórmula IX pueden obtenerse convirtiendo un nitrilo de halógeno-alcoholo con un compuesto de la fórmula II en un disolvente polar.

Los ésteres de la fórmula X, en los que

5 R_4' representa un grupo alcoholo que contiene hasta 5 átomos de carbono y R_1 a R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula I, pueden obtenerse alternativamente haciendo reaccionar un nitrilo de la fórmula IX con un alcohol $R_4''OH$ en presencia de un ácido y descomponiendo seguidamente el producto de reacción con agua. La

10 reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo un éter, tal como éter diisopropílico. La temperatura de reacción está comprendida entre $0^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$. Los ácidos de la fórmula I se pueden convertir en los correspondientes ésteres de la fórmula I con

15 alcoholes, si se requiere a través de los cloruros de ácido. A partir de los ésteres de la fórmula I pueden obtenerse los ácidos de la fórmula I por saponificación.

Los compuestos de acuerdo con la invención

20 pueden transformarse en preparaciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, tabletas, píldoras, polvos, líquidos inyectables, pomadas, supositorios, grageas, etcétera, por métodos conocidos. Por tanto, la invención se refiere también a la producción de preparaciones farmacéuticas y a las

25 preparaciones propiamente dichas.

405385 31 J



Como materiales vehículo pueden emplearse las sustancias comúnmente utilizadas en los productos farmacéuticos.

A continuación se describirá la invención de modo más detallado con referencia a los ejemplos que siguen:

1. Acido [(α -metil-4-bromo-2-tenilidenamino)oxi] acético.

Una solución de 4,2 g de 4-bromo-2-acetiltiofeno en 42 ml de etanol se mezcló con 2,2 g de hemiclóridato del ácido 2-amino oxiaético y luego con una solución caliente de 4,90 g de acetato sódico anhidro en 8 ml de agua. La mezcla de reacción se hirvió luego bajo un condensador de reflujo durante 3 horas. Después que se hubo separado una pequeña cantidad de disolvente por destilación a vacío, se separó por cristalización la sal sódica del producto de reacción. Se filtró ésta y se evaporó ulteriormente el filtrado bajo vacío. La sustancia sólida separada por filtración se disolvió, junto con el residuo obtenido, en 100 ml de agua, 20 ml de solución 2N de sosa cáustica, y 30 ml de éter. Se separó la capa etérea y se extrajo la capa alcalina 2 veces con 40 ml de éter. La capa acuosa alcalina se acidificó luego con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo de nuevo 3 veces con éter. El extracto etéreo último se secó sobre sulfato sódico anhidro, y seguidamente se eliminó el disolvente. El ácido [(α -metil-4-bromo-2-tenilidenamino)oxi] acético resultante se cristali-

405385 31 J



zó a partir de una pequeña cantidad de benceno (2 g a partir de 10 ml) y fundió a 140-141°C.

2. Acido [(α -metil-5-cloro-2-tonilidenamino)oxi] acético.

Una solución de 5,4 g de 5-cloro-2-acetil-tiofeno en 100 ml de etanol al 80% se mezcló con 4,4 g de hemiclорhidrato del ácido aminooxiacético y 9,8 g de acetato sódico anhidro, y la mezcla se hirvió bajo un condensador de reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó luego a sequedad bajo vacío, mezclándose el residuo con 75 ml de solución 2N de sosa cáustica. Se lavó 2 veces la mezcla con éter. La capa acuosa alcalina se acidificó luego con 125 ml de ácido clorhídrico 2N y se extrajo luego tres veces con éter. El extracto etéreo último se lavó 3 veces con pequeñas cantidades de agua y se secó luego sobre sulfato sódico anhidro. Se separó el disolvente de la solución seca por evaporación, y se cristalizó el residuo en una mezcla de benceno y éter de petróleo. Así, se separó por cristalización el ácido [(α -metil-5-cloro-2-tonilidenamino)oxi] acético, que tenía un intervalo de fusión de 116°C a 132°C.

De una manera análoga a las descritas en los ejemplos 1 y 2 se produjeron:

3. Acido [(α -metil-2-tonilidenamino)oxi] acético, intervalo de fusión 91°C - 118°C.
4. Acido [(α -metil-3,4-dibromo-2-tonilidenamino)oxi] acé-

405385

31



tico, punto de fusión 166 - 168°C.

5. Acido $\left[(\alpha\text{-metil-2,5-dicloro-3-tenilidenamino)oxi} \right]$ acético, punto de fusión 97°C - 98°C.

6. Acido $\left[(\alpha\text{-5-dimetil-2-tenilidenamino)oxi} \right]$ acético.

5

A una solución de 1,85 g de sodio en 150 ml de etanol dse añadieron sucesivamente, con agitación, 6,2 g de 5-metil-2-acetil-tiofeno oxima y 7,8 g de ácido bromoacético. La mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual se separó el etanol bajo vacío. El residuo resultante se mezcló con agua, extrayéndose la mezcla 3 veces con éter. La solución acuosa alcalina se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo de nuevo 3 veces con éter. El extracto etéreo último se lavó 4 veces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. Una vez que el disolvente se hubo separado por destilación, se cristalizó el residuo a partir de una mezcla de benceno y éter de petróleo. El ácido $\left[(\alpha\text{-5-dimetil-2-tenilidenamino)oxi} \right]$ acético resultante fundió a 126-127°C.

15

7. Acido 4- $\left[(\alpha\text{-metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi} \right]$ butírico.

20

Se añadieron 2,0 g de 5-cloro-2-acetil-tiofeno oxima a una solución de 0,26 g de sodio en 15 ml de etanol absoluto. Una vez que se hubo disuelto la oxima, se separó el disolvente por destilación bajo vacío y se disolvió el residuo con calentamiento en 10 ml de N-metilpirrolidona-

25



-2. Se añadieron a esta solución 0,87 ml de butirolactona. La mezcla se hirvió bajo un condensador de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió luego sobre agua y se filtró la solución acuosa. El filtro se acidificó con ácido acético y se separó el precipitado sólido. Esta sustancia sólida se disolvió en acetona, la solución acetónica se trató con carbón activado y, después de filtrar, se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó a partir de ácido acético al 30%, obteniéndose el ácido 4-[(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] butírico, punto de fusión 92°C-96°C.

8. Ester metílico del ácido 2-[(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] acético.

Una solución de 1,0 g de ácido 2-[(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] acético en 10 ml de metanol se mezcló con 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se hirvió luego bajo un condensador de reflujo durante 18 horas. El metanol se separó luego por destilación bajo vacío y el residuo se disolvió en 25 ml de éter. La solución etérea se lavó sucesivamente con agua (3 veces con 10 ml), con 10 ml de hidróxido sódico 2N y de nuevo 3 veces con 10 ml de agua. Se secó luego la solución sobre sulfato sódico anhidro y, después de filtrar, se evaporó bajo vacío. El residuo, éster metílico del ácido 2-[(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] acético, se cristalizó a partir de 47 ml de éter de petróleo, de intervalo de ebullición 40°C-60°C. Punto de fusión, 99-101°C.

405385 31 JU



9. Tableta que contiene 0,2 g de ácido [(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] acético.

Se mezclaron 200 g de ácido [(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] acético con 190 g de fosfato cálcico secundario, 90 g de celulosa microcristalina y 120 g de una mezcla constituida por 200 partes de almidón de maíz, 32 partes de talco y 4 partes de estearato magnésico, hasta que la mezcla fué homogénea. A partir de esta mezcla se comprimieron tabletas que tenían un diámetro de 13 mm y un peso de 600 mg.

10. Supositorio que contiene 0,1 g de ácido [(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] acético.

100 mg de ácido [(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] acético se formularon con 1,5 g de material para supositorios, convirtiéndolos en un supositorio.

11. Líquido inyectable.

100 mg de ácido [(α -metil-5-cloro-2-tenilidenamino)oxi] acético se disolvieron en una cantidad equimolecular de hidróxido sódico 1N, y la solución se mezcló con 15 g de alcohol benílico. Esta solución se diluyó luego a un volumen de 1000 ml con agua destilada. Se pasó luego a través de un filtro para bacterias, después de lo cual se llenaron asépticamente con el líquido ampollas de 1 ó 2 ml.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 10 de Abril de 1.969, bajo el nú-

405385. 31 JUN 1972

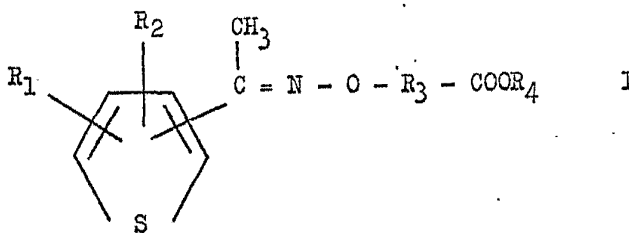


mero 6905429, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

1.- Un método de producir preparaciones farmacéuticas, caracterizado porque un compuesto de fórmula general I

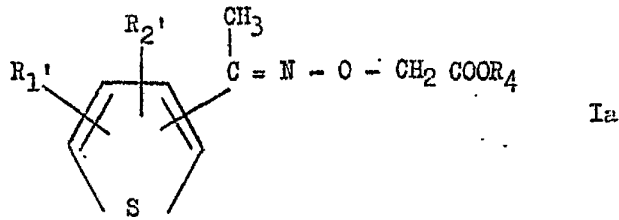


20.7.72
FC

405385



donde R_1 y R_2 representan hidrógeno, un halógeno o metilo, R_3 es un grupo alcoholeno posiblemente ramificado que contiene hasta 3 átomos de carbono y R_4 es hidrógeno, un grupo alcoholo que contiene hasta 5 átomos de carbono, un átomo de metal alcalino o un grupo amonio, o un compuesto de fórmula Ia



10 donde R'_1 es cloro o bromo, R'_2 es hidrógeno, cloro o bromo y R_4 es hidrógeno, un grupo alcoholo que contiene hasta 5 átomos de carbono, un átomo de metal alcalino o un grupo amonio, se formula de tal manera que sea adecuado para administración.

15 2.- Un método de producir preparaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizado porque compuestos de la clase antes mencionada se mezclan con, o se disuelven en, materiales portadores sólidos o líquidos.

20 3.- UN METODO DE PRODUCIR PREPARACIONES FARMACEUTICAS.

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

20.7.72
FC

405385



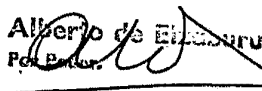
31 JUL

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

31 JUL. 1972

Madrid,

P.A.


Alberto de Eizaburu
For. P. A.

20.7.72 FC

- 17 -

