

-6 AGO. 1974 P.- 58.063
Case KEO-957B

428172

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. No: 007D //A61X

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años

A nombre de THE KENDALL COMPANY

entidad norteamericana

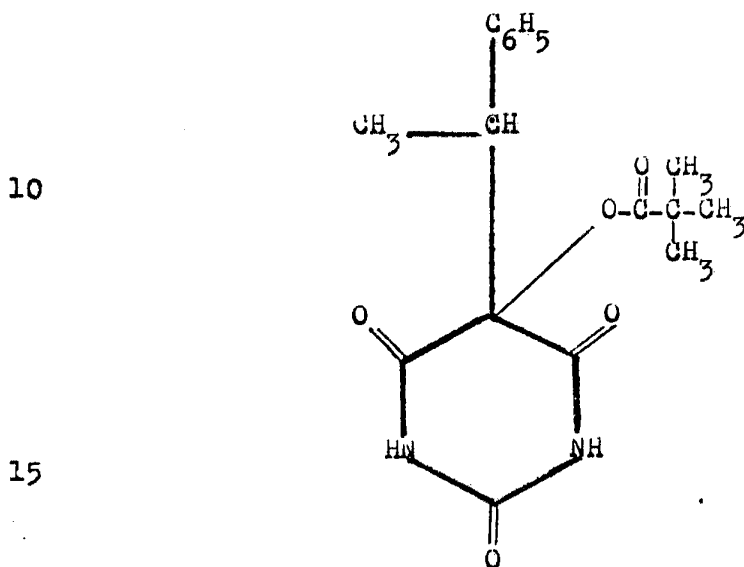
establecida en 95 West Street, Walpole, Massachusetts,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO 5-PIVALOILOXI-5-
(1-FENILETIL)-BARBITURICO"

(Clase Internacional C07d)

.Este invento esta basado en el descubri-
miento de que el ácido 5-pivaloiloxi-5-(1-feniletil)-bar-
bitúrico, que se cree es un nuevo compuesto y tiene la
fórmula:

5



I

20

es un analgésico útil para el tratamiento de síntomas
de dolor en animales de sangre caliente.

25

Diversos ácidos barbitúricos sustituidos
en la posición 5 han sido preparados previamente y reco-
gidos en la bibliografía. Así en la Patente de EE.UU. N^o
3.464.990 se describe que los ácidos barbitúricos que

5 tienen ciertos sustituyentes de hidroxifenilalcoholo,
alcoxi inferior-fenilalcoholo o arlacoxi-fenilalcoholo,
junto con hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, alque-
nilo o alquinilo en la posición 5 son útiles como tran-
quilizantes. La síntesis de los ácidos 5-metil-5-bencil
sustituido-barbitúrico está recogida por J.P. Trivedi
and J.J. Trivedi en Journal Indian Chem. Soc., Vol 35,
Nº 9. 1958. Este artículo no propone empleos específicos
terapéuticos para estos compuestos, y el fin de la sín-
10 tesis descrita fue preparar compuestos que no tuvieran
propiedades convulsivas.

Recientemente se ha encontrado que una
serie de ácidos 5-fenilalcoholo-barbitúricos sustituidos
en la posición 5 tienen propiedades analgésicas. Estos
15 compuestos, que incluyen compuestos que tienen la fórmu-
la I anterior pero que tienen un grupo aciloxi que con-
tiene de 2 a 4 átomos de carbono en la posición 5 en el
anillo del ácido barbitúrico en lugar de un grupo piva-
loiloxi, están descritos en la Patente Belga 775.117.

20 Aunque los compuestos descritos en esta
Patente Belga son analgésicos útiles, se ha encontrado
que suministrando un grupo pivaloiloxi en la posición 5
en el anillo de ácido barbitúrico se mejora marcadamente
el índice terapéutico de los compuestos. Por índice tera-
25 péutico se entiende la LD_{50} de un compuesto dividido por

su DE_{50} , siendo la DL_{50} la dosis requerida para matar la mitad de los animales de ensayo y la DE_{50} la dosis requerida para producir el efecto terapéutico deseado en la mitad de los animales de ensayo. Será evidente que cuanto mayor sea el índice terapéutico más amplio será el margen de seguridad y el medicamento más deseable.

El compuesto de fórmula I puede prepararse haciendo reaccionar el ácido 5-hidroxi-5-(1-feniletil)-barbitúrico con un haluro de pivaloilo (por ejemplo un haluro de trimetilacetilo) o anhídrico pivaloico en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina o trietilamina. El ácido 5-hidroxi-5-(1-feniletil)-barbitúrico puede prepararse como se ha descrito en la Patente Belga 775.117, tratando el ácido 5-(1-feniletil)-barbitúrico con peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de ácido acético. El cloruro de pivaloilo es un material asequible comercialmente. Puede prepararse por reacción del ácido correspondiente con cloruro de tionilo en exceso por el procedimiento descrito por K.E. Kent y S.M. McElvain, Org. Synth. Coll. Vol. 3, p. 490 (1955). El bromuro de pivaloilo puede sintetizarse según el mismo procedimiento, empleando bromuro de tionilo en lugar de cloruro de tionilo.

La reacción para preparar el compuesto de fórmula I se lleva a cabo preferiblemente empleando como

disolvente un exceso de base. Por "exceso de base" se entiende más de una cantidad equimolar de base. Opcionalmente, puede emplearse un diluyente inerte como co-disolvente junto con al menos una cantidad equimolar de base.

5 Ejemplos de diluyentes inertes adecuados son dimetilformamida, dimetil-sulfóxido, dimetil-acetamida y hexametilfosforamida.

10 El compuesto de fórmula I también puede prepararse haciendo reaccionar el ácido 5-hidroxi-5-(1-feniletíl)-barbitúrico con ácido pivaloico o anhídrico pivaloico en presencia de un ácido mineral fuerte, tal como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluensulfónico, ácido trifluoroacético o ácido bromhídrico.

15 El compuesto de fórmula I puede obtenerse con altos rendimientos y en un estado extremadamente puro. Puede aislarse a partir de la mezcla de reacción por destilación, cristalización o cromatografía en columna preparativa.

20 El compuesto de fórmula I puede formularse para administración oral o parenteral de acuerdo con técnicas convencionales. Cada unidad de dosificación puede contener de 5 a 500 mg de material activo. Las composiciones para administración oral pueden ser sólidas o líquidas, y por ejemplo pueden tener la forma de

25

jarabes, soluciones isotónicas, tabletas o cápsulas. Ejemplos de excipientes sólidos fisiológicamente aceptables son lactosa, estearato de magnesio, sacarosa, talco, ácido esteárico, gelatina y polivinil-pirrolidona. Ejemplos de excipientes líquidos fisiológicamente aceptables son aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo y agua. El excipiente puede incluir al mismo tiempo material retardador tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o combinado con una cera.

Si se emplea un excipiente sólido, la preparación puede estar en forma de comprimido, situada en una cápsula de gelatina dura o estar en forma de pastilla o tableta. La cantidad de excipiente sólido es preferiblemente de 25 mg a 1 g. Si se emplea un excipiente líquido la preparación puede estar en forma de una cápsula de gelatina blanda, situada en una ampolla o en una suspensión líquida.

Para administración parenteral, el excipiente puede ser un líquido estéril parenteralmente aceptable, por ejemplo agua o aceite de cacahuete, contenido en una ampolla.

Se prefiere emplear tabletas para administración oral.

Todos los ensayos descritos más adelante

se realizaron en ratones albinos machos adultos (cepa Charles River); la dosificación constaba del agente activo suspendido en acacia acuosa al 10% y fue administrada oralmente y/o subcutáneamente como se indica.

5 La toxicidad aguda oral se determinó de la forma convencional. Los resultados se expresaron como DL_{50} , la dosis requerida para producir la muerte del 50% de los animales tratados, determinada gráficamente, con los límites del 95% mostrados entre paréntesis.

10 Se emplearon dos procedimientos establecidos para determinar la actividad analgésica. En el primero se siguió el método descrito por Eddy, N.B. and Leimbach, D., J. Pharmacol Exptl. Therap. 107, 385 (1953), con las siguientes modificaciones. Los ratones fueron
15 ensayados previamente colocándolos individualmente en la superficie limpia de un baño de agua en cobre, cuya temperatura se mantiene a 54-55°C. El tiempo de reacción de este estímulo térmico nocivo es el tiempo en segundos requerido para dar lugar al lamido de las patas o hacer
20 saltar el animal hasta tal punto que las cuatro patas abandonen la superficie de la placa. El medicamento fue administrado entonces oral o subcutáneamente, generalmente a cinco niveles de dosificación, (10 ratones por nivel de dosificación) y los tiempos de reacción se de-
25 terminaron a intervalos de 1/2 hora, 1 hora y 2 horas.

El tiempo de máxima actividad es el tiempo al cual se protegieron el mayor número de animales. A partir de los tiempos de reacción de tratamiento previo se calcularon la media y las desviaciones típicas. El tiempo de corte fue tomado como el tiempo de reacción medio más dos unidades de desviación típica. Los tiempos de reacción iguales o que exceden a este tiempo de corte se consideraron que representaban las respuestas analgésicas. La dosificación requerida para producir una respuesta analgésica en 50 de los animales (DE_{50} y límites del 95%) se calculo gráficamente.

En el segundo procedimiento, generalmente se siguió el método de Siegmund E., y otros recogido en Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 95, 729, (1957). El método se basa en el antagonismo tanto por analgésicos no narcóticos como narcóticos de un síndrome inducido en ratones seguido de inyección intraperitoneal de fenilp-quinona. El síndrome está caracterizado por contracciones intermitentes del abdomen, retorcimiento y giro del tronco, y extensión de las patas traseras, comenzando 3 a 10 minutos después de la inyección y persistiendo durante mas de una hora. El medicamento de ensayo se administró oralmente en cuatro a cinco niveles de dosificación. En el momento de máxima actividad, se inyectaron intraperitonealmente 0,25 ml de una solución al 0,02

por ciento de fenil-p-quinona en alcohol etílico (acuoso) al 5 por ciento. La inhibición del síndrome se consideró una respuesta analgésica.

5

EJEMPLO

5 g de ácido 5-hidroxi-5-(1-feniletil)-barbitúrico, preparado como está descrito en la Patente Belga 775.117, se disolvieron en una mezcla de cloruro de pivaloilo (5ml) y 60 ml de piridina. La mezcla se mantuvo a una temperatura de 75°C una noche y luego se enfrió y vertió en hielo que contenía 60 ml de ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, solución de bicarbonato de sodio, ácido clorhídrico diluido y solución de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por evaporación en un aparato de Rotovapor Buchi. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (230 g de gel de sílice). La elución con 5 g de acetato de etilo en solución de benceno seguida por recristalización en benceno proporcionó ácido 5-pivaloiloxi-5-(1-fenietil)-barbitúrico, p.de f. 205 - 207°C.

25

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{20}O_5N_2$: C. 61,43; H, 6,07;
N. 8,43;

Encontrado: C, 61,83; H, 6,04; N, 8,39;

El ensayo farmacológico de este compuesto dió los resultados siguientes:

5

	Dosificación, mg/kg
Toxicidad aguda	
DL ₅₀ (oral)	690 (560-840)
Actividad analgésica	
Placa caliente DE ₅₀ (oral)	< 3,1
Placa caliente DE ₅₀ (subcutánea)	(dosis no indicada)
Fenil-p-quinona	> 40 < 80 (dosis no indicada)
Retorcimiento	26 activo a 100 mg/kg 30 activo a 200 mg/kg 10 activo a 400 mg/kg
Indice terapéutico	
DL ₅₀ /DE ₅₀ (oral) =	> 230
Tiempo de máxima actividad	1/2 hora

25

1-8-74

-10-

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 12 de Julio de 1973, bajo el N° 378.482, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

-REIVINDICACIONES-

15

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

20

1ª.- Un procedimiento para preparar ácido 5-pivaloiloxi-5-(1-feniletíl)-barbitúrico, que comprende hacer reaccionar el ácido 5-hidroxi-5-(1-feniletíl)-barbitúrico con un haluro de pivaloilo en presencia de una base, con ácido pivaloico en presencia de un ácido mineral fuerte o con anhídrido pivaloico en presencia de un ácido mineral fuerte o una base.

25

1-8-74

-11-

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1ª, en donde el cloruro de pivaloilo se emplea
en calidad de haluro de pivaloilo.

5 3ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO
5-PIVALOILOXI-5-(1-FENILETIL)-BARBITURICO".

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

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

-6 AGO. 1974'

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu
For Power

1-8-74
jlr

-12-