

441151

P.- 61.326

Case A 453

15 07 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C 07 C

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183-193 Euston Road, Londres N.W.1.,
Inglaterra.

por: " UN METODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION
ANTIALERGICA "

8-10-75

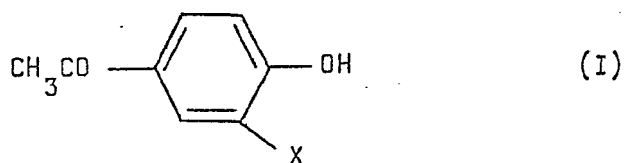
- 1 -

La invención se refiere a compuestos sustituidos por acetilo, que tienen propiedades medicinales, a la síntesis de los compuestos y a su destino para uso medicinal.

5 Se ha encontrado que los compuestos sustituidos por acetilo, de la fórmula I definida en lo que sigue, son activos en los mamíferos y en las preparaciones in vitro de mamíferos, como inhibidores de las reacciones alérgicas relacionadas con los anticuerpos reagínicos de la clase que origina el asma en el hombre, y que
10 este efecto es atribuible a la supresión de la liberación de mediadores anafilácticos.

En la fórmula I

15



20

25

X es carboxilo, un grupo de sal carboxilato, un grupo de carboxilato de alcohol, en el que el resto de alcohol tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o carboxamida N-sustituida por uno o dos grupos alcohol, que tienen cada uno de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, o por un

grupo acilo que tiene cada uno de 1 a 7 átomos de carbono.

La actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula I ha sido demostrada: (a) en ensayos que utilizan la respuesta de anafilaxis cutánea pasiva (ensayo PCA), en el que se mide la reacción en la piel producida como resultado de la interacción entre el antígeno específico inyectado por vía intravenosa y el anticuerpo reagínico fijado a las células, previamente inyectado en la piel de un mamífero (véase por ejemplo Z. Ovary: Fedn. Proc. Am. Soc. exp. Biol. 24, 94 1965)), (b) midiendo la cantidad de histamina liberada por el dextrano y la fosfatidil-serina de las células cebadas (mastocitos) peritoneales (véase por ejemplo, 1. Brit. J. Pharmac. 50 137 (1974) y 2. Science 173 1034 (1971)), y (c) midiendo la histamina liberada del tejido pulmonar troceado humano sensibilizado pasivamente in vitro con anticuerpo reagínico cuando ha sido inoculado con el antígeno homólogo (Br. Med. J. 3, 272 (1968)). El efecto antialérgico no está relacionado con ningún efecto inhibitor sobre la síntesis de la prostaglandina. La actividad de los ácidos de la fórmula I ha sido demostrada como se ha descrito en lo que antecede, utilizando soluciones del anión carboxilato.

Por razones de conveniencia, los compuestos

de la fórmula I, en los que X es un grupo carboxilato de alcoholato, serán denominados en lo que sigue "ésteres" de la fórmula I. De una manera similar, las referencias a "amidas" de la fórmula I deberán ser consideradas como referencias a compuestos de la fórmula I, en los que X es una carboxamida opcionalmente sustituida, y las referencias a "sales" de la fórmula I deberán significar compuestos de la fórmula I, en los que X es un grupo de sal carboxilato.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalino-térreos, tales como sales de magnesio y de calcio, y sales de bases orgánicas, por ejemplo, sales amínicas, tales como sales de trietanolamina y de dietilaminoetilamina, y sales de piperazina y de morfolina. Son especialmente valiosas las sales solubles en agua de la fórmula I, siendo las más preferibles aquellas que tienen una solubilidad en agua de por lo menos 1 mg/ml.

20 La actividad antialérgica de las sales de la fórmula I reside en el anión y la naturaleza del catión no contribuye a la actividad, pero para finalidades medicinales, el catión debe ser, naturalmente, farmacéuticamente aceptable.

Los cationes farmacéuticamente aceptables en los compuestos de la fórmula I incluyen hidrógeno, amonio, cationes de metales alcalinos, tales como sodio y potasio, cationes de metales alcalino-térreos, tales como calcio y magnesio, y cationes de bases orgánicas, por ejemplo, cationes de alcoholamónio de alcoholaminas tales como trietanolamina y dietilaminoetilamina, cationes piperazínio y morfolinio.

Los grupos carboxamida sustituida adecuados incluyen grupos carboxamida sustituida por N-alcoholo y N,N-dialcoholo, en los que el resto alcoholo es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Otros grupos carboxamida sustituida incluyen los grupos N-acilcarboxamida, en los que el acilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono e incluye el benzóilo.

La preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede efectuarse por cualquier método conocido en la técnica para su preparación y la de compuestos de estructura análoga, por ejemplo, por los métodos descritos en Berichte 30, 1776 (1897) y 47, 156 (1914). En general, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por tratamiento de ácido acetil-salicílico con un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de aluminio, o por acetilación de un compuesto 2.X-PhOH, en el que X tiene el valor de la fórmula (I) anterior. Las amidas, ésteres o

sales del ácido se pueden preparar directamente por el método de acetilación, o se pueden preparar a partir del ácido de la fórmula (I) con o sin aislamiento previo del ácido.

5 Los ésteres y las amidas de los ácidos de la fórmula (I) se pueden preparar por cualquier método convencional, incluida la esterificación del ácido o del cloruro de ácido con un alcohol alcohólico o aríli-
10 co, para dar el correspondiente éster alcohólico o arí-
 lico respectivamente, y por reacción del ácido o del cloruro de ácido con amoníaco o con una amina para pro-
 porcionar la correspondiente amida o amida sustituida, respectivamente.

 Los compuestos de la fórmula I son utiliza-
15 bles en el tratamiento o profilaxis de los estados alér-
 gicos en mamíferos, tales como el asma y otros estados respiratorios alérgicos, fiebre del heno (rinitis alér-
 gica), conjuntivitis, urticaria y eczema. En particular, son valiosos en el asma de hipersensibilidad tipo I, en
20 la que han mediado elementos reagínicos ("asma extrín-
 seca"), y en la llamada "asma intrínseca", en la que no se puede demostrar sensibilidad a un antígeno extrínse-
 co.

 La magnitud de una dosis profiláctica o tera-
25 péutica del compuesto de la fórmula I, variará, como es

natural, con la naturaleza o gravedad del estado alérgico que ha de ser tratado, y con el compuesto particular de la fórmula I y su vía de administración. En general, la gama de dosis se encuentra dentro del margen de 2 microgramos a 100 miligramos por kg del peso corporal de un mamífero.

En el caso de un estado alérgico como los que se han definido en lo que antecede, por ejemplo asma alérgica, una dosis adecuada es de 20 microgramos a 0,5 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,1 a 0,5 mg, de un compuesto de la fórmula I, por kg del peso corporal del paciente que está siendo sometido a tratamiento, cuando se emplea una administración pulmonar como la que se describe en lo que sigue. En el caso de que se emplee una composición para administración intravenosa, un margen de dosificación adecuado es de 0,2 a 10 mg (preferiblemente de 1 a 5 mg) de un compuesto de la fórmula I, por kg de peso corporal del paciente, y en el caso en que se emplee una composición para administración por vía oral, un margen de dosificación adecuado es de 1 a 50 mg de un compuesto de la fórmula I, por kg del peso corporal de un paciente, preferiblemente de 5 a 40 mg/kg y, lo más preferiblemente, de aproximadamente 10 mg/kg.

En el caso de que se emplee una composición para administración por vía nasal y ocular, por ejemplo

en el tratamiento de la rinitis alérgica, una dosis adecuada es de 0,5 a 25 mg de un compuesto de la fórmula I por paciente.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la fórmula I, como ingrediente activo, y pueden contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración
10 oral, rectal, oftálmica, pulmonar, nasal, cutánea, tópica o parenteral (incluidas la subcutánea, la intramuscular y la intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado, dependerá de la naturaleza y de la gravedad del estado que está siendo tratado, y de
15 la naturaleza del ingrediente activo. Dichas composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas, convenientemente, en forma de dosis unitarias y ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración por vía oral, se pueden presentar como unidades individuales, tales como cápsulas, sellos o tabletas, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como solución o como suspensión en un lí
25

quido acuoso, en un líquido no acuoso, en una emulsión de aceite en agua o en una emulsión líquida de agua en aceite. Tales composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos farmacéuticos, pero todos los métodos incluyen la operación de poner en asociación al ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios.

Convenientemente, cada unidad individual contiene de 50 mg a 500 mg del ingrediente activo.

Una valiosa forma de una composición farmacéutica de la presente invención para uso en el tratamiento del asma alérgico, es una que sea adecuada para administración pulmonar por la vía de la cavidad bucal. Preferiblemente, la composición es tal que a los pulmones de un paciente se aplican partículas que tienen un diámetro de 0,5 a 7 micras, lo más preferiblemente de 1 a 6 micras, que contienen el ingrediente activo. Tales composiciones están, convenientemente, en forma de polvos secos para administración desde un dispositivo de inhalación de polvo o desde recipientes administradores de polvo por la acción de un agente autopropulsor; preferiblemente, los polvos comprenden partículas que contienen ingrediente activo, de las cuales partículas por lo menos el 98% en peso tienen un diámetro mayor de 0,5 micras y por lo menos el 95% en número tienen un diá

metro menor de 7 micras. Lo más deseablemente, por lo menos el 95% en peso de las partículas tienen un diámetro mayor de 1 micra y por lo menos el 90% en número de las partículas tienen un diámetro menor de 6 micras.

5 Las composiciones en forma de polvos secos incluyen, preferiblemente, un diluyente sólido en forma de polvo fino y se presentan, convenientemente, en una cápsula perforable, por ejemplo de gelatina.

10 Las composiciones de la invención provistas de agente autopropulsor, pueden ser composiciones para la administración en polvo o composiciones que administran el ingrediente activo en forma de gotitas de una solución o suspensión. Las composiciones para la administración en polvo, provistas de agente autopropulsor, incluyen un propulsor líquido que tiene un punto de ebullición inferior a 18°C a la presión atmosférica. Generalmente, el agente propulsor puede constituir del 50 al 15 99,9% en peso/peso de la composición, mientras que el ingrediente activo puede constituir del 0,1 al 20% en peso/peso, por ejemplo, aproximadamente 2% en peso/peso, 20 de la composición. El vehículo en tales composiciones puede incluir otros constituyentes, en particular un agente tensioactivo líquido no iónico o sólido aniónico, o un diluyente sólido (que tenga preferiblemente un tamaño de partícula del mismo orden de magnitud que las 25

partículas de ingrediente activo) o ambos. El agente tensioactivo puede constituir hasta el 20% en peso/peso, aunque preferiblemente constituye menos del 1% en peso/peso de la composición.

5 La composición provista de agente autopropulsor, en la que el ingrediente activo está presente en solución, comprende un ingrediente activo, un agente propulsor y un codisolvente, y, ventajosamente, un estabilizador antioxidante. Los codisolventes pueden constituir del 5 al 40% en peso/peso de la composición, aunque preferiblemente estarán en una proporción inferior al 20% en peso/peso de la composición.

10 Las composiciones de la presente invención pueden estar, también, en forma de solución acuosa o alcohólica diluida, opcionalmente una solución estéril, del ingrediente activo para uso en un nebulizador o atomizador.

15 Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden, convenientemente, soluciones acuosas estériles del ingrediente activo, las cuales soluciones son, preferiblemente, isotónicas con la sangre de un paciente sometido a tratamiento y, convenientemente, incluyen un agente de conservación, tal como el tiomersalato.

20 La composición farmacéutica de la presente in-

vención adecuada para uso tópico incluye composiciones adecuadas para la administración a la piel, ojos, nariz y boca. Las composiciones para ser utilizadas sobre la piel incluyen lociones y cremas, que comprenden emulsiones líquidas y semisólidas, bien sea de aceite en agua o de agua en aceite, y ungüentos, preferiblemente que contienen de 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo. Convenientemente, las cremas y ungüentos pueden contener un agente de conservación, tal como hidroxibenzoato de metilo.

Las composiciones para administración a los ojos incluyen gotas oculares, que comprenden el ingrediente activo en solución acuosa u oleosa, y ungüentos que contienen, preferiblemente, de 0,2 a 5% en peso/volumen de ingrediente activo. Las gotas oculares son, convenientemente, fungistáticas y bacteriostáticas y, preferiblemente, se preparan estériles.

Las composiciones adecuadas para la administración a la nariz incluyen composiciones en polvo, composiciones provistas de agente autopropulsor y composiciones para pulverización, similares a las que se han descrito ya como composiciones adecuadas para la administración pulmonar, pero que cuando están dispersadas, tienen un tamaño de partícula algo mayor, del orden de las 10 a las 200 micras. Otras composiciones adecuadas

5 para la administración nasal incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas de 20 a 500 micras, el cual se administra de la misma manera en que se toma el tabaco en polvo o rapé, es decir por inhalación rápida a través de la cavidad nasal desde un recipiente del polvo que se mantiene próximo a la nariz. Otra composición adecuada para administración nasal son las gotas nasales que comprenden de 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo en solución acuosa u oleosa.

10 Las composiciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas en forma de rombos, que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base aromatizada, generalmente sacarosa y acacia o de tragacanto; y pastillas que comprenden de 15 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina; o sacarosa y acacia.

20 Otros ingredientes terapéuticos adecuados para su inclusión en las composiciones descritas en lo que antecede, especialmente en el caso de aquellas composiciones destinadas a ser utilizadas en el tratamiento del asma alérgico, incluyen broncodilatadores, tales como isoprenalina, adrenalina, orciprenalina, isoetamina y sus sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables, especialmente el sulfato de isoprenalina. Convenientemente, el broncodilatador está presente en una cantidad de 25

0,1 a 50% en peso/peso del peso del ingrediente activo presente.

Excluidas del alcance de la presente invención están las mezclas no estériles, que son simples
5 soluciones y suspensiones de los compuestos conocidos de la fórmula (I) como se ha definido aquí en lo que antecede, en disolventes y líquidos conocidos en la bibliografía para ser utilizados en la síntesis y aislamiento de los compuestos por los métodos descritos aquí.

10 Incluidas dentro del alcance de la presente invención están las soluciones y suspensiones conocidas, que son farmacéuticamente aceptables para el paciente de la infección que ha de ser tratada, y que contienen, además, por lo menos otra sal farmacéuticamente aceptable.

15 Incluidas dentro del alcance de la presente invención, pero de ningún modo limitada a ellas, están las siguientes características específicas:

1. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en lo que antecede, si es nuevo.

20 2. La síntesis de compuestos de la fórmula I como se ha definido en lo que antecede, por cualquier método conocido en la técnica para la preparación de los mismos y de compuestos de estructura química análoga.

25 3. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I como se ha definido en lo que

5 antecede, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable de las mismas, pero excluyéndose las soluciones acuosas conocidas de 5-acetilsalicilato de sodio que no contengan ningún otro ingrediente farmacéuticamente aceptable.

10 4. Composiciones inyectables estériles, que comprenden un compuesto de la fórmula I como se ha definido en lo que antecede, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo y, preferiblemente, un agente de conservación.

15 5. Composiciones para administración por vía oral que consisten en unidades individuales, comprendiendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto de la fórmula I como se ha definido en lo que antecede, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

20 6. Una composición farmacéutica que comprende ácido 5-acetilsalicílico en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

20 7. Una composición farmacéutica que comprende 5-acetilsalicilato de sodio en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, a excepción de las soluciones acuosas que no contienen ningún otro ingrediente farmacéuticamente aceptable.

25 8. La preparación de composiciones farmacéuticas

como se han definido en lo que antecede, que comprenden un compuesto de la fórmula I como se ha definido en lo que antecede, como ingrediente activo, por cualquier método convencional, incluida la mezcla de ingredientes.

5 9. Un método de tratamiento o profilaxis de los estados alérgicos de los mamíferos, que comprende la administración de una dosis terapéutica o profiláctica respectivamente, de un compuesto de la fórmula I como se ha definido en lo que antecede.

10 10. Composiciones farmacéuticas substancialmente sólidas o semisólidas, que comprenden un compuesto de la fórmula I en forma de un sólido finamente dividido, en asociación con un vehículo sólido o semisólido, farmacéuticamente aceptable para el mismo.

15 11. Una tableta que comprende un compuesto de la fórmula I, intimamente mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Seguidamente se exponen ejemplos de esta invención.

20

25

Ejemplo 1

Jarabe

	Sal sódica del ácido 5-acetilsalicílico	5,0 g
	Sacarosa	50,0 g
5	Hidroxibenzoato de metilo	0,1 g
	Glicerina	10,0 g
	Agente aromatizante	c.s.
	Agua purificada	hasta 100,0 ml

10 El hidroxibenzoato de metilo se disolvió en agua purificada (50 ml) a 80°C. Se añadió y se disolvió la sacarosa, y la solución resultante se dejó enfriar. Seguidamente, se añadieron con agua purificada, la glicerina, la sal sódica del ácido 5-acetilsalicílico y el agente aromatizante. El jarabe resultante contenía 250

15 mg de ácido 5-acetilsalicílico en cada 5 ml.

Ejemplo 2.

Suspensión de jarabe

	Acido 5-acetilsalicílico en forma de polvo fino	5,0 g
	Sacarosa	50,0 g
	Glicerina	10,0 g
20	Sacarina sódica	0,1 g
	Polvo de goma de tragacanto	0,3 g.
	Polvo de acacia	0,3 g
	Hidroxibenzoato de metilo	0,1 g
	Agente aromatizante	c.s.
25	Agua purificada	hasta 100,0 ml

Los polvos de goma de tragacanto y acacia se dispersaron en la glicerina y la mezcla resultante se añadió a una solución del hidroxibenzoato de metilo, sa carina sódica y sacarosa en la mayor parte del agua. El ácido 5-acetilsalicílico se añadió, seguidamente, y se dispersó. Finalmente, se añadió el agente aromatizante y la mezcla resultante se diluyó hasta el volumen indicado.

Ejemplo 3

Gotas nasales

Sal sódica del ácido 5-acetilsalicílico	0,5 g
Clorobutanol	0,5 g
Cloruro sódico	0,5 g
Agua destilada	hasta 100,0 ml

Los ingredientes se disolvieron juntos en el 90% del agua destilada necesaria, se diluyó hasta el volumen indicado, y se filtró la solución.

Ejemplo 4

Gotas oculares

Sal sódica del ácido 5-acetilsalicílico	0,5 g
Cloruro sódico	0,6 g
Hidroxibenzoato de metilo	0,1 g
Alcohol feniletílico	0,5 ml
Agua destilada	hasta 100,0 ml

5 El hidroxibenzoato de metilo se disolvió en 90 ml de agua a 80°C. La solución se dejó enfriar y, seguidamente, se añadieron los ingredientes restantes. La solución se diluyó hasta el volumen indicado y se esterilizó por filtración.

Ejemplo 5

Inyectable

10 Sal sódica del ácido 5-acetilsalicílico 10,0 g
Agua para inyecciones hasta 100,0 ml
Clorocresol 0,1 g

15 La sal sódica se disolvió en agua para inyecciones y se diluyó hasta el volumen indicado. La solución se esterilizó por filtración y se distribuyó asépticamente en viales. Cada uno de los viales se tapó con un tapón de caucho adecuado y se cerró herméticamente.

Ejemplo 6

Ungüento

20 Acido 5-acetilsalicílico (en forma de polvo fino) 5,0 g
Parafina blanda blanca 95,0 g

25 El ácido 5-acetilsalicílico se mezcló con un poco de la parafina y se trituró hasta una pasta suave. Esta se incorporó gradualmente en la masa de la parafina. El ungüento resultante se distribuyó en tubos metálicos aplastables adecuados.

Ejemplo 7

Tableta

	Acido 5-acetilsalicílico	250 mg
	Lactosa	100 mg
5	Almidón	60 mg
	Polivinilpirrolidona	10 mg
	Estearato magnésico	<u>5 mg</u>
		<u>425 mg</u>

10 El ácido 5-acetilsalicílico se mezcló con la lactosa y el almidón y se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se secaron los gránulos, se les incorporó el estearato magnésico mezclándolo con ellos, y se sometieron a compresión para obtener table-
15 tas de 425 mg de peso, conteniendo cada tableta 250 mg de ácido 5-acetilsalicílico.

Ejemplo 8

Cápsulas

	Acido 5-acetilsalicílico	250 mg
20	Lactosa	100 mg
	Almidón	30 mg

25 Los polvos se mezclaron íntimamente entre sí y se llenaron con ellos cápsulas de gelatina dura. Cada cápsula contenía 250 mg de ácido 5-acetilsalicílico.

Ejemplo 9 - Actividad antialérgica

5 A. Suspensiones de células peritoneales que
contenían células cebadas, se obtuvieron de ratas Wis-
tar y se incubaron con una mezcla de dextrano y fosfa-
tidil serina, y el compuesto que se sometía a ensayo:
ácido 5-acetilsalicílico, utilizando los procedimien-
tos de Garland, L.G. & Mongar, J.L. Brit. J. Pharmac.
10 50 137-143 (1974) (véase también Goth y otros Science
173 1034-5 (1971)). La histamina residual y la libera-
da se ensayaron utilizando íleon de cobaya atropiniza-
da, por el método de Boura, A.L.A., Mongar, J.L. &
Schild, H.O. Brit, J. Pharmac, Chemother, 9 24-30 (1954).

Resultados

15 La histamina liberada se expresó como porcen-
taje de la histamina total originalmente presente (li-
berada + residual) y se corrigió en lo que respecta a
la liberación espontánea en ausencia de dextrano y fos-
fatidil-serina. Utilizando una concentración de 10^{-4}
20 molar del ácido 5-acetilsalicílico, se obtuvo una inhi-
bición del 77% de la liberación de histamina.

Ejemplo 9

25 A. El ácido 5-acetilsalicílico se ensayó en cuan-
to a su actividad antialérgica por administración por

vía oral a ratas, esencialmente de acuerdo con el método de Goose, J., et al., Immunology, 16, 749 (1969), pero modificado para utilizar anticuerpo reagínico de alta concentración, diluido, producido de acuerdo con Orr T.S.C., et al., Immunology, 20, 185 (1971).

Se obtuvieron los siguientes resultados:

	<u>Dosificación: mg de medicamento por kg de peso corporal</u>	<u>Porcentaje de inhibición</u>
10	300 por vía oral	60
	100 por vía oral	57
	30 por vía oral	35
	10 por vía oral	28

15

Ejemplo 10 5-N-diacetilsalicilamida

Se puso a reflujo 5-acetilsalicilamida (1,0 g) con anhídrido acético (10 ml) durante 2 horas. La solución se evaporó hasta un volumen inferior, a 60°C, y se añadió etanol (20 ml). Por enfriamiento se formaron agujas blancas de 5,0-diacetilsalicilamida y, después de secar, tenían un punto de fusión de 117-119°C.

20

La 5,0-diacetilsalicilamida se disolvió en hidróxido amónico acuoso 2 N y se añadió ácido clorhídrico concentrado. Se precipitó la 5-N-diacetilsalicil

25

amida, se separó por filtración, y se recristalizó en etanol, punto de fusión 198 a 200°C.

Ejemplo 11 Acido 5-acetilsalicílico

5

Este se preparó por hidrólisis del éster etílico con hidróxido potásico en etanol, durante 5 horas. La acidificación con ácido clorhídrico concentrado, proporcionó el compuesto del título, con un punto de fusión de 218 a 219°C después de recristalización en etanol.

10

Ejemplo 12 5-acetilsalicilamida

15

Se trató 5-acetilsalicilato de metilo con amoníaco, se filtró y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, para dar el compuesto del título, con un punto de fusión de 228 a 230°C, después de recristalización en etanol.

Ejemplo 13 5-acetilsalicilato de etilo

20

Se añadió lentamente salicilato de etilo a una mezcla agitada de cloruro de acetilo en disulfuro de carbono, a la que se había añadido rápidamente cloruro de aluminio. Después de reflujo y de eliminación del disulfuro de carbono por destilación, se añadió agua helada acidificada con ácido clorhídrico. El aceite resul

25

tante se extrajo con éter, se lavó con agua y se secó. El éter se evaporó y el sólido residual se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título, con un punto de fusión de 62 a 64°C.

5

Ejemplo 14 5-acetilsalicilato de sodio

10

Se disolvió ácido 5-acetilsalicílico en agua que contenía un equivalente de hidróxido de sodio y la solución filtrada se evaporó hasta sequedad. El 5-acetilsalicilato de sodio resultante cristalizó en etanol por adición de éter y tenía un p. de f. de 270-275° (con descomposición). Su espectro infrarrojo mostraba fuerte absorción a 1359, 1392, 1450, 1497, 1587, 1629 y 1670 cm^{-1} .

15

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 23 de Septiembre de 1974, bajo el Nº 41399/74, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

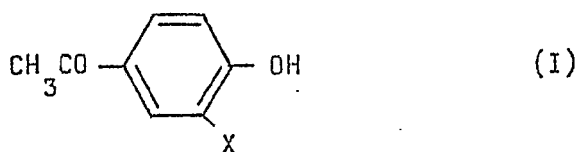
20

25

REIVINDICACIONES

5 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:

10 1a.- Un método para preparar una composición antialérgica de un compuesto de la fórmula (I)



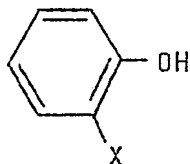
15

20

en la que X es carboxilo, un grupo de sal carboxilato, carboxilato de alcoholo, carboxamida, o carboxamida N-sustituida por uno o dos grupos alcoholo, teniendo dichos grupos "alcoholo" de 1 a 6 átomos de carbono, o por un grupo acilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; caracterizado porque a) se acetila el ácido salicílico o un éster, una sal o una amida del mismo, de la fórmula

25

5



10

en la que X es como se ha definido anteriormente; o b) se hace reaccionar ácido acetilsalicílico con un ácido de Lewis; y se convierte opcionalmente el producto de la fórmula (I), si no es el producto deseado, en otro compuesto de la fórmula (I); y se mezcla el compuesto resultante de la fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

15

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es carboxilo.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es un grupo de sal carboxilato.

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es una N-benzoilcarboxamida.

20

5ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque el vehículo es un diluyente sólido finamente dividido.

25

6ª.- Un método según la reivindicación 5ª, caracterizado porque el diluyente se formula con el compuesto de la fórmula (I) para dar una tableta, cápsula

o sello.

7ª.- Un método según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque el vehículo es
un diluyente líquido o semilíquido.

5 8ª.- Un método según la reivindicación 7ª, ca-
racterizado porque el compuesto de la fórmula (I) se
suspende o se disuelve en dicho vehículo.

9ª.- Un método para preparar una composición
antialérgica.

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

Esta Memoria consta de veintisiete hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 11 5 OCT 1975

P.A.

Alberto de El...
Por Poder...