

20 NOV. 1976

(19) ES

(11) NUMERO

462.912.

(10) A I

(21)

(22) FECHA DE PRESENTACION

4.10.77



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la Memoria a junta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
736.633	28.10.76	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO ACETILSALICILICO.

(71) SOLICITANTE (S)

ABBOTT LABORATORIES.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

14 th Street & Sheridan Road, North Chicago, Illinois - EE.UU.

(72) INVENTOR (ES)

Gerard Yvon Paris y Denis Gaston Cimon, ambos de nacionalidad canadiense.

(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Los triglicéridos con radicales acilo hidrocarbonados en las posiciones 1 y 3 y el radical 2-metil-1,3-benzodioxan-4-on-2-ilo en la posición 2 presenta: excelentes propiedades anti-inflamatorias.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10

El ácido acetilsalicílico ha sido utilizado cada vez con mayor frecuencia y en mayores cantidades durante los últimos 75 años para el tratamiento del dolor y de la inflamación. Es una droga barata pero muy eficaz. Desgraciadamente, presenta un efecto secundario que hace peligroso su uso oral o por lo menos altamente indeseable para muchos pacientes de úlceras gástricas o pépticas o para los que presentan sensibilidad gástrica.

15

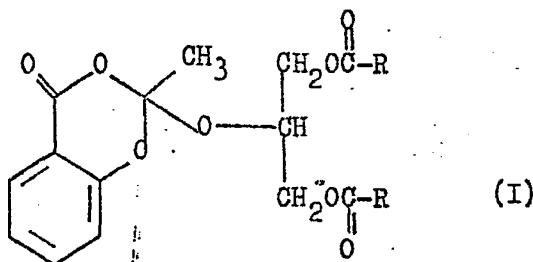
20

Un objeto de esta invención es proporcionar un derivado de ácido acetilsalicílico que no produce irritación gástrica a los pacientes que requieren una terapia anti-inflamatoria; un objeto más especial de esta invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable para un anti-inflamatorio oral; otro objeto es proporcionar una forma de dosificación oral de un anti-inflamatorio que ejerce el efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico sin producir los efectos secundarios antes mencionados.

25

Estos y otros objetos se consiguen mediante el compuesto anti-inflamatorio de fórmula:

30



1 donde cada radical R representa un grupo alquilo de 1 a 15
átomos de carbono. Este compuesto, para fines prácticos,
actúa en el sistema de un animal de sangre caliente como una
pro-droga: el compuesto de fórmula I presenta muy poca solu-
5 bilidad en ácidos y en agua pero cuando llega al tracto in-
testinal, tiene lugar la absorción sin irritar al intestino.
Puede conseguirse un nivel en sangre de la droga suficiente
para aliviar el dolor y la inflamación sin producir la irrita-
ción gástrica frecuentemente encontrada cuando se alcanza el
10 mismo nivel en sangre por administración de ácido acetilsa-
licílico.

Debido a la insolubilidad en agua del compuesto I,
los nuevos compuestos pueden ser administrados por vía oral
sin necesidad de enmascarar su sabor.

15 Como se ha dicho brevemente en lo que antecede, los
compuestos de esta invención presentan desusadas y sorpren-
dentes ventajas sobre los compuestos empleados en la técnica
anterior, a saber, el ácido acetilsalicílico que se incorpo-
ra a los ésteres de esta invención. Estas ventajas consisten
20 fundamentalmente en la ausencia casi total de lesiones obser-
vada en los animales experimentales y, trasladado a otros ma-
míferos, indica claramente la ausencia sustancial de cualquier
tipo de irritación del tracto gastrointestinal. Al mismo tiem-
po, los nuevos compuestos pueden ser administrados a dosis
25 iguales o mayores para producir un nivel más alto en sangre
del componente anti-inflamatorio que ha de entrar en la co-
rriente sanguínea y/o en el sistema linfático como triglicé-
rido; sin embargo, se cree que durante el breve momento del
paso de la molécula a través de la membrana de la mucosa, se
30 pierden temporalmente los grupos éster de las posiciones 1 y

1 3 con rápida re-esterificación dentro de las células de la
mucosa y más tarde en la sangre o en el sistema linfático.
Esto es de especial interés porque los anti-inflamatorios
habitualmente han sido administrados sobre una base permanen-
5 te o semi-permanente que en el pasado ha conducido con fre-
cuencia a graves daños en el tracto gastrointestinal del con-
sumidor, produciendo irritaciones o hemorragias intestinales
así como activando o reactivando las úlceras. Por lo tanto,
es de especial interés observar que con el triglicérido de
10 esta invención puede administrarse un anti-inflamatorio co-
nocido durante periodos prolongados de tiempo sin producir
irritaciones; es capaz de producir niveles prolongados o se-
mi-permanentes del nuevo principio activo en la corriente
sanguínea, por encima del nivel eficaz mínimo pero sin so-
15 brepasar nunca, alcanzar ni siquiera aproximarse al nivel
tóxico.

Los compuestos preparados de esta forma pueden ser
formulados fácilmente en dosis unitarias para uso medicinal.
Por ejemplo, pueden prepararse tabletas farmacéuticas mezclan-
20 do un compuesto de fórmula I con el tipo habitual de coadyu-
vantes, agentes saborizantes, cargas, tampones y/o agentes
colorantes que, junto con un lubricante, pueden ser comprimi-
dos para formar las tabletas habituales. Asimismo, una mezcla
del compuesto activo anterior con cargas y/o tampones o dilu-
25 yentes sólidos puede ser transformada en sellos, píldoras o
simplemente introducida en cápsulas de gelatina a dosis ade-
cuadas. Preferiblemente, una dosis unitaria contiene entre 30
y 1000 mg de compuesto de fórmula I y, si se desea, pueden
mezclarse con el mismo otras drogas.

30 En una realización general, los compuestos de fórmula I

1 se preparan por reacción de un éster diacílico de 1,3-glice-
rol con cloruro de acetilsaliciloílo, en presencia de un me-
5 dio de reacción orgánico inerte, a una temperatura compren-
dida entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla
de reacción. En la práctica no son convenientes unas tempe-
raturas superiores a 100°C ya que las sustancias reaccionan-
tes se combinan fácilmente a la temperatura ambiente. Entre
los medios de reacción preferidos se encuentran el cloroformo
10 y el tetracloruro de carbono; no obstante, también son
adecuados el nitrobenzono, clorobenceno, diclorobenceno, ben-
ceno o parafinas. El término "inerte" se utiliza en este
aspecto para indicar fundamentalmente que el disolvente no
reacciona con ninguna de las dos sustancias reaccionantes ni
con el producto final formado.

15 Los radicales acilo citados comprenden desde el sencillo
acetilo a los grupos hexadecanoílo. En general, se pre-
fieren los que contienen un número par de átomos de carbono
totales, es decir, acetilo, butirilo, hexanoílo, octanoílo,
20 dodecanoílo, palmitoílo y similares.

Para ilustrar el método de preparación y uso de los
nuevos triglicéridos, remitimos a los siguientes ejemplos
que, sin embargo, no limitan la invención en modo alguno.
En todos los casos, se ha hallado que los nuevos productos
25 descritos presentan el espectro de RMN, espectro de masas y
los valores calculados del microanálisis químico esperados.

EJEMPLO 1

30 a) Se seca el dímero de dihidroxiacetona durante 4 ho-
ras en una pistola de vacío a 50°C; después se suspenden 13 g
del material seco en 500 ml de cloroformo seco exento de eta-
nol, contenido en un matraz de 3 bocas de fondo redondo y

1 1 litro de capacidad, provisto de un tubo desecador de clo-
ruro cálcico y un embudo de decantación para igualar presio-
nes. A esta suspensión se añaden 25 ml de piridina ^{seca} a
5 5°C. La mezcla se enfría en un baño de hielo mientras se
agregan gota a gota, a lo largo de una hora, 76 g de cloru-
ro de palmitoilo recién destilado. La mezcla de reacción se
agita a la temperatura ambiente durante la noche. El precipi-
tado de hidrocloruro de piridina se separa por filtración y
la solución clorofórmica se lava con 100 ml de agua varias
10 veces. Después se evapora la solución clorofórmica para dar
una goma sólida que se tritura con una pequeña cantidad de
éter dietílico y se filtra dando 52,2 g de un sólido blanco
identificado como 1,3-dipalmitoiloxi-2-propanona, que funde
a 79-82°C y se obtiene con un rendimiento del 64 % del teó-
15 rico.

b) En un Erlenmeyer de 3 litros, se suspenden 50,2 g
del compuesto anterior en 1100 ml de tetrahidrofurano y
250 ml de benceno, con agitación mecánica. La mezcla se enfría
a 5°C y se agregan 70 ml de agua. Se agita la mezcla y se añ-
20 den 5,02 g de borohidruro sódico neutro (preparado por agita-
ción de borohidruro sódico comercial en acetato de etilo du-
rante la noche, lavado con éter y secado) en porciones de
0,5 g, seguido de agitación de la suspensión a 5° durante
45 minutos. Transcurrido este tiempo, se añaden lentamente
25 2,5 ml de ácido acético glacial para destruir el exceso de
borohidruro y la mezcla se agita durante 30 minutos a 5°C
antes de añadir 300 ml de cloroformo y 300 ml de éter dietí-
lico. La mezcla se lava dos veces con 250 ml de agua y pos-
teriormente con 250 ml de una solución de bicarbonato sódico
30 al 1 %. Después se seca la capa orgánica sobre sulfato magné-

1 sico anhidro y se evapora para dar una goma sólida. Este ma-
terial se tritura con una pequeña cantidad de acetona y se
filtra para dar 44,4 g (88 %) de 1,3-dipalmitoiloxi-2-pro-
panol en forma de sólido blanco que funde a 71-73°C.

5 c) Se calienta a reflujo suave durante 15 horas una
solución de 2,84 g de 1,3-dipalmitoiloxi-2-propanol, 0,992 g
de cloruro de acetilsalicililo, 0,44 ml de piridina seca y
80 ml de cloroformo seco. La mezcla de reacción se lava des-
pués con 50 ml de los siguientes disolventes: agua (dos ve-
10 ces), ácido clorhídrico acuoso al 1 % (dos veces), agua, bi-
carbonato sódico acuoso al 1 % (dos veces), agua (dos veces)
y finalmente 75 ml de salmuera. La fase orgánica se seca so-
bre sulfato sódico anhidro y se evapora. El sólido céreo re-
sultante se cristaliza en éter de petróleo (intervalo de ebu-
15 llición 30-60°C) mientras se trata con carbón activo para
dar 1,32 g (36 % del rendimiento teórico) de 1,3-dipalmitoil-
oxi-2-(2-metil-1,3-benzodioxan-4-on-2-il-oxi)propano.

EJEMPLO 2

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 a) y b),
empleando 11,6 g de la dihidroxiacetona y 58,2 g de cloruro
de didecanol, se obtienen 48,2 g de 1,3-didecanoiloxi-2-pro-
panol. Este material (10 g) se calienta a reflujo con 4,96 g
de cloruro de acetilsalicililo y 2,2 ml de piridina en 300 ml
de cloroformo seco durante 24 horas. La mezcla de reacción se
25 trata con 100 ml de agua; la capa clorofórmica se lava con
100 ml de ácido clorhídrico al 1 %, 100 ml de una solución
acuosa de carbonato sódico al 1 % y finalmente dos veces con
100 ml de agua. Después de secar la capa clorofórmica sobre
30 sulfato magnésico, se evapora a sequedad y se purifica en una
columna de 500 g de gel de sílice previamente desactivada. Por

1 elución con éter de petróleo/éter 85:15 se obtienen 4,8 g
(31 % del teórico) de 1,3-didecanoiloxi-2-(2-metil-1,3-benzodioxan-4-on-2-il-oxi)propano.

EJEMPLO 3

5 Se calienta a suave reflujo durante 15 horas una solución de 0,88 g de 1,3-diacetoxi-2-propanol y 0,99 g de cloruro de acetilsaliciloilo en 40 ml de cloroformo. Después se evapora la mezcla y el residuo se disuelve en 150 ml de éter. La mezcla de reacción se lava dos veces con 25 ml cada vez de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 2 % y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación se obtienen 1,1 g de 1,3-diacetoxi-2-(2-metil-1,3-benzodioxan-4-on-2-il-oxi)propano blanco (65 % del rendimiento teórico), que funde a 66,5-67,0°C.

15 Cuando la mezcla de cloroformo/piridina utilizada anteriormente se sustituye por tetracloruro de carbono, el producto resultante es una mezcla 1:1 del producto anterior y el 1,3-diacetoxi-2-(2-acetil)saliciloiloxipropano. Estos dos materiales ejercen una acción farmacológica similar ya que ambos actúan como analgésicos y anti-inflamatorios por administración oral de una dosis terapéutica de los mismos.

EJEMPLO 4

25 El compuesto del Ejemplo 2 se somete a ensayo para determinar su capacidad de reducción de la inflamación del edema artificialmente inducido en la pata de la rata, producido por una inyección de carragenano de acuerdo con el procedimiento de Winter y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962). Dos horas después de administrar 100 y 400 mg/kg, respectivamente, del compuesto de fórmula I ($R = C_9H_{19}$) por purga estomacal, se administran 0,1 ml de una solución de

1 carragenano al 1,5 % en solución salina mediante inyección
subplantar a un grupo de 6 ratas que se han mantenido en
ayunas durante 18 horas (agua a placer). Con las dosis in-
dicadas, se observa una inhibición del edema del 30 y del
5 46 % respectivamente sobre los valores establecidos con ani-
males de control.

Los animales tratados con 400 mg/kg fueron posterior-
mente sacrificados para comprobar la presencia de lesiones
en el tracto gastrointestinal. Ninguno de los 6 animales pre-
10 sentó lesión alguna mientras que en un grupo de 6 animales de
control que recibió 80 mg/kg de ácido acetilsalicílico (1/5
de la dosis de compuesto I) se observaron dos animales con
lesiones estomacales.

EJEMPLO 5

15 En un ensayo utilizando aproximadamente la misma do-
sis en moles/kg, realizado de acuerdo con el Ejemplo 4, se
compararon también los compuestos de los Ejemplos 1 y 3 con
un vehículo de control preparado de la misma forma que los
vehículos de ensayo. Con el compuesto del Ejemplo 1 a una
20 dosis de 345 mg/kg (472 μ moles/kg) y el compuesto del Ejem-
plo 3 a una dosis de 160 mg/kg (473 μ moles/kg), el tamaño me-
dio de la pata medido 3 horas después de la inyección de ca-
rragenina resultó un 14,5 % menor que el del control para
ambos compuestos experimentales.

25 Con objeto de poner de manifiesto la necesidad del ra-
dical glicérido, también se realizó el mismo ensayo con 2-he-
xadeciloxi-2-metil-1,3-benzodioxan-4-ona (190 mg/kg o 470 μ mo-
les/kg) y ácido acetilsalicílico (85 mg/kg o 472 μ moles/kg).
30 La actividad anti-edémica de estas muestras de "control" fué
de 0 y 17,4 %, respectivamente, calculada como promedio de

1 las lecturas realizadas a lo largo de 1 hora y 3 horas. En esta escala, los compuestos de los Ejemplos 1 y 3 presentan una actividad anti-edémica del 14,5 %.

5 A la vista de la extraordinariamente baja toxicidad de los triglicéridos de estructura I y la incidencia extraordinariamente pequeña de lesiones y de irritaciones gástricas, los nuevos compuestos son de gran interés en el tratamiento de la inflamación y del edema. Pueden ser administrados durante periodos prolongados de tiempo sin riesgo de hemorragia gástrica o intestinal, úlceras o formas más suaves de irritación y molestias como ocurre frecuentemente con los ácidos libres actualmente empleados como anti-inflamatorios. Los nuevos compuestos presentan índices terapéuticos extraordinariamente favorables ya que en la mayoría de los casos no puede establecerse toxicidad alguna incluso con dosis masivas.

15 Resultará evidente a los expertos en este campo que la dosis del nuevo triglicérido depende en alto grado del tipo de ésteres utilizado en las posiciones 1 o 3. Cuando R es un radical pequeño, es decir, contiene 1, 3 o 5 átomos de carbono, la molécula es mucho más pequeña que si R contiene 20 13 o 15 átomos de carbono. Por lo tanto, la dosis diaria total o dosis individual efectiva que ha de ser administrada debe ser ajustada al peso molecular del compuesto I ya que, en todos los casos, el principio activo es el mismo.

25 Para preparar cápsulas para administración oral, se emplea el siguiente procedimiento: se mezclan previamente 25 g del compuesto del Ejemplo 1 con 212,5 g de lactosa y 12,5 g de polvos de talco. La mezcla previa se pasa por un tamiz adecuado y el polvo tamizado se mezcla después y se introduce en cápsulas de gelatina del número 3 para producir 30

1 un peso lleno de 250 mg por cápsula.

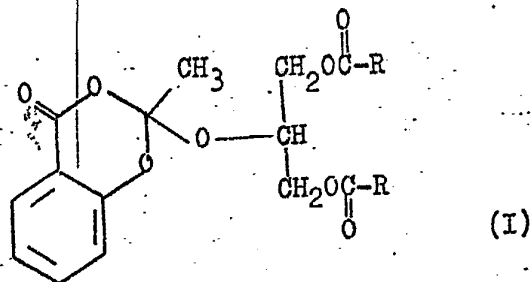
5 A continuación damos una fórmula típica de tabletas que puede ser utilizada para incorporar los compuestos de esta invención a una tableta: 13 g de almidón de maíz, 50 g de compuesto I, 132 g de dihidrato de sulfato cálcico dibásico, 1 g de estearato magnésico y 4 g de polvos de talco con agua suficiente para 200 g. Parte del almidón de maíz anterior se muele junto con la droga activa y el fosfato cálcico; esta mezcla se muele de nuevo y se pasa por un tamiz de 10 40 mallas. La porción restante del almidón de maíz se granula con agua, se calienta y se mezcla con la mezcla anterior en una estufa de aire caliente a 50°C y se tamiza por un tamiz de 16 mallas. Después se agregan el polvo de talco y el estearato magnésico, se combina la mezcla y posteriormente 15 se pasa por un tamiz de 30 mallas y se mezcla durante 15 minutos como mínimo. Para preparar tabletas, esta mezcla se comprime utilizando un troquel convexo normal de 9/32" que produce una tableta de dureza 7-9 con un peso de 200 mg por tableta y conteniendo 50 mg de la droga activa.

20 Naturalmente, pueden prepararse fácilmente otras composiciones farmacéuticamente aceptables como suspensiones, jarabes, píldoras, sellos y similares, conteniendo preferiblemente una cantidad predeterminada del ingrediente activo por volumen dado de dicha forma de dosificación. En el caso de 25 los preparados líquidos para ingestión oral, se emplea un vehículo no tóxico adecuado que contiene los agentes aromatizantes y edulcorantes necesarios para formar un líquido de sabor y sensación oral agradables.

30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido acetilsalicílico de fórmula



donde cada radical R es un grupo alquilo de 1 a 15 átomos de carbono, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar cloruro de acetilsaliciloilo con un diéster glicérico de fórmula $\text{ROCOCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OCOR}$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 15 átomos de carbono, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es metilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es pentadecilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es nonilo.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho disolvente inerte es cloroformo.

1

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho disolvente inerte es tetracloruro de carbono.

5

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO ACETILSALICILICO.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 Octubre 1.977
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

30