



05 FEB 1979

NUMERO 474535 A1

FECHA DE PRESENTACION

26-X-78

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

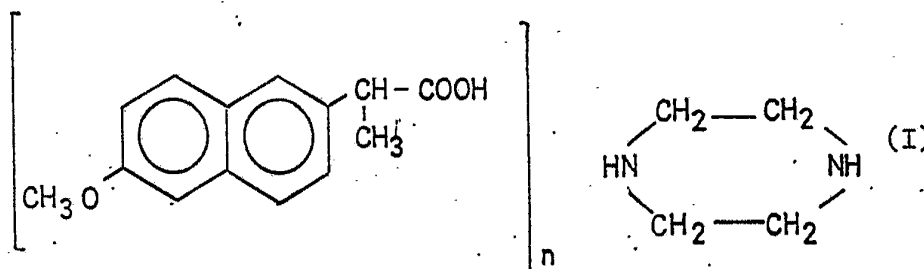
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS NAFTALEN ACÉTICOS CON ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y ANTIINFLAMATORIA".		
71 SOLICITANTE (ES) CENTRO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Barcelona, calle Montaña, 83-87		
72 INVENTOR (ES) D. Albert DURÁN ESCRIBÁ; D. Juan SALLARÉS ROSELL y D. José Alfonso ORTIZ HERNÁNDEZ		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE Don Ignacio PONTI GRAU		

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos dotados de propiedades antiinflamatorias y analgésicas.

Dichos compuestos son los productos de adición o sales entre el ácido (+)-6-metoxi- α -metil, 2-naftalenacético y la 1,4-dietilendiamina o piperacina que poseen una elevada actividad antiinflamatoria y analgésica, a las cuales unen una baja toxicidad y una excelente tolerancia gástrica.

Los nuevos derivados de la invención responden a la siguiente fórmula, estructural:



en la que n puede ser 1 o 2.

Estos nuevos derivados se diferencian de sus constituyentes o de la mezcla de los mismos puesto que presentan datos analíticos característicos y distintos de los de aquellos.

Por otra parte, la existencia de un anión carboxilato R-COO^- que permite la formación de sales con bases inorgánicas u orgánicas, confirma el carácter salino de estos compuestos, los cuales por ser la base en este caso una amina, son concretamente compuestos de adición.

Por tener la dietilendiamina o piperacina dos grupos $>\text{NH}$, es lógico que se puedan formar dos compuestos de adición distintos según intervengan 1 o 2 moles del ácido.

Los nuevos compuestos de la invención, tal y como se detallará más adelante, presentan una actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética superior a otros productos encuadrados dentro de la misma línea farmacológica y con estructuras químicas semejantes. Si a ello añadimos su buena toxicidad y su excelente tolerancia gástrica dichos compuestos son particularmente útiles en tratamientos prolongados.

De acuerdo con la presente invención se hace reaccionar en un medio orgánico homogéneo el ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético con la dietilendiamina, aislándose los productos formados del medio de reacción por centrifugación o filtración.

Los medios orgánicos utilizados son principalmente alcoholes o cetonas de bajo peso molecular, y con especial preferencia alcohol etílico de 95°.

La reacción se realiza con proporciones estequiométricas molares de las sustancias reaccionantes, añadiendo según los casos un ligero exceso de una u otra de las mismas.

Como exponente de las propiedades de estos nuevos derivados se detallarán los resultados obtenidos para uno de ellos, concretamente el compuesto de adición 2:1 del ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético y la piperacina.

Así en el estudio de la actividad analgésica mediante el método de contorsiones inducidas por quimioirritación peritoneal con el ácido acético en ratones, según una modificación del descrito por Köster, Anderson y de Beer (Fedn. Proc. 18, 412, 1959), se ha hallado que para dosis de 50 y

12,5 mg/kg, administradas por vía oral, los valores respectivos son 82 y 73% de inhibición.

En cuanto al estudio efectuado por el método de Winter, Risley y Nuss (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 111, 544, 1962) para determinar la actividad antiinflamatoria, basado en provocar un edema en la pata posterior de ratas Wistar mediante la inyección subcutánea de una solución acuosa de carragenina, se ha obtenido que para dosis de 20, 10 y 1 mg/kg administradas por vía oral, los porcentajes de inhibición alcanzan valores de 60, 57 y 10%, respectivamente.

Del mismo compuesto se ha ensayado la actividad antipirética, siguiendo una modificación del método descrito por Teorino, Friz, Gaudini y Della Bella (J. Med. Chem. 6, 248, 1963), mediante la inducción de piréxis por administración de una inyección subcutánea de levadura de cerveza en ratas. Los resultados obtenidos para dosis de 100 y 25 mg/kg administradas por vía oral, indican disminuciones apreciables de la temperatura, determinada con una sonda rectal conectada a un termómetro eléctrico.

En los estudios toxicológicos se ha determinado la DL_{50} por vía oral en ratón, siguiendo el método de Litchfield-Wilcoxon, (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99, 1949), obteniéndose un valor para la misma de 3679 mg/kg (2905 - 4659).

Se ha realizado asimismo un tratamiento por vía oral de 6 meses en ratas Wistar y en conejos, y del mismo pueden deducirse que su administración no provocó la aparición de signos de toxicidad en ninguno de los animales estudiados, puesto que se ha mantenido un control de la curva

ponderal, con análisis hematológicos y bioquímicos periódicos, y al final del tratamiento nuevos análisis y autopsias de todos los animales, con estudio macroscópico e histológico de los principales órganos, no observándose en ningún momento anomalías de interés.

La actividad ulcerogénica sobre la mucosa gástrica se ha estudiado según la metodología habitual, pudiéndose afirmar que se precisan dosis aproximadamente dobles que otros compuestos de la misma línea para obtener efectos ulcerogénicos similares.

Se efectuó asimismo un tratamiento en ratas en situación de procrear, administrando unas dosis diarias de 200, 100 y 50 mg/kg por vía oral desde dos meses antes del apareamiento hasta el final del periodo de lactancia. Habiendo sido tratados tanto los machos como las hembras, en ningún caso se observaron diferencias entre los animales tratados y los de control en cuanto a la fertilidad, ni alteración de tipo teratógeno en los fetos.

La absorción de este compuesto es buena tanto por vía oral como por vía rectal, como se demuestra al determinar los niveles plasmáticos en función del tiempo, después de la administración del mismo a personas.

Así por vía oral, a la dosis repetida de 1,086 milimols, se encuentran niveles de 58,41 mcg/ml a las 20 h., 61,31 mcg/ml a las 44 h. y un máximo de 63,3 mcg/ml a las 116 h.

A título ilustrativo y no limitativo de la presente patente de invención se exponen a continuación unos ejemplos prácticos de preparación de estos compuestos.

EJEMPLO 1

En un reactor de 50 l provisto de agitador y refrigerante de reflujo se disuelven 4,050 kg (17,6 moles) del ácido (+)-6-metoxi- α -metil, 2-naftalenacético en 30 l de acetona mantenida a 40°C. Una vez homogeneizado el conjunto se adicionan de una sola vez 1,55 kg (18 moles) de piperacina anhidra del 99,5%.

Se deja en agitación a temperatura constante durante media hora, se filtra en caliente para eliminar impurezas, y la solución se deja cristalizar a 10°C, se centrifuga y seca en corriente de aire a 45°C, con lo que se obtienen 5,25 kg (94% de rendimiento) del compuesto de adición 1:1 del ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético y la piperacina, en forma de un polvo amorfo blanco marfil, soluble en alcoholes y acetona, en caliente.

El análisis de este producto da una riqueza en piperacina, por valoración con ácido perclórico, del 27,65% (teórico 27,22%) y en ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético, por valoración espectrofotométrica, del 72,29% (teórico 72,77%).

EJEMPLO 2

En un reactor de 100 l provisto de agitador y refrigerante de reflujo se disuelven 1,4 kg (16,25 moles) de piperacina anhidra del 99% en 60 l de alcohol etílico del 95%.

A dicha solución mantenida bajo buena agitación a temperatura ambiente, se añaden 7,6 kg (33 moles) del ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético.

La suspensión así obtenida se calienta a reflujo,

en cuya condición se mantiene durante 8 horas, al cabo de las cuales se filtra en caliente y se deja enfriar, cristalizando un sólido blanco, que se centrifuga, se lava con alcohol etílico y se seca en estufa de corriente de aire a 5 45°C.

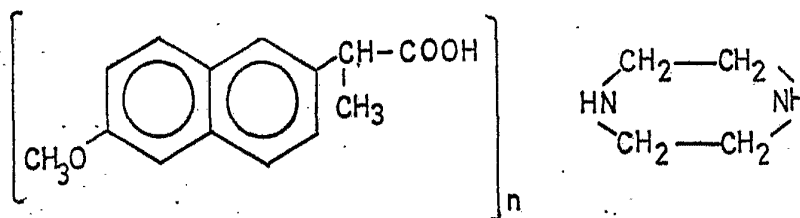
Se obtienen de esta forma 7,8 kg del compuesto de adición 2:1 del ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalen acético y la piperacina, lo cual equivale a un rendimiento aproximado del 88%.

10 El producto obtenido es un sólido blanco microcristalino que funde a 199-204°C (Kofler) y que tiene una riqueza del 84,9% en ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalen acético (teórico 84,2%) y del 15,9% en piperacina (teórico 15,8%).

15 Por análisis elemental se han encontrado los siguientes valores: 70,65% C; 7,02% H; 5,36% N; y 16,97% O (teóricos: 70,31%; 7,00%; 5,12%; y 17,56%, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de ácidos naftalen acéticos con actividad analgésica y antiinflamatoria, que responden a la fórmula:



5 en la que n puede ser 1 o 2, caracterizado porque se hacen reaccionar el ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalen acético con la piperacina en relación estequiométrica molar 1:1 o 2:1, según sea el compuesto a obtener, con un ligero exceso de alguno de los reactivos, en un disolvente inerte, aislándose el compuesto deseado por métodos corrientes en la práctica química.

10 mica.

2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de ácidos naftalen acéticos con actividad analgésica y antiinflamatoria, según la reivindicación 1, caracterizado porque las temperaturas de reacción pueden oscilar entre 0 y 15 78°C.

3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de ácidos naftalen acéticos con actividad analgésica y antiinflamatoria, según la reivindicación 1, caracterizado porque los disolventes inertes empleados son preferentemente alcoholes inferiores o cetonas.

4. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de ácidos naftalen acéticos con actividad analgésica y antiinflamatoria.

La presente memoria descriptiva consta de nueve hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 26 de octubre de 1978

CENTRO DE INVESTIGACIÓN FARMACEÚTICA, S. A.

p. a.

