

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 545**

51 Int. Cl.:

**C07C 215/40** (2006.01)

**C07C 215/42** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2006 E 06780202 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2046727**

54 Título: **Profármacos de diclofenaco solubles en agua con carga positiva y con una tasa de penetración en piel muy rápida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.07.2014**

73 Titular/es:

**TECHFIELDS BIOCHEM CO. LTD (50.0%)  
TECHFIELDS BIOCHEM 2399 JINQIU ROAD 129  
SHANGHAI N/A 200444, CN y  
YU, CHONGXI (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YU, CHONGXI y  
XU, LINA**

74 Agente/Representante:

**LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen**

**ES 2 472 545 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## **Descripción**

### **Campo técnico**

La presente invención se refiere a las preparaciones de carga positiva y profármacos solubles en agua de 2 [(2, 6-diclorofenil) amino] ácido acético de benceno (diclofenaco) y su uso medicinal en el tratamiento de cualquier condición tratable con diclofenaco en seres humanos o animales. Más específicamente, la presente invención es para superar los efectos secundarios que están asociados con el uso de diclofenaco. Estos profármacos se pueden administrar por vía oral o por vía transdérmica.

### **10 Antecedentes de la técnica**

El diclofenaco es un miembro del grupo de ácidos aril- y heteroarilacético de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos. La síntesis de diclofenaco fue descrita originalmente en 1969 (A. Sallman y R. Pfister, Patente alemana N ° 1,815,802). El diclofenaco se encuentra disponible en 120 países y es tal vez la NSAIA más utilizada en el mundo. El diclofenaco posee características estructurales tanto del ácido arilalcanoico como de las clases de ácidos antranílicos de agentes anti-inflamatorios y presenta características anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Como analgésico, es 6 veces más potente que la indometacina y 40 veces más potente que la aspirina. Como antipirético, es dos veces más potente que la indometacina y más de 350 veces más potente que la aspirina. 'PDR Generics' (PDR Generics, 1996, segunda edición, Medical Economics, Montvale, Nueva Jersey, pág 243), ha enumerado muchos usos médicos del diclofenaco. El diclofenaco se usa para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, la osteoartritis y espondilitis anquilosante. Su sal de potasio está indicada para el tratamiento de la dismenorrea. El diclofenaco se usa solo o como

coadyuvante en el tratamiento del cólico biliar, la fiebre, y el dolor de episiotomía. También se utiliza en el tratamiento de la gota, dolores de cabeza de migraña aguda, y cólicos renales y en el tratamiento de la inflamación postoperatoria en pacientes que han sido sometidos a la extracción de cataratas.

5 Desafortunadamente, hay un gran número de efectos secundarios que están asociados con el uso de diclofenaco, principalmente perturbaciones gastrointestinales tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas, y gastritis. Fishman (Fishman, Robert, Patente de EE.UU. N° US 7,052,715) indicó que un problema adicional asociado con los medicamentos orales, es que los niveles de concentración  
10 que deben alcanzarse en el torrente sanguíneo deben ser significativos con el fin de tratar eficazmente las zonas distales de dolor o la inflamación. Estos niveles son a menudo mucho más altos de lo que sería necesario si fuera posible tratar con precisión el área del dolor o lesión en particular. Fishman y muchos otros (Van Engelen et al. Patente de EE.UU. N° US 6,416,772; Macrides et al. Patente de EE.UU. N° US  
15 6,346,278; Kirby et al. Patente de EE.UU. N° US 6,444,234, Pearson et al. Patente de EE.UU. N° US 6,528,040, y Botknecht et al. EE.UU. Pat. No. US 5,885,597) han intentado desarrollar un sistema de suministro para la aplicación transdérmica por formulación. Song, et al. desarrollaron un sistema de administración transdérmica de fármacos para el agente analgésico anti-inflamatorio que comprende la sal de  
20 dietilamonio de diclofenaco (Song, et. al., Patente de EE.UU. N° US 6,723,337). Donati, et al. desarrollaron un parche para uso tópico que contenía heparina y diclofenaco. (Donati, et al., Patente de EE.UU., N° 6,592,891). Kawaji, et al. desarrollaron un parche oleoso para uso externo que contenía diclofenaco sódico (Kawaji et al., Patente de EE.UU. N° US 6.262.121). Effing, et al. desarrollaron un dispositivo para la

administración transdérmica del diclofenaco (Effing, et al., Patente de EE.UU. N° US 6,193,996).

Nedioglu et al (Nedioglu, D. et al., Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University, 10, 1 (1993)) describen las sales de hidrocioruro de derivados de amina de diclofenaco, así como su utilización como antiinflamatorios.

El documento de patente de EE.UU. 4 640 911 A describe la sal de hidrocioruro de un derivado de aminobutilamida de diclofenaco.

El documento de patente EP 0 289 262 A2 describe ésteres y tioésteres de alquilo de amonio cuaternario de diclofenaco, así como sus síntesis.

10 Sin embargo, es muy difícil, proporcionar los niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces de diclofenaco en el huésped mediante formulación. Susan Milosovich, et. al. diseñaron y prepararon testosteronil-4-dimetilaminobutirato.HCl (TSBH), que tiene una parte lipófila y un grupo de aminas terciarias que existe en la forma protonada a pH fisiológico. Descubrieron que el profármaco (TSBH) se difunde a través de la piel humana ~60 veces más rápido que el propio fármaco (TS) [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227 (1993).

### **Descripción de la invención**

#### **Problema técnico**

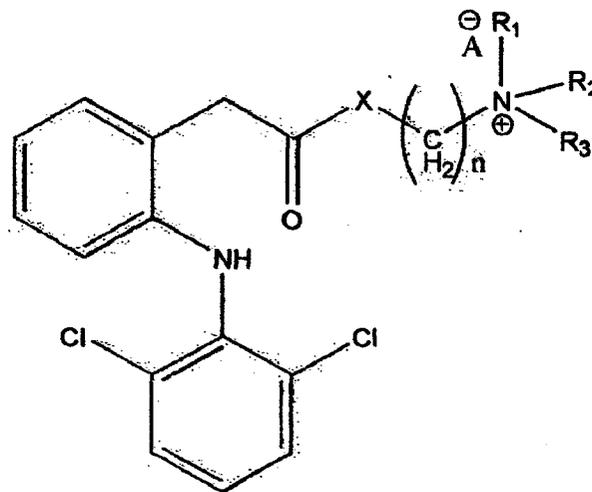
20 El diclofenaco se ha venido usando medicinalmente desde hace más de 30 años y el diclofenaco es más potente que la aspirina en la inhibición anti-inflamatoria y de biosíntesis de prostaglandina. El diclofenaco está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis, el alivio del dolor entre leve y

moderado, la reducción de la fiebre, y el tratamiento de la dismenorrea. El diclofenaco se encuentra disponible en 120 países y es tal vez la NSAIA más utilizada en el mundo.

Desafortunadamente, existe un gran número de efectos secundarios asociados con el uso de diclofenaco, principalmente perturbaciones gastrointestinales tales como dispepsia, acidez estomacal, vómitos, sangrado gastroduodenal, ulceraciones gástricas y gastritis. La hemorragia gastroduodenal inducida por diclofenaco es generalmente indolora, pero puede conducir a la pérdida de sangre fecal y puede provocar una anemia persistente por deficiencia de hierro.

10 **Solución Técnica**

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos profármacos de diclofenaco cargado positivamente y su uso medicinal. Estos profármacos tienen la fórmula (1) 'Estructura 1'.



15

**Estructura 1**

En la estructura 1, R<sub>1</sub> representa H, uno de los residuos alquilo, alquilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12  
5 átomos de carbono, o residuos de arilo; R<sub>3</sub> representa H, X representa O o S; A<sup>-</sup> representa cualquier ion negativo; y n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

La absorción del fármaco, ya sea desde el tracto gastrointestinal u otros puntos, requiere el paso del fármaco en una forma molecular a través de la membrana de barrera. El fármaco debe disolverse primero, y si el fármaco posee las propiedades  
10 biofarmacéuticas deseables, pasará de una región de alta concentración a una región de baja concentración a través de la membrana en la sangre o la circulación general. Todas las membranas biológicas contienen lípidos como componentes principales. Las moléculas que desempeñan los papeles dominantes en la formación de la membrana tienen grupos de cabeza altamente polares que contienen fosfato, y, en la mayoría de los  
15 casos, dos colas de hidrocarburos altamente hidrófobos. Las membranas son bicapa, con los grupos de cabeza hidrófilos que miran hacia fuera en las regiones acuosas a cada lado. Las medicaciones muy hidrofílicas no pueden pasar a la capa hidrófoba de la membrana y los fármacos muy hidrófobos se quedarán en la capa hidrófoba como parte de la membrana debido a sus similitudes y no pueden entrar en el citosol en el interior  
20 de manera eficiente.

El objetivo de esta invención es evitar los efectos secundarios del diclofenaco mediante el aumento de la solubilidad del diclofenaco en el jugo gástrico y la tasa de penetración de diclofenaco a través de la membrana y la barrera de la piel que hará que sea administrable por vía transdérmica (aplicación tópica). Estos nuevos profármacos de

diclofenaco tienen dos características estructurales en común: tienen una parte lipófila y un grupo primario, secundario, o terciario de amina que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. Dicho equilibrio hidrófilo-lipófilo resulta necesario para el paso eficiente a través de la barrera de la membrana [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227 (1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos. La solubilidad del di-etilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH y 2 [(2,6-diclorofenil) amino] ácido acético de benceno (diclofenaco) en agua fueron >400 mg y 0.1 mg / ml. En muchos casos, la etapa más lenta o limitante de la velocidad en la secuencia es la disolución del fármaco. El diclofenaco tiene una solubilidad muy baja en el jugo gástrico. Se mantiene en el tracto GI durante mucho tiempo y por lo tanto, puede causar daños a las células de la mucosa gástrica. Cuando estos nuevos profármacos se administran por vía oral en una forma de dosificación tal como una tableta, cápsula, solución, o suspensión, se disuelven en el jugo gástrico inmediatamente. La carga positiva en los grupos amino de estos profármacos se adhiere a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de membrana. Por lo tanto, la concentración local de la parte exterior de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos de una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos entran en la membrana, la parte hidrófila de los profármacos empujará el profármaco en el citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semi-líquida. Debido a la corta estancia en el tracto gastrointestinal, los profármacos no causan daño a las células de la mucosa gástrica. Las tasas de penetración de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH y 2 [(2,6-diclorofenil) amino] ácido acético de benceno (diclofenaco) a través de la piel humana se midieron in vitro utilizando células de Franz modificadas, que se aislaron a partir de tejido de piel humana (360-400  $\mu\text{m}$  de espesor) de las áreas

anteriores y posteriores del muslo. El fluido receptor consistió en 10 ml de 2% de albúmina de suero bovino en solución salina normal y se agitó a 600 rpm. Las cantidades acumulativas de dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH y 2 [(2,6-diclorofenil) amino] ácido acético de benceno (diclofenaco) que penetra la piel en función del tiempo se determinaron mediante un método de cromatografía líquida de alto rendimiento específico. Los resultados utilizando un donante que consiste en una suspensión al 30% de 2 [(2,6-diclorofenil) amino] ácido acético de benceno (diclofenaco) y acetato de 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno y solución al 30% de dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH en 2 ml de buffer de fosfato pH 7.4 (0.2 M) se muestran en la Figura 1. Se calcularon los valores de flujo aparentes de 0.2 mg, 0.2 mg y 50 mg/cm<sup>2</sup>/ h para 2 [(2,6-diclorofenil) amino] ácido acético de benceno (diclofenaco), acetato de 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno (el éster normal de diclofenaco con carga no positiva) y dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH. Los resultados sugieren que el profármaco, dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH se difunde a través de la piel humana ~250 veces más rápido que 2 [(2,6-diclorofenil) amino] benceno ácido acético (diclofenaco) y acetato de 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno. El éster normal, acetato de 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno y el propio diclofenaco tienen el mismo índice de penetración. Los resultados sugieren que la carga positiva en el grupo dialquiaminoetil tiene un papel muy importante en el paso del fármaco a través de la membrana y la barrera de la piel. Otros profármacos de la 'Estructura 1' tienen tasas de penetración muy altas y se aproximan a la de dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH.

Se compararon los índices de penetración in vivo de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH y 2 [(2,6-diclorofenil) amino] benceno ácido acético (diclofenaco) a través de la piel de ratones sin pelo intactos. El donante consistía de una solución al 20% de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato

5 de benceno.AcOH y 2 [(2,6-diclorofenil) amino] benceno ácido acético (diclofenaco) en 1 mL de isopropanol aplicado sobre 1 cm<sup>2</sup> sobre las espaldas de los ratones sin pelo. Los resultados (Figura 2) muestran que los niveles máximos de diclofenaco se alcanzaron ~40 minutos después de la aplicación de los sistemas de los donantes. El diclofenaco tarda 1-2 horas en alcanzar el nivel máximo de diclofenaco cuando se toma

10 por vía oral. Los picos fueron de ~0.001 mg / ml de diclofenaco o ~2.1 mg / ml para dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH (una diferencia de aproximadamente 2100 veces). ~2.1 Mg / ml de diclofenaco en plasma es de más de 1000 veces superior al nivel en plasma de diclofenaco para una analgesia eficaz y una actividad anti-inflamatoria eficaz (~0.002 mg / ml). Este es un resultado muy alentador.

15 Resultará muy fácil y rápido proporcionar los niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces de diclofenaco en el huésped mediante estos profármacos. Estos resultados sugieren que los profármacos se pueden administrar no sólo por vía oral, sino también por vía transdérmica para cualquier tipo de tratamiento médico. Los índices de penetración in vivo de otros profármacos de la 'Estructura 1' se aproximan a los de

20 dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH.

Para comprobar el sangrado gastroduodenal causado por los fármacos, se administraron por vía oral 25 mg/kg de diclofenaco o dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH al día durante 21 días a ratas (dos grupos, cada grupo tenía 10 ratas). Se encontró un promedio de 3 mg de sangre fecal por gramo de heces en el grupo

de diclofenaco y ninguno en el grupo de dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH.

Se investigó la toxicidad aguda de los profármacos. El LD<sub>50</sub> oralmente en ratas son: 0,75 g/kg y 0.7 g de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH y dimetilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH. Los resultados muestran que los profármacos son menos tóxicos que el diclofenaco (LD<sub>50</sub> = 0.45g/kg).

El diclofenaco ha mostrado actividad anti-inflamatoria, analgésica, antipirética y antirreumática. Un buen profármaco debería volver al propio fármaco en el plasma. El grupo éster di-etilaminoetilo de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH puede ser descompuesto rápidamente por las enzimas en el plasma humano in vitro y más de 90% del pro-fármaco pasa de nuevo a diclofenaco. Debido al hecho que el profármaco tiene una tasa de absorción mucho mayor, el profármaco tendrá más fuerza que el propio diclofenaco en la misma dosis. Las actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH se ensayaron usando diclofenaco como comparación. Otros compuestos de la 'Estructura 1' general fueron probados por los mismos métodos y presentaron resultados muy similares a los de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH.

Actividad analgésica: El tiempo de prolongación del umbral de dolor en una cola de ratón se determinó de acuerdo con el método de D'Amour-Smith (J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74 (1941)). Después de administrar 25 mg/kg de diclofenaco por vía oral y 25 mg/kg de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH por vía

oral y por vía transdérmica, las colas de los ratones se expusieron al calor y se determinó el tiempo de prolongación del umbral de dolor.

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 3. Los grupos a los que se administraron 25 mg/kg de dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH por vía oral (C) y por vía transdérmica (D) mostraron una mayor actividad analgésica que el grupo al que se administraron 25 mg/kg de diclofenaco.

Se contó el número de retorcimientos producidos cuando a los ratones se les administró una solución de ácido acético por vía intraperitoneal, y se calculó la tasa de inhibición sobre la base del grupo de control. 42 ratones fueron divididos en 7 grupos (6 ratones cada uno). Se administró diclofenaco (10 mg y 20 mg/kg) se administró a grupos B1 y B2 de ratones y dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH (10 mg y 20 mg/kg) por vía oral a los grupos C1 y C2. Se administró dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH (10 mg y 20 mg/kg) por vía transdérmica a los grupos D1 y D2. El grupo A es el grupo de control. Los compuestos de ensayo se administraron a los ratones 30 minutos antes de administrarles la solución de ácido acético. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. La tasa de inhibición de contorsiones por diclofenaco y sus profármacos**

Grupo	A	B1	B2	C1	C2	D1	D2
Dosis (mg/kg)	0	10	20	10	20	10	20
Nº de contorsiones	34.2	14.2	10.1	12.1	9.2	10.3	8.8
%	-	58.5	70.5	64.6	73.1	69.9	74.3

Los resultados muestran que dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH muestra una mejor actividad analgésica que el diclofenaco. Otros compuestos de la 'Estructura 1' muestran una actividad analgésica similar.

Actividad antipirética: Las ratas recibieron una suspensión de E. coli esterilizada como pirógeno. 56 ratas fueron divididas en 7 grupos. El grupo de control es el grupo A. 2 horas más tarde, se administró diclofenaco (B1 de 10 mg / kg y B2 para 20 mg / kg) por vía oral y se administró dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH por vía oral (C1 para 10 mg / kg y C2 para 20 mg / kg) y por vía transdérmica (D1 para 10 mg / kg y D2 para 20 mg / kg). Las temperaturas corporales de las ratas se tomaron a intervalos de 90 min. antes y después de la administración de los compuestos de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

10

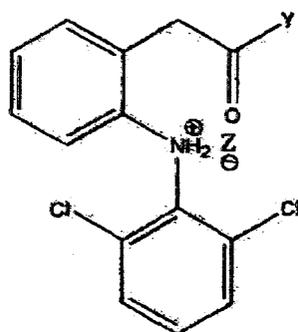
**Tabla 2. Actividad antipirética del diclofenaco y sus profármacos**

Compuesto	t=0 min.	t=90 min.	t=180 min.	t=270 min.
Grupo de control (A)	37.56±0.05	37.55±0.07	37.53±0.05	37.52±0.08
(10mg/kg, B1)	37.56±0.06	36.90±0.05	36.91±0.08	36.92±0.07
(20mg/kg, B2)	37.55±0.09	36.60±0.07	36.53±0.06	36.55±0.05
(10mg/kg, C1, oral)	37.52±0.07	36.50±0.06	36.60±0.05	36.55±0.08
(20mg/kg, C2, oral)	37.54±0.08	36.30±0.05	36.35±0.07	36.38±0.08
(10mg/kg, D1, transdérmica)	37.58±0.06	36.30±0.06	36.35±0.08	36.311±0.07
(20mg/kg, D2, transdérmica)	37.59±0.05	36.25±0.05	36.30±0.07	36.20±0.05

Los resultados mostraron que el dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH mostró una actividad antipirética en dosis de 10 mg / kg y de 20 mg / kg mejor que la de diclofenaco. Los resultados muestran que la administración transdérmica de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH es mejor que la administración oral. Otros compuestos de la 'Estructura 1' muestran una actividad antipirética similar.

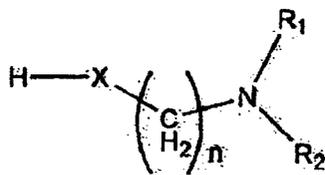
Actividad anti-inflamatoria: se administraron 10 mg / kg de dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH por vía oral o por vía transdérmica a ratas y se administraron 10 mg / kg de diclofenaco por vía oral. 60 minutos más tarde, se administró una solución de carragenina por vía subcutánea a las almohadillas de las patas de las ratas. El volumen de la pata trasera se midió a cada hora después de la administración de la carragenina, y se calculó la tasa de incremento en el volumen de la pata y se designó como velocidad de hinchamiento (%). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4. Los resultados muestran que dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH mediante administración oral y administración transdérmica mostró mejor actividad anti-inflamatoria que la de diclofenaco a 10 mg / kg por administración oral. Otros compuestos de la 'Estructura 1' muestran una actividad antiinflamatoria similar.

Los compuestos de la fórmula (1) 'Estructura 1' indicados anteriormente se pueden preparar a partir de diclofenaco o de derivados funcionales de diclofenaco. Por ejemplo, haluros de ácido o anhídridos mixtos de la fórmula (2) 'Estructura 2'.



**Estructura 2**

En la estructura 2, Y representa halógeno, alcoxicarbonilo o ariloxi sustituido con carboniloxi, Z representa halógeno u otros iones negativos, por reacción con compuestos de la fórmula (3) 'Estructura 3',



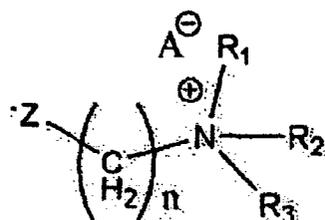
5

### Estructura 3

En la estructura 3, R<sub>1</sub> representa H, uno de los restos alquilo, alquiloxi, alqueno, o alquino que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alqueno o alquino que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; X representa O, S o NH; y n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

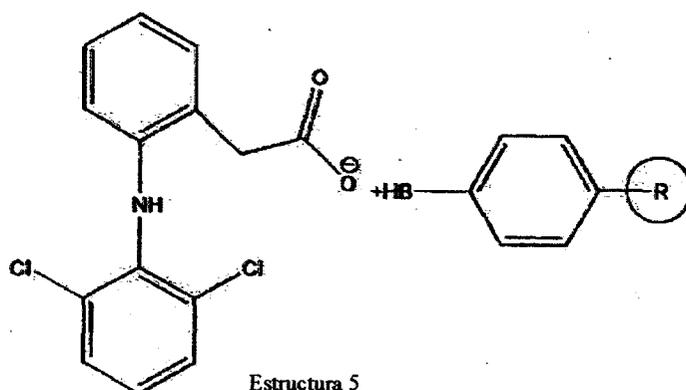
Los compuestos de la fórmula (1) 'Estructura 1' que se han indicado anteriormente se pueden preparar a partir de diclofenaco, por reacción con compuestos de la fórmula (3) 'Estructura 3' mediante el uso de reactivos de acoplamiento, tales como N, N'-Diciclohexilcarbodiimida, N, N'-Diisopropilcarbodiimida, O-(Benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio, O-(Benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorurofosfato, Benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio hexafluorurofosfato.

Cuando X representa O, los compuestos de la fórmula (1) 'Estructura 1' indicados anteriormente pueden prepararse a partir de sales metálicas o sales de bases orgánicas de diclofenaco, por reacción con compuestos de la fórmula (4) 'Estructura 4'.



Estructura 4

- 5 En la estructura 4,  $R_1$  representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo;  $R_2$  representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo;  $R_3$  representa H; Z halógeno o p-toluenosulfonyl,  $A^-$  representa cualquier ion negativo, y  $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ .
- 10 Cuando X representa O, los compuestos de la fórmula (1) 'Estructura 1' indicados anteriormente pueden prepararse a partir de sales de bases inmovilizadas de diclofenaco de la fórmula (5) 'Estructura 5',



Estructura 5

En la estructura 5, R representa la resina reticulada; B representa cualquier grupo de bases, como piridina, piperidina, trietilamina, u otros grupos de base, mediante reacción con compuestos de la fórmula (4) 'Estructura 4'.

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden  
5 profármacos de diclofenaco de la 'Estructura 1', además de auxiliares y excipientes habituales, en forma de comprimidos, cápsulas o soluciones para administración por vía oral y en la forma de soluciones, lociones, ungüentos, emulsiones o geles para la administración por vía transdérmica. Los nuevos compuestos activos de la 'Estructura  
10 otros productos farmacéuticos, tales como el ácido fólico, etc. para el tratamiento de cualquier condición tratable con diclofenaco en seres humanos o animales.

También es sabido que el diclofenaco muestra una actividad anti-reactiva-antiasmática debido a la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa. Debido a su muy alta tasa de penetración de la membrana, estos profármacos pueden ser utilizados en el tratamiento  
15 del asma por pulverización en la boca o la nariz del huésped.

También pueden ser utilizados para tratar el acné y otros trastornos de la piel debido a sus propiedades antiinflamatorias. Asimismo, pueden ser utilizados para el tratamiento y la prevención de la disfunción del endotelio.

Estos profármacos son sales neutras solubles en agua y pueden ser muy bien tolerados  
20 por el ojo. Pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los ojos, para el tratamiento de dolor ocular después de la cirugía de la córnea, para el tratamiento de glaucoma o para el tratamiento de condiciones inflamatorias y/o dolorosas del oído (otitis).

Pueden utilizarse sistemas transdérmicos de aplicación terapéutica de compuestos de la 'Estructura 1' o una composición que comprenda al menos un compuesto de la 'Estructura 1,' como un ingrediente activo, para el tratamiento de cualquier condición tratable con diclofenaco en seres humanos o animales. Estos sistemas pueden ser una  
5 venda o un parche que comprende una capa de matriz que contiene principio activo y una capa de soporte impermeable. El sistema más preferente es un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable frente a la piel. Mediante el control de la velocidad de liberación, este sistema permite que el diclofenaco alcance niveles terapéuticos en sangre constantemente óptimos con el fin de aumentar la eficacia y reducir los efectos  
10 secundarios del diclofenaco. Estos sistemas pueden llevarse en la muñeca, el tobillo, el brazo, la pierna, o cualquier parte del cuerpo.

#### **Efectos ventajosos**

Estos profármacos de diclofenaco tienen una parte lipófila y una porción hidrófila (los  
15 grupos amina que existen en forma protonada a pH fisiológico). Los grupos amino cargados positivamente de estos profármacos presentan dos grandes ventajas. En primer lugar, aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos en agua; cuando estos nuevos profármacos se administran por vía oral en una forma de dosificación tal como una tableta, cápsula, solución, o suspensión, se disuelven en el jugo gástrico  
20 inmediatamente. En segundo lugar, la carga positiva en el grupo amino de estos profármacos se adhiere a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de membrana. Por lo tanto, la concentración local fuera de la membrana va a ser muy alta y facilitará el paso de estos profármacos de una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos entran en la membrana, la parte

hidrófila empujará los profármacos en el citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semi-líquida. Debido a la corta estancia en el tracto gastrointestinal, los profármacos no causan daño a las células de la mucosa gástrica. Los resultados del experimento muestran que más del 90% del profármaco pasó de nuevo al fármaco. Los

5 profármacos tienen una mejor tasa de absorción, y por lo tanto los profármacos tendrán mayor resistencia que el propio diclofenaco en la misma dosis. Los resultados de los experimentos sugieren que el pro-fármaco, dietil-laminoethyl 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH, se difunde a través de la piel humana ~250 veces más rápido que el diclofenaco y 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno. Los

10 índices de penetración de di-etilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH in vivo través de la piel de ratones sin pelo intactos fueron muy altos. Se necesitan 1-2 horas para que los comprimidos de diclofenaco alcancen la concentración plasmática máxima de diclofenaco cuando se toman por vía oral, pero dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH solamente tarda unos 30 minutos

15 en llegar a la concentración plasmática máxima de diclofenaco. El resultado más interesante es que los profármacos se pueden administrar no sólo por vía oral, sino también por vía transdérmica para cualquier tipo de tratamiento médico y deberían evitar la mayoría de los efectos secundarios de diclofenaco, más en particular trastornos GI tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas, y gastritis.

20 Otra gran ventaja de la administración transdérmica de estos profármacos es que la administración de medicamentos, especialmente a los niños, será mucho más sencilla.

**Descripción de los Dibujos**

Figura 1: Cantidades acumuladas de 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acético benceno (diclofenaco, A) etil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno (el éster normal de diclofenaco de carga no positiva, B) y dietilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH (C) cruzando tejido de piel humana aislado en células de Franz (n=5). El diclofenaco y etil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno se aplicaron como una suspensión al 30%; el dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH se aplicó como una solución al 30%. En cada caso, el vehículo era buffer de fosfato de pH 7.4 (0.2 M).

Figura 2: Niveles plasmáticos totales de diclofenaco después de la aplicación tópica de 1 ml de una solución al 20% de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH y 2 [(2,6-diclorofenil) amino] benceno ácido acético (diclofenaco) en isopropanol en la espalda de ratones sin pelo (n=5).

Figura 3: El tiempo de prolongación del umbral del dolor en colas de ratón después de administrar por vía oral, se administraron 25 mg/kg de diclofenaco (B), 25 mg / kg de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH (C) por vía oral y por vía transdérmica (D). A es la línea de control.

Figura 4: El índice de hinchazón (%) después de una inyección de carragenina. 1 hora antes de la inyección de carragenina, se administraron 10 mg / kg de diclofenaco por vía oral (B), 10 mg / kg de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH por vía oral (C) y por vía transdérmica (D). El grupo A es el grupo de control.

Estructura 1: En la estructura 1, R<sub>1</sub> representa H, uno de los residuos alquilo, alquilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R<sub>2</sub>

representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alqueno o alquino que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R<sub>3</sub> representa H; X representa O o S; A<sup>-</sup> representa cualquier ion negativo, y n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

## 5 Mejor Modo

### **Preparación de dietilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH**

Se disolvieron 35.1 g (0.1 moles) de 2 [(2,6-diclorofenil) amino] clorhidrato de cloruro de acetilo benceno en 100 ml de cloroformo. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron 30 ml de trietilamina y 11.7 g de dietilaminoetanol en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 30 ml). Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. La solución orgánica se evaporó. Después del secado, se obtuvieron 39 g del producto deseado (85,6%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C<sub>22</sub> H<sub>28</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>; MW: 455.37. % Calculado C: 58.03; H: 6.20; Cl: 15.57; N: 6.15; O: 14.05; % Encontrado C: 58.01; H: 6.22; Cl: 15.55; N: 6.14; O: 14.09. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.56 (t, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.50 (s, 2 H), 3.52 (m, 2H), 3.81 (b, 1H), 4.51 (t, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.50 (m, 2 H), 6.78 (b, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.91 (d, 2H).

**Modo para la invención****Preparación de dimetilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH**

Se disolvió 2 [(2,6-diclorofenil) amino] benceno clorhidrato de cloruro de acetilo (35.1 g, 0.1 moles) en 100 ml de acetona. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió dimetilaminoetanol (8.9 g, 0.1 mol) a la mezcla de reacción. Se añadió bicarbonato de sodio (20 g) y agua (100 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. La solución se evaporó hasta secarse. Se añadió acetona (100 ml) al residuo. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con acetona (3 x 30 ml). Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. La solución orgánica se evaporó. Después del secado, se obtuvieron 38 g del producto deseado (88,9%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 410 mg/ml; Análisis elemental: C<sub>20</sub> H<sub>24</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>; MW: 427.32. % Calculado C: 56.21; H: 5.66; Cl: 16.59, N: 6.56; O: 14.98; % Encontrado C: 56.18; H: 5.68; Cl: 16.56, N: 6.55; O: 15.03. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 2.21 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 3.50 (s, 2 H), 3.52 (m, 2H), 3.81 (b, 1H), 4.51 (t, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.50 (m, 2 H), 6.78 (b, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.91 (d, 2H).

**Preparación de S-dimetilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH**

Se disolvió 2 [(2,6-diclorofenil) amino] clorhidrato de acetil cloruro de benceno (35.1 g, 0.1 moles) en 100 ml de acetona. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió mercaptano dimetil-laminoetil (9.3 g, 0.1 mol) a la mezcla de reacción. Se añadió bicarbonato de sodio (20 g) y agua (100 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. La solución se evaporó hasta secarse. Se añadió acetona (100 ml) al residuo. El producto

secundario sólido se separó por filtración y se lavó con acetona (3 x 30 ml). Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. La solución orgánica se evaporó. Después del secado, se obtuvieron 40 g del producto deseado (90.2%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 410 mg/ml; Análisis elemental:

- 5  $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3S$  MW: 443.39. % Calculado C: 54.18; H: 5.46; Cl: 15.99; N: 6.32; O: 10.83, S: 7.22; % Encontrado C: 54.16; H: 5.48; Cl: 15.97; N: 6.31; O: 10.86, S: 7.23.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 2.21 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 3.31 (t, 2H), 3.66 (s, 2 H), 3.91 (m, 2H), 3.93 (b, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.50 (m, 2 H), 6.78 (b, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.91 (d, 2H).

10

**Preparación de N-dimetilaminoetilo 2 [(2,6-diclorofenil) amino] benceno acetamida.AcOH**

Se disolvió 2 [(2,6-diclorofenil) amino] benceno clorhidrato de cloruro de acetilo (35.1 g, 0.1 moles) en 100 ml de acetona. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió dimetil-

15 laminoetilamina (8.9 g) a la mezcla de reacción. Se añadió bicarbonato de sodio (20 g) y agua (100 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. La solución se evaporó hasta secarse. Se añadió acetona (100 ml) al residuo. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con acetona (3 x 30 ml). Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. La solución orgánica se evaporó.

- 20 Después del secado, se obtuvieron 40 g del producto deseado (93,8%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 450 mg/ml; Análisis elemental:  $C_{20}H_{25}Cl_2N_2O_3$  MW: 426.34. % Calculado C: 56.34; H: 5.91; Cl: 16.63, N: 9.86; O: 11.26; % Encontrado C: 56.31; H: 5.5.94; Cl: 16.61, N: 9.84; O: 11.30.  $^1H$ -RMN (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 2.21 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 3.44 (s, 2 H), 3.51 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.93 (b, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.50 (m, 2 H), 6.78 (b, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 8.0 (b, 1H).

**Preparación de dipropilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH**

Se suspendieron 31.8 g (0.1 moles) de sodio 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno en 180 ml de cloroformo. 28.8 g (0,1 moles) de bromuro de dipropilaminoetil. Se añadió HBr a la mezcla y la mezcla se agitó durante 5 horas a TA. Se añadieron 8.2 g (0.1 mol) de acetato de sodio en la mezcla de reacción con agitación. La mezcla se agitó durante 2 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 50 ml). La solución se concentró en vacío hasta 100 ml. A continuación se añadieron 300 ml de hexano a la solución. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano (3 x 100 ml). Después del secado, se obtuvieron 41 g del producto deseado (87%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 300 mg/ml; Análisis elemental:  $\text{C}_{24} \text{H}_{32} \text{Cl}_2 \text{N}_2 \text{O}_4$ ; MW: 483.43 % Calculado C: 59.63; H: 6.67; Cl: 14.67; N: 5.79; O: 13.24; % Encontrado C: 59.60; H: 6.70; Cl: 14.65, N: 5.78; O: 13.27.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 0.97 (t, 6H), 1.78 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 3.24 (t, 4H), 3.50 (s, 2 H), 3.52 (m, 2H), 3.81 (b, 1H), 4.51 (t, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.50 (m, 2 H), 6.78 (b, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.91 (d, 2H).

20

**Preparación de dipropilaminoetil dipropilaminoetil 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acetato de benceno.AcOH**

Se suspendieron 60 g de trietilamina enlazada con polímero (3 mmol/g, malla 100-200) en 180 ml de cloroformo. Se añadieron 31.8 g (0.1 moles) de 2 [(2,6-diclorofenil) amino] acético benceno a la mezcla con agitación. Se añadieron 43 g (0.15 mol) de bromuro de dipropilaminoetil.HBr a la mezcla y la mezcla se agitó durante 5 horas a TA. El polímero se separó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (3 x 50 ml). Se añadió 8.2 g (0,1 mol) de acetato de sodio en la mezcla de reacción con agitación. La mezcla se agitó durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 50 ml). La solución se concentró en vacío hasta 100 ml. A continuación se añadieron 300 ml de hexano a la solución. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano (3 x 100 ml). Después del secado, se obtuvieron 45 g del producto deseado (93,2%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 300 mg/ml; Análisis elemental: C<sub>24</sub> H<sub>32</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>; MW: 483.43 % Calculado C: 59.63; H: 6.67; Cl:14.67; N: 5.79; O: 13.24; % Encontrado C: 59.60; H: 6.70; Cl: 14.65, N: 5.78; O: 13.27. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 0.97 (t, 6H), 1.78 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 3.24 (t, 4H), 3.50 (s, 2 H) , 3.52 (m, 2H), 3.81 (b, 1H), 4.51 (t, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.78 (b, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.91 (d, 2H).

**20 Aplicabilidad industrial**

Los profármacos de la fórmula (1) 'Estructura 1' son superiores al diclofenaco. Se pueden utilizar medicinalmente en el tratamiento de cualquier condición tratable con diclofenaco en seres humanos o animales. Pueden ser utilizados para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante,

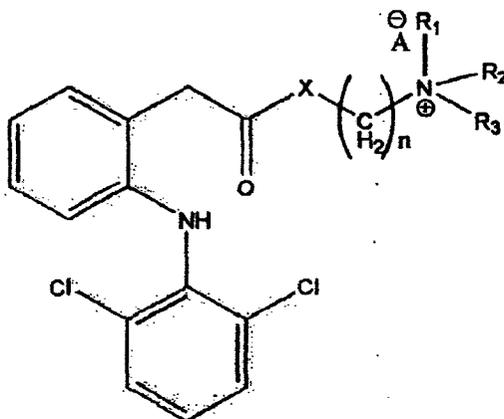
así como para el tratamiento de la dismenorrea. Se pueden utilizar solos o como coadyuvantes en el tratamiento del cólico biliar, fiebre, y dolor de episiotomía. También se utilizan en el tratamiento de la gota, dolores de cabeza de migraña aguda, y cólicos renales, y en el tratamiento de la inflamación postoperatoria en pacientes que han sido

5 sometidos a la extracción de cataratas. Se pueden utilizar en la prevención del cáncer. Debido a su muy alta tasa de penetración de la membrana, estos profármacos pueden ser usados en el tratamiento de asma por inhalación a un huésped. Pueden ser utilizados para tratar el acné debido a sus propiedades anti-inflamatorias. Estos profármacos son sales neutras solubles en agua y pueden ser muy bien tolerados por el ojo. Pueden ser

10 utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los ojos, para el tratamiento de dolor ocular después de la cirugía de la córnea, para el tratamiento de glaucoma o para el tratamiento de condiciones inflamatorias y/o dolorosas del oído (otitis).

**Reivindicaciones**

1. Los compuestos de la fórmula (1) 'Estructura 1',



5

**Estructura 1**

en la que,

R<sub>1</sub> representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

10 R<sub>2</sub> representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo;

R<sub>3</sub> representa H;

X representa O o S;

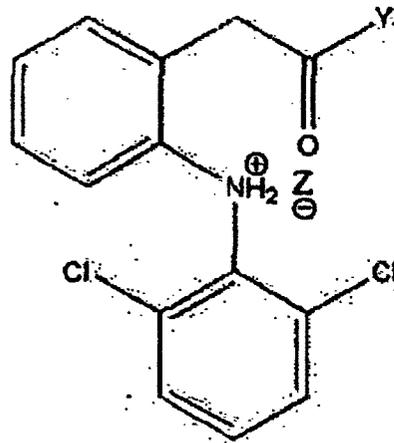
A- representa cualquier ion negativo; y

15 n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

2. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (1) 'Estructura 1' de acuerdo con la reivindicación 1, en que

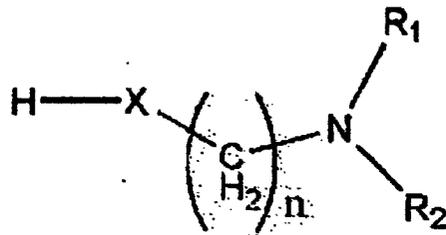
a) Los halogenuros ácidos o anhídridos mezclados de la fórmula (2) 'Estructura 2'.

5



**Estructura 2**

Se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (3) 'Estructura 3'.



**Estructura 3**

10

en que en la Estructura 2

Y representa halógeno, alcóxicarbonilo o ariloxi-carbónilo sustituido.

Z representa halógeno u otros iones negativos,

y en la Estructura 3

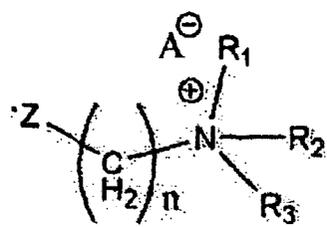
5  $R_1$  representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alqueno, o alquino que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

$R_2$  representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alqueno o alquino que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

X representa O o S; y

10  $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.$

b) una sal metálica o sal de bases orgánicas de diclofenaco se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (4) 'Estructura 4',



15

**Estructura 4**

en que en la estructura 4

R<sub>1</sub> representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

R<sub>2</sub> representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

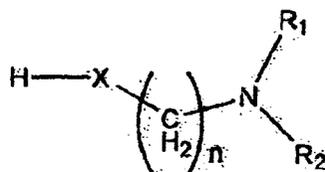
5 R<sub>3</sub> representa H;

Z representa halógeno o p-toluenosulfonil,

A- representa cualquier ion negativo, y

n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

- 10 3. El proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (1) 'Estructura 1' de acuerdo con la reivindicación 2(a), en que el diclofenaco se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (3) 'Estructura 3'



**Estructura 3**

15

mediante el uso de reactivos de acoplamiento, tales como N, N'-Diciclohexilcarbodiimida, N, N'-diisopropilcarbodiimida, O-(Benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, O-(Benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorurofosfato, Benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio

20 hexafluorurofosfato,

en que en la Estructura 3

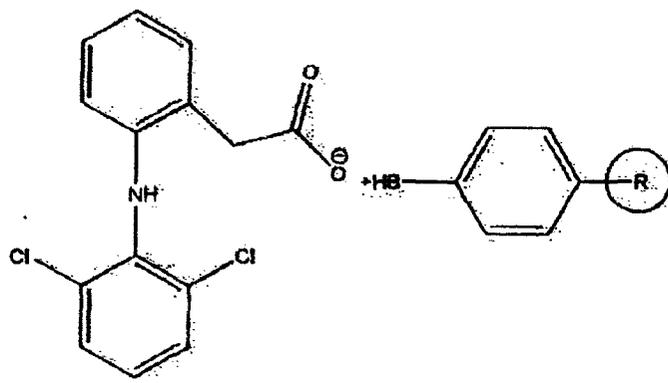
$R_1$  representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

5  $R_2$  representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

X representa O o S,

y  $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ .

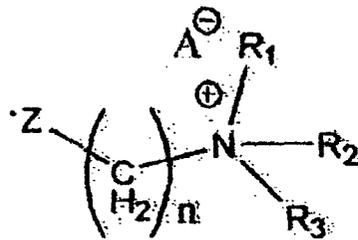
- 10 4. El proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (1) 'Estructura 1' de acuerdo con la reivindicación 2(b), en que una sal de base inmovilizada de diclofenaco de la fórmula (5) 'Estructura 5',



15

**Estructura 5**

se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (4) 'Estructura 4',



**Estructura 4**

5 en que, en la Estructura 4,

$R_1$  representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

$R_2$  representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo,

10  $R_3$  representa H;

Z representa halógeno, o p-toluenosulfonil,  $A^-$  representa cualquier ion negativo, y

$n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,$

y en la Estructura 5

15 R representa la resina reticulada,

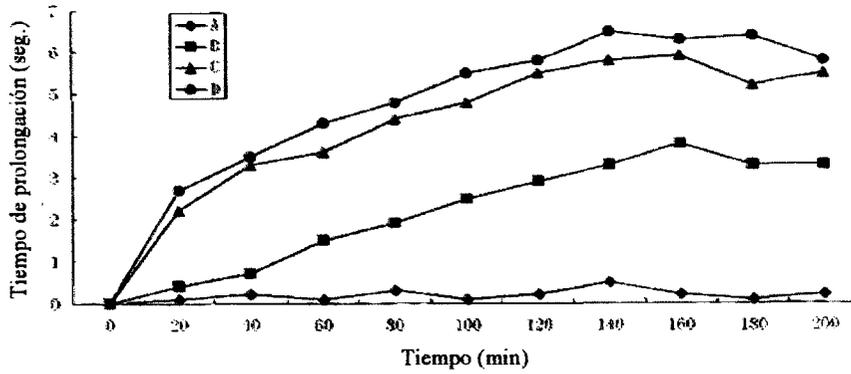
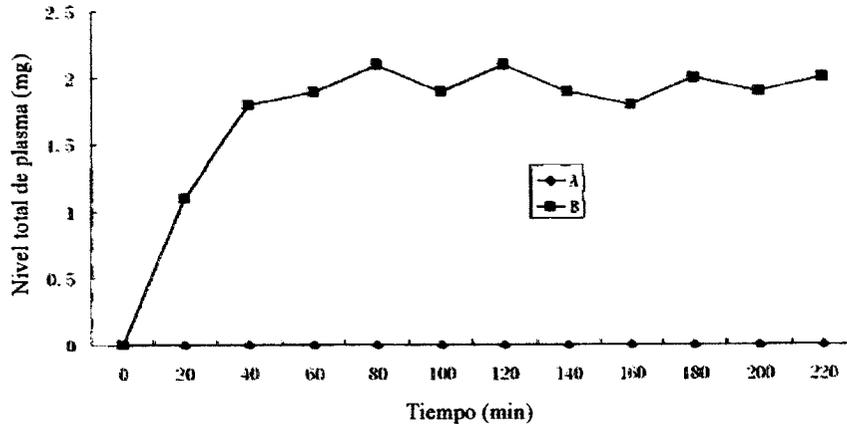
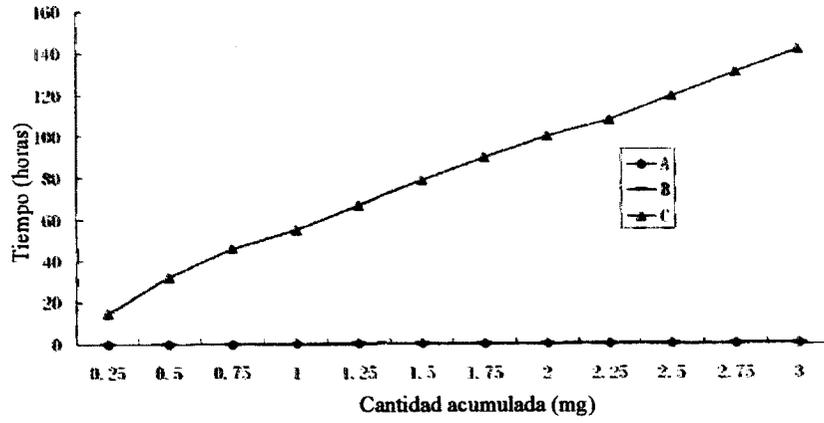
B representa cualquier grupo de bases, como piridina, piperidina, trietilamina, u otros grupos de base.

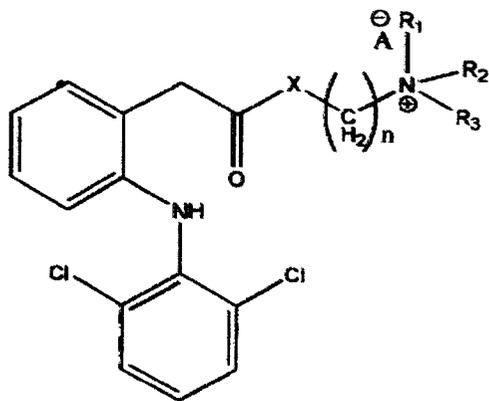
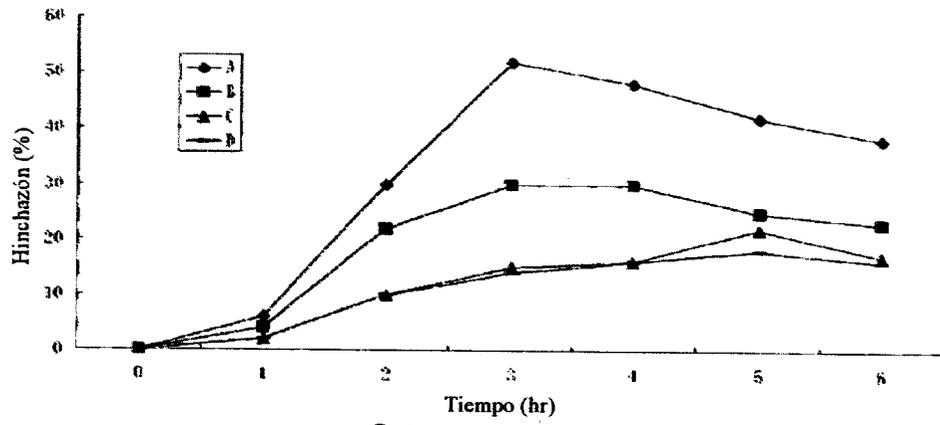
5. Compuesto de la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento de cualquier condición tratable con diclofenaco en seres humanos o animales, en que las condiciones tratables con diclofenaco son dolor, una enfermedad inflamatoria, cáncer, fiebre o desórdenes de la piel, y el compuesto o la composición se administra por vía oral o transdérmica.
6. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en que las condiciones tratadas incluyen dolor de muelas, dolor de cabeza, artritis y otros dolores inflamatorios, fiebre, cáncer, dismenorrea, y dolor de cabeza de migraña agudo.
7. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en que la composición se administra por vía transdérmica a cualquier parte del cuerpo en forma de una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel.
8. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en que las condiciones tratadas son dolor de cabeza, dolor de muelas, y dolor muscular, y la artritis y otros dolores inflamatorios en que el compuesto o composición se administra de forma tópica a la zona inflamada en una cantidad terapéuticamente eficaz.

9. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 7, en que la condición tratada es acné, quemaduras de sol u otros trastornos de la piel y en que el compuesto o composición se encuentra en forma de una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel y se administra por vía transdérmica.
- 5
10. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en que la condición tratada es asma, y el compuesto o composición se administra por pulverización a través de la boca o la nariz u otras partes del cuerpo.
- 10
11. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en que la condición tratada es una enfermedad inflamatoria de los ojos.
- 15
12. Sistemas de aplicación terapéutica transdérmicos de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1, para el tratamiento de cualquier condición tratable con diclofenaco en seres humanos o animales, en que los sistemas son una venda o un parche que comprende una capa de matriz que contiene principio activo y una capa de soporte impermeable.
- 20

13. Los sistemas de aplicación terapéutica transdérmicos de la reivindicación 12, en que los sistemas tienen un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable frente a la piel.

ES 2 472 545 T3





Estructura 1

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Esta lista de referencias citada por el solicitante es para facilitar la comprensión del lector únicamente. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido un cuidado extremado a la hora de recopilar las referencias, no pueden  
 5 descartarse errores u omisiones, y la EPO declina cualquier responsabilidad a este respecto.

- **Documentos de patente citados en la descripción:**

- |                                        |                               |
|----------------------------------------|-------------------------------|
| • DE 1815802 [0002]                    | • US 6723337 B, Song [0003]   |
| • US 7052715 B, Fishman; Robert [0003] | • US 6592891 B, Donati [0003] |
| • US 8416772 B, Van Engelen [0003]     | • US 6262121 B, Kawaji [0003] |
| • US 6346278 B, Macrides [0003]        | • US 6193996 B, Effing [0003] |
| • US 6444234 B, Kirby [0003]           | • US 4640911 A [0005]         |
| • US 6528040 B, Pearson [0003]         | • EP 0289262 A2 [0006]        |
| • US 5885597 A, Botknecht [0003]       |                               |

- **Documentos no de patente citados en la descripción:**

- |                                                                                                          |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| • PDR Generics. Medical Economics, 1996, 243 [0002]                                                      | • SUSAN MILOSOVICH et al. <i>J. Pharm. Sci.</i> , 1993, vol. 82, 227 [0007] [0013] |
| • NEDIOGLU, D. et al. <i>Journal of faculty of pharmacy of Gazi University</i> , 1993, vol. 10, 1 [0004] | • D'AMOUR-SMITH. <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1941, vol. 72, 74 [0018]        |