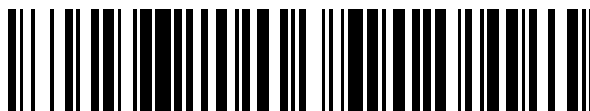


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 781**

51 Int. Cl.:

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006** **E 06795612 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015** **EP 2049482**

54 Título: **Profármacos de ácidos aril- y heteroarilacéticos solubles en agua y con carga positiva con una tasa de penetración en piel muy rápida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2016

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

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 559 781 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

Profármacos de ácidos aril- y heteroarilacéticos solubles en agua y con carga positiva con una tasa de penetración en piel muy rápida

Campo técnico

La presente invención se refiere a los preparados de ácidos aril- y heteroarilacéticos solubles en agua y con carga positiva y a su uso medicinal en un método para el tratamiento de cualquier condición tratable con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) en seres humanos o animales. Más específicamente, la presente invención es para superar los efectos secundarios que están asociados con el uso de AINES. Estos profármacos se pueden administrar por vía oral o por vía transdérmica.

Antecedentes de la Técnica

1-metil-5- (4-metilbenzoil) -1h-pirrol-2-ácido acético (tolmetina), 5- (4-clorobenzoil) -1,4-dimetil-1H-pirrol-2-ácido acético (zomepiraco), 1,8-dietil- 1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indol -1-ácido acético (etodolaco), 2-amino -3- ácido benzoilbencenoacético (amfenaco), 2-amino-3- (4-bromo-benzoil) ácido bencenoacético (bromofenaco), 3-cloro-4-(2 -propenilo) ácido bencenoacético (alclofenaco), 2-(2,4-diclorofenoxi) ácido bencenoacético (fenclofenaco), 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboximetil éster ácido acético (acemetacina), 4-(4-clorofenil) -2-fenil-5- ácido tiazolacético (fentiazaco), 1- (4-clorobenzoil) 5-metoxi- 2-metil-1H-indol-3- ácido acético - (indometacina), 5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenil] metileno]-1H-indeno-3- ácido acético (sulindaco), 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-ácido acético (lonazolaco), [(1-bencil-1H-indazol-3-il)oxi] ácido acético (bendazaco), 6-metoxi-2-naftaleno-2- ácido acético (6MNA), ácido p-isobutilfenilacético (ibufenaco), y compuestos relacionados son miembros del grupo de ácido aril- y heteroarilacético de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. Se utilizan para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para el tratamiento de la disfunción menorreal. También se utilizan para el tratamiento de la artritis gotosa aguda y espondilitis anquilosante. Pueden ser utilizados para el tratamiento de la demencia (McGeer; Patrick L. et al Patente nº US 5,192,753).

Lamentablemente, un gran número de efectos secundarios están asociados con el uso de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco, indometacina, sulindaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados, más notablemente perturbaciones GI tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas, y gastritis. Fishman (Fishman; Robert, patente nº US 7,052,715) indicó que un problema adicional asociado con los medicamentos orales, es que los niveles de concentración que deben alcanzarse en el torrente sanguíneo deben ser significativos con el fin de tratar eficazmente las zonas distales de dolor o inflamación. Estos niveles son a menudo mucho más altos de lo que sería necesario si fuera posible localizar con precisión el punto en particular del dolor o lesión. Fishman y muchos otros (Van Engelen et al. patente nº. US 6,416,772; Macrides et al. patente nº US 6,346,278; Kirby et al. patente nº US 6,444,234, Roentsch, et al., patente nº. US 5,654,337, Park, et al., patente nº US 6,190,690, Pearson et al. patente nº US 6,528,040, y Botknecht et al. patente nº US 5,885,597) han intentado desarrollar un sistema de suministro para la aplicación transdérmica mediante la formulación. Es muy difícil, sin embargo, administrar los niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces de estos fármacos tipo en el huésped a través de la formulación, debido a la tasa lenta de penetración en la piel. Susan Milosovich, et al. diseñaron y prepararon testosteronil- 4-dimetilaminobutirato. HCl (TSBH), que tiene una parte lipófila y un grupo de amina terciaria que existe en la forma protonada a pH fisiológico. Ellos descubrieron que el profármaco (TSBH) se difunde a través de la piel humana ~60 veces más rápido de lo que lo hace el propio fármaco (TS) [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. SCL, 82, 227 (1993).

Descripción de la invención**Problema técnico**

Tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco, indometacina, sulindaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados, se han utilizado con fines medicinales desde hace muchos años. Se utilizan para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis, y para el tratamiento de la dismenorrea.

Lamentablemente, un gran número de efectos secundarios están asociados con el uso de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, indometacina, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados, más notablemente perturbaciones GI tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas, y gastritis. No son solubles en solución acuosa ni en el jugo gástrico. Permanecen en el tracto GI durante mucho tiempo y, por tanto, pueden provocar daños en las células de la mucosa gástrica.

Solución técnica

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos profármacos de carga positiva de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, indometacina, sulindaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados y su uso medicinal. Estos profármacos son:

dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo) -5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil (Z) -5-fluoro-2-metil-1 - [(4-metilsulfinil) fenilmetileno] - 1H-indeno-3-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 1-metil-5- (4-metilbenzoil) -1h-pirrol-2-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 5- (4-clorobenzoil) -1, 4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 1,8-dietil-1, 3, 4, 9-tetrahidropirano- [3, 4-b] indol-1-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 2-amino- 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 4-(4-clorofenil) -2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 3-(4-clorofenil) -1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil [(1-bencil-1H-indazol-3-il) oxi] acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 6-metoxilo-2-naftaleno-2-acetato. AcOH, y
 dietilaminoetil p-isobutilfenilacetato. AcOH.

La absorción del fármaco, ya sea desde el tracto gastrointestinal u otros sitios, 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 biofarmacéuticas deseables, pasará de una región de alta concentración a una región de baja concentración a través de la membrana hacia la sangre o la circulación general. Todas las membranas biológicas contienen lípidos como constituyentes principales. Las moléculas que desempeñan los papeles dominantes en la formación de la membrana tienen todas ellas grupos de cabeza altamente polares que contienen fosfato, y, en la mayoría de los casos, dos colas de hidrocarburos altamente hidrofóbicos. Las membranas son bicapas, con los grupos de cabeza hidrófilos enfocados hacia el exterior en las regiones acuosas a cada lado. Los fármacos muy hidrofílicos no pueden pasar la capa hidrofóbica de la membrana y los fármacos muy hidrofóbicos se quedarán en la capa hidrofóbica como parte de la membrana debido a sus similitudes y no pueden entrar en el citosol de manera eficiente.

El objetivo de esta invención es evitar los efectos secundarios de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, indometacina, sulindaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados mediante el aumento de su solubilidad en el jugo gástrico y su tasa de penetración a través de la barrera de la membrana y la piel que hará que sea administrable por vía transdérmica (aplicación tópica). Estos nuevos profármacos tienen dos características estructurales en común: tienen una parte lipofílica y un grupo amino primario, secundario o terciario que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. Se requiere un equilibrio hidrófilo-lipófilo de este tipo para el paso eficiente a través de la barrera de la membrana [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. SCL, 82, 227 (1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos. La solubilidad de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo) -5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno] -1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3, 4-b] indol 1 -acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2- (2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, dietilaminoetil 3- (4-clorofenil) -1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH, dietilaminoetil [(1-bencil-1H-indazol-3-il)oxi]acetato. AcOH, dietilaminoetil 6-metoxilo-2-naftaleno-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil p- isobutilfenilacetato. AcOH, 1-(p-clorobenzoilo) -5-metoxi-2-metilindol-3 ácido acético (indometacina), (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-ácido acético (sulindaco), 1-metil-5- (4-metilbenzoil) -1H-pirrol-2- ácido acético (tolmetina), 5-(4-clorobenzoil) -1,4-dimetil-1H-pirrol-2-ácido acético (zomepiraco), 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indol-1-ácido acético (etodolaco), 2-amino-3-ácido benzoilbencenoacético (amfenaco), 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) ácido bencenoacético (bromofenaco), 3-cloro-4-(2-propenilo) ácido bencenoacético (alclofenaco), 2-(2,4-diclorofenoxi) ácido bencenoacético (fenclofenaco), 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-éster carboximetil de ácido acético (acemetacina), 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-ácido tiazolacético (fentiazaco), 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-ácido acético (lonazolaco), [(1-bencil-1H-indazol-3-il) oxi] ácido acético (bendazaco), 6-metoxi-2-naftaleno-2-ácido acético (6MNA), ácido p-isobutilfenilacético (ibufenaco) en agua son >450, >400, >450, >450, >350, >450, >400, >450, >400, >450, >350, >400, >350, >400, >350, 0.1, 0.1, 0.2, 0.2, 0.1, 0.2, 0.1, 0.1, 0.1, 0.1, 0.1, 0.1, 0.1, 0.1, y 0.1 mg / ml, respectivamente. En muchos

casos, el paso más bajo o que limita la tasa en la secuencia es la disolución del fármaco. Tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, acemetacina, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados tienen una muy baja solubilidad en el jugo gástrico. Permanecen en el tracto GI durante mucho tiempo y, por tanto, pueden provocar daños en las células de la mucosa gástrica. Cuando estos nuevos profármacos se administran por vía oral en una forma de dosificación como por ejemplo un comprimido, cápsula, solución, o suspensión, se disuelven en el jugo gástrico inmediatamente. La carga positiva en los grupos amino de estos profármacos se unirá a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de membrana. Por lo tanto, la concentración local fuera 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 empujará el profármaco hacia el citosol, una solución o suspensión acuosa semi-líquida concentrada. Debido a la corta estancia en el tracto gastrointestinal, los profármacos no causarán daño a las células de la mucosa gástrica. Las tasas de penetración de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3, 4-b] indol 1-acetato. AcOH, [(1-bencil-1H-indazol-3-il) oxil]acetato. AcOH, 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH, [(1-bencil-1H-indazol-3-il) oxil] acetato. AcOH, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, y compuestos relacionados 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 µm de espesor) de las zonas del muslo anterior y posterior. El fluido receptor consistió en 10 ml de 2% de albúmina de suero bovino en solución salina normal y se agitó a 600 rpm. Se determinaron las cantidades acumuladas de estos profármacos y sus fármacos de origen que penetran la piel en relación con el tiempo mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución específico. Los resultados utilizando un donante que consistía en una solución al 30% de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3, 4-b] indol 1-acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato -. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propeniloil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, o una suspensión al 30% de indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o en 2 ml de pH 7,4 tampón de fosfato (0.2 M) se muestran en la Figura 1 o en la Figura 2. Los valores de flujo aparentes de 4.6, 4, 4.2, 5.1, 4.2, 3.8, 4.0, 3.6, 4.5, 3.8, 4.5, 0.04, 0.04, 0.04, 0.05, 0.04, 0.04, 0.04, 0.03, 0.04, 0.03, y 0.04 mg / cm² / h se calcularon para dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indol 1-acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propeniloil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o lonazolaco, respectivamente, para difundirse a través de la piel humana. Los resultados sugieren que el profármaco, dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, o dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3, 4-b] indol 1-acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propeniloil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH se difunde a través de la piel humana ~100 veces más rápido que indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o lonazolaco. Los resultados sugieren que la carga positiva en el grupo dialquilaminoetil tiene un papel muy importante en el paso del fármaco a través de la barrera de la membrana y la piel.

Se compararon las tasas de penetración in vivo de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3, 4-b] indol 1-acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propeniloil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH se difunde a través de la piel humana ~100 veces más rápido que indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o lonazolaco. Los resultados sugieren que la carga positiva en el grupo dialquilaminoetil tiene un papel muy importante en el paso del fármaco a través de la barrera de la membrana y la piel.

bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco, o lonazolaco a través de la piel de ratones sin pelo intactas. El donante consistía en una solución al 20% de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol 1 -acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o lonazolaco en 1 ml de isopropanol aplicados sobre 10 cm² en las espaldas de ratones sin pelo. Los niveles plasmáticos de indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o lonazolaco se determinaron mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución específica. Los resultados (Figura 3, Figura 4, Figura 5) muestran que los niveles máximos de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol 1 -acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, y dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH se alcanzaron ~50 minutos después de la aplicación de los sistemas de los donantes. Se necesitan 2-4 horas para que la indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina y fentiazaco alcancen su nivel plasmático pico cuando se toman por vía oral. Los picos fueron -0.01 mg / ml de indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco y, lonazolaco, bendazaco, y -2 mg / ml para dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3, 4-b] indol 1 -acetato de metilo. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato -. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro 4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH, (diferencia de aproximadamente 200 veces). ~2 mg / ml de indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, o fentiazaco en el plasma es más de 20-100 veces mayor que el nivel de plasma para una analgesia eficaz y una actividad antiinflamatoria eficaz. Este es un resultado muy interesante. Resultará muy fácil y rápido administrar un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina o fentiazaco en el huésped a través de estos profármacos. Estos resultados sugieren que los profármacos se pueden administrar no sólo por vía oral, sino también por vía transdérmica.

Para comprobar la hemorragia gastroduodenal causada por los fármacos, a las ratas se les administró por vía oral 50 mg / kg de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3, 4-b] indol 1-acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro 4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco, o lonazolaco al día durante 21 días. Encontramos un promedio de 3 a 4 mg de sangre fecal por gramo de heces en los grupos de indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o lonazolaco y ninguno en los grupos dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH,

dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol 1-acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro 4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH. Se investigó la toxicidad aguda de los profármacos. Los LD₅₀ oral en ratas son: 0.1 g / kg, 0.5 g / kg, 0.6 g / kg, 0.2 g / kg, 0.6 g / kg, 1.0 g / kg, 1.6 g / kg, 3.0 g / kg, 0.2 g / kg, 1.2 g / kg, y 1.2 g de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoil) -5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno] -1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil) -1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil) -1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3, 4-b] indol 1-acetato de metilo. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato -. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro 4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil) -2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, o dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH. Los resultados muestran que los profármacos son menos tóxicos que la indometacina (LD₅₀ = 0.013 g / kg), sulindaco (LD₅₀ = 0.26 g / kg), tolmetina (LD₅₀ = 0.35 g / kg), zomepiraco (LD₅₀ = 0.027 g / kg), etodolaco (LD₅₀ = 0.46 g / kg), amfenaco (LD₅₀ = 0.31 g / kg), bromofenaco, alclofenaco (LD₅₀ = 1.05 g / kg), fenclofenaco (LD₅₀ = 2.28 g / kg), acemetacina (LD₅₀ = 0.024 g / kg), fentiazaco (LD₅₀ = 0.7 g / kg), o lonazolaco (LD₅₀ = 1.0 g / kg).

La tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, acemetacina, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados han demostrado actividad anti-inflamatoria, analgésica, antipirética, y antirreumática. Un buen profármaco debe volver a su fármaco original en plasma. El grupo éster Dietilaminoetil de estos profármacos puede ser escindido rápidamente por las enzimas en el plasma humano in vitro y más de 90% de los profármacos se cambian de vuelta a sus fármacos originales. Debido a que los profármacos tienen una mejor tasa de absorción, los profármacos tendrán más fuerza que sus fármacos originales en la misma dosis. Las actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias de estos profármacos se sometieron a pruebas en relación con comparación tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, indometacina, sulindaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o lonazolaco.

Actividad analgésica: El tiempo de prolongación del umbral del dolor de una cola de ratón se determinó de acuerdo con el Método D'Amour-Smith (J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74 (1941)). Después de administrar 50 mg / kg de estos profármacos por vía transdérmica, las colas de los ratones fueron expuestas al calor y se determinó el tiempo de prolongación del umbral del dolor. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 6 y la Figura 7. Dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoil) -5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil- (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil) -1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil) -1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3, 4-b] indol 1-acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro 4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH han demostrado una actividad analgésica óptima.

Se contó el número de retorcimientos que se produjeron cuando a los ratones se les administró una solución de ácido acético por vía intraperitoneal, y se calculó la velocidad de inhibición basándose en el grupo de control. Se administró Dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoil) -5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH (100 mg / kg, B), dietilaminoetil (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH (100 mg / kg, C), dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (100 mg / kg, D), dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil) -1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (100 mg / kg, E), dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indol 1-acetato. AcOH (100 mg / kg, F), dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, G), dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, H), dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, I), dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, J), dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH (100 mg / kg, K), dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH (100 mg / kg, L), o dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH (100 mg / kg, M) por vía transdérmica a los ratones 30 minutos antes de que se les administrase la solución de ácido acético. El grupo A es el grupo de control. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. La tasa de inhibición de contorsiones por ketoprofeno y compuestos relacionados.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Nº de contorsiones	%
A	0	35.0	-
B	100	15.6	55
C	100	14.2	59
D	100	17.1	51
E	100	15.6	55
F	100	14.0	60
G	100	13.8	61
H	100	13.2	62
I	100	15.7	55
J	100	14.2	59
K	100	15.6	55
L	100	16.1	54
M	100	15.2	57

Los resultados muestran que los profármacos demuestran una actividad analgésica excepcional.

Actividad antipirética: Las ratas recibieron una suspensión de *E. coli* esterilizada como pirógeno.

El grupo de control es el grupo A. 2 horas más tarde, se les administró dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo) - 5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH (100 mg / kg, B), dietilaminoetil (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno] - 1H-indeno-3-acetato. AcOH (100 mg / kg, C), dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil) -1H-pirrol-2-acetato. AcOH (100 mg / kg, D), dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil) -1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (100 mg / kg, E), dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indol 1 - acetato de metilo. AcOH (100 mg / kg, F), dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, G), dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, H), dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, I), dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, J), dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH (100 mg / kg, K), dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH (100 mg / kg, L), o dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH (100 mg / kg, M) por vía transdérmica. La temperatura corporal de las ratas fue tomada en intervalos de 90 min. antes y después de la administración de los compuestos de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad antipirética de ketoprofeno y compuestos relacionados.

Compuesto	t=0 min.	t=90 min.	t=180 min.	t=270 min.
A (Grupo de Control)	37.33±0.05	37.26±0.07	37.32±0.05	37.34±0.08
B (100 mg/kg)	37.35±0.06	36.91±0.05	36.85±0.08	36.79±0.07
C (100mg/kg)	37.28±0.06	36.65±0.05	36.62±0.08	36.58±0.07
D (100mg/kg)	37.27±0.06	36.71±0.05	36.65±0.08	36.59±0.07
E (100mg/kg)	37.21±0.07	36.82±0.06	36.70±0.05	36.70±0.08
F (100mg/kg)	37.23±0.06	36.65±0.06	36.58±0.08	36.60±0.07
G (100mg/kg)	37.22±0.06	36.65±0.05	36.62±0.08	36.58±0.07
H (100mg/kg)	37.25±0.06	36.71±0.05	36.65±0.08	36.64±0.07
I (100mg/kg)	37.23±0.07	36.80±0.06	36.70±0.05	36.67±0.08
J (100mg/kg)	37.22±0.06	36.65±0.06	36.58±0.08	36.56±0.07
K (100mg/kg)	37.21±0.06	36.75±0.05	36.62±0.08	36.58±0.07
L (100mg/kg)	37.23±0.06	36.81±0.05	36.75±0.08	36.71±0.07
M (100mg/kg)	37.22±0.07	36.82±0.06	36.80±0.05	36.77±0.08

5

Los resultados muestran que los profármacos demostraron una fuerte actividad antipirética en dosis de 100 mg / kg.

10

Actividad Anti-inflamatoria: se administraron 100 mg / kg de dietilaminoetil 1- (p-clorobenzoilo) -5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH (B), dietilaminoetil (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH (C), dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (D), dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil) -1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (E), dietilaminoetil 1,8-dietil-1, 3, 4, 9- tetrahidropirano-[3,4-b]-indol-1-acetato. AcOH (F), dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH (G), dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH (H), dietilaminoetil-3-cloro-4 (2-propenilo) bencenoacetato. AcOH (I), dietilaminoetil 2- (2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH (J), dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH (100 mg / kg, K), dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH (L), o dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH (M) por vía transdérmica. El Grupo A es el grupo de control. 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 y se designó la tasa de incremento en el volumen de la pata como la tasa de hinchazón (%). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 8 y la Figura 9. Los resultados muestran que estos profármacos de administración transdérmica demostraron una óptima actividad anti-inflamatoria.

25

También es sabido que una dosis oral alta de algunos AINES muestra una actividad anti-asmática anti-reactiva por 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 del asma mediante pulverización en la boca o en la nariz del huésped. También pueden ser utilizados para tratar el acné debido a sus propiedades anti-inflamatorias y a su muy alta tasa de penetración en la piel.

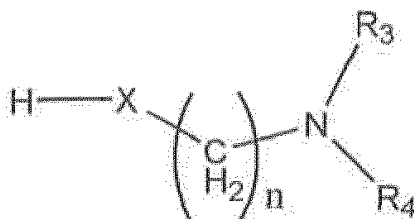
30

35

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden profármacos anteriormente mencionados, además de auxiliares y excipientes habituales, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas o soluciones para administración por vía oral y en forma de solución, loción, ungüento, emulsión o gel para su administración transdérmica. Los profármacos descritos en el presente documento se pueden combinar con vitaminas tales como A, B, C o E o beta-caroteno, u otros productos farmacéuticos, tales como el ácido fólico, etc., para el tratamiento de cualquier condición de AINES tratable en humanos o animales.

Los sistemas de aplicación terapéutica transdérmicos que comprenden al menos un profármaco que se describe en el presente documento como un ingrediente activo, se pueden utilizar para el tratamiento de cualquier condición AINES tratable en seres humanos o animales. Estos sistemas pueden ser un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene principio activo y una capa de soporte impermeable. El sistema más preferible 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 las AINES alcancen niveles en sangre terapéuticos óptimos de forma constante para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios de los AINES. Estos sistemas pueden llevarse en la muñeca, el tobillo, el brazo, la pierna, o cualquier parte del cuerpo.

Los profármacos que se describen en el presente documento se pueden preparar a partir de haluros de ácido o anhídridos mixtos de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetamin, fentiazaco, indometacin, sulindaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA o ibufenaco con compuestos de la Estructura General 3

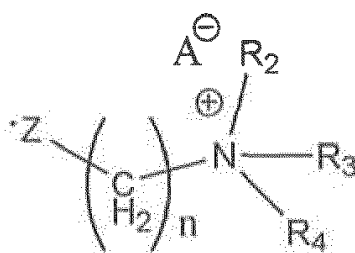


Estructura 3

En la estructura 3, R₃ representa etilo; R₄ representa etilo; X representa O y n= 2.

Los profármacos descritos en el presente documento pueden prepararse a partir de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetamin, indometacin, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados, mediante reacción con compuestos de la Estructura general 3 mediante el uso de reactivos de acoplamiento, tales como N, N'-díciclohexilcarbodiimida, N, N'-diisopropilcarbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, benzotriazol-1-il-oxi tris (dimetilamino) fosfonio, et al.

Los profármacos que se describen en el presente documento se pueden preparar a partir de sales metálicas, sales de bases orgánicas o sales de bases inmovilizadas de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetamin, indometacin, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados, mediante reacción con compuestos de la Estructura general 4.



Estructura 4

En la estructura 4, R₂ representa H, R₃ representa etilo; R₄ representa etilo; Z representa halógeno, o p-toluensulfonilo, A representa cualquier ion negativo; y n = 2

Efectos ventajosos

Estos profármacos de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetamin, indometacin, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados tienen una parte lipofílica y una parte hidrofílica (los grupos amino que existen en la 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; cuando estos nuevos profármacos se administran por vía oral en una forma de dosificación como por ejemplo un comprimido, cápsula, solución, o suspensión, se disuelven en el jugo gástrico

inmediatamente. En segundo lugar, la carga positiva en el grupo amino de estos profármacos se unirá a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de la membrana. Por lo tanto, la concentración local fuera 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 empujará los profármacos hacia el citosol, una solución o suspensión acuosa semi-líquida concentrada. Debido a su 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% de los profármacos se cambiaron de nuevo al fármaco de origen. Los profármacos tienen una mejor tasa de absorción, por lo que los profármacos tendrán una mejor fuerza que tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetmetacina, indometacina, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados en la misma dosis. Los resultados del experimento sugieren que los profármacos, dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1h-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol 1 -acetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-amino 3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-cloro 4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH, dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH, dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH se difunden a través de la piel humana ~100 veces más rápido que tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetmetacina, indometacina, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados. Se requieren 2-4 horas para que tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetmetacina, indometacina, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados alcancen el nivel de pico de plasma cuando se toman por vía oral, pero estos profármacos sólo tardan unos 40-50 minutos en alcanzar el nivel máximo de plasma. 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 no deberían presentar la mayoría de los efectos secundarios de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetmetacina, indometacina, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, y compuestos relacionados, muy especialmente trastornos gastrointestinales como por ejemplo dispepsia, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas, y gastritis. Otra gran ventaja de la administración transdérmica de estos profármacos es que la administración de medicamentos, especialmente a los niños, será mucho más fácil.

Descripción de los dibujos

Figura 1: cantidades acumulativas de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH (A, solución al 30%), dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH (B, solución al 30%), dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1h-pirrol-2-acetato. AcOH (C, solución al 30%), dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (D, solución al 30%), dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol 1 -acetato de metilo. AcOH (E, solución al 30%), indometacina (F, 30% de suspensión), sulindaco (G, 30% de suspensión), tolmetina (H, 30% de suspensión), zomepiraco (I, 30% de suspensión), o etodolaco (J, 30% de suspensión), cruzando tejido de piel humana aislado en células Franz (n = 5). En cada caso, el vehículo era pH 7,4 tampón de fosfato (0,2 M).

Figura 2: cantidades acumuladas de dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH (A, solución al 30%), dietilaminoetil-3-2-amino (4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH (B, solución al 30%), dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH (C, solución al 30%), dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH (D, solución al 30%), dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH (E, solución al 30%), dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH (F, solución al 30%), amfenaco (G, 30% de suspensión), bromofenaco (H, 30% de suspensión), alclofenaco (I, 30% de suspensión), fenclofenaco (J, 30% de suspensión), acetmetacina (K, 30 % de suspensión), o fentiazaco (L, 30% de suspensión), cruzando tejido de piel humana aislado en células de Franz (n = 5). En cada caso, el vehículo era pH 7,4 tampón de fosfato (0,2 M).

Figura 3: niveles plasmáticos totales de indometacina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco después de la aplicación tópica de 1 ml de una solución al 20% de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo) -5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH (A), dietilaminoetil (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno] - 1H-indeno-3-acetato. AcOH (B), dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (C), dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil) -1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (D), indometacina (E), sulindaco (F), tolmetina (G), o zomepiraco (H) en isopropanol en la espalda de ratones sin pelo (n = 5).

Figura 4: niveles plasmáticos totales de etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco o después de la aplicación tópica de 1 ml de una solución al 20% de dietilaminoetil 1, 8-dietil-1, 3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol 1 - acetato. AcOH (A), dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH (B), dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH (C), dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH (D), etodolaco (E), amfenaco (F), bromofenaco (G), o alclofenaco (H) en isopropanol en las espaldas de ratones sin pelo (n = 5).

Figura 5: niveles plasmáticos totales de fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco o lonazolaco después de la aplicación tópica de 1 ml de una solución al 20% de dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH (A), dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH (B), dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH (C), dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH (D), fenclofenaco (E), acemetacina (F), fentiazaco (G), o lonazolaco (H) en isopropanol en las espaldas de ratones sin pelo (n = 5).

Figura 6: El tiempo de prolongación del umbral del dolor de colas de ratón después de administrar por vía transdérmica 50 mg / kg de dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH (B), dietilaminoetil (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno] -1H-indeno-3-acetato. AcOH (C), dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (D), dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (E), dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol-1-acetato. AcOH (F), o dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH (G). El grupo A es el grupo de control.

Figura 7: El tiempo de prolongación del umbral del dolor en colas de ratón después de administrar por vía transdérmica 50 mg / kg de dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH (B), dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH (C), dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH (D), dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH (E), dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH (F), dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH (G). El grupo A es el grupo de control.

Figura 8. El índice de hinchazón (%) después de una inyección de carragenina. 1 hora antes de la inyección de carragenina, se administró por vía transdérmica dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH (100 mg / kg, B), dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH (100 mg / kg, C), dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (100 mg / kg, D), dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH (100 mg / kg, E), dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol 1-acetato. AcOH (100 mg / kg, F), o dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, G). El grupo A es el grupo de control.

Figura 9. El índice de hinchazón (%) después de una inyección de carragenina. 1 hora antes de la inyección de carragenina, se les administró por vía transdérmica dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, H), dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, I), dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH (100 mg / kg, J), dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH (100 mg / kg, K), dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH (100 mg / kg, L), o dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH (100 mg / kg, M). El grupo A es el grupo de control.

Ejemplos

Preparación de dietilaminoetil

(Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno] - 1H-indeno-3-acetato. AcOH

Se disolvieron 11.7 g (0.1 mol) de dietilaminoetanol en 10% de bicarbonato sódico (200 ml) y se añadió acetona (100 ml). 37.5 g (0.1 mol) de (Z) -5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno] 1H-indeno-3-acetil cloruro a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Los disolventes se evaporaron. El residuo se suspendió en acetato de etilo (500 ml). Se añadió bicarbonato de sodio al 5% (200 ml) a la mezcla de reacción con agitación. Se recogió la capa de acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 500 ml). La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. La solución orgánica se dejó evaporar. Después del secado, se obtuvieron 42 g del producto deseado (81,5%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg / ml; Análisis elemental: C₂₈H₃₄N₂O₅; MW: 515.64. % Calculado C: 65.22; H: 6.65; F: 3.68; N: 2.72; O: 15.51; S: 6.22; % Encontrado C: 65.20; H: 6.67; N: 3.67; O: 15.53; S: 6.21. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ: δ: 1.36 (t, 6H), 1.65 (s, 3H), 2.11 (s, 3H),

2.56 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 4.48 (t, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.88 (b, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.65 (m, 2H).

Preparación de dietilaminoetil

5 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH.

Se disolvieron 28.6 g (0.1 moles) de 1-metil-5-(4-metilbenzoil) 1H-pirrol-2-acetil cloruro en 100 ml de cloroformo. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron 15 ml de trietilamina y 8.9 g (0.1 mol) de dimetilaminoetanol en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en metanol (300 ml), y se añadió bicarbonato de sodio al 5% (200 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 hr. La mezcla se evaporó hasta secarse. El metanol (300 ml) se añadió al residuo con agitación. El sólido se separó por filtración y se lavó con metanol. La solución se evaporó hasta secarse y el residuo se disolvió en cloroformo (200 ml). Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. Una parte de sólido se separó por filtración. Se añadieron otros 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. La solución orgánica se evaporó. Después del secado, se obtuvieron 37 g del producto deseado (88.8%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 500 mg / ml; Análisis elemental: C₂₃H₃₂N₂O₅; MW: 416.51. % Calculado C: 66.32; H: 7.74; N: 6.73; O: 19.21; % Encontrado C: 66.29; H: 7.76; N: 6.73; O: 19.22. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ: 1.51 (t, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.86 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.70 (b, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.67 (m, 2H).

Preparación de S-dimetilaminoetilo

1- (p-clorobenzoil) -5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH.

Se disolvieron 10.4 g (0.1 moles) de dimetilaminoetilo mercaptano en bicarbonato de sodio al 10% (200 ml) y acetona (100 ml). Se añadieron 37.6 g (0.1 mol) de 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetil cloruro en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Los disolventes se evaporaron. El residuo se suspendió en acetato de etilo (500 ml). Se añadió bicarbonato de sodio 5% (200 ml) a la mezcla de reacción con agitación. La capa de acetato de etilo se recogió y se lavó con agua (3 x 500 ml). La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. La solución orgánica se evaporó. Después del secado, se obtuvieron 46 g del producto deseado (86.3%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg / ml; Análisis elemental: C₂₇H₃₃ClN₂O₅S; MW: 533.08. % Calculado C: 60.83; H: 6.24; Cl: 6.65; N: 5.26; O: 15.01; S: 6.02. % Encontrado C: 60.80; H: 6.26; Cl: 6.66; N: 5.25; O: 15.02; S: 6.01. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ: 1.47 (t, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.70 (b, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.75 (m, 2H).

Preparación de N-dimetilaminoetilo

40 5- (4-clorobenzoil) -1, 4-dimetil-1H-pirrol-2-acetamida. AcOH

Se disolvieron 8.8 g (0.1 mol) de dimetilaminoetilamina en bicarbonato de sodio al 10% (200 ml) y acetona (100 ml). Se añadieron 31 g (0.1 mol) de 2-(3-benzoilfenil) cloruro de propionilo en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Los disolventes se evaporaron. El residuo se suspendió en acetato de etilo (500 ml). Se añadió bicarbonato de sodio al 5% (200 ml) a la mezcla de reacción con agitación. La capa de acetato de etilo se recogió y se lavó con agua (3 x 500 ml). La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. La solución orgánica se evaporó. Después del secado, se obtuvieron 33 g del producto deseado (85.9%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg / ml; Análisis elemental: C₂₃H₃₂ClN₃O₄; MW: 449.97. % Calculado C: 61.39; H: 7.17; Cl: 7.88; N: 9.34; O: 14.22; % Encontrado C: 61.37; H: 7.18; Cl: 7.89; N: 9.32; O: 14.24. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ: 1.42 (t, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.50 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 7.0 (b, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (b, 1H).

Preparación de N-dimetilaminoetilo

1,8-dietil- 1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indol-1-acetamida. AcOH

Se disolvieron 28.9 g (0.1 moles) de 1,8-dietil- 1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indol-1-acetamida en 100 ml de acetonitrilo. Se añadieron 32.1 g de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato y 30 ml de trietilamina a la mezcla de reacción. Se añadieron 11.7 g de dimetilaminoetilamina en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Los disolventes se evaporaron. Se añadieron 250 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se separó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. Se añadió hexano (200 ml). El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, se obtuvieron 40 g del producto deseado (89.4%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg / ml; Análisis elemental: C₂₅H₄₁ClN₃O₄; MW: 447.61. % Calculado C: 67.08; H: 9.23; N: 9.39; O: 14.30; % Encontrado C: 67.05; H: 9.25; N: 9.38; O:

14.32. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ : 0.95 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.87 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 7.0 (b, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.6 (b, 1H).

5 Preparación de dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH

Se suspendieron 60 g de trietilamina enlazada con polímero (3 mol / g, malla 100-200) en 180 ml de cloroformo. Se añadieron 22.7 g (0.1 mol) de 3-cloro-4-(2-propenilo) ácido bencenoacético en la mezcla con agitación. Se añadieron 43 g (0.15 mol) de bromuro de dietilaminoetil.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 añadieron 8.2 g (0.1 mol) de acetato de sodio a 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 34 g del producto deseado (88.3%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg / ml; Análisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4$; MW: 384.9. % Calculado C: 59.29; H: 7.59; Cl: 9.21, N: 7.28; O: 16.63; % Encontrado C: 59.26; H: 7.61; Cl: 9.22; N: 7.26; O: 16.65. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ : 1.56 (t, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.23 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 6.5 (b, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.70 (b, 1H).

20 Aplicabilidad Industrial

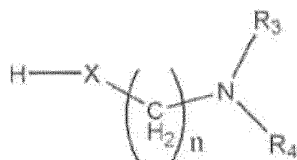
Los profármacos que se describen en el presente documento son superiores a la tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetmetacina, indometacina, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados. Se pueden utilizar medicinalmente en el tratamiento de cualquier condición tratable con tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acetmetacina, indometacina, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados en seres humanos o animales. Pueden ser utilizados en un método para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis, la reducción de la fiebre, y el tratamiento de la dismenorrea. Pueden ser prescritos también para la neuropatía diabética y la migraña aguda. Debido a su muy alta tasa de penetración de la membrana, estos profármacos pueden ser utilizados en el tratamiento del asma por inhalación en un huésped. Pueden ser utilizados para tratar el acné debido a sus propiedades anti-inflamatorias.

Reivindicaciones

1. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

dietilaminoetil 1-(p-clorobenzoilo)-5-metoxi-2-metilindol 3-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilmetileno]-1H-indeno-3-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3, 4-b] indol-1-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 2-amino-3-benzoilbencenoacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 2-amino-3-(4-bromo-benzoil) bencenoacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 3-cloro-4-(2-propenilo) bencenoacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 2-(2,4-diclorofenoxi) bencenoacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetoxiacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetato. AcOH,
 dietilaminoetil 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetato. AcOH,
 dietilaminoetil [(1-bencil-1H-indazol-3-il) oxi] acetato. AcOH,
 dietilaminoetil 6-metoxilo-2-naftaleno-2-acetato. AcOH, y
 dietilaminoetil p-isobutilfenilacetato. AcOH.

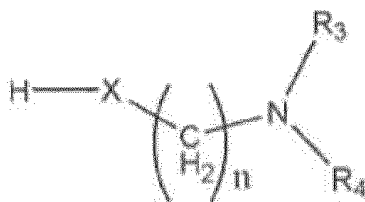
2. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que haluros de ácido o anhídridos mixtos de tolmetina zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco, indometacina, sulindaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA o ibufenaco, se hacen reaccionar con compuestos de la Estructura general (3),



Estructura 3

en que, en la estructura 3, R₃ representa etilo; R₄ representa etilo; X representa O; y n = 2.

3. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, indometacina, sulindaco, fentiazaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA o ibufenaco se hacen reaccionar con un compuesto de la Estructura general (3)

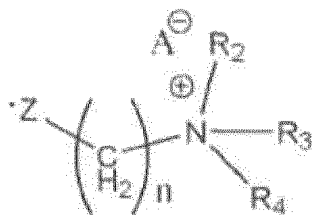


Estructura 3

en que, en la estructura 3, R₃ representa etilo; R₄ representa etilo; X representa O; y n = 2 utilizando reactivos de acoplamiento.

4. El proceso de la reivindicación 3, en que los reactivos de acoplamiento se seleccionan entre el grupo que consiste en 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 hexafluorofosfato y benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato.
5. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que las sales de metales, las sales de bases orgánicas o las sales de bases inmovilizadas de tolmetina, zomepiraco, etodolaco, amfenaco, bromofenaco, alclofenaco, fenclofenaco, acemetacina, fentiazaco,

indometacina, sulindaco, lonazolaco, bendazaco, 6MNA, ibufenaco, y compuestos relacionados se hacen reaccionar con compuestos de la Estructura general (4)



Estructura 4

en que, en la estructura 4, R₂ representa H, R₃ representa etilo; R₄ representa etilo; Z representa halógeno o p-toluensulfonilo, A⁻ representa cualquier ion negativo, y n = 2.

6. Composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para su utilización en un método para el tratamiento de una condición AINES tratable con un agente antiinflamatorio no esterooidal, a partir del grupo que consiste en dolor procedente de dolor de muelas, dolor de cabeza, y artritis y otro dolor inflamatorio, fiebre, cáncer, dismenorrea, vómito inducido por radiación, neuropatía diabética y dolor de cabeza de migraña aguda, artropatía hemofílica, pérdida ósea, y quemaduras solares en seres humanos o animales.
8. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 7, en que dicha utilización comprende administrar el compuesto o composición por vía transdérmica a cualquier parte del cuerpo para proporcionar unos niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces del compuesto.
9. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 7, en que la condición de AINES tratable se selecciona a partir del grupo que consiste en dolor de cabeza, dolor de muelas y dolor muscular, y artritis y otros dolores inflamatorios y que comprende la administración a la zona inflamada de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición.
10. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 7, en que la condición de AINES tratable se selecciona a partir del grupo que consiste en acné, quemaduras solares u otros trastornos de la piel en que el compuesto o composición se administra por vía transdérmica y se encuentra en forma de solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel.
11. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 7, en que la condición de AINES tratable es asma, en que el compuesto o composición se administra mediante un aerosol a través de la boca o la nariz u otras partes del cuerpo.
12. El compuesto o composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 7, en que la condición de AINES tratable se selecciona a partir del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias de los ojos, dolor ocular después de cirugía corneal, glaucoma y condiciones inflamatorias y / o dolorosas de la oreja (otitis).
13. Sistema de aplicación terapéutica transdérmica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como un ingrediente activo para el tratamiento de una condición AINES tratable en seres humanos o animales.
14. El sistema de aplicación terapéutica transdérmica de acuerdo con la reivindicación 13, en que el sistema puede ser un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz y una capa de soporte impermeable o en que el sistema es un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable frente a la piel.

Fig. 1

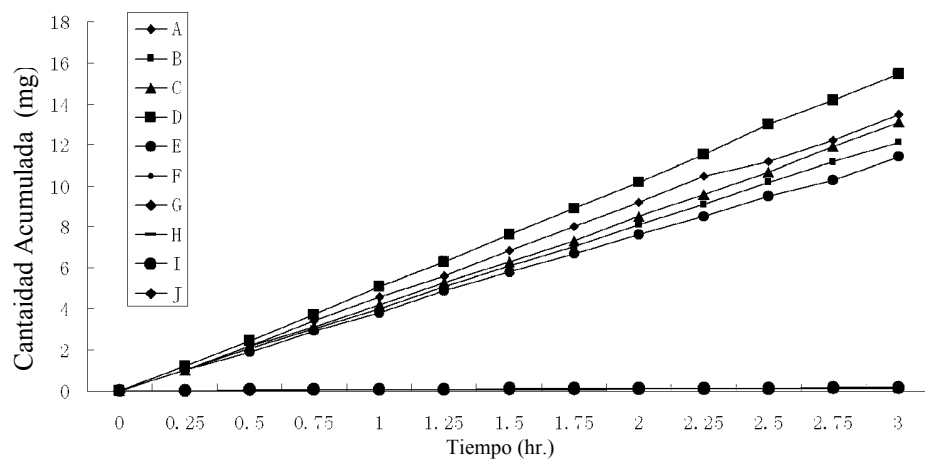


Fig. 2

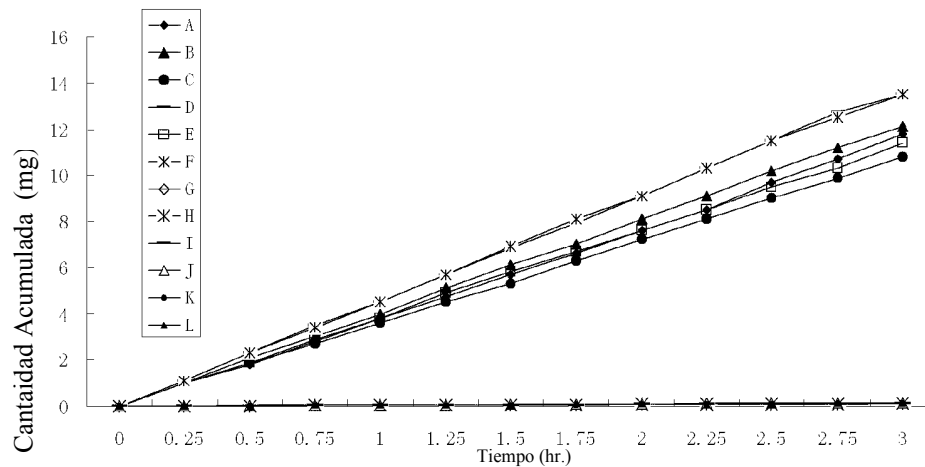


Fig. 3

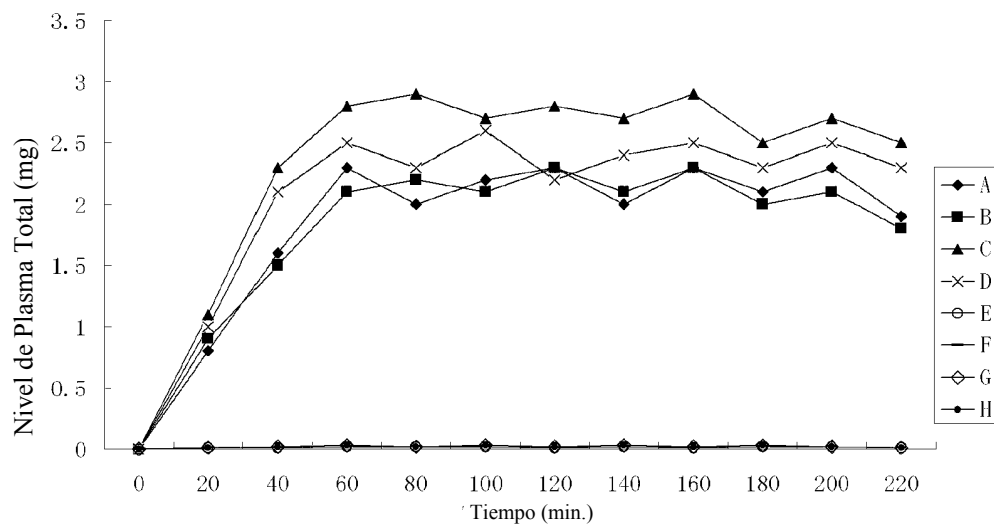


Fig. 4

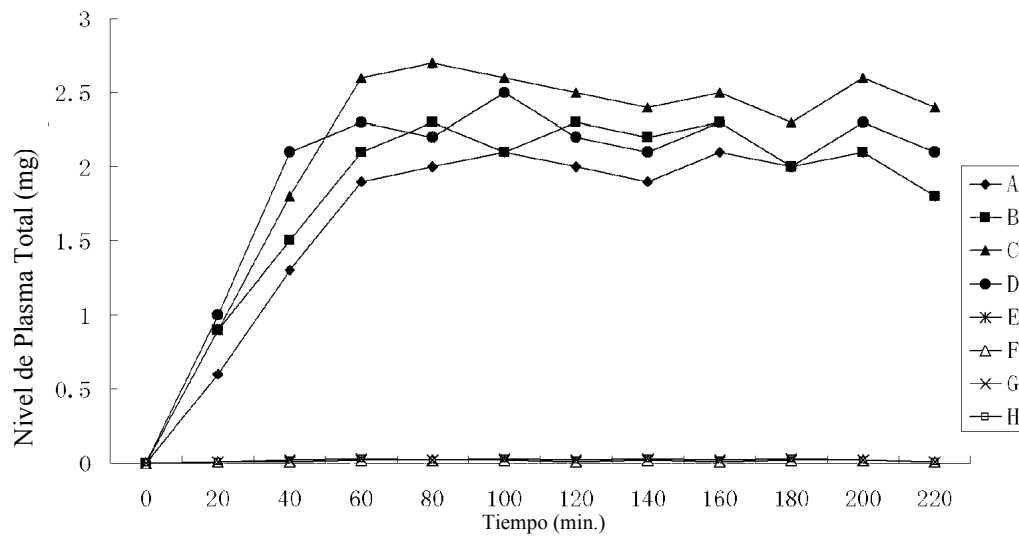


Fig. 5

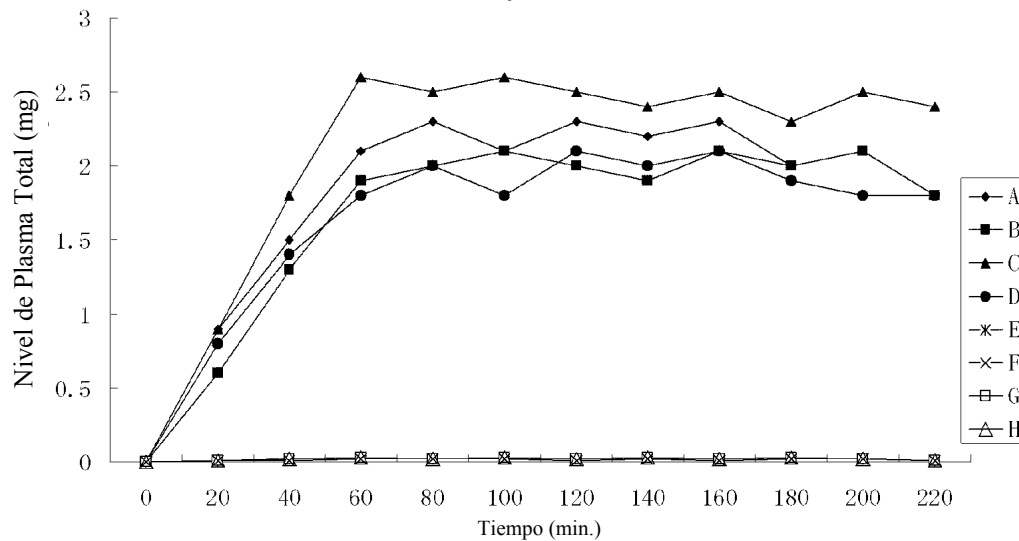


Fig 6

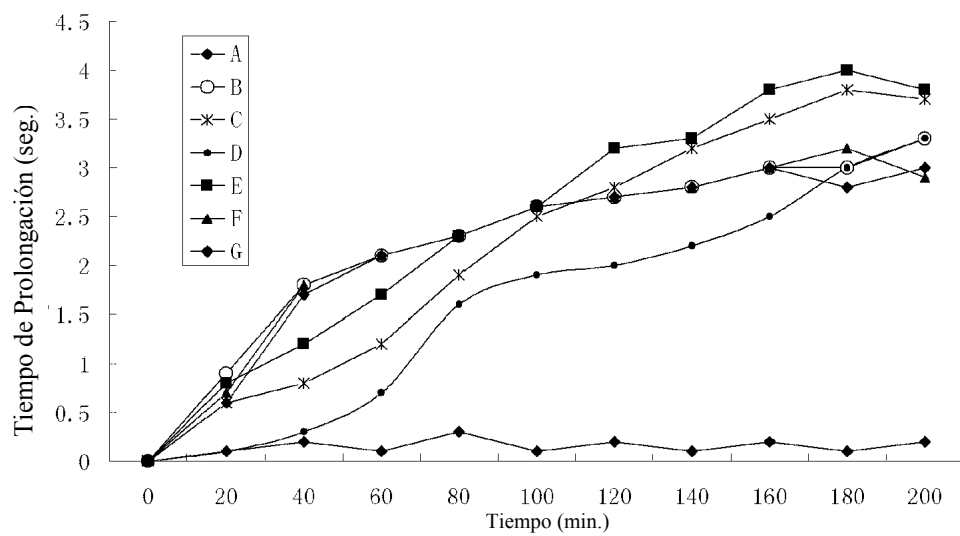


Fig 7

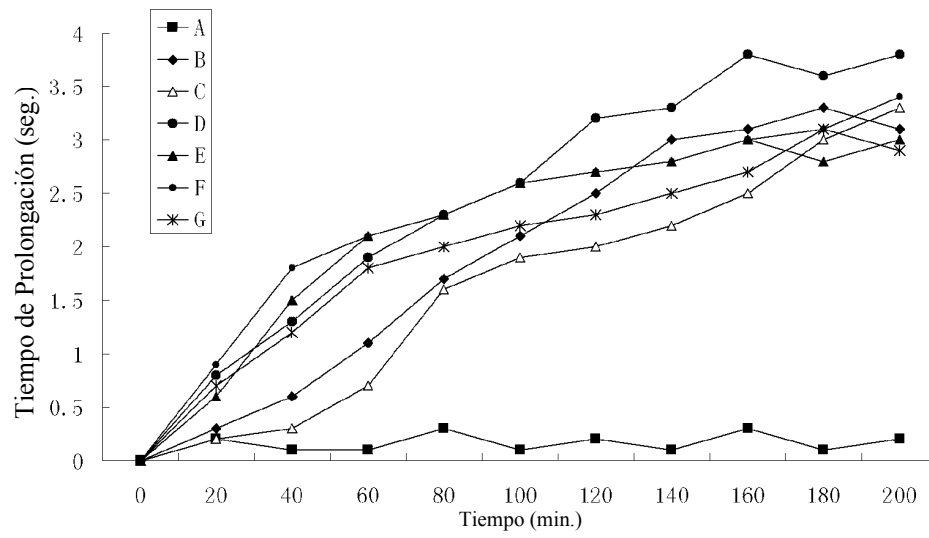


Fig. 8

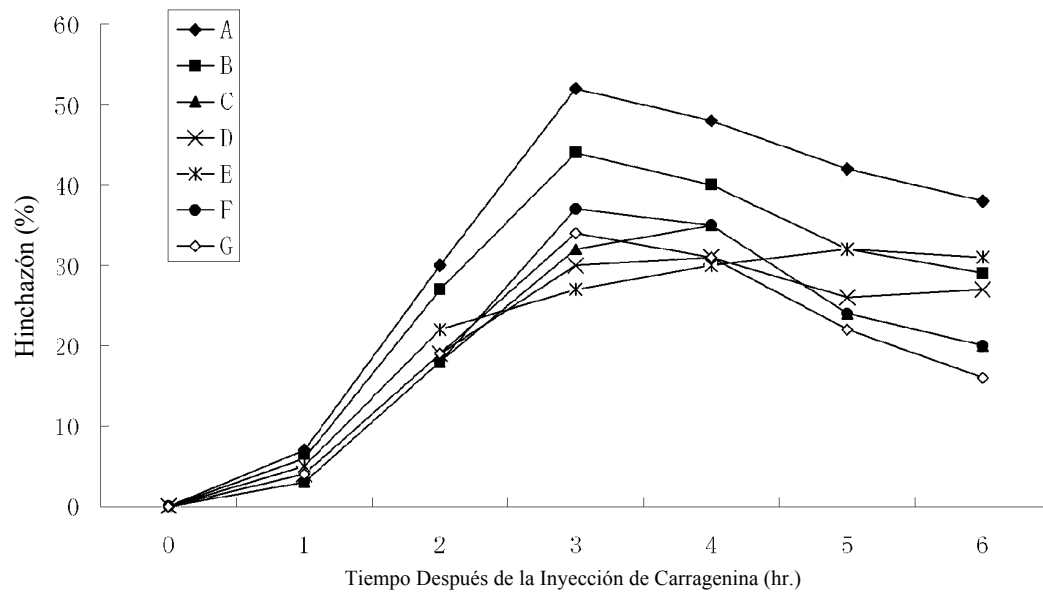


Fig. 9

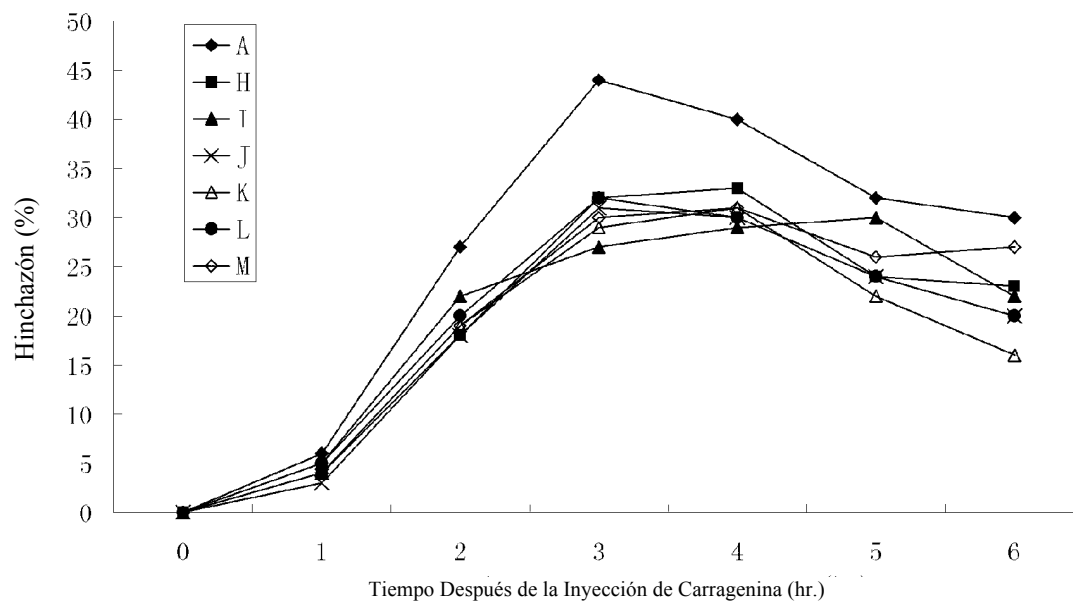
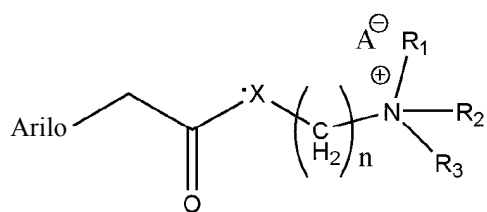


Fig. 10



Estructura 1