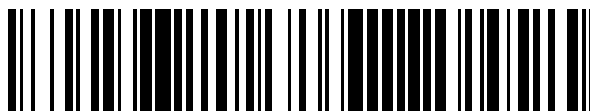


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 407**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/25** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 27/06** (2006.01)  
**A61P 27/16** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2006 PCT/IB2006/053091**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2008 WO08029200**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2006 E 06795894 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2061749**

54 Título: **Profármacos de acetaminofén solubles en agua cargados positivamente y compuestos relacionados con una tasa de penetración de la piel muy rápida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.05.2018**

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:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 670 407 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 acetaminofén solubles en agua cargados positivamente y compuestos relacionados con una tasa de penetración de la piel muy rápida

5

Campo técnico

10

La presente invención se refiere a las preparaciones de profármacos de acetaminofén, acetaminosalol y compuestos relacionados y su uso medicinal en el tratamiento de cualquier afección tratable con acetaminofén y acetaminosalol en humanos o animales. Más específicamente, la presente invención es superar los efectos secundarios que están asociados con el uso de acetaminofén y compuestos relacionados. Estos profármacos están destinados a la administración transdérmica.

15

Antecedente de la Técnica

20

El N-acetil-p-aminofenol (acetaminofén), el 4-acetamidofenil salicilato (acetaminosalol) y compuestos relacionados son miembros del grupo 4-aminofenol de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El N-acetil-p-aminofenol (acetaminofén) es el principal analgésico y antipirético. El acetaminofén es bien tolerado, carece de muchos de los efectos secundarios de la aspirina y está disponible sin receta médica. Se usan para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para el alivio de la fiebre.

25

Desafortunadamente, se asocian una serie de efectos secundarios con el uso de acetaminofén y compuestos relacionados, más notablemente la hepatotoxicidad y, en casos raros, la nefrotoxicidad en humanos y en animales de experimentación. La sobredosis aguda de acetaminofén da como resultado una necrosis hepática potencialmente mortal y dependiente de la dosis, así como en casos raros necrosis tubular renal e hipoglucemia. Fishman (Fishman, Robert, Patente de Estados Unidos No. 7,052,715) indicó que un problema adicional asociado con fármacos orales, es que los niveles de concentración que deben alcanzarse en el torrente sanguíneo deben ser significativos para tratar eficazmente áreas distales de dolor o inflamación. Estos niveles a menudo son mucho más altos de lo que sería necesario si fuera posible enfocar con precisión el sitio particular de dolor o lesión. Fishman y muchos otros (Van Engelen et al., Patente de Estados Unidos No. 6,416,772; Macrides et al. Patente de Estados Unidos No. 6,346,278; Kirby et al. Patente de Estados Unidos No. 6,444,234, Roentsch, et al. Patente de Estados Unidos No. 5,654,337, Park et al. Patente de Estados Unidos No. 6,190,690, Pearson et al. Patente de Estados Unidos No. 6,528,040 y Botknecht et al. Patente de Estados Unidos No. 5,885,597) han tratado de desarrollar un sistema de suministro para aplicación transdérmica mediante formulación. Sin embargo, es muy difícil administrar niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos de estos medicamentos en el hospedador por formulación, debido a la tasa de penetración lenta en la piel. Susan Milosovich, et al. diseñó y preparó testosteronil-4-dimetilaminobutirato.HCl (TSBH), que tiene una porción lipófila y un grupo de amina terciaria que existe en la forma protonada a pH fisiológico. Descubrieron que el profármaco (TSBH) se difunde a través de la piel humana aproximadamente 60 veces más rápido que el propio medicamento (TS) [Susan Milosovich et al., J. Pharm. Sci., 82, 227 (1993)].

40

Divulgación de la invención

Problema técnico

45

El N-acetil-p-aminofenol (acetaminofén), el 4-acetamidofenil salicilato (acetaminosalol) y compuestos relacionados son miembros del grupo 4-aminofenol de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El N-acetil-p-aminofenol (acetaminofén) es el principal analgésico y antipirético. Se usan para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para el alivio de la fiebre.

50

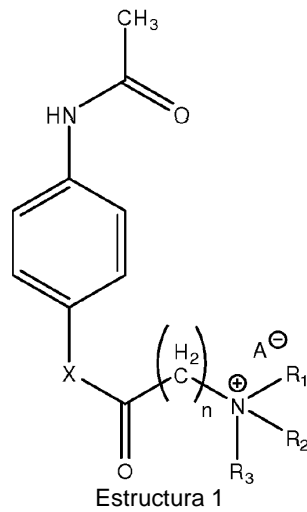
Desafortunadamente, se asocian una serie de efectos secundarios con el uso de acetaminofén y compuestos relacionados, más notablemente hepatotoxicidad y en casos raros de nefrotoxicidad en humanos y en animales de experimentación. La sobredosis aguda de acetaminofén da como resultado una necrosis hepática potencialmente mortal y dependiente de la dosis, así como en casos raros necrosis tubular renal e hipoglucemia.

55

Solución técnica

60

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1 o una composición que comprende al menos un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1, como ingrediente activo, para usar en el tratamiento de una afección en un ser humano o animal a través de la administración transdérmica



en el que:

5

$R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

10

$R_2$  se selecciona del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

15

$R_3$  es H;

X representa O o 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O;

A<sup>-</sup> representa un ion negativo;

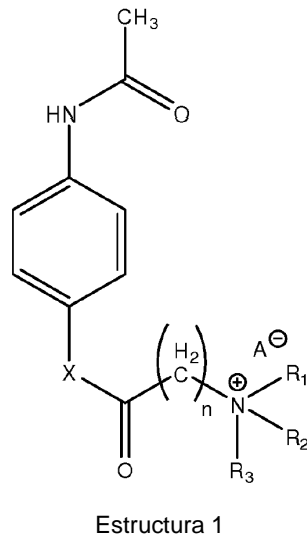
20

n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; y

la condición se selecciona del grupo que consiste en dolor, fiebre, cáncer, dismenorrea, vómitos inducidos por radiación, neuropatía diabética, artropatía hemofílica, pérdida ósea, psoriasis, acné, trastornos de la piel y quemaduras solares.

25

El dolor se puede seleccionar del grupo que consiste en dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor causado por artritis, dolor inflamatorio y cefalea aguda por migraña. Se divulga también la preparación de profármacos de acetaminofén con carga positiva y compuestos relacionados y su uso medicinal. Los profármacos de acetaminofén tienen la fórmula general (1) 'Estructura 1'.



30

En la estructura 1, R<sub>1</sub> representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloilo, alquenoilo o alquinoilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloilo, alquenoilo o alquinoilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; X representa O, o 2-OCO-C H-O; A<sup>-</sup> representa Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, citrato o cualquier ión negativo; y n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Todos los grupos R pueden incluir átomos C, H, O, S o N y pueden tener uno, dos y enlaces agudos. Cualquier grupo CH puede reemplazarse por O, S o NH.

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 primero disolverse, 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 componentes principales. Las moléculas que desempeñan funciones dominantes en la formación de la membrana tienen grupos de cabeza altamente polares que contienen fosfato y, en la mayoría de los casos, dos colas de hidrocarburo altamente hidrófobas. Las membranas son bicapas, con los grupos de cabeza hidrófila mirando hacia afuera en las regiones acuosas en cada lado. Los fármacos muy hidrófilos no pueden pasar la capa hidrófoba de la membrana y los fármacos muy hidrófobos permanecerán en la capa hidrófoba como parte de la membrana debido a sus similitudes y no pueden entrar en el citosol en el interior de manera eficiente.

El objetivo de esta invención es evitar los efectos secundarios del acetaminofén y los compuestos relacionados al aumentar su velocidad de penetración a través de la membrana y la barrera cutánea que lo harán administrable por vía transdérmica (aplicación tópica). Estos nuevos profármacos tienen dos características estructurales en común: tienen una porción lipófila y un grupo amina primaria, secundaria o terciaria que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. Tal equilibrio hidrófilo-lipófilo es necesario para un paso eficiente a través de la barrera de membrana [Susan Milosovich, y col., J. Pharm. Sci., 82, 227 (1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos. La solubilidad de N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl, 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato. HCl, N-acetil-4-aminofenol (acetaminofén), salicilato de 4-acetamidofenilo (acetaminosalol) en agua son >400 mg, >400 mg, <0.2 mg, <0.1 mg/ml. En muchos casos, el paso más bajo o limitante de la secuencia es la disolución del fármaco. La carga positiva en los grupos 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 del exterior de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos desde 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 semilíquida concentrada.

Las tasas de penetración de N-acetil-p-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl, 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl, N-acetil-p-aminofenol (acetaminofén), 4-acetamidofenil salicilato (acetaminosalol) y compuestos relacionados a través de la piel humana se midieron in vitro utilizando células Franz modificadas, que se aislaron a partir de tejido cutáneo humano (360 - 400 µm de espesor) de las áreas anterior y posterior del muslo. El fluido receptor consistió en 10 ml de albúmina de suero bovino al 2% en solución salina normal y se agitó a 600 rpm. Las cantidades acumuladas de estos profármacos y sus fármacos originales que penetran en la piel en función del tiempo se determinaron mediante un método específico de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados utilizan un donante que consiste en una solución al 30% de N-acetil-p-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl y 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl o una suspensión al 30% de acetaminofén y acetaminosalol en 2 ml de tampón fosfato pH 7.4 (0.2M) se muestran en la figura 1. Se calcularon valores de flujo aparente de 1.5 mg, 1.8 mg, 0.01 mg y 0.01 mg/cm<sup>2</sup>/h para N-acetil-p-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl, 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl, acetaminofenol y acetaminosalol. Los resultados sugieren que la carga positiva en el grupo dialquilaminoetilo tiene una función muy importante en el paso del fármaco a través de la membrana y la barrera cutánea. Otros profármacos de la "Estructura 1" general tienen tasas de penetración muy altas y son muy similares a las del N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl.

Se compararon las velocidades de penetración in vivo de N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl, 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl, acetaminofén y acetaminosalol a través de la piel de ratones sin pelo intactos. El donante consistió en una solución al 20% de estos compuestos en 1 ml de isopropanol aplicado a una superficie de 10 cm<sup>2</sup> en la parte posterior de los ratones sin pelo. Los niveles plasmáticos de acetaminofén y 4-acetamidofenil salicilato se determinaron mediante un método específico de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados (Figura 2) muestran que los niveles máximos de N-acetil-p-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl y 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl se alcanzaron en -50 minutos después de la aplicación de los sistemas donantes. El acetaminofén, el acetaminosalol y los compuestos relacionados tardan 1-2 horas en alcanzar su nivel plasmático máximo cuando se toman por vía oral. Los niveles plasmáticos máximos fueron de -0.01 mg/ml para acetaminofén y acetaminosalol y -1.2 mg/ml para N-acetil-p-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl y 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl (aproximadamente 120 veces la diferencia). ~1.2 mg/ml de acetaminofén y acetaminosalol en plasma es más de ~50 veces mayor que el nivel plasmático para una analgesia efectiva y una actividad antiinflamatoria efectiva. Este es un resultado muy emocionante. Será muy fácil y rápido administrar niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos de acetaminofén y acetaminosalol en el huésped mediante la administración de estos profármacos por vía transdérmica. Estos resultados sugieren que los profármacos pueden administrarse no solo por vía oral, sino también por vía transdérmica para cualquier tipo de tratamiento médico. Las velocidades de penetración in vivo de otros Profármacos de la "Estructura 1" general son cercanas a las del N-acetil-p-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl.

Se investigó la toxicidad aguda de los profármacos. Los LD<sub>50</sub> por vía oral en ratones son: 550 mg/kg, 670 mg/kg, 338 mg/kg y 550 mg/kg para N-acetil-p-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl, 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl, acetaminofén y acetaminosalol.

El acetaminofén y el acetaminosalol demostraron actividad analgésica y antipirética. Un buen profármaco debería volver al medicamento original en plasma. El grupo éster dietilaminoetilico de estos profármacos se puede escindir rápidamente mediante las enzimas en plasma humano in vitro. Más del 90% de los profármacos se cambian a sus fármacos originales. Debido a que los profármacos tienen una tasa de absorción mucho mejor, los profármacos tendrán más fuerza que sus fármacos originales a la misma dosis. Las actividades analgésicas y antipiréticas de estos profármacos se analizaron utilizando acetaminofén y acetaminosalol como comparación.

Actividad analgésica: El tiempo de prolongación del umbral de 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 se expusieron al calor y se determinó el tiempo de prolongación del umbral del dolor. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 3. N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl y 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl han mostrado una actividad analgésica muy buena.

Se contó el número de contorsiones que se produjeron cuando se les administró a los ratones una solución de ácido acético por vía intraperitoneal, y se calculó la tasa de inhibición basada en el grupo de control. N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato. HCl (100 mg/kg, B) y 4-acetamidofenil salicil dimetilaminobutirato.HCl (100 mg/kg, C) se administraron por vía transdérmica a los ratones 60 minutos antes de que se administrara la solución de ácido acético. El grupo A es el grupo de control. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Tasa de inhibición de contorsiones por profármacos de acetaminofén y acetaminosalol

Grupo	Dosis (mg/kg)	No. de contorsiones	%
A	0	35.0	-
B	100	15.6	55
C	100	15.7	55

Los resultados muestran que los profármacos demuestran una actividad analgésica excepcional. Otros compuestos de la 'Estructura 1' general muestran una actividad analgésica similar.

Actividad antipirética: las ratas recibieron una suspensión de E. coli esterilizada como pirógeno. El grupo de control es el grupo A. 2 horas después, N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl (100 mg/kg, B) y 4-acetamidofenil-salicil dimetilaminobutirato. HCl, (100 mg/kg, C) se administraron por vía transdérmica. La temperatura corporal de las ratas se tomó a los 90 min. intervalos antes y después de la administración de los compuestos de prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad antipirética de los profármacos de acetaminofén y aminoosalol

Compuesto	t=0 min.	t=90 min.	t=180 min.	t=270 min.
A (grupo de Control)	37.34 ± 0.05	37.36 ± 0.07	37.37 ± 0.05	37.44 ± 0.08
B (100 mg/kg)	37.32 ± 0.06	36.61 ± 0.05	36.50 ± 0.08	36.50 ± 0.07
C (100 mg/kg)	37.27 ± 0.06	36.63 ± 0.05	36.52 ± 0.08	36.50 ± 0.07

Los resultados muestran que los profármacos demostraron una fuerte actividad antipirética a una dosis de 100 mg/kg. Otros compuestos de la "Estructura 1" general muestran una actividad antipirética similar.

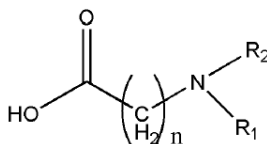
También se sabe que una dosis oral elevada de algunos de los NSAIA muestra una actividad antiasmática antirreactiva mediante la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa.

Estos profármacos también pueden usarse para tratar la psoriasis, el acné, las quemaduras solares u otros trastornos de la piel debido a la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa y a una tasa de penetración en la piel muy alta. Pueden ser útiles para tratar cánceres de piel, pulmón, mama y otros cánceres como el pancreático o el colorrectal.

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden profármacos de la "Estructura 1" general además de los auxiliares y excipientes habituales, por ejemplo, en forma de soluciones, loción, pomada, emulsión o gel para administración transdérmica. Los nuevos compuestos activos de la "Estructura 1" general se pueden combinar con vitaminas como A, B, C o E o betacaroteno u otros productos farmacéuticos, como betacaroteno, N-acetilcisteína, cafeína, pseudoefedrina, azapirona, ácido fólico, etc., para tratar cualquier afección tratable con acetaminofén y acetaminosalol en humanos o animales.

Los sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de compuestos de la "Estructura 1" general o una composición que comprende al menos un compuesto de la "Estructura 1" general, como ingrediente activo, pueden usarse para tratar cualquier afección tratable con acetaminofén y acetaminosalol en humanos o animales. Estos sistemas pueden ser un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene una sustancia activa y una capa de respaldo impermeable. El sistema más preferible es un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable orientado hacia la piel. Al controlar la tasa de liberación, este sistema permite alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos constantemente óptimos para aumentar la efectividad y reducir los efectos secundarios del acetaminofén y el acetaminosalol. Estos sistemas se pueden usar en la muñeca, el tobillo, el brazo, la pierna o cualquier parte del cuerpo.

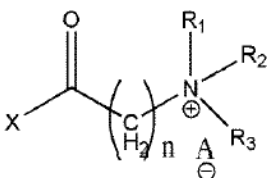
Los compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" indicados anteriormente se pueden preparar a partir de acetaminofén, acetaminosalol y compuestos relacionados, por reacción con compuestos de la fórmula general (2) "Estructura 2" utilizando reactivos de acoplamiento, como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-Diisopropilcarbodiimida, O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, O-(Benzotriazol-1-il)-Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino) fosfonio, et al.



Estructura 2

En la estructura 2, R representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos 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, y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

Los compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" indicada anteriormente se pueden preparar a partir de acetaminofén, acetaminosalol, y compuestos relacionados, por reacción con compuestos de fórmula general (3) "Estructura 3".



Estructura 3

En la estructura 3, R representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; X representa halógeno, o p-toluenosulfonilo, A<sup>-</sup> representa Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, citrato o cualquier ión negativo; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

45 Efectos ventajosos

Estos profármacos de acetaminofén, acetaminosalol y compuestos relacionados tienen una porción lipófila y una porción hidrófila (los grupos amina que existen en la forma protonada a pH fisiológico). Los grupos amino cargados positivamente de estos profármacos tienen dos ventajas principales. En primer lugar, aumenta en gran medida la solubilidad de los fármacos. 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 desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos ingresan a la membrana, la parte hidrófila empujará los profármacos al citosol, una solución o suspensión acuosa semi-líquida concentrada. Los resultados del experimento muestran que más del 90% de los profármacos se cambiaron de nuevo a los fármacos originales. Los profármacos tienen una tasa de absorción mucho mejor y, por lo tanto, los profármacos tendrán mejor resistencia que acetaminofén, acetaminosalol y

compuestos relacionados a la misma dosis. Los resultados del experimento sugieren que los profármacos, N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl y 4-acetamidofenil salicilil dimetilaminobutirato.HCl se difunden a través de la piel humana -150 veces más rápido que el acetaminofén y el acetaminosalol. El acetaminofén, el acetaminosalol y los compuestos relacionados tardan 1-2 horas en alcanzar el nivel plasmático máximo cuando se toman por vía oral, pero estos profármacos solo tardaron aproximadamente -50 minutos en alcanzar el nivel plasmático máximo. El resultado más emocionante es que los profármacos pueden administrarse por vía transdérmica para cualquier tipo de tratamiento médico y deben evitar la mayoría de los efectos secundarios del acetaminofén, el acetaminosalol y los compuestos relacionados, especialmente la hepatotoxicidad y la toxicidad renal. Otro gran beneficio de la administración transdérmica de estos profármacos es que la administración de medicamentos, especialmente a los niños, será mucho más fácil.

#### Descripción de Dibujos

Figura 1: Cantidades acumulativas de N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl (A, solución al 30%), 4-acetamidofenil salicilil dimetilaminobutirato.HCl (A, solución al 30%), N-acetaminofén (A, 30% suspensión) y salicilato de 4-acetamidofenilo (D, 30% de suspensión) cruzando tejido de piel humana aislado en células de Franz (n=5). En cada caso, el vehículo tenía un tampón de fosfato de pH 7.4 (0.2 M).

Figura 2: niveles plasmáticos totales de acetaminofén y acetaminosalol después de la aplicación tópica de 1 ml de N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl, 4-acetamidofenil salicilil dimetilaminobutirato.HCl, acetaminofén y acetaminosalol en isopropanol a la espalda de ratones sin pelo (n=5).

Figura 3: El tiempo de prolongación del umbral de dolor de las colas de ratones después de 50 mg/kg de N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato. HCl y 4-acetamidofenil salicilil dimetilaminobutirato.HCl se administraron por vía transdérmica. El grupo A es el grupo de control.

Figura 4. en la estructura 1, R representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R<sub>3</sub> representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; X representa O, o 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O; A- representa Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, citrato o cualquier ión negativo; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 .....; Todos los grupos R pueden incluir átomos C, H, O, S o N y pueden tener enlaces simples, dobles y triples. Cualquier grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por O, S o NH.

#### Mejor modo

##### Preparación de N-acetil-4-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl

Se disolvieron 15.1 g (0.1 mol) de acetaminofén en 200 ml de acetona y 200 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 10%. Se añadieron 18.6 g (0.1 mol) de clorhidrato de cloruro de dimetilaminobutirilo a la mezcla y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron. Se añadieron 500 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (1 x 200 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato sódico se eliminó por filtración. HCl gas se burbujea en la solución. El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, produjo 26 g del producto deseado (86.4%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; PM: 300.78. % Calculado C: 55.90; H: 7.04; Cl: 11.79; N: 9.31; O: 15.96; Encontrado% C: 55.96; H: 7.06; Cl: 11.76; N: 9.29; O: 15.93. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ: 1.98 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.24 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (b, 1H).

##### Modo de invención

##### Preparación de N-acetil-4-aminofenil dietilaminobutirato.HCl

Se disolvieron 15.1 g (0.1 mol) de acetaminofén y 16 g (0.1 mol) de ácido dietilaminobutírico en 300 ml de diclorometano. La mezcla se enfría a 0°C con baño de hielo. Se añadieron 20.6 g (0.1 mol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se elimina por filtración. La solución de diclorometano se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato sódico se eliminó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético a la mezcla de reacción con agitación. El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, produjo 27 g del producto deseado (82.1%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; PM: 328.83. % Calculado C: 58.44; H: 7.66; Cl: 10.78; N: 8.52; O: 14.60; Encontrado% C: 58.40; H: 7.68; Cl: 10.76; N: 8.55; O: 14.61. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ: 1.50 (t, 6H), 2.00 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (b, 1H).

##### Preparación de 4-acetamidofenil salicilil dimetilaminobutirato.HCl

65

Se disolvieron 27.1 g (0.1 mol) de acetaminosalol en 200 ml de acetona y 200 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 10%. Se añadieron 18.6 g (0.1 mol) de clorhidrato de cloruro de dimetilaminobutirilo a la mezcla y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron. Se añadieron 500 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (1 x 200 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato sódico se eliminó por filtración. HCl gas se burbujea en la solución. El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, produjo 36 g del producto deseado (85.5%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; PM: 420.89. % Calculado C: 59.93; H: 5.99; Cl: 8.42; N: 6.66; O: 19.01; Encontrado% C: 59.96; H: 6.02; Cl: 8.40; N: 6.64; O: 18.98. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ: 1.99 (s, 3 H), 2.01 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 3.24 (m, 2 H), 7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.80 (b, 1 H), 8.10 (m, 1 H).

#### Preparación de 4-acetamidofenil-salicil-di-etilaminobutirato.HCl

Se disolvieron 27.1 g (0.1 mol) de acetaminosalol y 16 g (0.1 mol) de ácido dietilaminobutírico en 300 ml de diclorometano. La mezcla se enfría a 0°C con baño de hielo. Se añadieron 20.6 g (0.1 mol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se elimina por filtración. La solución de diclorometano se lavó con NaHCO al 5% (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato sódico se eliminó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético a la mezcla de reacción con agitación. El producto sólido se recogió por filtración. Después de secar, produjo 39 g del producto deseado (86.9%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; PM: 448.94. % Calculado C: 61.53; H: 6.51; Cl: 7.90; N: 6.24; O: 17.82; Encontrado % C: 61.50; H: 6.56; Cl: 7.85; N: 6.22; O: 17.87. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ: 1.50 (t, 6H), 2.00 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (b, 1H), 8.10 (m, 1H).

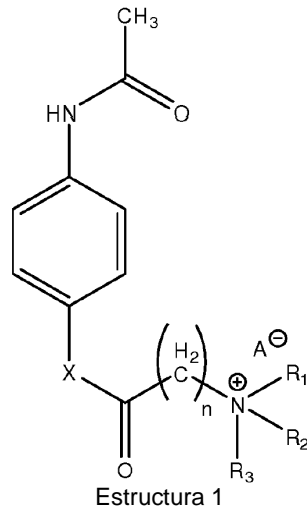
#### 25 Aplicabilidad industrial

Los profármacos de la fórmula general (1) "Estructura 1" son superiores a acetaminofén, acetaminosalol y compuestos relacionados. Se pueden usar con fines medicinales para tratar cualquier acetaminofén, acetaminosalol y afecciones tratables relacionadas con compuestos en humanos o animales. Se pueden usar 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. Se pueden usar para tratar la psoriasis, el acné, las quemaduras solares u otros trastornos de la piel debido a sus propiedades antiinflamatorias. Pueden ser útiles para tratar cáncer de piel, pulmón, mama y otros tipos de cáncer.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1 o una composición que comprende al menos un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1, como ingrediente activo, para uso en el tratamiento de una afección en un ser humano o animal mediante administración transdérmica



10 en el que:

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

15

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

20 R<sub>3</sub> es H;

X representa O o 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O;

A<sup>-</sup> representa un ion negativo;

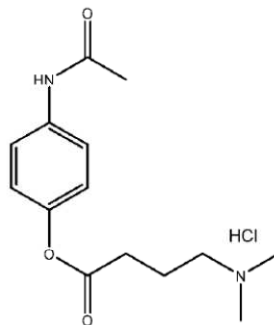
25

n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; y

la afección se selecciona del grupo que consiste en dolor, fiebre, cáncer, dismenorrea, vómitos inducidos por radiación, neuropatía diabética, artropatía hemofílica, pérdida ósea, psoriasis, acné, trastornos de la piel y quemaduras solares.

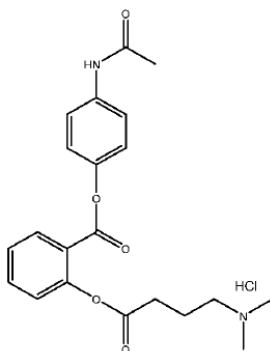
30

2. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1 es



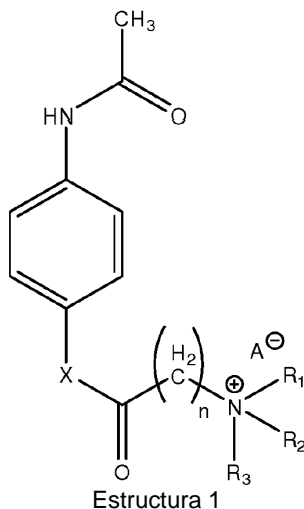
35

N-acetil-p-aminofenil dimetilaminobutirato.HCl, o



4-acetamidofenil-salicil-dimetilaminobutirato.HCl.

- 5 3. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor causado por artritis, dolor inflamatorio y cefalea aguda por migraña.
- 10 4. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto o composición se administra en forma de una solución, aerosol, loción, pomada, emulsión o gel y tiene una concentración suficiente para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos. del compuesto o composición.
- 15 5. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la afección tratada es psoriasis, acné, quemadura solar o trastornos de la piel y el compuesto o composición se administra en forma de una solución, aerosol, loción, pomada, emulsión. o gel
6. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el cáncer es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer de piel.
- 20 7. Un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1 o una composición que comprende al menos un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1, como ingrediente activo, para uso en el tratamiento del asma en un ser humano o animal mediante administración transdérmica mediante pulverización



25

en el que:

30  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

35  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

$R_3$  es H;

X representa O o 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O;

A<sup>-</sup> representa un ion negativo;

5

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

Fig. 1

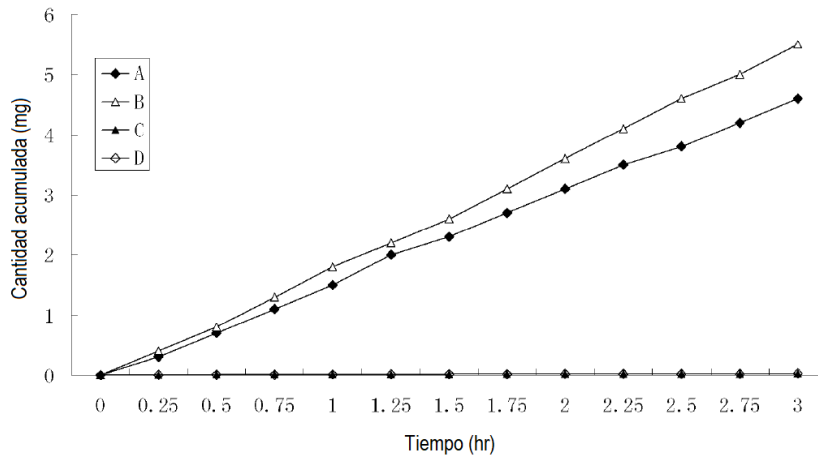


Fig. 2

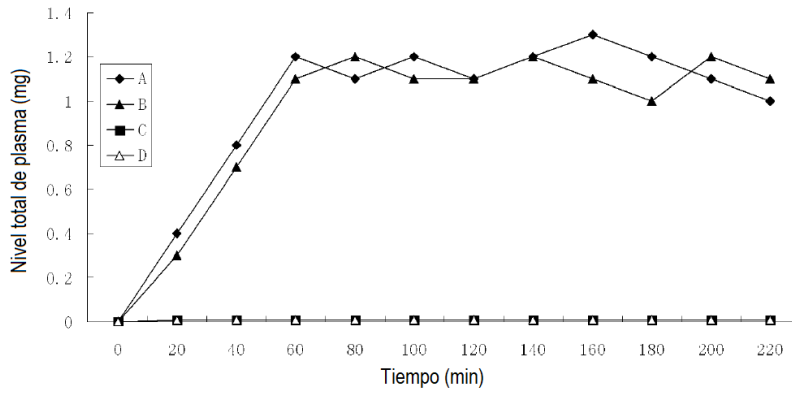


Fig. 3

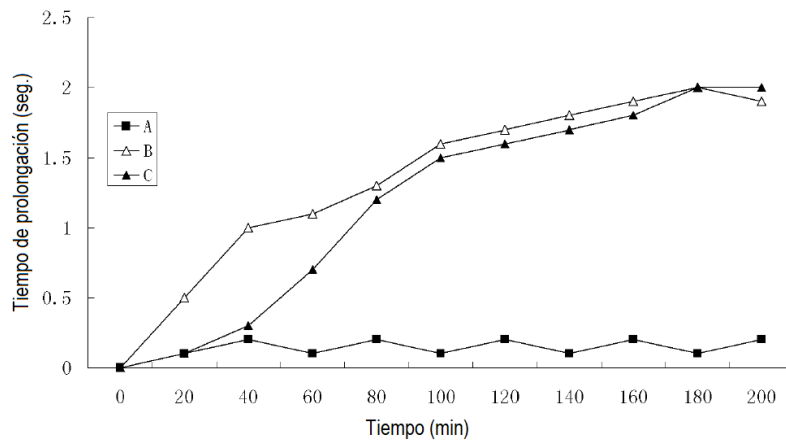
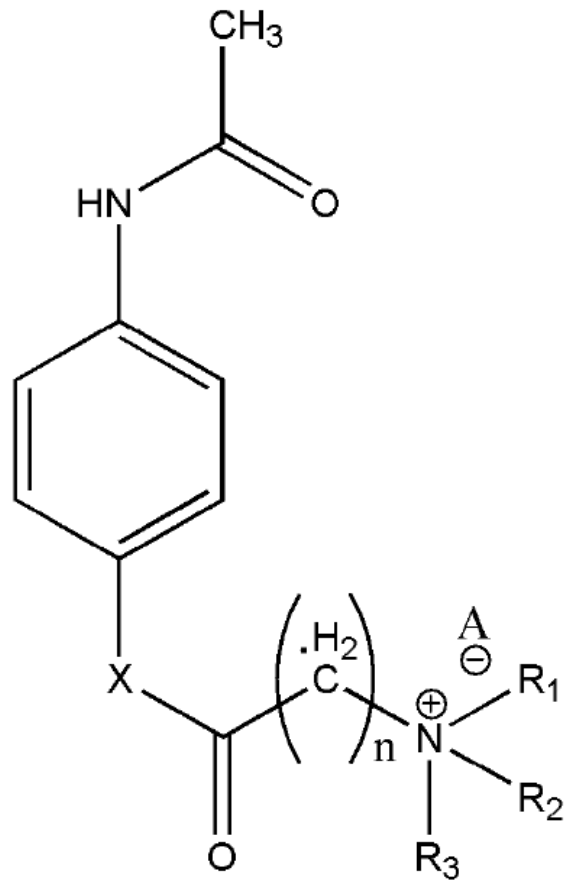


Fig 4



Estructura 1