

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 685**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07C 237/34 (2006.01)
C07C 327/30 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2006 PCT/IB2006/053090**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2008 WO08029199**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2006 E 06795893 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2084132**

54 Título: **Profármacos solubles en agua cargados positivamente de ácidos n-ariantranílicos con muy rápida velocidad de penetración en la piel**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2018

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 2 694 685 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 solubles en agua cargados positivamente de ácidos n-arilntranílicos con muy rápida velocidad de penetración en la piel

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a las preparaciones de profármacos cargados positivamente y solubles en agua de ácidos arilntranílicos y compuestos relacionados y su uso medicinal en el tratamiento de cualesquier afecciones tratables con antiinflamatorios no esteroides (NSAIA) en humanos o animales. Más específicamente, la presente invención tiene como objetivo superar los efectos secundarios asociados con el uso de NSAIA. Estos profármacos pueden administrarse por vía oral o transdérmica.

10 Técnica antecedente

El ácido 2-[(2,3-Dimetilfenil)amino]benzoico (ácido mefenámico), ácido 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoico (ácido meclofenámico), ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico (ácido flufenámico), ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil] amino]-3-piridinacarboxílico (ácido niflúmico), ácido 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxílico (flunixina) y compuestos relacionados son miembros del grupo de ácido arilntranílico de fármacos anti-inflamatorios no esteroides. Se utilizan para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para el tratamiento de la dismenorrea. También se utilizan para el tratamiento de la artritis gotosa aguda y la espondilitis anquilosante.

Desafortunadamente, una serie de efectos secundarios se asocia con el uso de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina y compuestos relacionados, principalmente alteraciones del GI tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, úlceras gástricas y gastritis. Fishman (Fishman; Robert, Patente de Estados Unidos No. 7,052,715) indicó que un problema adicional asociado con los medicamentos orales es que los niveles de concentración que se deben alcanzar en el torrente sanguíneo deben ser significativos para tratar efectivamente las áreas distales de dolor o inflamación. Estos niveles son a menudo mucho más altos de lo que sería necesario si fuera posible dirigirse con precisión al sitio particular del 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 intentado desarrollar un sistema de suministro para aplicación transdérmica mediante formulación. Sin embargo, es muy difícil suministrar niveles de plasma terapéuticamente efectivos de este tipo de fármacos en el anfitrión mediante la formulación, debido a la lenta velocidad de penetración 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 forma protonada a pH fisiológico. Encontraron que el profármaco (TSBH) se difunde a través de la piel humana ~60 veces más rápido que el fármaco (TS) en sí mismo [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. ScL, 82, 227 (1993)].

35 Divulgación de la invención

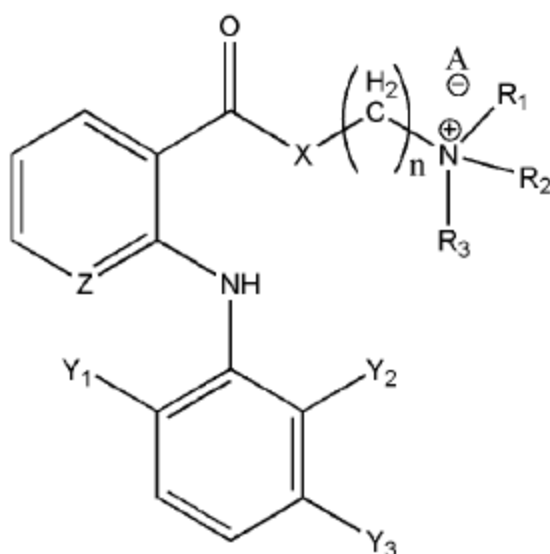
Problema técnico

El ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina y los compuestos relacionados se han utilizado con fines medicinales durante muchos años. Se utilizan para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y osteoartritis, para el tratamiento de la dismenorrea.

40 Desafortunadamente, una serie de efectos secundarios se asocian con el uso de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina y compuestos relacionados, principalmente alteraciones del GI como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, úlceras gástricas y gastritis. No son solubles en solución acuosa ni en jugo gástrico. Permanecen en el tracto GI durante mucho tiempo y, por lo tanto, pueden provocar daño a las células de la mucosa gástrica.

45 Solución técnica

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1



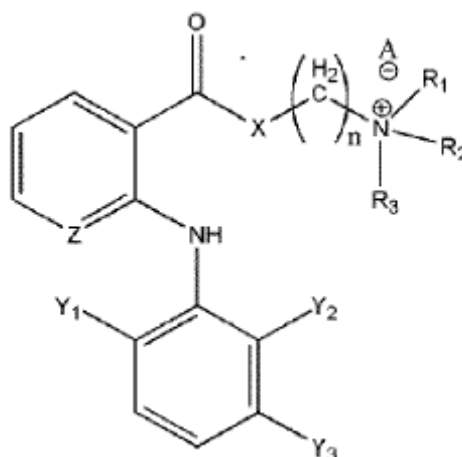
Estructura 1

en la que

5 a) R_1 representa H; R_2 representa H, un residuo alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquiniilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o un residuo arilo; R_3 representa H, un residuo alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquiniilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o un residuo arilo; X representa O, S, o NH; A^- representa Cl^- , Br^- , F^- , I^- , AcO^- , citrato, o un ión negativo; Y_1 representa H, Cl, F, CH_3 , C_2H_5 , o CF_3 ; Y_2 representa H, Cl, F, CH_3 , C_2H_5 , o CF_3 ; Y_3 representa H, Cl, F, CH_3 , C_2H_5 , o CF_3 ; Z representa CH; y $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ o una composición que comprende por lo menos un compuesto que tiene la fórmula general de Estructura 1 como un ingrediente activo para uso en un método para tratar una afección tratable con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAIA) en un sujeto, en el que el sujeto es humano o animal, el compuesto o composición se administra por vía transdérmica, y la afección tratable con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAIA) se selecciona del grupo que consiste de dolor, dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor de artritis, dolor inflamatorio, fiebre, cáncer, dismenorrea, vómito inducido por radiación, neuropatía diabética, migraña aguda, artropatía hemofílica, pérdida ósea, quemadura de sol, enfermedades inflamatorias de los ojos, dolor ocular después de cirugía de cornea, glaucoma, condiciones inflamatorias y dolorosas del oído (otitis) en un sujeto, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, acné, quemadura de sol, y otros trastornos de la piel; o

20 b) R_1 representa H; R_2 representa H, un residuo alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquiniilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o un residuo arilo; R_3 representa H, un residuo alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquiniilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o un residuo arilo; X representa S o NH; A^- representa Cl^- , Br^- , F^- , I^- , AcO^- , citrato, o un ión negativo; Y_1 representa H, Cl, F, CH_3 , C_2H_5 , o CF_3 ; Y_2 representa H, Cl, F, CH_3 , C_2H_5 , o CF_3 ; Y_3 representa Cl, F, CH_3 , C_2H_5 , o CF_3 ; Z representa CH o N; y $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ o una composición que comprende por lo menos un compuesto que tiene la fórmula general de Estructura 1 como un ingrediente activo para uso en un método para tratar una afección tratable con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAIA) en un sujeto, en el que el sujeto es humano o animal, el compuesto o composición se administra por vía transdérmica, y la afección tratable con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAIA) se selecciona del grupo que consiste de dolor, dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor de artritis, dolor inflamatorio, fiebre, cáncer, dismenorrea, vómito inducido por radiación, neuropatía diabética, migraña aguda, artropatía hemofílica, pérdida ósea, asma, quemadura de sol, enfermedades inflamatorias de los ojos, dolor ocular después de cirugía de cornea, glaucoma, condiciones inflamatorias y dolorosas del oído (otitis) en un sujeto, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, acné, quemadura de sol, y otros trastornos de la piel.

Esta invención se refiere a la preparación de profármacos cargados positivamente novedosos de ácidos arilantranílicos y compuestos relacionados y su uso medicinal. Los profármacos de ácidos arilantranílicos tienen la fórmula general (1) 'Estructura 1'.



Estructura 1

En la estructura 1, R₁ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R₂ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R₃ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; X representa O, S, o NH; A⁻ representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato, o cualesquier iones negativos; Y₁ representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y₂ representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y₃ representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Z representa CH o N; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 Todos los grupos R pueden incluir átomos de C, H, O, S, o N y pueden tener enlaces sencillos, dobles y triples. Cualquiera de los grupos CH₂ se puede reemplazar con 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 medicamento primero se debe disolver, y si el fármaco posee las propiedades biofarmacéuticas deseables, pasará desde una región de alta concentración hasta 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 cumplen funciones dominantes en la formación de membranas tienen grupos principales altamente polares que contienen fosfato y, en la mayoría de los casos, dos colas de hidrocarburos altamente hidrófobas. Las membranas son bicapas, con grupos principales hidrófilos orientados hacia afuera en las regiones acuosas de 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 ingresar al citosol en el interior de manera eficiente.

El objetivo de esta invención es evitar los efectos secundarios del ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixinina y compuestos relacionados al aumentar su solubilidad en el jugo gástrico y su velocidad de penetración a través de la membrana y la barrera de la piel que se administrarán por vía transdérmica (aplicación tópica). Estos profármacos novedosos tienen dos características estructurales en común: tienen una porción lipófila y un grupo amino primario, secundario o terciario que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. Dicho equilibrio hidrófilo-lipófilo es necesario para un paso eficiente a través de la barrera de membrana [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227 (1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos. La solubilidad del 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo. AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, y flunixinina en agua son >400 mg, >400 mg, >400 mg, >450 mg, >450 mg, <0.1 mg, <0.1 mg, <0.1 mg, <0.1 mg, <0.1 mg/ml, En muchos casos, la etapa más baja o que limita la velocidad en la secuencia es la disolución del fármaco. El ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixinina y los compuestos relacionados tienen una solubilidad muy baja en el jugo gástrico. Permanecen en el tracto GI durante mucho tiempo y, por lo tanto, pueden provocar daño a las células de la mucosa gástrica. Cuando estos nuevos profármacos se administran por vía oral en una forma de dosificación tal como un comprimido, cápsula, solución o suspensión, se disolverán en el jugo gástrico inmediatamente. La carga positiva en los grupos amino de estos profármacos se unirá a la carga negativa en el grupo principal 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 hasta una región de baja concentración. Cuando estos profármacos ingresan en la membrana, la parte hidrófila empujará el profármaco hacia el citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida. Debido a la corta estancia en el tracto GI, los profármacos no provocarán daño a las células de la mucosa gástrica. El pH del estómago es 1-3, por lo que la carga negativa en el grupo principal de fosfato de la membrana de la mucosa gástrica está unida con el protón (H⁺). Las

cargas positivas de estos profármacos no se pueden unir al grupo principal de fosfato de la mucosa gástrica. Estos profármacos estarán libres de traumas de primarios (daño ácido directo) y traumas secundarios (inhibición de prostaglandinas) en el estómago. Las velocidades de penetración de 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixinina, y compuestos relacionados a través de la piel humana se midieron in vitro al utilizar células Franz modificadas, que se aislaron de tejido de piel humana (360-400 µm de grosor) 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 de cromatografía líquida de alto rendimiento específico. Los resultados utilizan un donante que consiste en ya sea una solución al 30% de 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, y 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH o una suspensión al 30% de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, y flunixinina en 2 mL de tampón de fosfato a pH 7.4 (0.2 M) se muestran en la Figura 1. Los valores de flujo aparente de 2.1 mg, 2.0 mg, 2.2 mg, 1.8 mg, 1.7 mg, 0.01 mg, 0.01 mg, 0.01 mg, 0.01 mg, y 0.01 mg/cm²/h se calcularon para 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, y 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, y flunixinina que se difunde a través de la piel humana. Los resultados sugieren que los profármacos, 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, o 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH se difunden a través de la piel humana \square 200 veces más rápido que el ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, o flunixinina. Los resultados sugieren que la carga positiva sobre el grupo dialquilaminoetilo tiene una función muy importante en el paso del fármaco a través de la membrana y la barrera de la piel. Otros profármacos de la 'Estructura 1' general tienen velocidades de penetración muy altas y están muy cerca a aquellas de 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH.

Se compararon las velocidades de penetración in vivo de 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, y 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, y flunixinina a través de la piel de ratones intactos sin pelo. El donante consistió en una solución al 20% de estos compuestos en 1 mL de isopropanol aplicado a 10 cm² en la parte posterior de los ratones sin pelo. Los niveles de plasma del ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y flunixinina se determinaron mediante un método específico de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados (Figura 2) muestran que los niveles de pico de 2-[(2,3-dimetilfenil)amino] benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2- [(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino] benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, y 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH se alcanzaron en ~50 minutos después de la aplicación de los sistemas donantes. Se requieren de 2 a 4 horas para que el ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixinina y compuestos relacionados alcancen su nivel de plasma pico cuando se toman por vía oral. Los niveles de plasma pico fueron ~0.01 mg/ml para ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y flunixinina y ~2 mg/ml para 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, y 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (aproximadamente 200 veces la diferencia). ~2 mg/ml de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y flunixinina en plasma es más ~50 veces más alto que el nivel en plasma para una actividad analgésica efectiva e antiinflamatoria efectiva. Este es un resultado muy emocionante. Será muy fácil y rápido suministrar niveles de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y flunixinina en plasma terapéuticamente efectivos en el anfitrión mediante administración de estos profármacos por vía transdérmica. Estos resultados sugieren que los profármacos se pueden administrar 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 aquellas del dietilaminoetilo 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH.

Para controlar el sangrado gastroduodenal provocado por los fármacos, las ratas se administraron por vía oral con 50 mg/kg de 2-[(2,3-dimetilfenil)amino] benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino] benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil) fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-

piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, y flunixina por día durante 21 días. Se encontró un promedio de 2-4 mg de sangre fecal por gramo de heces en los grupos de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, y flunixina y ninguno en 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo. AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH.

Se investigó la toxicidad aguda de los profármacos. Las LD₅₀ por vía oral en ratones son: 0.9 g/kg, 1.0 g/kg, 0.8 g/kg, 0.75 g/kg, 1.1 g/kg, para 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH. Los resultados muestran que los profármacos son menos tóxicos que sus fármacos originales (ácido mefenámico, 600 mg/kg, ácido flufenámico, 715 mg/kg y ácido niflúmico, 650 mg/kg).

El ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y flunixina demostraron actividad antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antirreumática. Un buen profármaco debe volver al fármaco original en el plasma. El grupo éster dietilaminoetilico de estos profármacos se puede dividir rápidamente por las enzimas en plasma humano in vitro y más del 90% de los profármacos se cambian de nuevo a sus fármacos originales. Debido a que los profármacos tienen una velocidad de absorción mucho mejor, los profármacos tendrán más fuerza que sus fármacos originales en la misma dosificación. Las actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias de estos profármacos se probaron utilizando ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y flunixina como comparación.

Actividad analgésica: el tiempo de prolongación del umbral de dolor de la cola de un ratón se determinó de acuerdo con el Método D'Amour-Smith (J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74 (1941)). Después se administraron 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. 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH Los AcOH han mostrado muy bien la actividad analgésica.

Se contó el número de contorsiones que ocurrieron cuando a los ratones se les administró una solución de ácido acético por vía intraperitoneal, y se calculó la velocidad de inhibición basada en el grupo de control. Se administraron por vía transdérmica 2-[(2,3-dimetilfenil)amino] benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, B), 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, C), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, D), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, E), 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, F) 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. La velocidad de inhibición de contorsiones por profármacos de arilantranílicos

Grupo	Dosis (mg/kg)	No. de contorsiones	%
A	0	35.0	-
B	100	15.6	55
C	100	14.2	59
D	100	16.1	54
E	100	15.2	57
F	100	15.7	55

Los resultados muestran que los profármacos muestran 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 un pirógeno. El grupo control es el grupo A. 2 horas después, se administraron por vía transdérmica 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, B), 2-[(2,6- dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, C), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, D), 2-[[3-

(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, E), 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, F). La temperatura corporal de las ratas se tomó en intervalos de 90 min. antes y después de la administración de los compuestos de prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

5 Tabla 2. Actividad antipirética de los profármacos de los ácidos arilantranílicos.

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)	37.35±0.06	36.71±0.05	36.60±0.08	36.59±0.07
C (100 mg/kg)	37.28±0.06	36.68±0.05	36.62±0.08	36.58±0.07
D (100 mg/kg)	37.27±0.06	36.76±0.05	36.65±0.08	36.49±0.07
E (100 mg/kg)	37.25±0.07	36.82±0.06	36.70±0.05	36.50±0.08
F (100 mg/kg)	37.23±0.06	36.69±0.06	36.52±0.08	36.40±0.07

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

10 Actividad antiinflamatoria: se administraron por vía transdérmica 2-[(2,3-dimetilfenil)amino] benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, B), 2-[[2,6-dicloro-3-metilfenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, C), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, D), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, E), 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo. AcOH (100 mg/kg, F). El grupo A es el grupo controlado. 60 minutos más tarde, se administró por vía subcutánea una solución de carragenina a las almohadillas de las ratas. El volumen de la pata trasera se midió cada hora después de la administración de la carragenina, y se calculó la velocidad de aumento en el volumen de la pata y se designó como la velocidad de inflamación (%). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4. Los resultados muestran que estos profármacos mediante administración transdérmica demostraron una buena actividad antiinflamatoria. Otros compuestos de la 'Estructura 1' general muestran una actividad antiinflamatoria similar.

15 También se sabe que una dosis oral alta de algunos de los NSAIA muestra una actividad antiactmática antirreactiva por inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa. Debido a su velocidad de penetración de membrana muy alta, estos profármacos se pueden utilizar para tratar el asma mediante pulverización en la boca o nariz del anfitrión.

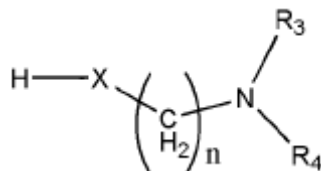
Estos profármacos también se pueden utilizar para tratar psoriasis, acné, quemaduras solares u otros trastornos de la piel debido a sus propiedades antiinflamatorias y a una velocidad de penetración de la piel muy alta.

25 Recientemente se ha llamado la atención sobre la función de la ciclooxigenasa (COX)-2 en la patogénesis del cáncer y se ha considerado un objetivo atractivo para las estrategias en pacientes con cáncer. Estos profármacos también se pueden utilizar para tratar el cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer oral, cáncer genital y otros tipos de cáncer mediante al administrar directamente al área de cáncer una cantidad efectiva muy alta.

30 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 comprimidos, cápsulas o soluciones para administración por vía oral y 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 beta-caroteno, u otros productos farmacéuticos, como el ácido fólico, etc., para tratar cualquier afección tratable por NSAIA en humanos o animales

35 Los sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de compuestos de la 'Estructura 1' general o una composición que comprende por lo menos un compuesto de la 'Estructura 1' general, como ingrediente activo, se puede utilizar para tratar cualquier afección tratable con NSAIA 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 que mira hacia la piel. Al controlar la velocidad de liberación, este sistema permite que los NSAIA alcancen niveles terapéuticos sanguíneos óptimos para aumentar la efectividad y reducir los efectos secundarios de los NSAIA. Estos sistemas se pueden utilizar en la muñeca, tobillo, brazo, pierna o cualquier parte del cuerpo.

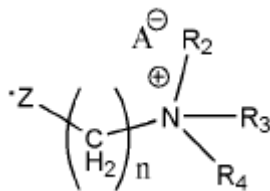
- 5 Los compuestos de fórmula general (1) 'Estructura 1' indicada anteriormente se pueden preparar a partir de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina y compuestos relacionados, mediante reacción con compuestos de 'Estructura 2' de fórmula general (2) al utilizar reactivos de acoplamiento, tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio, et al.



Estructura 2

- 10 En la estructura 2, R₃ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenoilo, o alquínilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R₄ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenoilo, o alquínilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; X representa O, S o NH; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.....

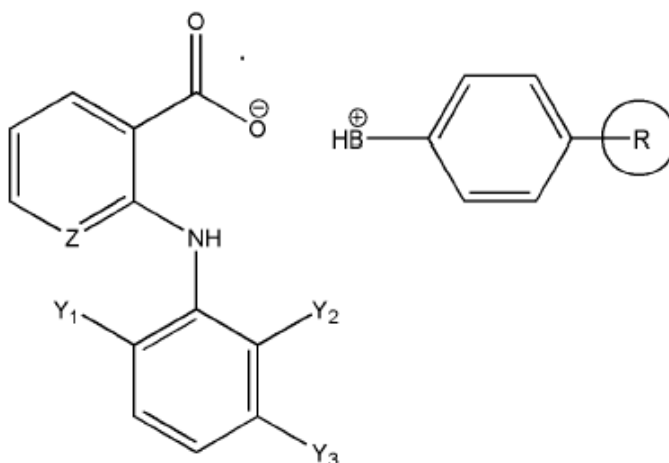
- 15 Cuando X representa O, los compuestos de la fórmula general (1) 'Estructura 1' indicados anteriormente se puede preparar a partir de sales de base orgánica de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina, y compuestos relacionados, mediante reacción con compuestos de la "Estructura" de fórmula general (3)



Estructura 3

- 20 En la estructura 3, R₂ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenoilo, o alquínilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R₃ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenoilo, o alquínilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R₄ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenoilo, o alquínilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; Z representa halógeno, o p-toluenosulfonilo, A' representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato, o cualesquier iones negativos; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.....

- 25 Cuando X representa O, los compuestos de la 'Estructura 1' de fórmula general (1) indicados anteriormente se pueden preparar a partir de sales de base inmovilizada de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina, y compuestos relacionados de la 'Estructura 4' de fórmula general (4),



Estructura 4

En la estructura 4, R representa resina entrecruzada; Y₁ representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y₂ representa H, Cl, F, CH, CH₂, o CF₃; Y representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Z representa CH o N; B representa cualesquier grupos base, tales como piridina, piperidina, trietilamina, u otros grupos base, mediante reacción con compuestos de la 'Estructura 3' de fórmula general (3).

5 Efectos ventajosos

Estos profármacos de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina y compuestos relacionados tienen una porción lipófila y una porción hidrófila (los grupos amina que existen en forma protonada a pH fisiológico). Los grupos amino cargados positivamente de estos profármacos tienen dos ventajas principales. Primero, aumenta en gran medida la solubilidad de los fármacos; cuando estos nuevos profármacos se administran por vía oral en una forma de dosificación, como un comprimido, cápsula, solución o suspensión, se disuelven en el jugo gástrico de inmediato. En segundo lugar, la carga positiva sobre el grupo amino de estos profármacos se unirá a la carga negativa en el grupo principal 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 hasta una región de baja concentración. Cuando estos profármacos ingresan en la membrana, la parte hidrófila empujará a los profármacos hacia el citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida. Debido a la corta estancia en el tracto GI, los profármacos no provocarán daño a las células de la mucosa gástrica. Los resultados del experimento muestran que más del 90% de los profármacos se cambiaron de nuevo a los fármacos originales. Los profármacos tienen una velocidad de absorción mucho mejor y, por lo tanto, los profármacos tendrán una mayor resistencia que el ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina y los compuestos relacionados en la misma dosificación. Los resultados del experimento sugieren que los profármacos, 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, o 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH se difunden a través de la piel humana \square 200 veces más rápido que el ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, o flunixina. Se requiere de 2-4 horas para el ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixina, y compuestos relacionados para alcanzar el nivel de plasma pico cuando se toman por vía oral, pero estos profármacos solo tardaron alrededor de ~50 minutos en alcanzar el nivel de plasma pico. El resultado más emocionante es que los profármacos se pueden administrar no solo por vía oral, sino también por vía transdérmica para cualquier tipo de tratamiento médico y deben evitar la mayoría de los efectos secundarios del ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico o flunixina, y compuestos relacionados, principalmente alteraciones del GI tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas, gastritis y 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.

35 Descripción de los dibujos

Figura 1: Cantidades acumulativas de 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (A, solución al 30%), 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (B, solución al 30%), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (C, solución al 30%), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (D, solución al 30%), 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (E, solución al 30%), ácido mefenámico (F, suspensión al 30%), ácido meclofenámico (G, suspensión al 30%), ácido flufenámico (H, suspensión al 30%), ácido niflúmico (I, suspensión al 30%), flunixina (J, suspensión al 30%), tejido cutáneo humano aislado entrecruzado en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo fue tampón de fosfato a pH 7.4 (0.2 M).

Figura 2: Niveles de plasma total de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, y flunixina después de aplicación tópica de 1 ml de una solución al 20% de 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (A), 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (B), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (C), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (D), 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (E), ácido mefenámico (F), ácido meclofenámico (G), ácido flufenámico (H), ácido niflúmico (I), y flunixina (J) en isopropanol a la espalda de ratones sin pelo (n=5).

Figura 3: El tiempo de prolongación del umbral del dolor de las colas de ratones después de 50 mg/kg de 2-[(2,3-dimetilfenil) amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo. Se administraron AcOH por vía transdérmica. El grupo A es el grupo control.

Figura 4. La velocidad de inflamación (%) después de una inyección de carragenina. 1 hora antes de la inyección de carragenina, se administraron 2-[(2,3-dimetilfenil)amino] benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, B), 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, C), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, D), 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-

piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, E), 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH (100 mg/kg, F) por vía transdérmica. El grupo A es el grupo de control.

Figura 5. En la estructura 1, R₁ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloilo, alquenoilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R₂ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloilo, alquenoilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; R₃ representa H, uno de cualquiera de los residuos de alquilo, alquiloilo, alquenoilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo; X representa O, S, o NH; A⁻ representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato, o cualesquier iones negativos; Y representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y₂ representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y₃ representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Z representa CH o N; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10; Todos los grupos R pueden incluir átomos de C, H, O, S, o N y pueden tener enlaces sencillos, dobles y triples. Cualquiera de los grupos CH₂ se pueden reemplazar con O, S, o NH

Mejor modo

Preparación de N-dietilaminoetil 2-[(2,3-dimetilfenil)amino] benzoamida.AcOH.

Se disolvieron 24.1 g (0.1 mol) de ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoico en 100 ml de acetonitrilo. 32.1 g de tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 30 ml de trietilamina se agregaron en la mezcla de reacción. 11.6 g de dimetilaminoetilamina se agregó en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a RT. Los solventes se evaporaron. Se agregó 250 ml de acetato de etilo en 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 eliminó mediante filtración. Se agregó 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. Se agregó hexano (200 ml). El producto sólido se recolectó mediante filtración. Después de secado, se produjo 37 g del producto deseado (92.5%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C₂₃H₃₃N₃O₄; MW: 399.53. Calculado % C: 69.14; H: 8.33; N: 10.52; O: 12.01; Encontrado % C: 69.11; H: 8.35; N: 10.51; O: 12.03. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 1.41 (t, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (b, 1H).

Modo para la invención

Preparación de N-dietilaminoetil 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino] benzoamida.AcOH

Se disolvieron 29.6 g (0.1 mol) de ácido 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoico en 300 ml de cloroformo. Se agregó 20.6 g de N,N'-Diciclohexilcarbodiimida en la mezcla de reacción. 11.7 g de dietilaminoetilamina se agregó en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a RT. El sólido se eliminó mediante filtración. La solución de cloroformo se lavó con NaHCO₃ al 5% (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó mediante filtración. Se agregaron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. Se agregó hexano (200 ml). El producto sólido se recolectó mediante filtración. Después de secado, se produjo 39 g del producto deseado (85.8%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C₂₂H₂₉Cl₂N₃O₃; MW: 454.39. Calculado % C: 58.15; H: 6.43; Cl: 15.60; N: 9.25, O: 10.56; Encontrado % C: 58.10; H: 6.46; Cl: 15.62; N: 9.22, O: 10.60. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 1.43 (t, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 6.30 (d, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.68 (m, 1 H), 7.70 (b, 1H).

Preparación de 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino] benzoato de S-dimetilaminoetilo.AcOH.

Se disolvieron 28.1 g (0.1 mol) de ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en 300 ml de cloroformo. Se agregó N,N'-Diciclohexilcarbodiimida en la mezcla de reacción. Se agregaron 11.7 g de dimetilaminoetil mercaptan en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a RT. El sólido se eliminó mediante filtración. La solución de cloroformo se lavó con NaHCO₃ al 5% (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó mediante filtración. Se agregaron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. Se agregó hexano (200 ml). El producto sólido se recolectó mediante filtración. Después de secado, se produjo 39 g del producto deseado (88.5%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C₂₁H₂₆F₃N₃O₃S; MW: 456.52. Calculado % C: 57.88; H: 5.96; F: 12.48; N: 6.14, O: 10.51; S: 7.02; Encontrado % C: 57.84; H: 5.99; F: 12.45; N: 6.15, O: 10.56, S: 7.01. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 1.44 (t, 6H), 2.11 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.78 (m, 1 H).

Preparación de 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH

Se disolvieron 28.2 g (0.1 mol) de ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxílico en 200 ml de NaHCO al 10%. Se agregó 100 ml de acetona y 43 g (0.15 mol) de bromuro de di-etilaminoetilo.HBr en la mezcla y la mezcla se agitó durante 5 horas a RT. La mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 300 ml). La solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se agrega 6 g de ácido acético en a solución. La solución se concentró in vacuo a 100 ml. Luego se agregaron 300 ml de hexano en la solución. El producto sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano (3 x 100 ml). Después de secado, se produjo 38 g del producto deseado (86.1%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C₂₁H₂₆F₃N₃O₄; MW: 441.44. Calculado % C: 57.14;

H: 5.94; F: 12.91, N: 9.52; O: 14.50; Encontrado % C: 57.11; H: 5.97; F: 12.92; N: 9.50; O: 14.50. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 1.44 (t, 6H), 2.11 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.38 (m, 1 H).

Preparación de 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxilato de dietilaminoetilo.AcOH

- 5 60 g de trietilamina unida a polímero (3 mol/g, 100-200 de malla) se suspendieron en 180 ml de cloroformo. Se agregó 29.6 g (0.1 mol) de ácido 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxílico en la mezcla con agitación. Se agregaron 43 g (0.15 mol) de bromuro de dietilaminoetilo.HBr en la mezcla y la mezcla se agitó durante 5 horas a RT. El polímero se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano (3 x 50 ml). Se agregaron 8.2 g (0.1 mol) de acetato de sodio en la mezcla de reacción con agitación. La mezcla se agitó durante 2 h. El sólido se eliminó mediante filtración y se lavó con cloroformo (3 x 50 ml). La solución se concentró in vacuo a 100 ml. Luego 10 300 ml de hexano se agregó en la solución. El producto sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano (3 x 100 ml). Después de secado, se produjo 40 g del producto deseado (87.8%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/ml; Análisis elemental: C₂₂H₂₈F₃N₃O₄; MW: 455.47. Calculado % C: 58.01; H: 6.20; F: 12.51, N: 9.23; O: 14.05; Encontrado % C: 57.98; H: 6.23; F: 12.50; N: 9.21; O: 14.08. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 1.45 (t, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 15 6.83 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.38 (m, 1 H).

Aplicabilidad Industrial

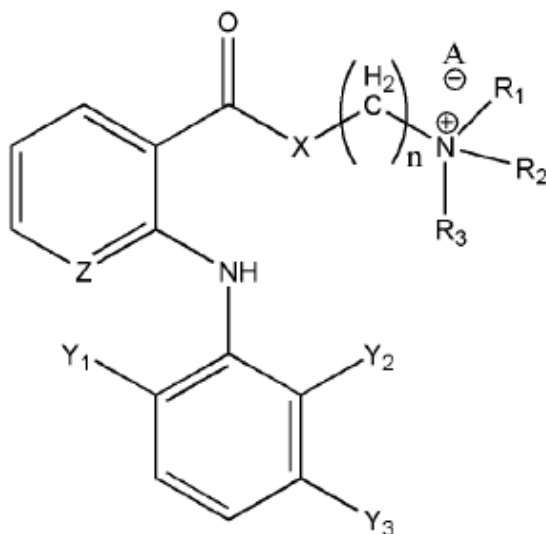
- Los profármacos de la 'Estructura 1' de fórmula general (1) son superiores al ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixinina y compuestos relacionados. Se pueden utilizar para 20 tratar cualquier ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flunixinina y afecciones tratables de compuestos relacionados en humanos o animales. Se pueden utilizar para el alivio de signos y síntomas de la artritis reumatoide y osteoartritis, reducción de la fiebre y tratamiento de la dismenorrea. También se pueden prescribir para neuropatía diabética y migraña aguda. Debido a su muy alta velocidad de penetración de membrana, estos profármacos se pueden utilizar en el tratamiento del asma por inhalación a un anfitrión. Se pueden utilizar para 25 tratar la psoriasis, acné, quemaduras solares y otros trastornos de la piel debido a sus propiedades antiinflamatorias. También se pueden utilizar para tratar el cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de oral, cáncer genital y otros tipos de cáncer, al administrar directamente al área de cáncer una muy alta cantidad efectiva.

Texto de Lista de Secuencias

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1



Estructura 1

5 en la que

- a) R_1 representa H; R_2 representa H, un residuo alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o un residuo arilo; R_3 representa H, un residuo alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o un residuo arilo; X representa O, S, o NH; A⁻ representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato, o un ión negativo; Y_1 representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y_2 representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y_3 representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Z representa CH; y n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 o una composición que comprende por lo menos un compuesto que tiene la fórmula general de Estructura 1 como un ingrediente activo para uso en un método para tratar una afección tratable con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAIA) en un sujeto, en el que el sujeto es humano o animal, el compuesto o composición se administra por vía transdérmica, y la afección tratable con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAIA) se selecciona del grupo que consiste de dolor, dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor de artritis, dolor inflamatorio, fiebre, cáncer, dismenorrea, vómito inducido por radiación, neuropatía diabética, migraña aguda, artropatía hemofílica, pérdida ósea, quemadura de sol, enfermedades inflamatorias de los ojos, dolor ocular después de cirugía de cornea, glaucoma, condiciones inflamatorias y dolorosas del oído. (otitis) en un sujeto, artritis reumatoide, osteoartritis psoriasis, acné, quemadura de sol, y otros trastornos de la piel; o
- b) R_1 representa H; R_2 representa H, un residuo alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o un residuo arilo; R_3 representa H, un residuo alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquinilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o un residuo arilo; X representa S o NH; A⁻ representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato, o un ión negativo; Y_1 representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y_2 representa H, Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Y_3 representa Cl, F, CH₃, C₂H₅, o CF₃; Z representa CH o N; y n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 o una composición que comprende por lo menos un compuesto que tiene la fórmula general de Estructura 1 como un ingrediente activo para uso en un método para tratar una afección tratable con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAIA) en un sujeto, en el que el sujeto es humano o animal, el compuesto o composición se administra por vía transdérmica, y la afección tratable con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAIA) se selecciona del grupo que consiste de dolor, dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor de artritis, dolor inflamatorio, fiebre, cáncer, dismenorrea, vómito inducido por radiación, neuropatía diabética, migraña aguda, artropatía hemofílica, pérdida ósea, asma, quemadura de sol, enfermedades inflamatorias de los ojos, dolor ocular después de cirugía de cornea, glaucoma, condiciones inflamatorias y dolorosas del oído. (otitis) en un sujeto, artritis reumatoide, osteoartritis psoriasis, acné, quemadura de sol, y otros trastornos de la piel.

2. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo.AcOH, y 2-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]benzoato de dietilaminoetilo. AcOH.

3. El compuesto o composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el compuesto o composición se administra por vía transdérmica a una parte del cuerpo del sujeto en la forma de una

solución, pulverización, loción, pomada, emulsión o gel para proporcionar un nivel de plasma terapéuticamente efectivo del compuesto.

5 4. El compuesto o composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para tratar por vía tópica un dolor en el sujeto al administrar el compuesto o composición por vía transdérmica al área inflamada del sujeto.

5. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el dolor es dolor de cabeza, dolor de muelas, y dolor muscular, o dolor inflamatorio.

10 6. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto o composición se administra por vía transdérmica en la forma de una solución, pulverización, loción, pomada, emulsión, o gel para tratar psoriasis, acné, quemadura de sol, trastornos de la piel, o cáncer.

7. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el cáncer es cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer oral, o cáncer genital.

15 8. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto o composición está en la forma de un sistema de aplicación terapéutica transdérmica, en el que el sistema de aplicación terapéutica transdérmica es un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene sustancia activa y una capa de respaldo impermeable.

9. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el sistema de aplicación terapéutica transdérmica es un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable frente a la piel del sujeto.

Fig. 1

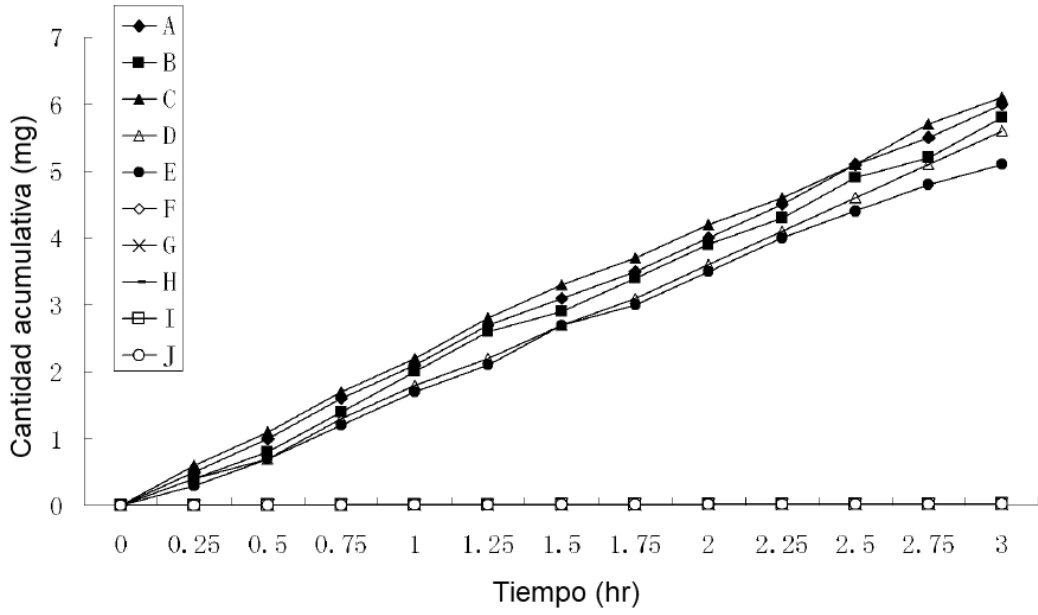


Fig. 2

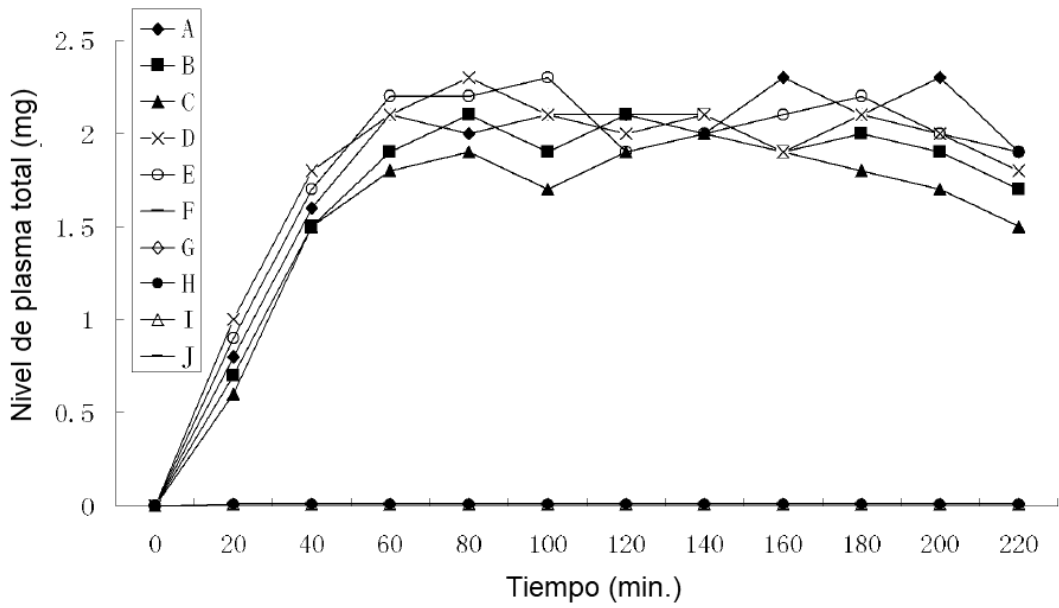


Fig. 3

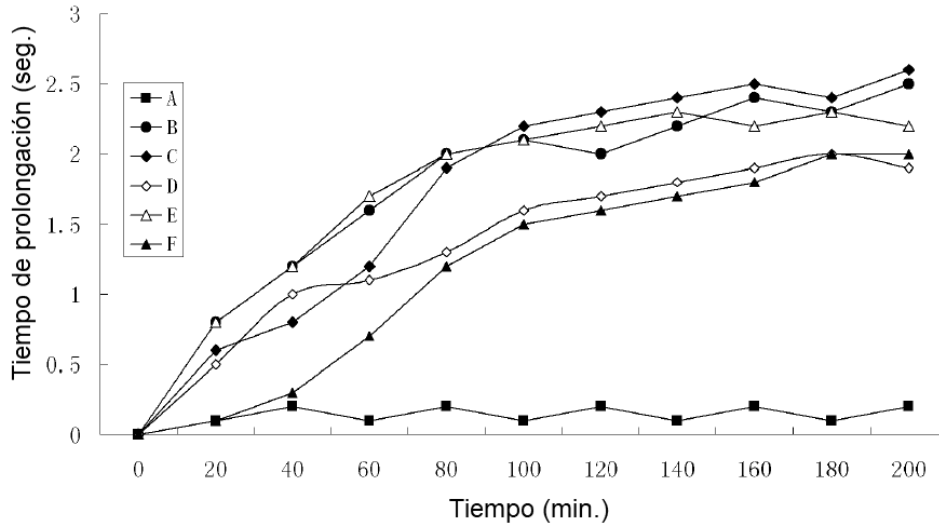


Fig. 4

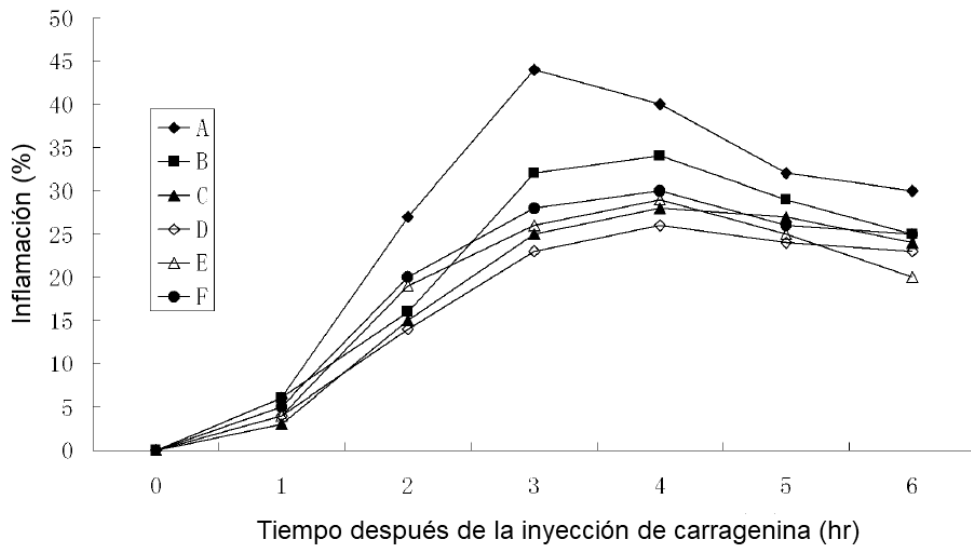
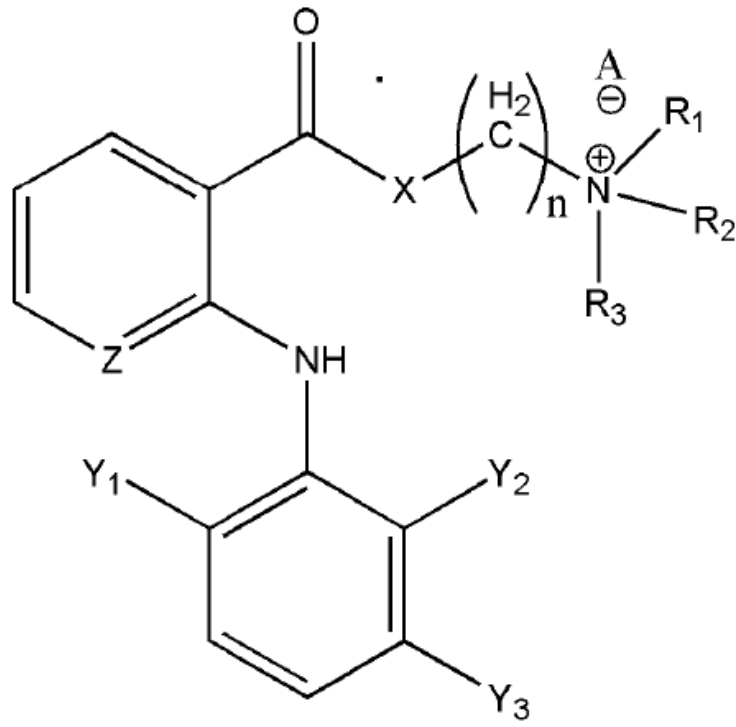


Fig. 5



Estructura 1