



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

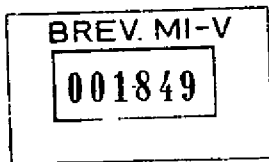
UTBM

DOMANDA NUMERO	101994900381611
Data Deposito	22/07/1994
Data Pubblicazione	22/01/1996

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATI FOSFORILATI DI COMPOSTI AVENTI ATTIVITA' ANTIINFIAMMATORIA O
ANALGESICA E PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE



COPIA EX NOVO

EU

- 2 - SAIC BREVETTI SRL

DESCRIZIONE: dell'invenzione industriale a nome WILTON
LICENSING AG

La presente invenzione riguarda amidi dell'acido etanol beta aminofosforico con strutture molecolari aventi attività antiinfiammatoria ed analgesica.

Queste strutture molecolari sono comunemente denominate FANS e, oltre all'attività anti-infiammatoria ed analgesica, presentano alcuni inconvenienti non trascurabili tra i quali principalmente la gastrolesività. Ovviamente si tratta di un problema importante se si tiene conto del fatto che tali farmaci devono essere somministrati in terapie a lungo decorso.

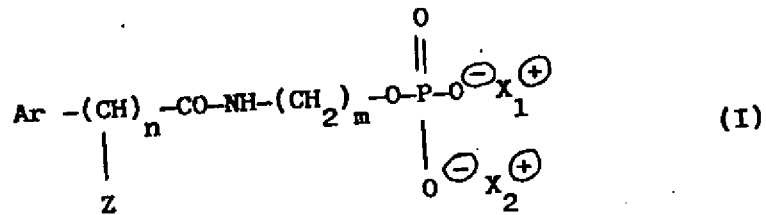
E' altresì noto che l'attività dei FANS è principalmente legata soprattutto per alcune molecole all'isomero attivo preso in considerazione.

Scopo principale della presente invenzione è quello di realizzare derivati dei FANS che mantengano sostanzialmente inalterata l'attività analgesica ed anti-infiammatoria, ma posseggano una tossicità notevolmente inferiore, specialmente in termini di gastrolesività.

E' stato ora trovato e costituisce l'oggetto principale della presente invenzione che tale scopo viene sostanzialmente conseguito con le corrispondenti amidi sostituite con una struttura chimica avente una catena alifatica più o meno lunga e terminante con un raggruppamento acido di natura inorganica facilmente salificabile.

I composti chimici derivati secondo la presente invenzione possono

essere rappresentati dalla formula generale seguente:



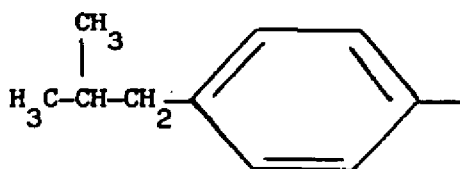
dove X_1 e X_2 possono rappresentare contemporaneamente $X_1 = X_2 = \text{H}$ oppure $X_1 = \text{H}$ e $X_2 =$ rappresentano ione inorganico, come ad esempio Na, K, Ca Mg, Al e simili, utilizzati come salificanti, oppure basi organiche farmacologicamente attive e non tossiche, comprendenti anche amminoacidi basici come ad esempio lisina, arginina, ornitina, oppure composti basici ciclici, come ad esempio morfolina, aminopiridina e simili, o basi organiche quaternarie, come ad esempio derivati di cetiltrimetilammonio o di benziltrimetilammonio; Z rappresenta H oppure un alchile inferiore; m varia tra 0 e 2; n varia tra 1 e 2 ed Ar rappresenta il residuo di un composto anti-infiammatorio e/o analgesico appartenente alla categoria dei FANS.

Pw

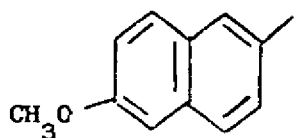
Più specificamente ed in relazione ai possibili sostituenti i composti preferiti della presente invenzione sono i seguenti:

per: $n = 1$ $Z = CH_3$ $m = 2$

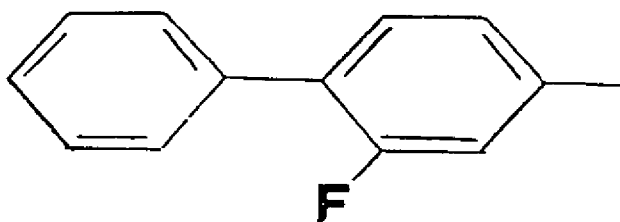
[A_r] rappresenta



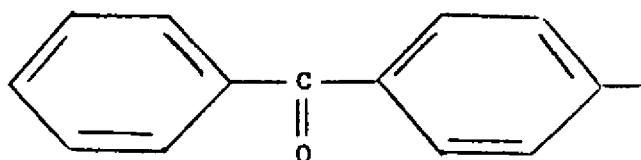
residuo aromatico del
composto Ibuprofene



residuo aromatico del
composto Naproxene



residuo aromatico del
composto Flurbiprofene

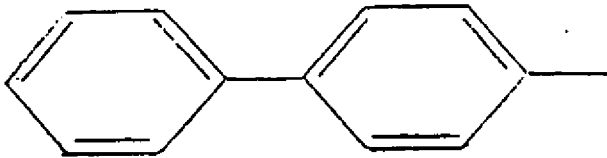


residuo aromatico del
composto Ketoprofene

lu

per: $n = 1$ $Z = (\text{CH}_3-\text{CH}_2-)$ $m = 2$

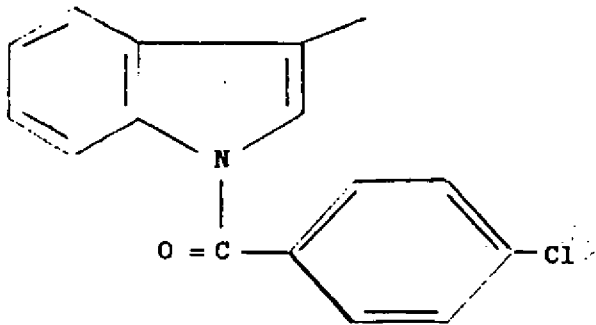
[A_r] rappresenta:



residuo aromatico
relativo all'acido
difenilettilacetico

per: $n = 1$ $Z = \text{H}$ $m = 2$

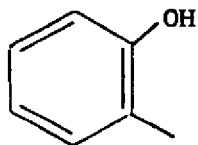
[A_r] rappresenta:



residuo aromatico
relativo alla nido-
metracina

per: $n = 0$ $m = 2$

[A_r] rappresenta

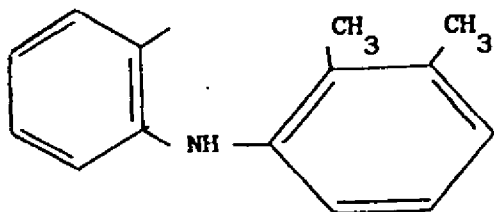


residuo aromatico
relativo all'acido
salicilico

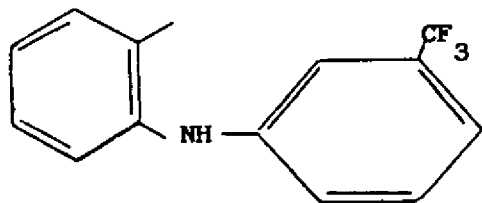
lu

per: $n = 0$ $m = 2$

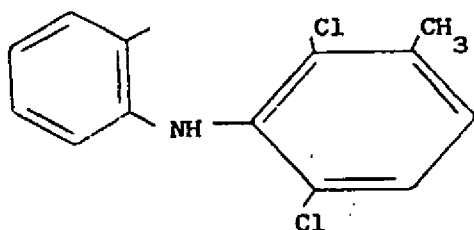
[A_r] rappresenta:



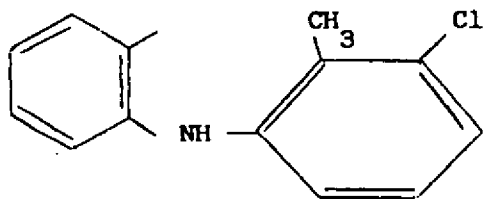
residuo aromatico
relativo all'acido
mefenamico



residuo aromatico
relativo all'acido
flufenamico



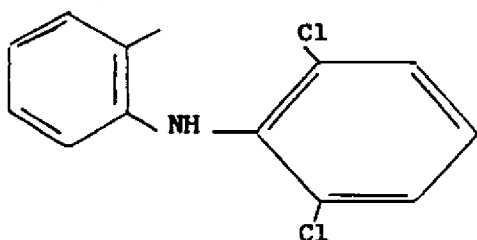
residuo aromatico
relativo all'acido
meclofenamico



residuo aromatico
relativo dell'acido
tolfenamico

per: $Z = H$ $n = 1$ $m = 2$

[A_r] rappresenta



residuo aromatico
relativo al diclofenac

Qu

Forma anche oggetto della presente invenzione il procedimento per la preparazione dei composti di formula (I), procedimento che si caratterizza per le operazioni di:

- a) preparazione di un derivato funzionalmente reattivo, scelto tra cloruro ed anidride mista, del FANS desiderato,
- b) reazione in un ambiente alcalino tra un sale organico od inorganico dell'acido β amino etanfosforico e detto derivato funzionale del FANS, e
- c) eventuale ottenimento di un sale organico o inorganico (a seconda del significato di X_2) farmaceuticamente accettabile dell'ammide ottenuta in condizioni normali di salificazione.

Lo schema generale di sintesi per ottenere i derivati amidici dell'acido etanol β amino fosforico prevede quindi una prima fase con l'utilizzo preferenziale della clorurazione con cloruro di tionile del Fans oppure attraverso la formazione di una anidride mista tra il Fans e il cloroformiato di etile o benzilcloroformiato di etile.

La seconda fase sfrutta una reazione in ambiente alcalino tra il sale sodico o altro sale inorganico od organico dell'acido β amino etanfosforico e il cloruro o la anidride mista del Fans.

La terza fase: descrive l'eventuale ottenimento del rispettivo sale sodico o altro sale organico terapeuticamente accettabile del prodotto finito.

Si descrivono pertanto qui di seguito quali esempi non limitativi la preparazione dell'acido (RS) para isobutilfenilpropionamido etanfosforico nonchè del suo sale monosodico: inoltre si descrive la

EW

medesima preparazione applicata al suo isomero attivo (S) come esempio non limitativo. Per altri derivati invece che si possono ottenere con una analoga metodologia si preferisce raggruppare in una unica tabella i dati chimico fisici dei prodotti amidici finiti, perchè ricalcano il medesimo schema di sintesi.

Esempio 1:

Preparazione del cloruro dell'acido (R-S) para isobutilfenilpropionico:

In un pallone da ml 500 dotato di agitatore, refrigerante, termometro si caricano nell'ordine: ml 135 di cloroformio, g. 120 di acido (RS) para isobutilfenilpropionico ed ml 53 di tionile cloruro. La soluzione si riscalda per 3 ore alla temperatura di 80-85°C controllando la reazione attraverso la eliminazione di vapori di HCl e SO₂. Al termine dello sviluppo gassoso si concentra sotto vuoto la soluzione fino ad ottenere un olio giallo che viene utilizzato direttamente come tale per la reazione successiva.

Esempio 2:

Preparazione del (R-S) para isobutilfenilpropionoilamide etanfosforico:

In un pallone di vetro munito di refrigerante, agitatore e termometro con bagno esterno raffreddante si caricano nell'ordine ml 300 di H₂O distillata e g. 58,56 di sodio carbonato. Si abbassa la temperatura intorno a 0°C e quindi si aggiunge a porzioni l'acido etanol β aminofosforico per un totale pari allo stechiometrico.

Sempre mantenendo la temperatura attorno allo 0°C si aggiungono g. 11,5 di NaOH sciolto in ml 50 di acqua distillata e ml 50 di diossano. Lentamente sempre controllando la temperatura che deve

essere mantenuta tra 0°C e + 5°C si gocciola a metà di una soluzione di 130,072 g di cloruro dell'acido paraisobutilfenilpropionico sciolto in 200 ml di diossano; dopodiché si aggiunge un'altra soluzione di 11,5 g di NaOH disciolta in 50 ml di acqua distillata e, infine, si aggiunge la rimanente metà della soluzione del cloruro dell'acido paraisobutilfenilpropionico in diossano.

Terminata la colata si ottiene una sospensione che si lascia in agitazione per 40 ore fino ad ottenere una soluzione limpida incolore. Si precipita con acido cloridrico concentrato al 37% avendo cura di calarlo lentamente al fine di precipitare l'acido para isobutilfenilpropionilamide etanfosforico, che viene estratto con 650 ml di etile acetato. Si separa la fase organica da quella acquosa e la si secca su Na₂SO₄ anidro. Quindi si filtra e si concentra a secchezza sotto vuoto ottenendo un olio giallo molto denso che si utilizza come tale per la reazione successiva.

Esempio 3:

Preparazione del (R-S) para isobutilfenilpropionilamino etanfosforico sale monosodico:

In un pallone di vetro si caricano g. 187 di acido para isobutilfenilpropionilaminoetanfosforico che vengono dispersi in ml 400 di acqua distillata.

Quindi si aggiungono g. 33,4 di sodio bicarbonato e ml 150 di alcool isopropilico, il tutto sotto agitazione meccanica. Si ottiene una soluzione perfetta che viene quindi concentrata sotto vuoto fino a secchezza e ripresa quindi per spappolamento in etere etilico, fino ad

ottenere un prodotto cristallino filtrabile ed essicabile sotto vuoto a 50°C. Si ottengono g. 146,1 di sale sodico dell'acido (R-S) para isobutilfenilpropionoilanidro etanfosforico, avente le seguenti caratteristiche chimico fisiche:

Aspetto:	Solido cristallino bianco
Punto fusione:	151-153°
Titolo potenziometrico (HClO ₄ 0,1N in CH ₃ COOH) =	100,6%
TLC (90 CH ₃ OH/15 NH ₄ OH al 30%):	R _f 0,5
Contenuto in acqua (K.F.) =	0,2%
HPLC (impurezza acido partenza) =	0,62% di acido p. isobutil fenil propionico

Adottando i metodi di sintesi precedentemente descritti agli esempi 1-2-3 all'isomero biologicamente attivo (S) para isobutilfenilpropionico si ottiene un prodotto finito (S) para isobutilfenilpropionoilamido etanfosforico sale monosodico con le seguenti caratteristiche chimico fisiche:

Aspetto:	Solido cristallino bianco
Punto di fusione:	155-157°
Contenuto in acqua (K.F.)	2,8° (e in metanolo)
Titolo potenziometrico:	(HClO ₄ 0,1N in CH ₃ COOH glaciale) = 100,6%
TLC = macchia unica	R _f = 0,6
HPLC (impurezza acido partenza)	0,62 di (S) paraisobutilfenilpropionico

Applicando gli schemi di sintesi descritti agli esempi 1-2-3 all'acido

CU

(RS) e (S) paraisobutilpropionico si sono ottenuti come esempi non limitativi i seguenti nuovi derivati che elenchiamo qui di seguito e le cui caratteristiche analitiche vengono raggruppate nella Tabella 1:

Composto 1: (S)2(6 metossi 2 naftil) propionoilamidoetanfosfato sodico

Composto 2: 2 fluoro metil (1-1'bifenil) propionoilamidoetanfosfato sodico.

Composto 3: 2 (3 benzilfenil) propionamidoetanfosfato sodico

Composto 4: 2 (4 Bifenil) butinamidoetanfosfato sodico

Composto 5: 1 (p. Clorobenzoil) 5 metossi, 2 metil indolo 3 indoil acetamidoetanfosfato sodico.

Composto 6: 2 idrossibenzoilamidoetanfosfato sodico.

CC

TABELLA 1

Composto	Aspetto	Punto di fusione (Tottoli)	Titolo potenziometrico	Contenuto H ₂ O	TLC 90CH ₃ 15NH ₄ OH al 30% acido di partenza	HPLC Impurezza	pH 1% H ₂ O
1	Solido giallino cristalli	158°/160°	94,5%	2,95	Rf = 0,6	1,1%	4,12
2	Bianco cristalli	160/162	96,7%	2,57	Rf = 0,41	0,40%	3,93
3	Bianco cristalli	126/128	96,2%	2,8	Rf = 0,7	1,8%	4,40
4	Giallo cristalli	144/146	94%	5	Rf = 0,66	1,38%	6,42
5	Giallo cristalli	152/159	97%	3,7	Rf = 0,65	0,2%	5,75
6	Bianco cristalli	215/219	98%	9,94	Rf = 0,5	1,1%	4,94

I prodotti realizzati sono stati sottoposti ad un esame farmacologico preliminare.

La tossicità dei composti è molto migliorata rispetto a quella conosciuta per i Fans di partenza, non solo ma l'attività sembra inoltre esplicarsi in maniera più rilevante portando soprattutto ad indici terapeutici senz'altro migliorativi rispetto a quelli previsti per gli acidi di partenza.

Di tutti i prodotti realizzati e realizzabili chimicamente come amidi dell'acido etanfosforico aventi attività antiinfiammatoria ed analgesica si prevede l'impiego in campo farmaceutico e veterinario in tutte le forme farmaceuticamente valide e cioè compresse, capsule, bustine, elisir, sospensioni, gel o pomate, cerotti medicati, lavande vaginali, supposte, ovuli, gocce, colliri, fiale liofilizzate e normali, ecc.

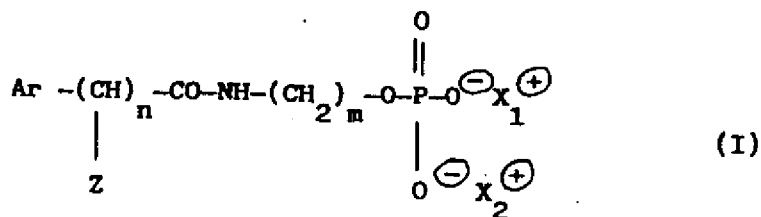
In queste composizioni si utilizzano gli usuali veicoli ed eccipienti e la loro preparazione avviene con le tecniche ben note.

I dosaggi sono compresi comunque negli intervalli previsti dalla loro specifica attività e tossicità, variando di regola tra 0,20 mg e gr 1,5.

GW

RIVENDICAZIONI

1. Derivati fosforilati di composti ad attività anti-infiammatoria ed analgesica aventi formula



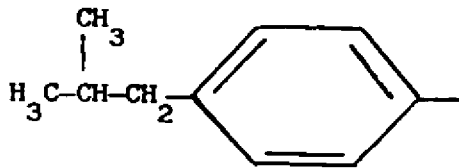
dove X_1 e X_2 possono rappresentare contemporaneamente $X_1 = X_2 = \text{H}$ oppure $X_1 = \text{H}$ e $X_2 =$ rappresentano ione inorganico, come ad esempio Na, K, Ca Mg, Al e simili, utilizzati come salificanti, oppure basi organiche farmacologicamente attive e non tossiche, comprendenti anche amminoacidi basici come ad esempio lisina, arginina, ornitina, oppure composti basici ciclici, come ad esempio morfolina, aminopiridina e simili, o basi organiche quaternarie, come ad esempio derivati di cetiltrimetilammonio o di benziltrimetilammonio; Z rappresenta H oppure un alchile inferiore; m varia tra 0 e 2; n varia tra 1 e 2 ed Ar rappresenta il residuo di un composto anti-infiammatorio e/o analgesico appartenente alla categoria dei FANS.

Qu

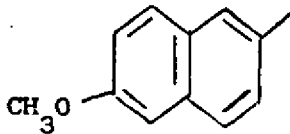
2. Derivati fosforilati secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che

per: $n = 1$ $Z = \text{CH}_3$ $m = 2$

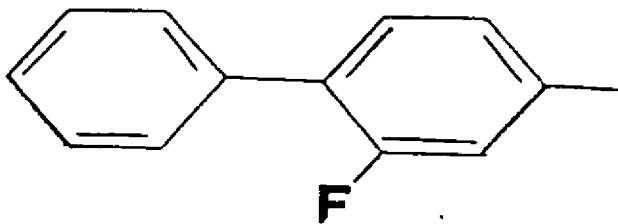
[A_r] rappresenta



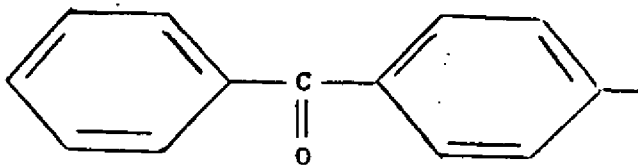
residuo aromatico del
composto Ibuprofene



residuo aromatico del
composto Naproxene



residuo aromatico del
composto Flurbiprofene



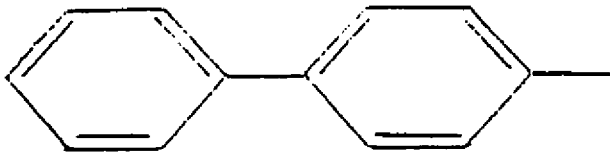
residuo aromatico del
composto Ketoprofene

Q

3. Derivati fosforilati secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che:

per: $n = 1$ $Z = (\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-})$ $m = 2$

[A_r] rappresenta:

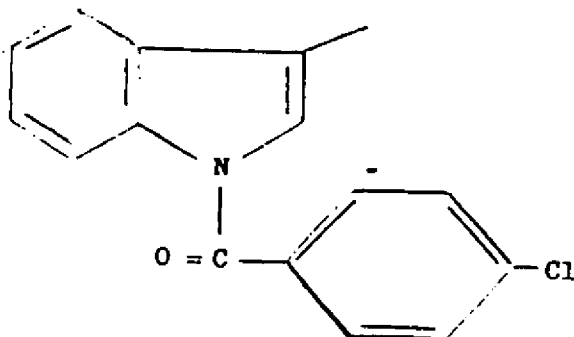


residuo aromatico
relativo all'acido
difenilettilacetico

4. Derivati fosforilati secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che

per: $n = 1$ $Z = \text{H}$ $m = 2$

[A_r] rappresenta



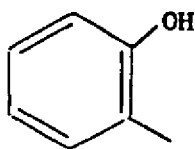
residuo aromatico
relativo alla nido-
metracina

Qu

5. Derivati fosforilati secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che

per $n = 0$ $m = 2$

[A_r] rappresenta

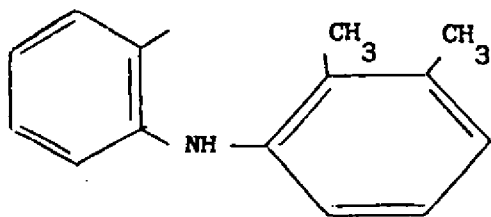


residuo aromatico
relativo all'acido
salicilico

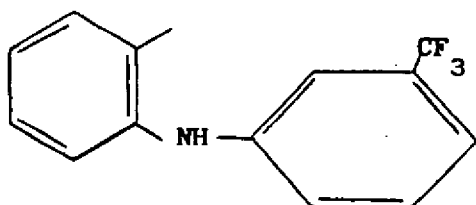
6. Derivati fosforilati secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che

per $n = 0$ $m = 2$

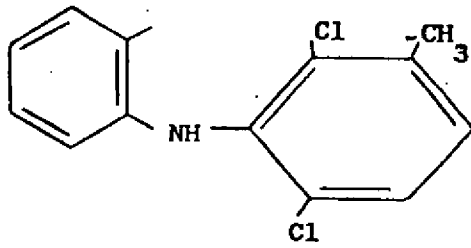
[A_r] rappresenta:



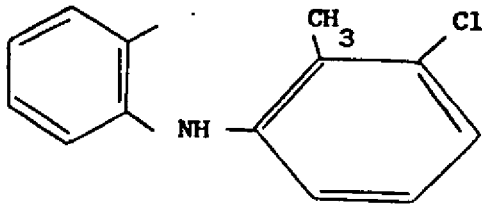
residuo aromatico
relativo all'acido
mefenamico



residuo aromatico
relativo all'acido
flufenamico



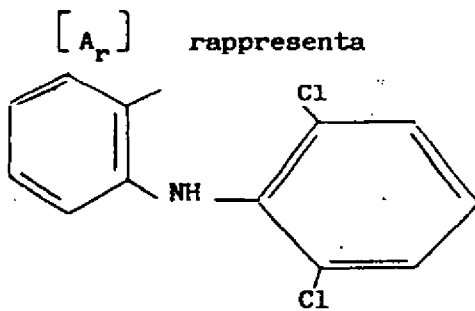
residuo aromatico
relativo all'acido
meclofenamico



residuo aromatico
relativo dell'acido
tolfenamico

7. Derivati fosforilati secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che

per $Z = H$ $n = 1$ $m = 2$



residuo aromatico
relativo al diclofenac

8. Procedimento per la preparazione dei derivati fosforilati della rivendicazione 1, caratterizzata dalle operazioni di

- a) preparazione di un derivato funzionalmente reattivo, scelto tra cloruro ed anidride mista, del FANS desiderato,
- b) reazione in ambiente alcalino tra un sale organico od inorganico dell'acido beta amminoetanfosforico e detto derivato funzionale del FANS, e

c) eventuale ottenimento di un sale organico o inorganico (a seconda del significato di X_2) farmaceuticamente accettabile dall'amide ottenuta in condizioni normali di salificazione.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, caratterizzata dal fatto che detto cloruro viene preparato per nozioni del Fans desiderato con cloruro di tionile.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che detta anidride mista viene preparata per reazioni tra il Fans ed etil cloroformiato od etil benzilcloroformiato.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che in detta fase (b) si impiega il sale sodico dell'acido beta-amminoetanfosforico.

12. Composizioni farmaceutiche ad attività anti-infiammatoria ed analgesica, caratterizzata dal fatto di contenere quale ingrediente attivo un derivato fosforilato secondo la rivendicazione 1 o ciascuna delle rivendicazioni da 2 a 7, unitamente agli usuali eccipienti e veicoli.

p. Il Mandatario