



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

UTBM

DOMANDA NUMERO	101982900000845
Data Deposito	30/11/1982
Data Pubblicazione	30/05/1984

Titolo

NUOVI DERIVATI DELL'ACIDO 2-ACETOSSIBENZOICO

BUGNION S.p.A.

D E S C R I Z I O N E

annessa a domanda di brevetto per INVENZIONE INDUSTRIALE
dal titolo:

~~"NUOVI"~~ DERIVATI DELL'ACIDO 2-ACETOSSIBENZOICO"

Richiedente: MAGIS FARMACEUTICI S.r.l., Società di nazionalità italiana, con sede a BRESCIA

Mandatario : BUGNION S.p.A. - Via C. Farini, 81 - MILANO

Depositata il

30 NOV. 1982

al No.

24514 A/82

- o -

R I A S S U N T O

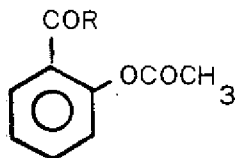
Nuovi derivati dell'acido 2-acetossibenzoico, ottenuti per esterificazione dell'acido con alcoli opportuni, nonché i loro sali farmaceuticamente accettabili sono dotati di attività antitussigena, antiinfiammatoria, analgesica ed antibatterica associata a pratica assenza di azione ulcerogena e di fenomeni di intollerabilità locale. Essi sono pertanto particolarmente adatti per essere utilizzati come principi di composizioni farmaceutiche.

D E S C R I Z I O N E

Formano oggetto della presente invenzione nuovi derivati dell'acido 2-acetossibenzoico, il procedimento per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

Più particolarmente formano oggetto della presente in-

venzione i nuovi composti caratterizzati dal fatto che sono i composti aventi formula (I)



(I),

in cui R rappresenta un residuo scelto nel gruppo costituito da 7-(2-idrossi-3-ossipropil)teofillina, 2-metossi-4-metil-fenilossi, acido 2-ossi-4-metilbenzoico, acido 2-ossi-3-metilbenzoico, acido 2-ossi-5-metilbenzoico, ossi residuo dell'acido guaiacolsolfonico, ossi residuo del carvacrolo, diossi residuo dell'idrato di terpinina, ossi residuo del mentolo, ossi residuo dell' α -terpinolo, ossi residuo dell'acido 3-idrossi-2-p-cimencarbossilico e 3-fenil-2-propen-1-ossi, ed i loro sali farmaceuticamente accettabili.

La tabella riassuntiva seguente riporta, per ogni gruppo rappresentato da R, la corrispondente formula di struttura, nonché la sigla per brevità da qui in poi assegnata al corrispondente composto avente formula (I)

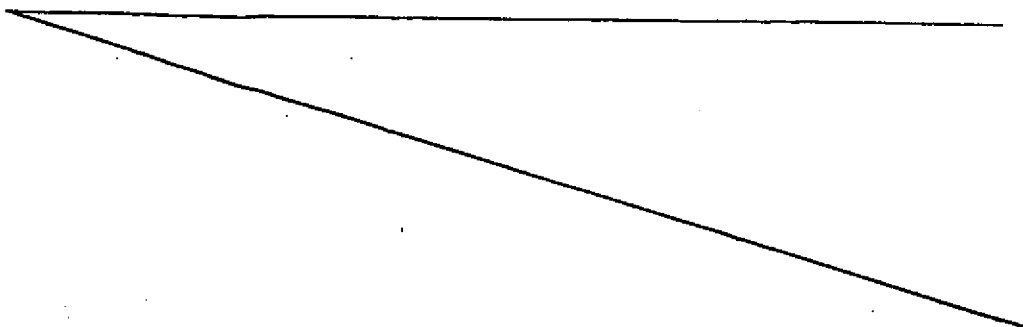
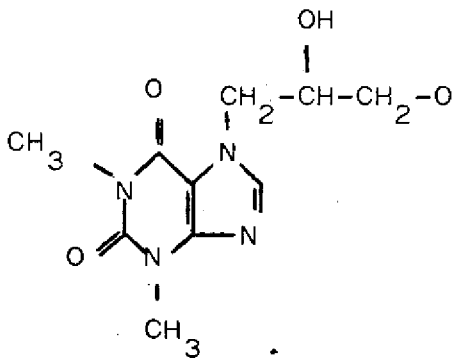
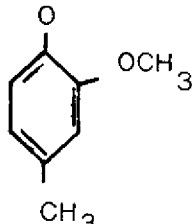
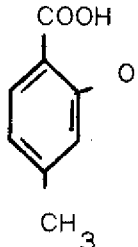
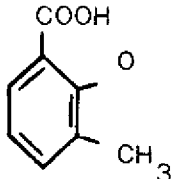
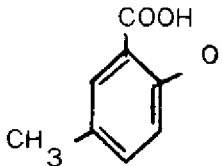
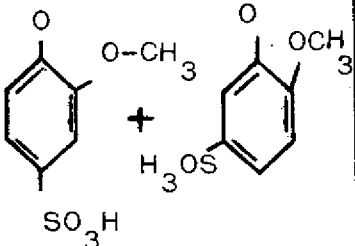
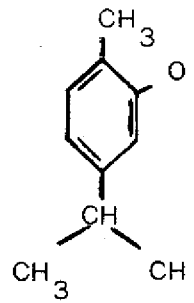
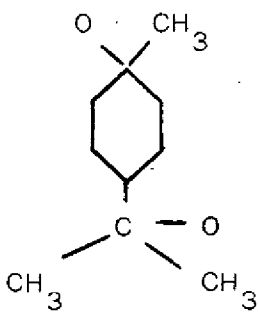
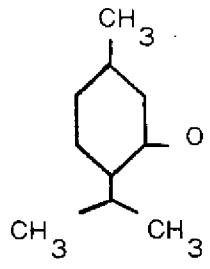
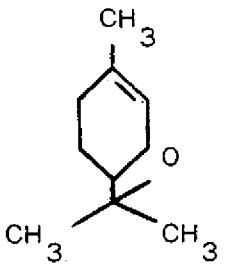


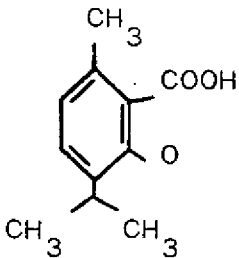
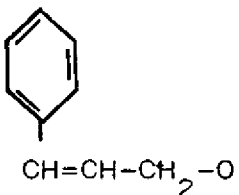
Tabella riassuntiva

Formula di struttura del gruppo rappresen- tato da R	Gruppo rappresen- tato da R	Sigla asse- gnata al com- posto avente formula (I)
	7-(2-idrossi-3-ossipropil)teo- fillina	As-001
	2-metossi-4-metil- fenilossi	As-002
	Acido 2-ossi-4- metilbenzoico	As-003
	Acido 2-ossi-3- metilbenzoico	As-004
	Acido 2-ossi-5- metilbenzoico	As-005

(segue Tabella riassuntiva)

	Ossi residuo dell'acido guaiacol solfonico	As-006
	Ossi residuo del carvacrolo	As-007
	Dioxi residuo dell'idrato di terpina	As-008
	Ossi residuo del mentolo	As-009
	Ossi residuo dell'α-terpinolo	As-010

(segue Tabella riassuntiva)

	Ossi residuo del- 1'acido 3-idrossi- 2-p-cimencarbossi- lico	As-011
	3-fenil-2-propen- 1-ossi	As-012

Sono sali farmaceuticamente accettabili i sali dei nuovi composti di formula (I) contenenti una funzione acida con cationi non tossici sia inorganici sia organici, quali ad esempio i cationi di metalli quali sodio, potassio, calcio, magnesio, alluminio, lo ione ammonio, i cationi di basi organiche non tossiche quali trialchilamine, procaina, dibenzilamina, betaina, colina, carnitina, N,N-dibenziletilendiamina, glucamina, N-metilglucamina, esametilentetramina, i cationi di aminoacidi quali arginina, lisina, ornitina, prolina ed i cationi di aminoalcoli quale il 2-amino-1-butanolo.

I nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione sono dotati di attività antitussigena, an-

tiinfiammatoria, analgesica ed antibatterica associata a pratica assenza di azione ulcerogena e di fenomeni di intollerabilità locale; formano pertanto ulteriore oggetto della presente invenzione le composizioni farmaceutiche caratterizzate dal fatto che contengono come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione tal quali o in unione con altri principi attivi compatibili e/o con veicolanti, diluenti, solventi e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Forma infine oggetto della presente invenzione il procedimento di preparazione dei composti aventi formula (I) e dei loro sali farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto che si fa reagire il cloruro dell'acido 2-acetossibenzoico con gli alcoli di cui R, che è come sopra definito, rappresenta il residuo, in presenza di una quantità stechiometrica di un accettore di acidità ed in rapporto molare 1 : 1 per gli alcoli con una sola funzione alcolica e 2 : 1 per gli alcoli con due funzioni alcoliche, e, opzionalmente, si salifica il composto di formula (I) ottenuto.

L'acido 2-acetossibenzoico, noto anche come acido acetilsalicilico, possiede tra l'altro attività antiinfiammatoria ed analgesica, accompagnata però da una certa azione gastrolesiva. E' stato ora sorprendentemente

trovato che i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione oltre a mantenere l'attività dell'acido 2-acetossibenzoico sono anche dotati di attività antitussigena ed antibatterica, mentre presentano assenza di azione gastrolesiva ed ulcerogena e di fenomeni di intollerabilità locale.

Inoltre, la solubilità dei nuovi composti che sono sotto forma di sali li rende agevolmente somministrabili per via iniettabile.

Le proprietà farmacologiche e tossicologiche dei nuovi composti sono state studiate con particolare riferimento alla farmacocinetica, alla tossicità acuta ed alle attività antitussigena, gastrolesiva, antiinfiammatoria, analgesica ed antibatterica.

Gli studi sulla farmacocinetica ed il metabolismo sono stati condotti "in vitro" ed "in vivo".

Gli esperimenti "in vitro" hanno evidenziato che i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione vengono idrolizzati enzimaticamente in acido acetilsalicilico e negli alcoli che fanno parte dei nuovi composti.

Gli organi a più alta attività esterasica sono risultati essere i polmoni ed i reni.

Le prove "in vivo" nel ratto hanno confermato che i nuovi composti, non possedendo gruppi funzionali io-

BUGNION S.p.A.

nizzabili, sono altamente lipofili e quindi sono destinati ad attraversare rapidamente l'epitelio intestinale. Infatti i nuovi composti, assorbiti in gran parte come tali dopo somministrazione orale, vengono idrolizzati in acido acetil salicilico, acido salicilico ed alcoli corrispondenti.

L'attività antitussigena è stata valutata con esperienze condotte sulla cavia utilizzando per l'induzione alla tosse il metodo dell'aerosol di acido citrico. L'efficacia dei nuovi composti è stata studiata somministrandoli per via orale (os) ed intraperitoneale (ip) ed impiegando quale composto di confronto, ad attività antitussigena nota, la codeina.

I risultati ottenuti dimostrano che nella somministrazione orale i nuovi composti, alla dose di 500 mg/Kg, determinano una notevole riduzione del numero di colpi di tosse rispetto a quelli osservati negli animali di controllo, con attività superiore a quella dimostrata, nelle stesse condizioni, dalla codeina alla dose di 25 mg/Kg/os; anche nella somministrazione intraperitoneale i nuovi composti si dimostrano molto attivi: essi infatti alla dose di 100 mg/Kg determinano il 100% di inibizione, mentre la codeina alla dose di 12,5 mg/Kg ip determina il 93% di inibizione.

Al fine di valutare l'eventuale attività gastrolesi-

va i nuovi composti, e per confronto l'acido acetilsalicilico, sono stati somministrati per via orale a ratti a digiuno da almeno 18 ore.

Dopo 6 ore dai trattamenti gli animali sono stati sacrificati e si è proceduto all'esame della mucosa gastrica, per evidenziare eventuali lesioni. I risultati ottenuti, espressi come diametro medio (in mm) della lesione, dimostrano come i prodotti in esame, a differenza dell'acido acetilsalicilico, siano perfettamente tollerabili.

L'attività antiinfiammatoria dei nuovi composti è stata valutata con il test dell'edema da carragenina nel ratto, con somministrazione dei composti per via orale. Quale composto di confronto è stato impiegato l'acido acetilsalicilico in dosi equimolecolari.

Dai riscontri ottenuti i nuovi composti hanno dimostrato di ridurre in maniera significativa l'edema da carragenina, in misura praticamente sovrapponibile a quella del composto di confronto.

L'attività analgesica dei nuovi composti è stata sperimentata nel topo, con la tecnica di Ben Bassata e coll. (Arch. Int. Pharmacodyn. 122, 434 1954), ponendoli a confronto con il Tanderil.^(R).

I risultati dimostrano che alla dose di 100 mg/Kg/os i nuovi composti hanno un'azione analgesica pressoché

sovrapponibile a quella del Tanderil ^(R) somministrato alla dose di 100 mg/Kg/os.

Il potere antisettico dei nuovi composti è stato valutato su As-002, As-003, As-004, As-005, As-006, As-007, As-008, As-009 ed As-010 ricercando la concentrazione minima inibente (C.M.I.) su una serie dei germi gram-negativi e gram-positivi aventi ineranza con la patologia dell'apparato respiratorio. Come brodo di cultura è stato utilizzato il Nutrient-broth Difco usando 8 provette per ciascuna concentrazione sperimentale.

I microorganismi usati per questa prova sono stati Haemofilus influenzae (gram⁻), Micrococcus cataralis (gram⁻), Sarcina lutea (gram⁺), Micrococcus pyogenes (gram⁺), Mycobacterium tuberculosis (gram⁺). Quale composto di confronto è stato usato il guaiacolo sperimentato contemporaneamente e nelle stesse condizioni dei composti in esame.

I risultati dimostrano che i nuovi composti sono circa due volte più efficaci rispetto al guaiacolo.

Le prove di tossicità acuta sono state condotte nel topo e nel ratto somministrando il prodotto in esame per via orale (os) e intraperitoneale (ip).

I risultati riportati nella Tabella N. 1 mostrano come i nuovi composti debbano essere considerati poco tossici.

TABELLA N. 1

Composto saggiato	Specie animale	Via di somministrazione	iDL ₅₀ /mg/Kg
As-001	topo	os	1000
As-001	ratto	os	1000
As-001	ratto	ip	800
As-002	topo	os	3000
As-002	ratto	os	3000
As-002	ratto	ip	1750
As-003	topo	os	3000
As-003	ratto	os	3000
As-003	ratto	ip	1800
As-004	topo	os	3000
As-004	ratto	os	3000
As-004	ratto	ip	1700
As-005	topo	os	3000
As-005	ratto	os	3000
As-005	ratto	ip	1500
As-006	topo	os	3000
As-006	ratto	os	3000
As-006	ratto	ip	1500
As-007	topo	os	3000
As-007	ratto	os	3000
As-007	ratto	ip	1800
As-008	topo	os	3000
As-008	ratto	os	3000
As-008	ratto	ip	1700

(segue Tabella N. 1)

As-009	topo	os	3000
As-009	ratto	os	3000
As-009	ratto	ip	1500
As-010	topo	os	3000
As-010	ratto	os	3000
As-010	ratto	ip	1500
As-011	topo	os	3000
As-011	ratto	os	3000
As-011	ratto	ip	1500
As-012	topo	os	3000
As-012	ratto	os	3000
As-012	ratto	ip	1500

Tutte le caratteristiche e le proprietà sopradescritte rendono i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione particolarmente utili quali principi attivi di composizioni farmaceutiche.

Formano pertanto ulteriore oggetto della presente invenzione le composizioni farmaceutiche caratterizzate dal fatto che contengono come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti aventi formula (I), o loro sali farmaceuticamente accettabili, tal quali o in unione con altri principi attivi compatibili e/o con veicolanti, diluenti, solventi ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Dette composizioni possono essere formulate in modo da essere somministrabili per via orale, topica, rettale o iniettabile, in particolare, quelle somministrabili per via iniettabile vantaggiosamente contengono uno o più sali dei composti aventi formula (I) quale principio attivo.

Dette composizioni possono ad esempio presentarsi sotto forma di capsule, compresse, polveri, anche in bustine monodose, supposte, pomate, gel, unguenti e sospensioni o soluzioni, sia già pronte sia estemporanee, e possono ad esempio contenere 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg o 1000 mg di principio attivo per unità posologica. I nuovi composti che costituiscono oggetto della presente invenzione possono essere vantaggiosamente somministrati in quantità variabili da 2 mg/Kg a 40 mg/Kg al giorno, preferibilmente da 4 mg/Kg a 35 mg/Kg al giorno ed in dose scaglionata.

Tutte le composizioni farmaceutiche sopradescritte possono essere preparate utilizzando le metodologie ben note al tecnico dell'arte ed eventualmente impiegando solventi, diluenti, veicolanti ed eccipienti ben noti al tecnico dell'arte; ampiamente esauriente a questo proposito è il testo "Tecnologia Farmaceutica" - S. Casadio - Ed. Cisalpino Goliardica - Milano, 1972.

I nuovi composti aventi formula (I) ed i loro sali farmaceuticamente accettabili possono essere ottenuti, ed anche ciò forma oggetto della presente invenzione, facendo reagire il cloruro dell'acido 2-acetossibenzoico con gli alcoli di cui R, che è come sopra definito, rappresenta il residuo, in presenza di una quantità stechiometrica di un accettore di acidità ed in rapporto molare 1 : 1 per gli alcoli con una sola funzione alcolica e 2 : 1 per gli alcoli con due funzioni alcoliche, e, opzionalmente, salificando il composto di formula (I) ottenuto:

Detto accettore di acidità è vantaggiosamente la piridina.

La reazione viene effettuata in solventi organici inerti, quali ad esempio il cloruro di metilene, e l'isolamento e la purificazione del prodotto ottenuto avvengono con le metodologie usuali, quali l'eliminazione del solvente e/o la cristallizzazione da mezzo opportuno.

La salificazione opzionale è anch'essa effettuata con le tecniche usuali e ben note nell'arte; ad esempio, al composto di formula (I), sciolto nel solvente opportuno, utilmente un alcool, viene addizionata la quantità stechiometrica della base desiderata, utilmente sciolta in alcool, precipitando poi il sale ot-

tenuto, ad esempio, per aggiunta di acetone.

Gli Esempi seguenti illustrano alcune forme di realizzazione della presente invenzione, senza tuttavia limitarla in alcun modo; negli Esempi l'acido 2-acetossibenzoico è indicato come acido acetilsalicilico.

ESEMPIO N. 1 - 7- $\left[\begin{array}{l} \text{2-idrossi-3-(2-acetossibenzoilossi)} \\ \text{si)propil} \end{array} \right]$ teofillina (As-001).

A 19,86 g di cloruro dell'acido acetilsalicilico in cloruro di metilene (60 ml) vengono aggiunti 25,4 g di 7-(2,3-diidrossipropil)teofillina e la miscela viene raffreddata esternamente con acqua. Si agita vigorosamente e si aggiunge goccia a goccia la piridina (7,9 g) mantenendo la temperatura della miscela di reazione a 20°-25°C. A fine aggiunta si prosegue l'agitazione per circa 1 ora, poi si lascia a sè per 16 ore.

La miscela viene lavata più volte con acqua; la fase organica viene essiccata su solfato di sodio anidro ed infine fatta evaporare a pressione ridotta.

Il residuo giallo ottenuto cristallizza lentamente. Si scioglie il residuo cristallino con etanolo e si cristallizza da etanolo. Si ottengono 15 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N
- Calcolato	56,99%	5,03%	13,99%

- Trovato	57,1%	5,1%	13,8%
-----------	-------	------	-------

P.M. 400,4

ESEMPIO N. 2 - 4-(2-acetossibenzoilossi)-3-metossi-
1-metilbenzene (As-002).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 1, ma utilizzando solo 19,2 ml di cloruro di metilene e 13,8 g di 2-metossi-4-metilfenolo in luogo della 7-(2,3-diidrosipropil)teofillina.

Si ottengono 12 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	67,99%	5,37%
- Trovato	68%	5,35%

P.M. 300,32

ESEMPIO N. 3 - Acido 2-(2-acetossibenzoilossi)-4-metil
benzoico (As-003).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 15,21 g di acido 2-idrossi-4-metilbenzoico in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo. Si ottengono 13,1 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	64,96%	4,488%
- Trovato	65%	4,48%

P.M. 314,33

ESEMPIO N. 4 - Acido 2-(2-acetossibenzoilossi)-3-metilbenzoico (As-004).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 15,21 g di acido 2-idrossi-3-metilbenzoico in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo. Si ottengono 13 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	64,96%	4,488%
- Trovato	65%	4,5%

P.M. 314,33

ESEMPIO N. 5 - Acido 2-(2-acetossibenzoilossi)-5-metilbenzoico (As-005).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 15,21 g di acido 2-idrossi-5-metilbenzoico in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo. Si ottengono 13,2 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	64,96%	4,488%
- Trovato	65%	4,5%

P.M. 314,33

ESEMPIO N. 6 - Estere 2-acetossibenzoico dell'acido guaiacolsolfonico (As-006).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utiliz-

zando 20,42 g di acido guaiacolsolfonico in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo. Si ottengono 20 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	S
- Calcolato	52,45%	3,85%	8,75%
- Trovato	52,5%	3,9%	8,7%

P.M. 366,35

ESEMPIO N. 7 - 2-(2-acetossibenzoilossi)-p-cimene
(As-007).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 15 g di carvacrolo in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo.

Si ottengono 14 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	73,03%	6,45%
- Trovato	73,1%	6,5%

P.M. 312,37

ESEMPIO N. 8 - Diestere 2-acetossibenzoico dell'idrato di terpina (As-008).

A 39,72 g di cloruro dell'acido acetilsalicilico in 30 ml di cloruro di metilene, si aggiungono 19 g di idrato di terpina. Si agita vigorosamente e si aggiungono, goccia a goccia, 15,8 g di piridina. Terminata l'ag-

BUGNION S.p.A.

giunta di piridina, si procede come descritto nell'Esempio N. 1.

Si ottengono 26 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	68,25%	7,838%
- Trovato	68,3%	7,85%

P.M. 334,37

ESEMPIO N. 9 - Estere 2-acetossibenzoico del mentolo
(As-009).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 15,6 g di mentolo in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo.

Si ottengono 14 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	71,669%	8,23%
- Trovato	72%	8,3%

P.M. 318,42

ESEMPIO N. 10 - Estere 2-acetossibenzoico dell' α -
terpinolo (As-010).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 15,4 g di α -terpinolo in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo. Si ottengono 15 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la

struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	72,12%	7,64%
- Trovato	72,3%	7,7%
P.M.	316,4	

ESEMPIO N. 11 - Acido 3-(2-acetossibenzoilossi)-2-p-cimencarbossilico (As-O11).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 19,4 g di acido 3-idrossi-2-p-cimencarbossilico in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo.

Si ottengono 18 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	67,70%	5,65%
- Trovato	67,8%	5,7%
P.M.	356,38	

ESEMPIO N. 12 - Estere 2-acetossibenzoico del 3-fenil-2-propen-1-olo (As-O12).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 13,4 g di 3-fenil-2-propen-1-olo in luogo del 2-metossi-4-metilfenolo.

Si ottengono 13 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
- Calcolato	73,46%	4,79%

- Trovato 73,5% 4,8%

P.M. . . 294,31

ESEMPIO N. 13 - Sale sodico dell'acido 2-(2-acetossi
benzoilossi)-4-metilbenzoico.

30 g di acido 2-(2-acetossibenzoilossi)-4-metilbenzoico vengono sciolti in 100 ml di metanolo; si aggiungono lentamente, sotto agitazione, 100 ml di metanolo contenenti sciolti 4 g di idrato sodico. Si aggiungono 100 ml di acetone ed il precipitato cristallino si filtra e si asciuga.

Si ottengono 32 g di sale sodico solubile in acqua.

ESEMPIO N. 14 - Sale di lisina dell'acido 3-(2-acetosibenzoilossi)-2-p-cimencarbossilico.

35 g di acido 3-(2-acetossibenzoilossi)-2-p-cimencarbossilico vengono sciolti in 100 ml di alcool isopropilico.

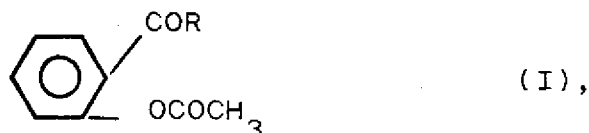
Si aggiungono 14,6 g di lisina, si agita e si precipita con acetone. Il precipitato si filtra, si lava con acetone, si asciuga in stufa.

Si ottengono 45 g di sale solubile.

Benchè l'invenzione sia stata descritta in dettaglio e facendo riferimento a specifiche forme di realizzazione, è evidente al tecnico dell'arte che alcune modificazioni possono essere effettuate senza uscire dall'ambito della presente invenzione.

R I V E N D I C A Z I O N I

- 1) Nuovi composti, caratterizzati dal fatto che sono i composti aventi formula (I)



in cui R rappresenta un residuo scelto nel gruppo costituito da 7-(2-idrossi-3-ossipropil)teofillina, 2-metossi-4-metil-fenilossi, acido 2-ossi-4-metilbenzoico, acido 2-ossi-3-metilbenzoico, acido 2-ossi-5-metilbenzoico, ossi residuo dell'acido guaiacol-solfonico, ossi residuo del carvacrolo, diossi residuo dell'idrato di terpinina, ossi residuo del mentolo, ossi residuo dell' α -terpinolo, ossi residuo dell'acido 3-idrossi-2-p-cimencarbossilico e 3-fenil-2-propen-1-ossi, ed i loro sali farmaceuticamente accettabili.

- 2) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è la 7-[2-idrossi-3-(2-acetossibenzoilossi)propil]teofillina.

- 3) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(2-acetossibenzoilossi)-3-metossi-1-metilbenzene.

- 4) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è l'acido 2-(2-acetossibenzoilossi)-4-metilbenzoico o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

BUGNION S.p.A.

5) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è l'acido 2-(2-acetossibenzoilossi)-3-metilbenzoico o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

6) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è l'acido 2-(2-acetossibenzoilossi)-5-metilbenzoico o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

7) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è l'estere 2-acetossibenzoico dell'acido guaiacolsolfonico o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

8) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 2-(2-acetossibenzoilossi)-p-cimene.

9) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il diestere 2-acetossibenzoico dell'idrato di terpina.

10) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è l'estere 2-acetossibenzoico del mentolo.

11) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è l'estere 2-acetossibenzoico dell' α -terpinolo.

12) Composto secondo la rivendicazione 1, caratteriz-

zato dal fatto che è l'acido 3-(2-acetossibenzoilossi)-2-p-cimencarbossilico o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

13) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è l'estere 2-acetossibenzoico del 3-fenil-2-propen-1-olo.

14) Composto secondo le precedenti rivendicazioni 1, 4, 5, 6, 7 ed 8, caratterizzato dal fatto che detto sale farmaceuticamente accettabile è il sale con sodio, potassio, calcio, magnesio, alluminio, ammonio o con il catione di un composto scelto nel gruppo costituito da trialchilamine, procaina, dibenzilamina, betaina, colina, carnitina, N,N-dibenziletildiamina, glucamina, N-metilglucamina, esametilentetramina, arginina, lisina, ornitina, prolina, 2-amino-1-butanolo.

15) Procedimento per la preparazione dei composti secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si fa reagire il cloruro dell'acido 2-acetossibenzoico con gli alcoli di cui R, che è come definito nella rivendicazione 1, rappresenta il residuo, in presenza di una quantità stechiometrica di un accettore di acidità ed in rapporto molare 1 : 1 per gli alcoli con una sola funzione alcolica e 2 : 1 per gli alcoli con due funzioni alcoliche, e, opzionalmente, si salifica il composto di formula (I) ottenuto.

- 16) Procedimento secondo la rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che detto accettore di acidità è la piridina.
- 17) Procedimento secondo una delle rivendicazioni 15 o 16, caratterizzato dal fatto che la reazione è condotta in solvente organico inerte.
- 18) Procedimento secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che detto solvente è cloruro di metilene.
- 19) Composizione farmaceutica, caratterizzata dal fatto che contiene come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più nuovi composti secondo la rivendicazione 1, tal quali o in unione con altri principi attivi e/o con veicolanti, diluenti, solventi e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.
- 20) Composizione secondo la rivendicazione 19, caratterizzata dal fatto che detto principio attivo è una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti secondo le rivendicazioni da 2 a 13 ed è somministrabile per via orale, rettale o topica.
- 21) Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 20, caratterizzata dal fatto che detto principio attivo è una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti secondo le rivendicazioni 4, 5, 6, 7 e 12 ed è somministrabile per via iniettabile.

22) Procedimento per la preparazione dei nuovi composti come definiti nella rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è sostanzialmente come qui descritto con particolare riferimento agli Esempi N. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14.

p.i. della Ditta MAGIS FARMACEUTICI S.r.l.

IL MANDATARIO

BUNION S.p.A.

L'Ufficiale Rogante
(Pietro Messineo)

