CH 664 563 A5

(19) CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(11) CH 664 563 A5

(51) Int. Cl.⁴: C 07 D 233/60
A 61 K 31/415

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) FASCICOLO DEL BREVETTO A5

(21) Numero della domanda: 1689/85

(22) Data di deposito: 19.04.1985

(24) Brevetto rilasciato il: 15.03.1988

(45) Fascicolo del brevetto pubblicato il: 15.03.1988

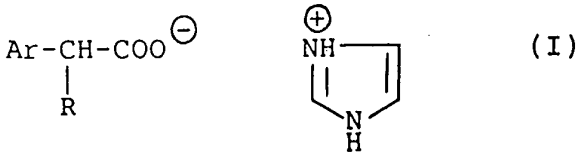
(73) Titolare/Titolari:
Seuref AG, Vaduz (LI)

(72) Inventore/Inventori:
Stradi, Riccardo, Milano (IT)

(74) Mandatario:
Dipl.-Ing. W. Steudtner, Hegnau, Volketswil

(54) Composti con attività antiflogistica, antipiretica, analgesica, loro preparazione e composizioni farmaceutiche che li contengono.

(57) L'invenzione riguarda sali imidazolici di acidi arilalcanoici variamente sostituiti della formula generale



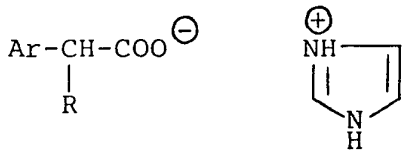
(I)

Tali sali sono dotati di attività antiflogistica, antipiretica ed analgesica e sono privi d'azione gastrolesiva.

L'invenzione comprende anche i procedimenti per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li contengono come principio attivo.

RIVENDICAZIONI

1. Arilalcanoati di imidazolio di formula generale (I)



(I)

in cui Ar rappresenta un fenile, un naftile, un indene o un indolo sostituiti con alchili lineari o ramificati, alcossidi, alogeni, arilcarbonili, cicloalchili, clorobenzoile, benzilmetilsolfonile ed R significa un atomo di idrogeno, un metile o un etile.

2. Quale composto secondo la rivendicazione 1, 2-(4-isobutilfenil)propionato d'imidazolio.

3. Quale composto secondo la rivendicazione 1, 2-(6-metossi-2-naftil)propionato d'imidazolio.

4. Quale composto secondo la rivendicazione 1, 2-(3-benzoilfenil)propionato d'imidazolio.

5. Procedimento per ottenere i composti secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si salifica l'acido con l'imidazolo in presenza di solvente o miscele di solventi da cui si isola il sale o per spontanea cristallizzazione o per evaporazione o per addizione di altro solvente in cui il sale è insolubile.

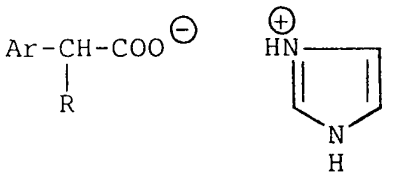
6. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che si opera in rapporti pressochè stechiometrici tra acido ed imidazolo.

7. Composizioni farmaceutiche ad attività antiinfiammatoria, analgesica, antipiretica, contenenti come principio attivo uno o più composti delle rivendicazioni 1-4.

8. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 7, in forma solida, semisolida o liquida per somministrazioni orali, parenterali, rettali o topiche destinate alla terapia umana e/o animale.

DESCRIZIONE

Oggetto della presente invenzione sono gli arilalcanoati di imidazolio di formula generale I



(I)

in cui Ar rappresenta un fenile, un naftile, un indene o un indolo sostituiti con alchili lineari o ramificati, alcossili, alogeni, arilcarbonili, cicloalchili, clorobenzoile, benzilmetilsolfonile ed R significa un atomo di idrogeno, un metile o etile.

Gli acidi di partenza utilizzati per salificare l'imidazolo sono noti, quali ad esempio l'acido 2-(4-isobutilfenil)propionico, denominato Ibuprofen; l'acido (p-isobutilfenil)acetico denominato Ibufenac; l'acido 2-(3-benzoilfenil)-propionico denominato Ketoprofen; l'acido 1-(p-clorobenzoil)-5-metossi-2-metil-3-indolilacetico denominato Indometacina ed altri noti agenti antiinfiammatori (Sulindac, ecc.).

Tutti questi acidi sono dotati di attività antiinfiammatoria, antipiretica, analgesica accompagnata come generalmente avviene per tutti i farmaci antiinfiammatori non steroidei da effetti gastrolesivi (B. Scott, Brit. Med. J. 1, 489, 1979). L'effetto gastrolesivo che può anche portare alla formazione di ulcere gastriche, ostacola grandemente l'utilizzazione terapeutica di questi acidi e ne limita l'impiego clinico.

I sali di formula I hanno potuto sorprendentemente dimostrare nei confronti degli acidi da cui derivano o di altri loro sali già noti, a parità di dose, un più intenso effetto antiflogistico, analgesico ed antipiretico, senza che questi effetti si accompagnassero a fenomeni ulcerogeni o gastrolesivi e possono perciò trovare un più sicuro ed efficace impiego clinico anche per terapie protratte. Si è trovato inoltre che i composti di formula I sono in grado di ridurre il numero e la gravità delle ulcere indotte nell'animale da agenti ulcerogeni quali la reserpina o il cortisone.

Rientrano anche nell'invenzione i procedimenti per la preparazione dei composti di formula I, caratterizzati dal fatto che si salifica l'imidazolo con l'acido corrispondente, in rapporti pressochè stechiometrici, in presenza di solvente o miscele di solventi, da cui si isola il sale o per spontanea cristallizzazione o per graduale spostamento dalla soluzione per aggiunta di solvente in cui il sale è insolubile o per evaporazione del solvente di reazione.

Fanno anche parte dell'invenzione le composizioni farmaceutiche che consentono come principio attivo uno o più composti di formula I, da utilizzare in terapia umana e/o animale per somministrazioni orali, parenterali, rettali o topiche, particolarmente nelle forme patologiche a carattere infiammatorio, algico o febbrile.

Caratteristiche tossicologiche e farmacologiche

Vengono citate, a titolo di esempio delle caratteristiche dei sali dell'invenzione, le prove svolte sul 2-(4-isobutilfenil)propionato di imidazolio (Iboprufen sale d'imidazolo); sul 2-(6-metossi-2-naftil)propionato di imidazolio (Naproxen sale d'imidazolo); e sul 2-(3-benzoilfenil)-propionato di imidazolio (Ketoprofen sale di imidazolo), che qui di seguito verranno denominati rispettivamente per brevità come «sale A»; «sale B» e «sale C».

Le prove di tossicità acuta hanno dimostrato che la DL_{50} nel ratto per via orale in animali di ambedue i sessi è pari a 1205 mg/kg per il sale A; a 780 mg/kg per il sale B; a 915 mg/kg per il sale C.

Le prove di tossicità cronica eseguite nel ratto somministrando per via orale per quindici settimane consecutive rispettivamente il sale A, il sale B ed il sale C, a dosi di 50 mg; 100 mg/kg non hanno rilevato nè durante il corso della sperimentazione nè alla fine di essa alcuna alterazione dei normali valori di accrescimento ponderale nè dei diversi parametri ematochimici considerati. Inoltre a livello della mucosa dello stomaco o dell'intestino degli animali così trattati non si rivela alcuna alterazione di carattere ulcerativo o emorragico quali solitamente compaiono con gli acidi Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen.

In particolare si è potuto rilevare che nel ratto con legatura del piloro alla Schay o iniettato con reserpina, la somministrazione degli acidi Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen aumenta da due a cinque volte il numero e la gravità delle ulcere gastriche che si vengono a formare; al contrario invece, la somministrazione in dosi equimolecolari di sale A, di sale B, di sale C, non induce alcun aumento delle lesioni gastriche indotte dalla legatura del piloro o dall'iniezione di reserpina, ma anzi ne dimiuisce il numero e la gravità.

Adoperando il test dell'edema della zampa di ratto da carragenina per la misura dell'attività antiflogistica, il test della piastra calda nel topo per la misura dell'attività analgesica ed il test della febbre da lievito nel ratto, si è potuto constatare come a confronto di dosi equimolecolari degli acidi Ibuprofen, Naproxen e Ketoprofen su tutti questi test il sale A, il sale B ed il sale C sono sorprendentemente in grado di svolgere una maggiore attività antiinfiammatoria, analgesica ed antipiretica.

I seguenti esempi, non limitativi, illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1

2-(4-Isobutilfenil)propionato d'imidazolio

In acetone anidro (1000 ml) si scioglie dell'acido 2-(4-isobutilfenil)propionico (1 mole). Alla soluzione ottenuta si aggiunge dell'imidazolo (1,05 moli) sciolto in acetone anidro (500 ml). Dopo aver agitato accuratamente la miscela, si evapora a pressione ridotta il solvente sino a secchezza. Si ottiene, come residuo una massa oleosa alquanto igroscopica, avente le seguenti caratteristiche chimico-fisiche ed analitiche:

Analisi elementare:

calcolato %	C 66,19	H 7,64	N 9,65
trovato %	C 66,25	H 7,79	N 9,48

Spettro I.R.: in accordo con la struttura.

Spettro N.M.R.: conferma la struttura.

Esempio 2

2-(6-Metossi-2-naftil)propionato di imidazolio

In etanolo anidro (1000 ml) si scioglie dell'acido 2-(6-metossi-2-naftil)propionico (1 mole). Alla soluzione ottenuta si aggiunge dell'imidazolo (1,05 moli) sciolto in acetone anidro (500 ml). Dopo aver agitato accuratamente e scaldato a 50°C per circa 20 minuti, si raffredda la soluzione e progressivamente si aggiunge dell'etere di petrolio sino a leggero intorbidimento poi si lascia cristallizzare per una notte al freddo. Si ottiene il sale in forma cristallina, che raccolto, lavato sul filtro ed essiccato ha p.f. 143-146°C (non corr.).

Analisi elementare:

calcolato %	C 68,44	H 6,08	N 9,39
trovato %	C 68,38	H 6,22	N 9,37

Spettro I.R.: in accordo con la struttura.

Spettro N.M.R.: conferma la struttura.

Esempio 3

2-(3-Benzoilfenil)propionato di imidazolio

Operando come descritto nell'esempio 1 con gli stessi rapporti molecolari tra l'acido 2-(3-benzoilfenil)propionico e l'imidazolo si ottiene il sale sotto forma di massa semisolida igroscopica, con le seguenti caratteristiche:

Analisi elementare:

calcolato %	C 70,79	H 5,63	N 8,69
trovato %	C 70,84	H 5,67	N 8,71

Spettro I.R.: in accordo con la struttura.

Spettro N.M.R.: conferma la struttura.

Esempio 4

Compresse contenenti come principio attivo 2-(6-metossi-2-naftil)propionato di imidazolio

Si preparano 1000 compresse, contenenti 330 mg ciascuna di principio attivo: si mescolano intimamente 83,5 g di amido di mais, 75 g di cellulosa microgranulare e 330 g di principio attivo in polvere micronizzata. Si trasferisce la miscela in una impastatrice e si aggiungono 100 g di soluzione di gelatina al 10% in acqua demineralizzata poi si granula l'impasto. Dopo aver essiccato il granulato, lo si setaccia e gli si aggiunge 1,5 g di magnesio stearato. Dopo mescolazione si comprime con punzoni piatti o bombati producendo compresse da 0,5 g cadauna. La composizione risulta: principio attivo 330 mg; cellulosa microgranulare 75 mg; amido di mais 83,5 mg; gelatina 10 mg; magnesio stearato 1,5 mg.

Le compresse di forma bombata possono essere sottoposte ad un trattamento di filmatura.

Esempio 5

Supposte contenenti come principio attivo il 2-(3-benzoilfenil)propionato d'imidazolio

Si preparano 1000 supposte come segue: si fondono a 70°C 1870 g di esteri gliceridi di acidi grassi saturi, si lascia raffreddare sino a 40°C, poi si aggiungono 130 g di principio attivo. Dopo mescolazione e filtrazione attraverso rete in acciaio inossidabile si dosa negli opportuni contenitori.

Dopo raffreddamento a +5°C si ottengono le supposte ciascuna con la seguente composizione: principio attivo 130 mg; esteri gliceridi di acidi grassi asturi 1870 mg.