

S/Ref: 59194
N/Ref: OG. 12.598.-MI



318.372

318372

PATENTE DE INVENCION

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

S o b r e :

" PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CARBINOLES FENIL-ALQUIL
CON NUCLEOS SUSTITUIDOS, QUE TIENEN ACTIVIDAD COLERETI-
CA "

- - - - -

Solicitante: LABORATORIO GUIDOTTI & C. S. p. A., entidad
italiana, domiciliada en Via Trieste nº 22,
PISA, Italia.

- - - - -

Inventores: Don Giancarlo BRAMANTI y Don Luigi TURBANTI.

- - - - -

318372



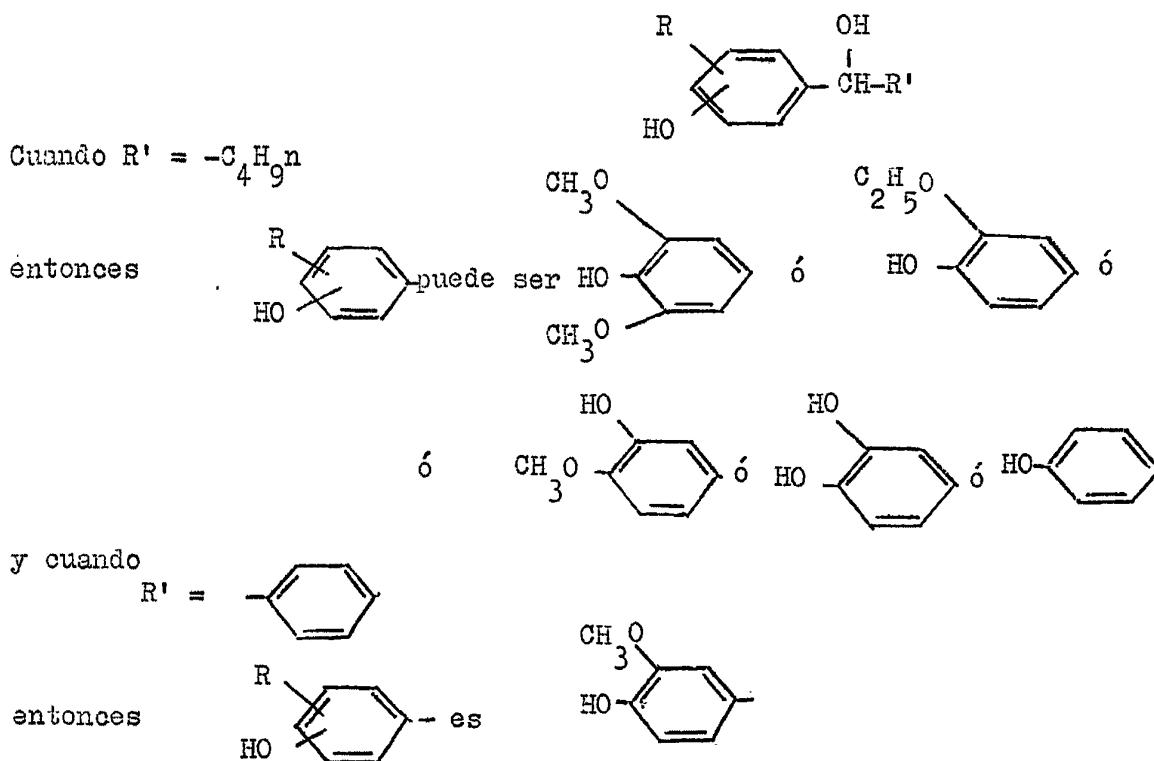
Esta invención se refiere a un procedimiento de obtención de carbinoles fenil-alquil con núcleos sustituidos, que tienen actividad coleretica. En particular, tales compuestos pertenecen a una nueva clase de carbinoles fenil-

5. alquil y de carbinoles fenil-cicloalquil, que son sustituidos en el anillo aromático con, al menos, un grupo-OH, y posiblemente con uno o más grupos alcoxi.

El objeto principal de esta invención consiste, pues, en la provisión de una nueva serie de compuestos del

10. grupo antes citado que tienen una marcada actividad como colereticos.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con la invención pueden ser expresados por la siguiente fórmula 1:





318372

- La principal característica de los compuestos que se obtienen, según la invención, consiste en que la actividad biológica es estrictamente dependiente de la presencia del sustituto -OH en el anillo bencénico. Los compuestos
5. obtenidos de acuerdo con la invención, muestran también una alta actividad como colereticos, la cual es desacostumbradamente marcada dentro de las dos primeras horas siguientes a la administración de la droga, con una apreciable atenuación de dicha actividad en las horas siguientes.
 10. Este curso de la actividad con respecto al tiempo, es de importancia fundamental, puesto que es preferible que la acción coleretica sea ejercida en el transcurso de la digestión y no después de ella; de esta forma la droga simulará el comportamiento fisiológico.
 15. Debido a las propiedades que se han citado, los compuestos obtenidos de acuerdo con la invención, pueden ser considerados como medicamentos útiles en la terapéutica de las disfunciones intestinales originadas por insuficiencias hepáticas medianas o ligeras.
 20. La actividad coleretica de los productos considerados ha sido constatada mediante tests farmacológicos realizados con ratas y perros por el método de la fístula biliar provisional, siendo administradas las drogas mediante cuchara esofágica e intestinal. La dosis mínima que se ha
 25. probado como efectiva para las especies animales antes citadas, es de 25 mg/kg de peso corporal, aproximadamente.
 30. La toxicidad aguda de los compuestos en cuestión, según se ha comprobado en ratas por diferentes vías de administración, ha resultado significativamente baja, ya que han sido necesarias dosis de 20 a 40 veces mayores que las efec-

318372



tivas para producir la muerte del 50% de los animales a los que se había administrado la droga por vía oral, mientras que los tests de toxicidad subaguda, continuados durante un tiempo de tres semanas, con dosis de 5 a 5. 6 veces mayores que la efectiva, no mostraron ningún efecto perjudicial.

Una confirmación de las esperadas propiedades farmaco-terapéuticas ha sido dada por la experimentación clínica, ya que los compuestos, de acuerdo con la invención, han permitido obtener efectos beneficiosos significativos en el tratamiento de las condiciones morbosas del hígado y conductos hepáticos.

Con objeto de demostrar la actividad farmacológica de los compuestos obtenidos de acuerdo con la invención, cuando se les compara con los medicamentos tradicionales y convencionales, se han tabulado a continuación los valores absolutos de los incrementos de la secreción biliar, con respecto a los controles, y sobre todo durante las dos primeras horas siguientes a la administración de las drogas:

318372



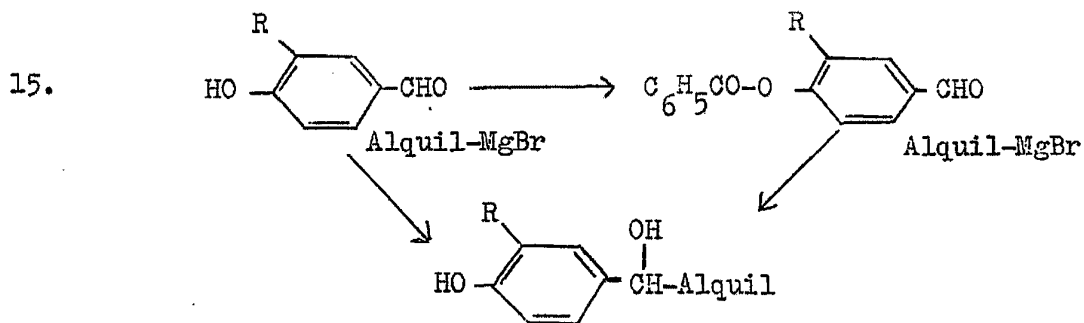
TABLA

Compuesto	Dosis mg/kg por V oral	Incrementos con respecto al valor inicial (ml) después de la hora					Incremento con res- pecto al control	
		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1-2 horas	Total
Controles (en blanco)		-.04	-.02	-.11	-.10	-.13	-	0
3.5-dimetoxi- 4-hidroxi-fe- nil-m-butil- carbinol	50	+.28	+.12	-.04	-.08	-.13	.46	.58
3-etoxi-4-hi- droxifenil- m-butil-carbi- nol	50	+.36	+.017	0	-.07	-.07	.59	.79
3-hidroxi-4- metoxi-fenil- carbinol	50	+.23	+.07	-.03	-.06	-.11	.36	.50
3-metoxi-4- hidroxifenil- -ciclohexil- carbinol	50	+.24	+.24	+.24	0	-.07	.54	1.05
4-hidroxife- nil-m-butil- carbinol	50	+.40	+.28	+.07	0	0	.74	1.15
3.4-dihidro- xifenil-m- butil-carbi- nol	50	+.23	+.03	+.03	-.09	.12	.29	.42
Drogas convencionales								
Colipin-fe- nil-pentanol -verecolen	50	+.22	+.07	-.06	-.10	-.18	.35	.40
(1-hidroxi-4 -fenil-ciclo- hexil)-ácido butírrico	50	+.11	+.18	+.08	+.01	-.05	.35	.73
Fenilamil Flu- bilar-sodio canforato	50	+.22	+.14	+.01	-.06	-.11	.42	.58
Oragallin- dietilamida de-3-cloro- pirudacil-6- mercapto-áci- do acético		+.14	+.02	-.05	0	-.14	.22	.38



Los compuestos en cuestión habían sido obtenidos haciendo reaccionar un aldehído aromático sustituido con el adecuado alquilmagnesio halogénico en éter o tetrahidrofuran, descomponiendo el compuesto complejo resultante por medio de ácidos acuosos diluídos minerales, o por una solución de cloruro amónico, evaporando el disolvente de la reacción, aislando por cristalización o destilación el carbinol aril-alquil.

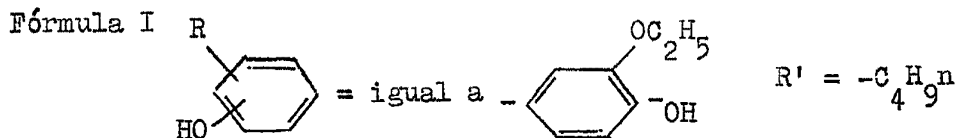
Una característica particular de esta invención consiste en que los carbinoles aril-alquil conteniendo -OH fenólico pueden ser obtenidos, por el método que se acaba de describir, partiendo de los correspondientes aldehídos cuyos grupos fenólicos pueden estar libres o esterificados, como se muestra en el diagrama siguiente:



Los ejemplos siguientes, no restrictivos, tienen solo por objeto proporcionar una mejor comprensión de la invención.

EJEMPLO I

20. 3-etoxi-4-hidroxi-fenil-butil-carbinol



318372

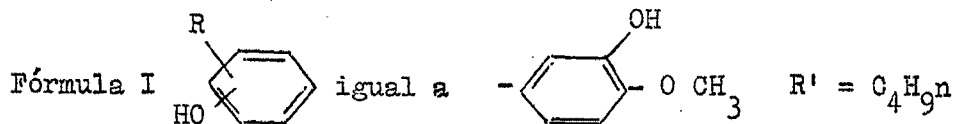


- 38 g (1.56 mols) de Mg y un cristal de yodo fueron puestos en un matraz de tres litros, de fondo redondo y cuatro cuellos, provisto de un condensador de reflujo conteniendo un tapón de CaCl_2 , un agitador cerrado, un
5. embudo de goteo y un tubo para gas inerte; luego, mientras se agita se añaden 80 ml de una solución de éter conteniendo 86 ml de n-butil-bromuro en dos o tres veces, dejando al mismo tiempo que pase una corriente de N_2 a través del matraz; después del comienzo de la reacción el matraz se refrigera con agua y se añade más solución de n-butil-bromuro en éter con una rapidez suficiente para mantener el éter en su punto de ebullición, hasta alcanzar la
 10. adición total de 213,6 g (1.56 mls) de butil-bromuro en 300 ml de éter. Después de terminada la adición se continúa la agitación durante una hora más; luego, se añade una
 15. solución de 44 g de etil-vainillina en 800 ml de éter, gota a gota a través del embudo en un tiempo de 90 minutos, mientras se mantiene la agitación en atmósfera de nitrógeno seco.
 20. Después de terminar con la adición de etil-vainillina, se continúa la agitación durante una hora más, vertiendo a continuación la mezcla lentamente sobre 3 kgs de hielo machacado, y se acidifica finalmente con H_2SO_4 diluído usando Rojo del Congo como indicador.
 25. La capa sobrenadante de éter es decantada, y la capa acuosa es extraída repetidamente con éter; los extractos de éter se ponen juntos, se lavan con una solución acuosa de bicarbonato, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. El residuo sólido así obtenido se recristaliza con un
 30. poco de benceno: p/f. 75°C (Kofler).



EJEMPLO II

3-hidroxi-4-metoxi-fenil-carbinol



- Se añade una disolución de 80.16 g (0,585 mols) de n-butyl bromuro en 300 ml de éter a 14,2 (0,585 mols) de Mg, en la misma forma explicada en el ejemplo anterior, añadiéndose luego una solución de 25.6 g (.1 mol) de 3-benziloxi-4-metoxi-benzaldehido en 400 ml. de éter al matraz de reacción, también por el mismo procedimiento. La mezcla reaccionante se vierte después lentamente sobre 1 kg aproximadamente de agua helada y se acidifica luego con H₂SO₄ diluido.

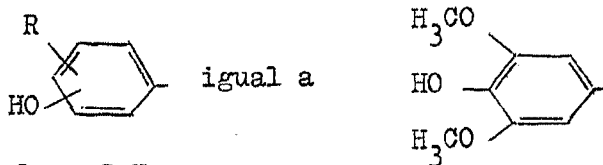
- Se decanta la capa sobrenadante de éter, extrayendo repetidamente la misma con éter, poniendo juntos los extractos y sacudiéndolos repetidamente con una solución al 5% de NaOH; las soluciones alcalinas se ponen juntas, saturándolas con CO₂, y se extrae con éter la capa aceitosa sobrenadante; los residuos aceitosos dejados por el lavado, después de ser extraídos por éter y deshidratados y evaporados, se cristalizan con éter de petróleo, y después de la subsiguiente purificación por cristalización en benceno y éter de petróleo, dan unos cristales incoloros, con p. de f. a 44°C (Kofler).

- Con los métodos antes descritos y siguiendo los procedimientos que se han explicado en los ejemplos anteriores, pueden obtenerse los productos siguientes:



1 - 3.5-dimetoxi-4-hidroxifenil-n.butil-carbinol

Fórmula 1, con

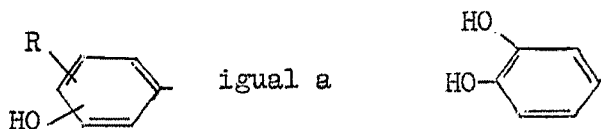


R' igual a $-C_4H_9$

Cristales: p. de f. 102°C.

2 - 3.4-di hidroxifenil-n.butil-carbinol

Fórmula 1, con

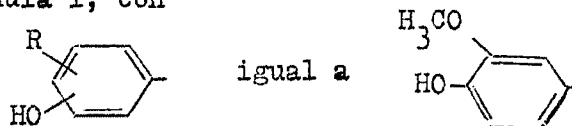



R' igual a $-C_4H_9$

Cristales: p. de f. 125°C.

3 - 3-metoxi-4-hidroxifenil-ciclohexil--carbinol

Fórmula 1, con

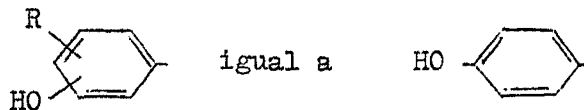


R' igual a 

Cristales: p. de f. 139°C.

4 - 4-hidroxifenil-n-butyl-carbinol

Fórmula 1 con:



y R' igual a C_4H_9

Cristales incoloros con p. de f. a 76-7°C.



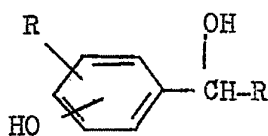
N O T A

La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CARBINO-

5. LES FENIL-ALQUIL CON NUCLEOS SUSTITUIDOS, QUE TIENEN ACTIVIDAD COLERETICA", con Prioridad de la demanda de Patente en Italia nº 52.146, de fecha 9 de Octubre de 1964, según las características esenciales de las siguientes:

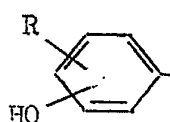
R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1ª.- Procedimiento de obtención de carbinoles fenil-alquil con núcleos sustituidos, que tienen actividad coleretica, según la fórmula general:

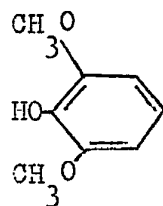


Cuando R' = -C₄H₉n

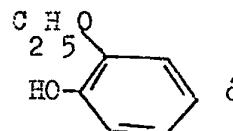
entonces



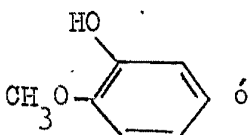
puede ser



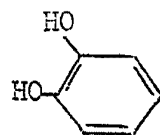
ó



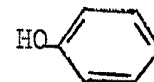
ó



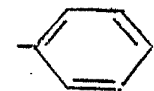
ó



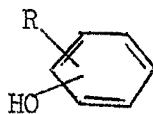
ó



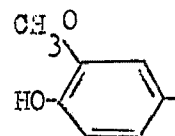
y cuando R' =

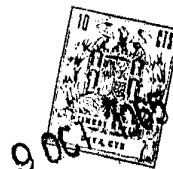


entonces



es





caracterizado porque un aldehido aromático, teniendo como sustitutos en el anillo bencénico un -OH, que puede encontrarse o bien libre o bien esterificado con un radical acético o bencénico, y posiblemente también otros grupos alcoxil,

5. es obligado a reaccionar con un alquil-halogénico de magnesio, o un cicloalquil-halogénico en disolventes adecuados, y descomponiendo el complejo así obtenido con ácidos acuosos diluídos, o con una solución de NH_4Cl , aislando finalmente el carbinol formado.

10. 2ª.- Procedimiento de obtención de carbinoles fenil-alquil con núcleos sustituidos, que tienen actividad coleretica, de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que un aldehido aromático, seleccionado del grupo que comprende 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldehido, 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehido,
15. 3.5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehido, H-metoxi-4-hidroxi-benzaldehido, 3.4-di hidroxi-benzaldehido, y 4-hidroxi-benzaldehido, es obligado a reaccionar con un halogénico de alquil-magnesio en un disolvente adecuado, descomponiendo a continuación el complejo
20. así formado mediante un agente seleccionado en el grupo que incluye ácidos acuosos diluídos y una solución de NH_4Cl , aislando el carbinol obtenido.

- 3ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CARBINOLES FENIL-ALQUIL CON NUCLEOS SUSTITUIDOS, QUE TIENEN ACTIVIDAD COLERETICA.
- 25.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de doce hojas, escritas

.../...

- 12 -

318372



a máquina.

Madrid, 9 de Octubre de 1965

LABORATORIO GUIDOTTI & C. S. p. A.
P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera