

S/Ref.: G 60703

29



N/Ref.: O.G. 15.055/mcl.

PATENTE DE INVENCION.

339991

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"METODO DE PREPARACION DE ACIDOS HIDROXI-CICLO-HEXANO-CARBOXILICOS 2-SUSTITUIDOS, SUS ESTERES BASICOS Y SALES QUE TIENEN UNA ACTIVIDAD COLERETICA Y ANTIESPASTICA".

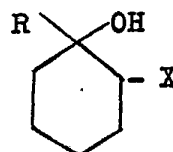
Solicitante: La Sociedad italiana: LABORATORIO GUIDOTTI & C.
S.p.A., con domicilio en Via Trieste 22. PISA
(Italia).

Inventor: Dr. LUIGI TURBANTI.



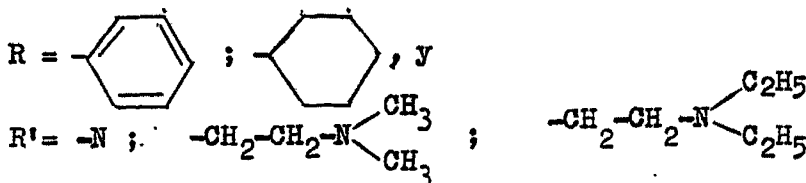
La presente invención se refiere en términos generales a una serie de productos terapéuticamente activos, y en particular a unos ácidos, sus ésteres con diversos aminoalcoholes así como sales, y por último a los métodos de preparación de dichos ácidos y ésteres. El objeto principal de la presente invención es obtener unos productos que se han distinguido como agentes útiles terapéuticos. El objeto particular de la invención es la realización de unos ácidos que tienen una notable actividad colerética y unos ésteres que presentan una excelente actividad antiespástica.

10. Los productos a que se refiere la invención, están expresados por la siguiente fórmula:

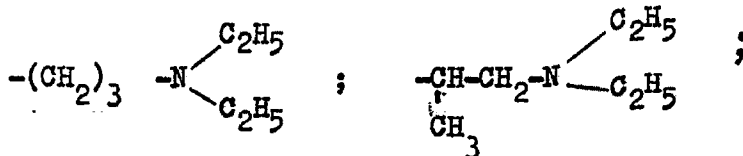


en la que:

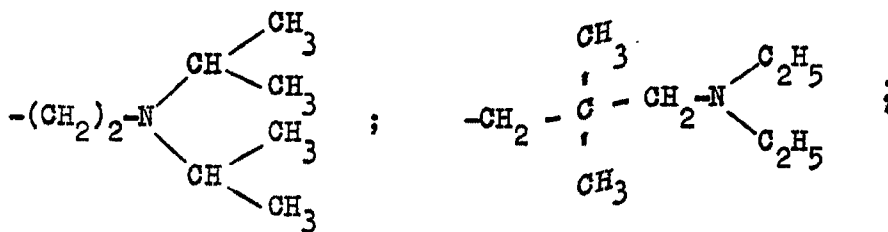
15. a) cuando X = -COOR',



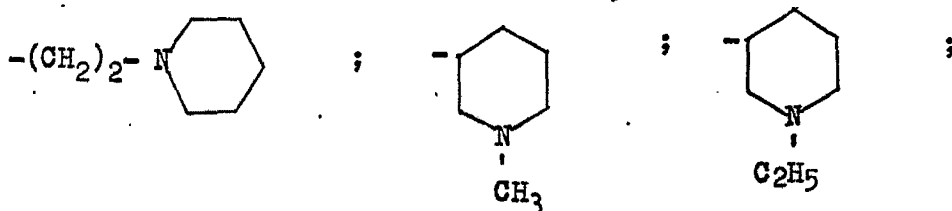
20.



25.

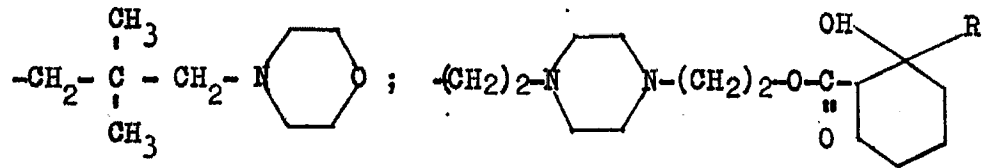


30.



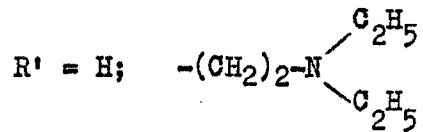
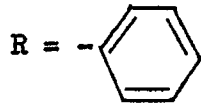
339991

23 AB



b) cuando X = -CH₂-COOR',

5.



10.

Naturalmente, la invención se extiende también a las sales de estos ésteres básicos con algunos ácidos inorgánicos y orgánicos (HCl, H₂SO₄), cítrico, malónico, tártrico, y a los compuestos de cuaternarización de dichos ésteres básicos con halógenuros alcohólicos, como CH₃, Br, C₂H₅Br, C₄H₉Br, C₈H₁₇Br y con paratoluenosulfato de metilo.

15.

La invención se refiere igualmente a las composiciones terapéuticamente activas de por lo menos uno de los compuestos antes mencionados con por lo menos un ingrediente inerte, tal como la lactosa, el azúcar, la gelatina microcristalina, el talco, los estearatos de magnesio, el sorbitol, la amida, con un ingrediente terapéuticamente activo, tales como glucósidos, antraquinona de la Cáscara Sagrada, extracto de ruibarbo, extracto de alcaucil, extracto de belladona, vitaminas PP, 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilamino-metasulfonato sódico.

25.

La preparación de los compuestos que constituyen el objeto de la presente invención prevé: la síntesis de los ácidos de la fórmula I y la transformación de los mencionados ácidos en los correspondientes amino-alcoholo-ésteres y la transformación final de estos últimos en las sales y en el compuesto de cuaternarización.

30.

A).- La síntesis de los ácidos de fórmula general X-COOH,



5. se ha realizado haciendo reaccionar la 2-hidroximetilen-ciclohexanona con el reactivo apropiado de Grignard en una solución etérica, aislando el correspondiente glicol, 2-hidroximetilen-ciclohexan-1-ol variabelmente sustituido en posición 1, de la solución etérica de reacción por medio de destilación en vacío y oxidando este último con mezclas del tipo permanganato-carbonato sódico, anhídrido crómico-ácido acético, anhídrido crómico-piridina, ácido nítrico diluido, obteniendo de este modo el ácido deseado.

10. B).- Los ácidos de fórmula $X-CH_2-COOH$, se han obtenido haciendo reaccionar el éster etílico del ácido 2-ciclohexanona-acético con el reactivo adecuado de Grignard e hidrolizando con álcalis la γ -lactona formada:

Según una variante, los ácidos se han preparado del siguiente modo:

15. C).- Reduciendo en solución acética, en presencia de PtO_2 , a $70^\circ C$ con H_2 a 20 at. el ácido 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxílico, se obtiene el ácido 2-ciclohexilo-2-hidroxi-ciclohexano-carboxílico siempre de la fórmula I, es decir $X - COOH$.

20. A').- Los ésteres básicos a los que siempre se hace referencia por la fórmula general ($X = COOR'$), se han preparado haciendo reaccionar la sal potásica del ácido correspondiente, en solución alcohólica con un amino-alcoholo-cloruro elegido entre los siguientes: 2-dimetilaminoetilcloruro, 2-dietiloamino-etilcloruro, 2-dietilamino-1-metil-etilcloruro, 3-dietilamino-propil-cloruro, 25. 2-diisopropilaminoetilcloruro, 3-dietilamino-2-dimetilpropil-cloruro, 3-cloro-N-metilpiperidina, 3-cloro-N-etilpiperidina, 2(N-piperidinil)-etilcloruro, 3(N-morfolinil)-2-dimetil-propilcloruro, - - - N,N'(2-cloroetil)piperacina, y aislando el éster que se ha formado de la mezcla de la reacción, por destilación en vacío.

30. Como variante del método antes mencionado, los ésteres -

339991

29 ABR



básicos representados por la fórmula general, se han obtenido incluso a través de los siguientes procedimientos:

- B').- Por cloruración en caliente de los ácidos según la fórmula general con PCl_5 , eliminando el oxicloruro que se ha formado, mediante destilación en vacío y reacción de los cloruros brutos así obtenidos por un amino-alcohol elegido entre los siguientes: 2-dimetilamino-etanol, 2-dietilamino-etanol, 3-dietilamino-propanol, 2-dietilamino-1-metil-etanol, 2-diisopropilamino-etanol, 3-dietilamino-2-dimetilpropanol, 3-hidroxi-N-metil-piperidina, 3-hidroxi-N-etil-piperidina, 2(N-piperidinil)etanol, 3(N-morfolinil)-2-dimetilpropanol, N,N'-(2-hidroxi-etil)piperacina o bien sus alcoholatos sódicos en suspensión xilénica.

- C').- Por transformación de los ácidos de fórmula general $\text{X} = -\text{COOR}'$ en los correspondientes haloésteres, por reacción de sus sales potásicas con dihalógeno-alcoholes del tipo 1,2-dibromoetano, 1,3-dibromopropano, y 1,2-dibromoisopropano y su tratamiento con una amina secundaria del tipo de la dimetilamina, dietilamina, di-isopropilamina, piperidina, piperacina.

- D').- Por obtención de los ésteres de la fórmula general $\text{X} = -\text{CH}_2-\text{COOR}'$ por tratamiento de la γ -lactona con clorhidrina o bromohidrina etilénica en presencia de H_2SO_4 , y tratamiento del 2-haloetil-éster así obtenido con dietilamina.

- La actividad colerética de los ácidos ha sido demostrada por numerosos ensayos farmacológicos ejecutados con la rata por el método de la fístula biliar, en la unidad de tiempo, en el orden del 100-200% sin determinar una disminución de la concentración de los constituyentes de la excreta; la acción farmacológica de los compuestos examinados se manifiesta por un fuerte aumento a la administración y se prolonga por espacio de 2-3 horas.

- La actividad de los productos de acuerdo con la inven---

339991



ción se demuestra con más precisión en la siguiente tabla 1, donde están representados los valores medios, obtenidos sobre 5 grupos de 6 animales cada uno, con los volúmenes de hiel excretados en función del tiempo, con ratas tratadas con dos compuestos de acuerdo con la invención (compuestos A y B).

T A B L A 1

		COMPUESTO A	COMPUESTO B	CONTROLES
	HORAS	ml BILIS δ		
10.	0	0.45 \pm 0.20	0.50 \pm 0.10	0.48 \pm 0.12
	1	1.18 \pm 0.30	0.10 \pm 0.25	0.45 \pm 0.08
	2	0.65 \pm 0.18	0.55 \pm 0.12	0.40 \pm 0.14
	3	0.58 \pm 0.10	0.48 \pm 0.18	0.42 \pm 0.10
	4	0.50 \pm 0.05	0.48 \pm 0.22	0.35 \pm 0.25
15.	5	0.45 \pm 0.15	0.45 \pm 0.25	0.35 \pm 0.30

δ = desviación cuadrática media.

Compuesto A = ácido 2-fenil-2-hidroxiciclohexanocarboxílico.

Compuesto B = ácido 2-diclohexil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico.

20. Además, como puede observarse en la tabla 2, la actividad colerética de estos compuestos es más elevada que varios de los tipos de coleréticos más activos existentes actualmente en el mercado.

T A B L A 2

25.

		COMPUESTO C	COMPUESTO D	COMPUESTO E	CONTROL
	HORAS	ml BILIS			
	0	0.42	0.39	0.45	0.48
	1	0.65	0.50	1.18	0.45
30.	2	0.50	0.58	0.65	0.40

.../...

- 7 - 339991

T A B L A 2 (continuación)



	COMPUESTO C	COMPUESTO D	COMPUESTO E	CONTROL
HORAS	ml	BILLIS		
3	0.37	0.47	0.58	0.42
4	0.32	0.40	0.50	0.35
5.	0.30	0.34	0.45	0.35

Compuesto C (conocido) = 1-fenilpentanol.

Compuesto D (conocido) = ácido α (1-hidroxi-4-fenilciclohexil)-butírico.

Compuesto E (según la invención) = ácido 2-fenil-2-hidroxiciclohexanocarboxílico.

10.

La actividad antiespástica de los ésteres y sales, ha sido determinada sobre segmentos de órganos diversos aislados y se ha podido comprobar que la mayor parte de los productos experimentados inhibe y previene la contracción de diversos agentes espasmógenos bien de naturaleza hormonal, bien de naturaleza humoral, o bien de naturaleza diversa; para algunos de los compuestos examinados, esta actividad inhibidora o preventiva se manifiesta ya a una concentración de 1×10^{-5} y 1×10^{-7} .

15.

Igualmente la actividad antiespástica de los compuestos de la invención, está ilustrada mejor en la tabla 3, donde se han indicado en términos de concentración, los ED_{50} inhibidores del espasmo de órganos aislados (íleon terminal de cobaya, colón ascendente de la rata, yeyuno de la rata, útero de la rata), producido por varios agentes espasmógenos, es decir Histamina ($Hist_1$) 5-hidroxi-triptamina (5Ht) acetilcolina y $BaCl_2$.

25.

En la tabla conjunta de varios productos según la invención, se han indicado incluso algunos productos antiespásticos del comercio, y los respectivos valores de la ED_{50} muestran como los nuevos compuestos pueden ser comparados ventajosamente con estos últimos.

30.



SEP. 1961

339991⁻⁸⁻

91

T A B L A 3

PRODUCTOS EMPLEADOS	ESPASMOGENOS			
	Hist. 0,1 ug/ml	5 HT 1 ug/ml	Acetilcolina 0,15 ug/ml	BaCl ₂ 25 P ug/ml
5. LG. 30140	4.10 ⁻⁶	1,5.10 ⁻⁵	2.10 ⁻⁷	5.10 ⁻⁶
LG. 30141	5.10 ⁻⁶	6.10 ⁻⁵	3.10 ⁻⁸	7,5.10 ⁻⁶
LG. 30144	1,5.10 ⁻⁵	2,5.10 ⁻⁵	2,5.10 ⁻⁷	2,5.10 ⁻⁶
LG. 30127	5.10 ⁻⁶	6.10 ⁻⁵	1.10 ⁻⁷	1,5.10 ⁻⁵
LG. 30128	1.10 ⁻⁵	6.10 ⁻⁵	1.10 ⁻⁷	5.10 ⁻⁶
10. Papaverina	7,5.10 ⁻⁶	1.10 ⁻⁵	1.10 ⁻⁶	2,5.10 ⁻⁶
Buscopan	1.10 ⁻⁴	1.10 ⁻³	2.10 ⁻⁷	1.10 ⁻³
Spasmamida	2,5.10 ⁻⁵	2,5.10 ⁻⁵	5.10 ⁻⁶	2,5.10 ⁻⁶

15. LG. 30140 = 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexan-carboxilato de N-etilo-3-piperidinil.
- LG. 30141 = 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de dietilaminoetilo.
- LG. 30144 = 2-ciclohexilo-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dietilamino-etilo.
20. LG. 30127 = 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-(N-piperidinil)-etilo.
- LG. 30128 = 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 3-dietilamino-propilo.
- Buscopan = N-butilbromuro de Joscina.
25. Spasmamida = Dietilaminoetilamida del éster monoetílico del ácido fenilmalónico.

Los productos de acuerdo con la invención son bastante menos tóxicos que la papaverina y son particularmente aptos en los espasmos de las vías biliares y del tubo digestivo, bien porque son eliminados por vía biliar, bien por su notable acción antiacetilco

30.

339991

29



línica, acción que es de una importancia del orden de la de la ---
Atropina.

Por estas razones, los compuestos de la presente inven-
ción constituyen unos agentes terapéuticos útiles en el tratamien-
5. to de numerosas condiciones mórbidas en las vías biliares y del hí-
gado y en la terapéutica de estados espásticos del aparato digesti-
vo y de las vías biliares, de las vías urinarias y del aparato ge-
nital.

RESULTADOS DE LA EXPERIMENTACION CLINICA:

10. La composición terapéutica en grageas indicada por 1, ha
sido experimentada sobre 40 pacientes de ambos sexos y de una edad
comprendida entre 20 y 60 años, subdivididos según la afección mór-
bida en los siguientes grupos nosológicos:

- | | | |
|-----|---|------|
| | Pequeña y media insuficiencia hepática ... nº | 15 |
| 15. | Colecistitis y colangitis crónicas | " 14 |
| | Litiasis biliar | " 8 |
| | Estreñimiento y etiología múltiple | " 3 |

20. El criterio diagnóstico se ha basado sobre la sintomato-
logía subjetiva y objetiva (inapetencia, náuseas, pesadez después
de cenar, estreñimiento, dolores epigástricos, subícterus), así --
como sobre informes médicos seguros facilitados por las investiga-
ciones comunes instrumentales y de laboratorio (examen usual de la
orina, deposiciones, sangre periférica, exámenes hematoquímicos, -
colecistografía, RX abdomen, prueba al rosa-bengala B.S.F.).

25. En el curso de las investigaciones, se ha empleado una -
posología variable según la afección, de 2 a 4 grageas por día, --
por un período de tiempo variable de 10 a 30 días, excluyendo cual-
quier otro medicamento que pudiera interferir con la actividad te-
rapéutica del preparado en examen.

30. Como criterio de la actividad terapéutica del medicamen-

33999 129



to en exámen, hemos considerado la siguiente valoración:

- regresión total de la sintomatología objetiva y subjetiva con firmada por la negativización de los informes de laboratorios patológicos.

5. Juicio + + +

- mejora de los síntomas objetivos y subjetivos y de los informes de laboratorio.

Juicio + +

- persistencia de los mismos.

10. Juicio 0.

Al final del tratamiento con el medicamento (objeto de la Patente), hemos hallado, para cada grupo de pacientes que hemos tomado en consideración, los siguientes resultados:

15.	Pacientes afectados de	Resultados			total de pacientes
		+ + +	+ +	0	
	pequeña y media insuficiencia hepática	10	2	3	15
	colecistitis y colangitis crónicas	13	1	0	14
20.	litiasis de las vías biliares	4	1	3	8
	estreñimiento.	1	0	2	3

Del exámen de los resultados parece evidente que la actividad terapéutica máxima se ha realizado en el grupo de los pacientes afectados de colecistitis y colangitis crónicas, donde el 92% de estos casos ha obtenido una resolución de la sintomatología, -- que en varios casos era inveterada y persistente a las terapéuticas comunes.

30. Esto haría deducir que el medicamento además de una actividad biligenética, desarrolla incluso una interferencia sobre mu--

339991



chos de los factores no fácilmente identificables, que concurren - para sostener el cuadro sintomatológico.

5. Igualmente, se han obtenido resultados interesantes en los pacientes afectados de pequeña y media insuficiencia hepática, lo que confirma las suposiciones farmacológicas relativas a la actividad de reequilibramiento de las funciones de la célula hepática.

10. Resultados no siempre creíbles han sido obtenidos por el contrario, en pacientes afectados de estreñimiento de etiología múltiple y también en los afectados de litiasis biliar. En todos los pacientes, el medicamento ha sido perfectamente tolerado y no hemos hallado ningún caso de efectos secundarios en la esfera digestiva, es decir alteraciones de los resultados hematoquímicos.

15. La composición terapéutica indicada más arriba por (2), ha sido experimentada con 42 personas de ambos sexos de una edad comprendida entre los 25 y 60 años, subdivididas según la afección mórbida, en los siguientes grupos de enfermos:

- Afecciones espásticas del tubo gastro-entérico ... nº 16
- Espasmos de las vías biliares nº 19
- 20. Afecciones espásticas de origen urológico nº 4
- Manifiestaciones espásticas dolorosas de origen ginecológico nº 3.

25. Hemos tomado como criterio para los diagnósticos, los informes subjetivos dados por los enfermos en exámen y los informes objetivos dados por las investigaciones comunes de la semiología física y funcional, y para la evaluación de la actividad terapéutica del medicamento hemos seguido el siguiente criterio:

- Remisión de la sintomatología dolorosa después de un período de tiempo variable de 15 a 30' de la administración, y la mejora o la resolución de los resultados instrumentales o de la
- 30. boratorio.

339991



Juicio: + + +

- Atenuación evidente, pero sin desaparecer completamente la sintomatología dolorosa.

Juicio: + +

5. - Persistencia del dolor.

Juicio: 0.

Hemos administrado a los pacientes durante un período de 7 a 10 días, 2-4 grageas por día, separadas de las comidas o según las necesidades, obteniendo los siguientes resultados:

10. Pacientes afectados de:	Resultados			Número total de pacientes.
	+ + +	+ +	0	
Afecciones espásticas - del tubo gastro-enterico.	15	1	0	16
Espasmos de las vías biliares.	15	3	1	19
15. Afecciones espásticas de origen urológico.	2	0	2	4
Manifestaciones espásticas dolorosas de origen ginecológico.	1	1	1	3

20. Los resultados antes expuestos, han permitido comprobar como la eficacia máxima se ha obtenido en las afecciones espásticas del tubo gastro-enterico y de las vias biliares, donde se ha asistido a la desaparición de los trastornos ya desde los primeros días de la administración del medicamento, mientras que se ha comprobado una mejora evidente de las funciones digestivas y hepato-

25. -biliares. Resultados variables se han obtenido en las afecciones urológicas y ginecológicas. Perfecta tolerabilidad local y general en ausencia de efectos secundarios o similares a la atropina.

A título de ejemplo, se indican algunos preparados de los compuestos que constituyen el objeto de la invención.

30.



339991 29 AB

EJEMPLO I:

Acido 2-fenil-2-hidroxiciclohexanocarboxílico.

(X = -COOH, R = -C₆H₅). Este ejemplo entra dentro del método general

A.

5. 25 gr. de 2-hidroximetilen-hexanona diluidos en 20 cc. de éter se añaden a gotas en un recipiente que contiene una suspensión de éter de fenil-magnesio-bromuro, preparada con 19,6 g. de magnesio y 128 g. de bromo-benzol en 300 cc. de éter según las técnicas usuales, moviéndola y refirgerándola exteriormente con hielo. Se mueve -
10. la mezcla durante algún tiempo, seguidamente se descompone el complejo de magnesio, virtiéndolo con precaución en agua y hielo, se solubiliza el hidrato en magnesio con 50 cc. de una solución saturada de cloruro de amonio, se separa el estado etéreo y se extrae con otro éter la porción acuosa.
15. Los extractos etéreos recogidos y secados se evaporan y -- el residuo se destila en vacío dando 15 g. de un aceite denso con un punto de ebullición 0,1 - 0,2 mm. Hg 127-135°C.
- Este producto se cristaliza por solución en éter y reprecipitación con éter de petróleo, obteniendo así 7 g. de 1-fenil-2-hi--
20. droxietilenciclohexano-1-ol p.f. (Kofler) 81-83°C.
- El glicol así obtenido, secado y pulverizado finamente, se suspende en 1,4 l. de una solución acuosa de 14 g. de KMnO₄ y 7 g. - de Na₂CO₃ y la suspensión se agita fuertemente durante un día.
- Se filtra seguidamente el MnO₂ que se ha formado y se aña-
25. de al filtrado un poco de Na₂SO₃ hasta hacer desaparecer el color -- violáceo; se filtra de nuevo el MnO₂ y se acidula la solución alcali na con HCl concentrado.
- Después de mantenerla durante 1 día en el frigorífico se -
30. filtra y se lava con agua obteniendo 5 g. de ácido 2-fenil-2-hidro-- xi-ciclo-hexanocarboxílico. p.f. (Kofler) 143-145°C.

339991



EJEMPLO II:

Acido 2-ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico.

(X = -COOH, R = -C₆H₁₁).

Este ejemplo entra dentro del método general C.

5. 5,6 g. de ácido 2-fenil-2-hidroxiciclohexanocarboxílico - se disuelven en 75 cc. de ácido acético glacial, y se reducen en autoclave en presencia de 0,1 g. de óxido de platino con una presión de hidrógeno de 22 kg/cm² a una temperatura de 70-80°C.

10. Terminada la absorción del hidrógeno, se filtra la solución y se evapora a 1/5 de su valor y se refrigera en el frigorífico. Se filtra el producto precipitado y se lava con agua, se cristaliza la ligroína obteniendo 4 g. de ácido 2-ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexan-carboxílico. p.f. (Kofler) 122-124°C.

EJEMPLO III:

15. Acido 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexan-acético.

(X = -CH₂ -COOH, R = -C₆H₅). Este ejemplo entra dentro del método general B.

20. Una solución etérea de bromuro de fenil-magnesio preparada con 2,4 g. de magnesio, 15,4 g. de bromobenzol y 100 cc. de éter absoluto, se añade (bajo nitrógeno), con agitación y refrigeración con hielo, durante unas 2 horas, a una solución de 18 g. de ciclohexanon-2-acetato de etilo en 100 cc. de éter absoluto. Después de la agitación a 0° durante 1 hora, se trata con precaución la mezcla de reacción con 100 cc. de H₂SO₄ 2N. Se separa la capa orgánica, se lava con éter la suspensión acuosa y los extractos etéricos se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan hasta su sequedad. Por fraccionamiento del residuo se obtienen 9,2 g. de un aceite denso con punto de ebullición comprendido entre 135-147°C a 0,15-0,2 mm.

30. Después del tratamiento con éter de petróleo y de secarlo en vacío, el producto se solidifica y se cristaliza del éter de pe-

339991

29



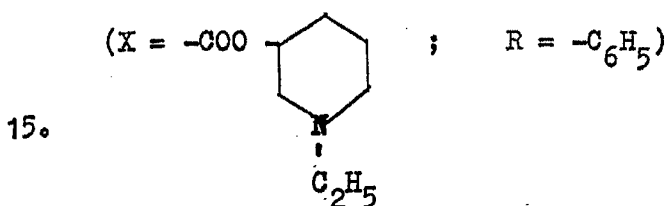
tróleo obteniendo así un producto sólido, cristalino, incoloro, que funde a 58^o-59^oC, correspondiente a la γ -lactona del ácido deseado.

8 g. de esta γ -lactona se calientan para recaer durante 5 horas en una solución de 5 g. de KOH en 50 cc. de metancl.

5. Después de la evaporación de la solución metanólica, disolución del residuo en 100 cc. de agua, lavado de la solución acuosa con éter y acidificación sucesiva con ácido sulfúrico diluído, se obtienen 6,2 g. del ácido deseado, que después de la cristalización de las mezclas éter-éter de petróleo (1:5) se presenta como un sólido incoloro con un p.f. de 130-131^oC (Kofler).
- 10.

EJEMPLO IV:

2-fenil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxílico de N-etil-3-piperidinilo.



Este ejemplo entra dentro del método general A' para la preparación de los ésteres.

20. 5,5 g. de ácido 2-hidroxi-2-fenil-ciclohexancarboxílico se disuelve en 15 cc. de isopropanol absoluto y a la solución se añaden unos 7 cc. de solución metélica que contiene 1,8 g. de metilato de potasa y 3,7 g. de 3-cloro-N-etil-piperidina.

25. Se hace refluir durante 3 horas la solución, se filtra después del enfriamiento el precipitado inorgánico y se evapora en vacío el alcohol.

30. El residuo se extrae con 50 cc. de HCl 0,5 N, la solución clorhídrica se extrae dos veces con éter, se alcaliniza con NaOH y el aceite así separado se extrae con éter. El extracto etéreo seco y evaporado deja un residuo aceitoso que, si se destila en vacío da 3,2 g. de 2-fenil-2-hidroxíciclohexancarboxilato de N-etil-3-pi

339991

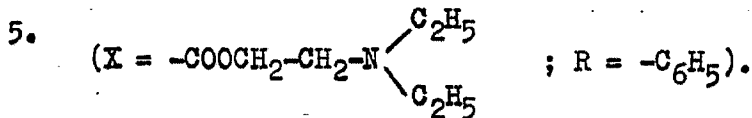
29 ABR



peridinil bajo forma de un aceite incoloro con un p.e. 0,08 - - - -
153-55°C.

EJEMPLO V:

2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dietil-amino-etilo.



Este ejemplo entra dentro del método general B' para la ob-
tención de los ésteres.

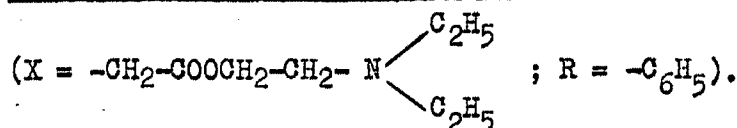
5 g. de ácido hidroxi-2-fenil-ciclohexanocarboxílico se--
10. tratan con 10 g. de pentacloruro de fósforo primeramente a tempera-
tura ambiente y seguidamente durante 1 hora al baño de María.

Se destila el oxiclорuro de fósforo en vacío y el residuo
constituído por una mezcla de monocloruro y di-cloruro se recupera
con xilol anhidro y se añade lentamente a gotas y con agitación a -
15. una suspensión xilénica de dietilamino-etanolato y 0,5 g. de sodio.

Una vez terminada la adición, se continúa el calentamien-
to durante varias horas, se filtra y se evapora la solución xiléni-
ca, se extrae el residuo con 55 cc. de ácido clorhídrico 0,5 N y --
después del lavado con éter se alcaliniza la solución clorhídrica -
20. y se extrae con éter el aceite que se ha separado. Esta última ex-
tracción del éter deja un residuo que después de la ebullición du-
rante unos minutos con agua, se recupera y destila en vacío, dando -
3,5 g. de un aceite que tiene un p.e. 0,1/0,5 134-135°C.

EJEMPLO VI: (Según el método general D').

25. 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexano-acetato de dietilo-amino-etilo.



La solución de 6 g. de lactona del ácido 2-fenil-2-hidro-
30. xi-ciclohexan-acético y de 12 g. de 2-bromo-etanol en 30 cc. de te-

339991

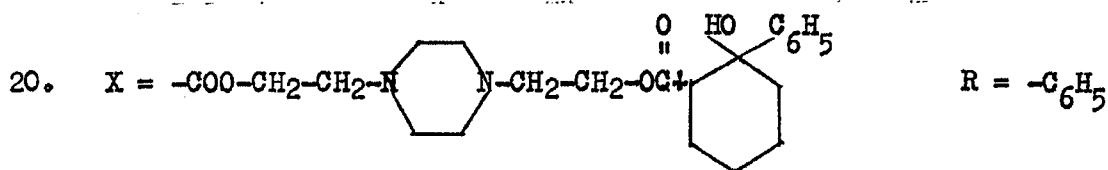


tracoloruro de carbono se calienta durante 4 horas a 70°C en presencia de 10 cc. de H₂SO₄ al 85%. Mediante el tratamiento con agua helada, separación de la capa orgánica y evaporación del disolvente, se obtiene el 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanoacetato de β-bromoetilo bajo forma de un residuo aceitoso, que por fraccionamiento, da 3,7 g. de aceite denso, incoloro, que tiene un punto de ebullición de 150-157°C a 0,15-0,2 mm.

La mezcla de 3,7 g. de 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanoacetato de β-bromo-etilo y de 0,9 g. de dietilamina se calienta a presión durante 12 horas a 110°C. La masa obtenida se lava con éter y la solución etérea se extrae con HCl diluido. Por medio de la alcalinización de la solución acuosa ácida, la extracción con éter y la evaporación de la solución orgánica, se obtiene un residuo aceitoso que se somete a la destilación fraccionada. Se obtiene así 1,2 g. de aceite denso, incoloro que presenta un punto de ebullición de 130-132°C a 0,1 mm.

EJEMPLO VII:

N,N' - [2(2'-fenil-2'-hidroxi-ciclohexancarboxi) etil]-piperacina.



Este ejemplo entra dentro del método general C'.

A 10 g. de Acido 2-fenil-2-hidroxíciclohexancarboxílico diluidos en 40 cc. de isopropanol se añaden 20 cc. de una solución metálica que contiene 3,15 g. de metilato de potasio, y la solución resultante se echa gota a gota en 33,8 g. de 1,2-dibromoetano diluidos en 10 cc. de isopropanol, agitándola y calentándola en reflujo. Después de la adición se continúa el calentamiento aún por espacio de 6 horas, se refrigera, se filtra el precipitado inorgánico y se evapora la solución, el residuo así obtenido se recupera con éter,



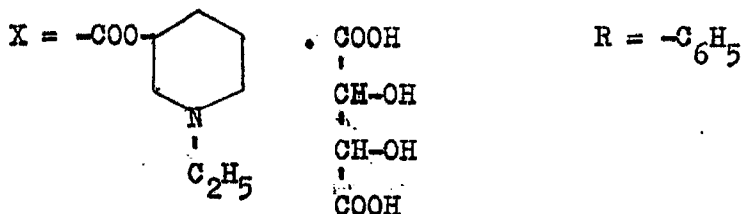
se lava con una solución diluida de carbonato de sodio, agua, y por último se seca y destila, obteniendo 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexan--carboxilato de 2-bromoetilo bajo forma de un aceite incoloro con un punto de ebullición 0,2 de 158,5°C.

- 5. El Haloéster así obtenido se trata con 0,45 equivalente de piperacina anhidra y 1 equivalente de trietilamina y la solución se calienta a 120°C durante 12 horas en un recipiente cerrado. El pro--ducto de la reacción se extráe con ácido clorhídrico diluído y se re--precipita de la solución ácida, después del lavado con benzol, por --
- 10. alcalinización con hidróxido de sodio; se presenta, después de la -- cristalización en etanol, bajo forma de cristales incoloros con un -- punto de fusión de 140-141°C.

EJEMPLO VIII:

Tartrato de 2-fenil-2-hidroxiciclohexano-carboxilato de N-etil-pipe--ridinilo.

15.



20.

1,65 g. de 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexan-carboxilato de N--etil-piperidinil disueltos en 50 cc. de éter se tratan con 50 cc. -- de una solución etérea que contiene 0,75 g. de ácido tártrico.

De la solución resultante se separa inmediatamente un pro--ducto aceitoso, que después de varios lavados con éter se presenta --

25. bajo la forma de cristales incoloros higroscópicos con un punto de -- fusión de 65-70°C.

EJEMPLO IX:

2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanecarboxilato de dietil-metilamonio-etil--yoduro.

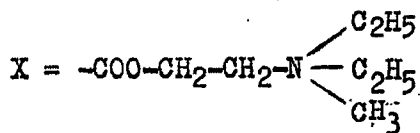
30.

.../...



339991

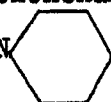
(+)



J (-)

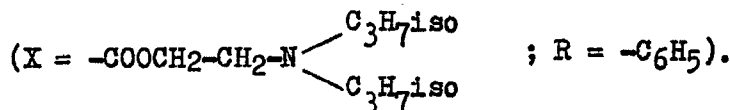
5. 1,5 g. de 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de dietilamino-etilo y 0,78 g. de metiloduro se disuelven en 5 cc. de metanol y la solución se calienta en un recipiente cerrado a 60°C durante 7 días. Por evaporación de la solución de reacción se obtiene un producto que después de los lavados con éter y de las cristalizaciones por isopropanol se presenta bajo la forma de cristales de color amarillo claro con un punto de fusión de 143-5°C.

Por los métodos generales descritos anteriormente, se han obtenido los siguientes compuestos:

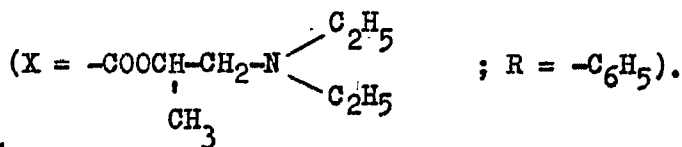
15. 1). 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-(N-piperidinil)-etilo (X = $-COO-CH_2-CH_2-N$  ; R = C₆H₅)

p.e._{0,15} 150°C.

- 2). 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-diisopropilamino-etilo.

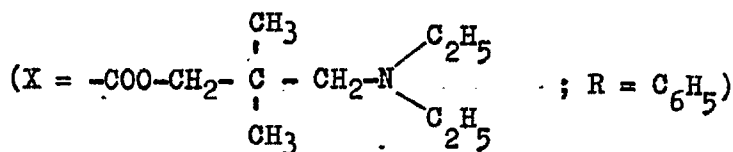


20. 3). 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dietilaminoisopropilo



p.e._{0,25} 170°C.

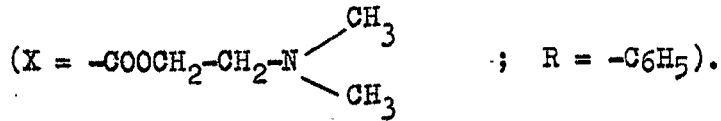
25. 4). 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexancarboxilato de 2-dietilamino-2-dimetil-propilo.



30. p.f. 59-60°C.



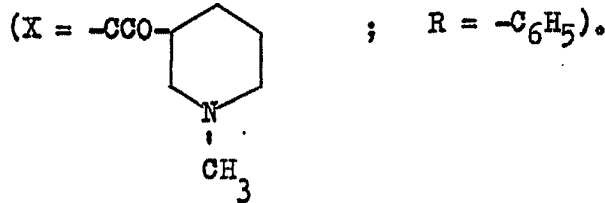
5).- 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dimetil-amino-eti-
lo.



p.e. 0,15 127-128°C.

5.

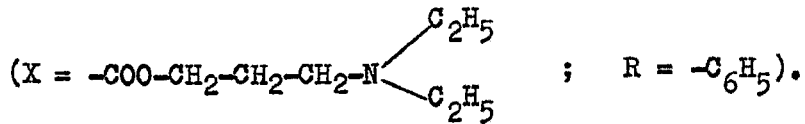
6).- 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de N-metil-3-piperidi-
nilo.



10.

p.e. 0,1 150°C.

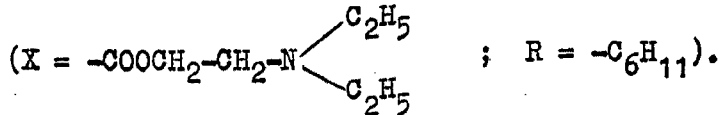
7).- 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 3-dietilamino-pro-
pilo.



15.

p.e. 0,25 174-175°C.

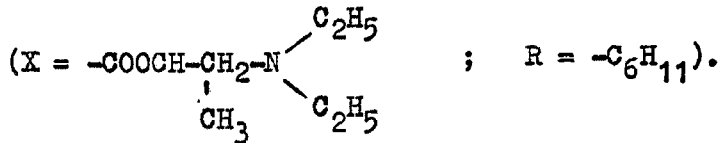
8).- 2-ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dietilamino-
etilo.



20.

p.e. 0,8 165°C.

9).- 2-ciclohexilo-2-hidroxi-ciclohexano-carboxilato de 2-dietilami-
no-isopropilo.



25.

p.e. 0,1 148-150°C.

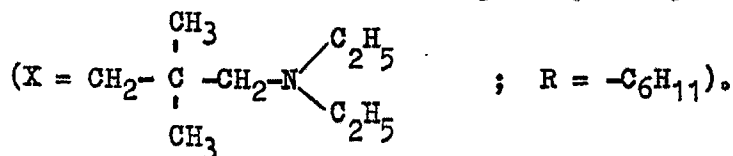
10).- 2-ciclohexilo-2-hidroxi-ciclohexano-carboxilato de 3-dietilami-
no-2-dimetil-propilo.

30.

.../...



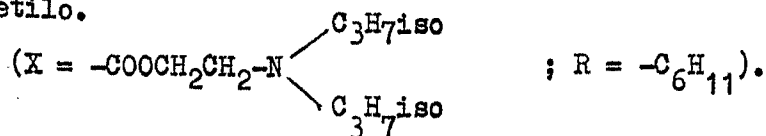
339991



p.f. 36-39°C (cristales incoloros).

5.

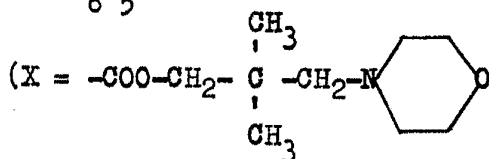
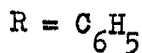
11). 2-ciclohexilo-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-diisopropilamino-etilo.



p.e. 0,1/0,15 152°C.

10.

12). 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxilato de 2,2-dimetil-3-(4'-morfolinil)-propilo.

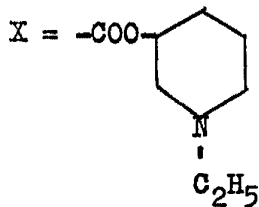
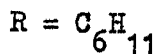


15.

p.f. 76-78°C - Cristales incoloros.

13). 2-ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxilato de 1-etil-3-piperidinilo.

20.

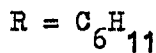


25.

p.e. 0,2 198-200°C ; aceite amarillo claro.

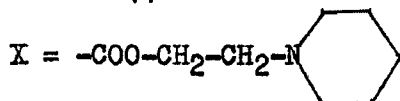
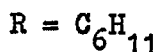
14). 2-ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxilato de 3-diethylamino-propilo.

30.



.../...

33999 129



p.e. 0,1 166-7°C ; aceite amarillento.

5.

Los productos de salificación de los mencionados aminoésteres con ácidos inorgánicos (tales como el ácido clorhídrico y sulfúrico) y con ácidos orgánicos (tales como el ácido tartárico, dibenzotartárico, ácido succínico, cítrico, etc.), y los productos de cuaternarización con alcoholo-halogenuros (tales como metil-bromuro, metil-yoduro, etil-bromuro, etil-yoduro, butil-bromuro), y con p-toluenosulfonato de metilo, se presentan generalmente bajo forma de aceites o de resinas amorfas no cristalizables y solamente en ciertos casos como productos cristalinos. Se describen seguidamente varios casos de los más significativos:

15.

1.- 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de dietilaminoetilo clorhidrato:

aceite denso incoloro con datos analíticos que concuerdan con los teóricos.

20.

2.- 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dimetil-3-trietilamonio propilo-yoduro:

producto sólido resinoso amorfo, que funde a baja temperatura.

3.- 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dimetil-3-dietilmetilamonio propil-yoduro:

25.

polvo amarillo amorfo que funde a baja temperatura.

4.- 2-ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dimetil-metilamonio propil-p-toluenosulfonato:

cristales incoloros con p.f. 140-144°C.

30.

5.- 2-ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxilato de 2-diisopropilmetilamonio-etil-p-toluenosulfonato:

aceite denso amarillo.

339991



COMPOSICIONES TERAPEUTICAS CON INGREDIENTES INERTES Y ACTIVOS:

- Composición terapéutica del colerético (1)

Grageas de 0,5 g. aproximadamente que contienen cada una:

Acido 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxílico ... 100 mg (0,1 g.)

5.	Excipien- tes inér- tes.	{	Lactosa	110	"
			Avicel (gelatina microcristalina)	40	"
			Azúcar	240	"
			Talco	7	"
			Estearato de magnesio	3	"

10. Dosis: 1-2 grageas en las comidas.

- Composición terapéutica del colerético en asociación con ingredien-
tes de acción colagoga (1-A)

Grageas de 0,5 g. aproximadamente que contienen cada una:

Acido 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxílico ... 100 mg.

15.	Ingredien- tes acti- vos.	{	Glucósidos antraquinónicos de la Cáscara Sagrada	40	"
			Extracto seco de ruiubarbo	40	"
			Extracto seco de alcachofas	25	"
			Extracto seco de belladona	5	"
			Vitamina PP	10	"
20.	Ingredien- tes inér- tes.	{	Lactosa	20	mg.
			Avicel	70	"
			Azúcar	150	"
			Talco	20	"
25.			Estearato de magnesio	20	"

Dosis: 1-2 grageas en las comidas.

- Jarabe conteniendo cada 100 cc. (1-B)

Acido 2-fenil-2-hidroxiciclohexano-carboxílico 1 g.

Bicarbonato sódico 0,38"

30. .../...

339991 29



5.	Ingredientes Activos	{	Glucósidos antraquinónicos de la Cáscara Sagrada	0,1	"
			Extracto fluido de ruibarbo	5	"
			Extracto fluido de alcachofas	2	"
			Extracto fluido de belladona	0,080	"
5.	Ingredientes Inertes	{	Vitamina PP	0,50	"
			Sorbitol al 100%	35	"
			Azúcar	10	"
			Alcohol etílico 95%	7	cc.

Dosis: 1-2 cucharadas de 10 cc. aproximadamente en las comidas.

10. - Composición terapéutica del antiespástico (2)

Compresas de 0,1 g. que contienen:

15.	Excipientes Inertes	{	2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dietil-aminoetilo	10	mg.
			Amida	40	"
			Lactosa	30	"
			Talco	15	"
			Estearato de magnesio	5	"

Dosis: 2-4 grageas por día, a distancia de las comidas.

- Composición terapéutica del antiespástico con ingredientes de --

20. acción antálgica (2-A):

Compresas de 0,350 g. que contienen:

25.	Ingrediente activo	{	2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de 2-dietil-aminoetilo	10	mg.
			1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon-4-metil-amino-metasulfonato sódico	200	"
			Amida	60	mg.
			Lactosa	45	"
			Talco	25	"
25.	Inertes.	{	Estearato de magnesio	10	"

30. Dosis: 2-4 grageas por día, a distancia de las comidas.



Aunque se han descrito e ilustrado las forma de realizaci3n preferidas de la presente invenci3n, es evidente que est3n -- comprendidas dentro del marco de la invenci3n todas las variantes posibles para el t3cnico en la materia.

5.

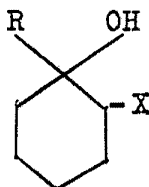
N O T A

La Patente de Invenci3n, que se solicita por veinte a3os para Espa3a, de acuerdo con la vigente Legislaci3n, deber3 recaer sobre: "METODO DE PREPARACION DE ACIDOS HIDROXI-CICLO-HEXANO-CARBOXILICOS 2-SUSTITUIDOS, SUS ESTERES BASICOS Y SALES QUE TIENEN UNA ACTIVIDAD COLERETICA Y ANTIESPASTICA", con Prioridad de la Demanda de Patente en Italia n3 17.335, de fecha 29 de Abril de 1.966, seg3n las caracter3sticas esenciales de las siguientes:

10.

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

13.- M3todo de preparaci3n de 3cidos hidroxi-ciclo-hexano-carboxilicos 2-sustitu3dos, sus 3steres b3sicos y sales que tienen una actividad coler3tica y antiesp3stica, que responden a la f3rmula general:

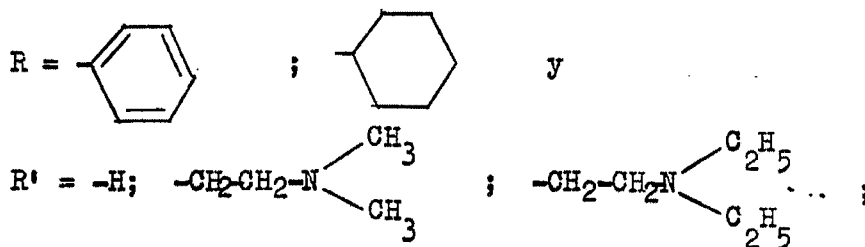


20.

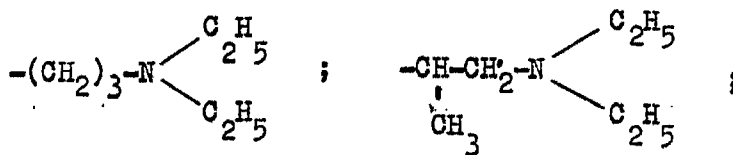
en la cual:

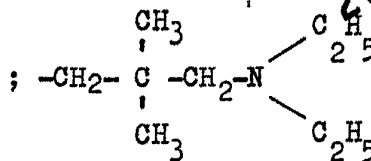
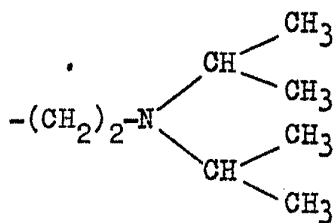
a) cuando X = -COOR'

25.

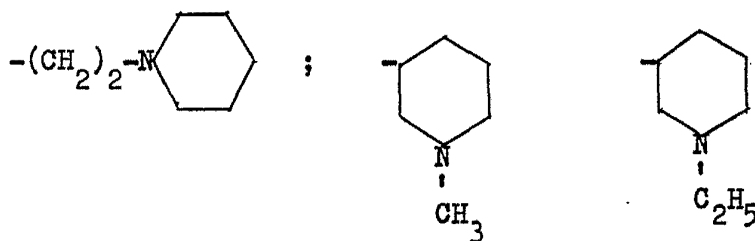


30.

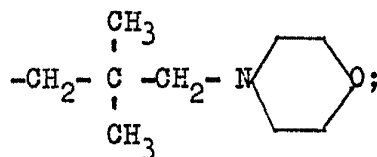




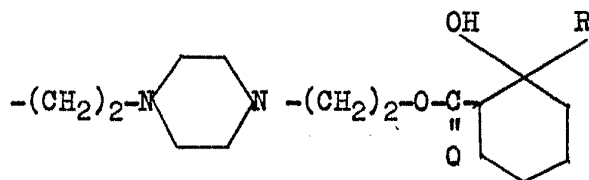
5.



10.

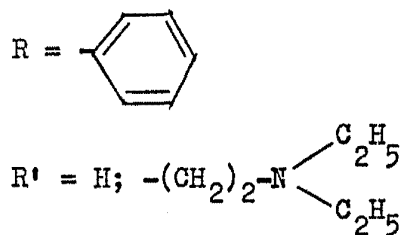


15.



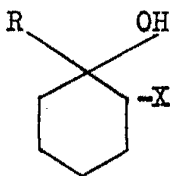
b) cuando X = -CH₂-COOR'

20.



25.

caracterizado porque los ácidos que responden a la fórmula general:



30.

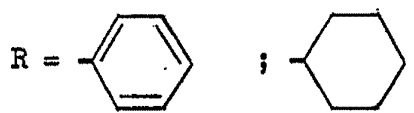
.../...

339991



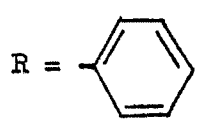
en la que:

a) cuando $X = -COOH,$



5.

b) cuando $X = -CH_2-COOH,$



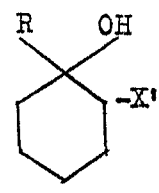
10.

se obtienen haciendo reaccionar la 2-hidroximetil-ciclohexanona con un reactivo de Grignard, separando el glicol resultante y oxidando este último; o haciendo reaccionar el éster etílico del ácido 2-ciclohexanoacético con un reactivo de Grignard y hidrolizando la γ -lactona que se ha formado; o reduciendo el ácido 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico en atmósfera de hidrógeno a presión en presencia de catalizador.

15.

2ª.- Método de preparación de ácidos hidroxi-ciclo-hexano-carboxílicos 2-sustituídos, sus ésteres básicos y sales que tienen una actividad colerética y antiespástica, según reivindicación 1ª, y caracterizado porque los ésteres básicos que responden a la fórmula general:

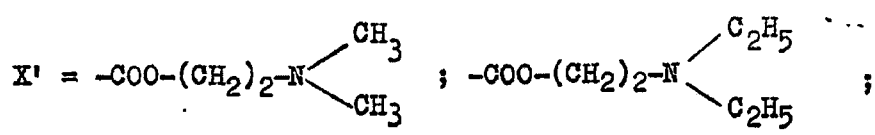
20.



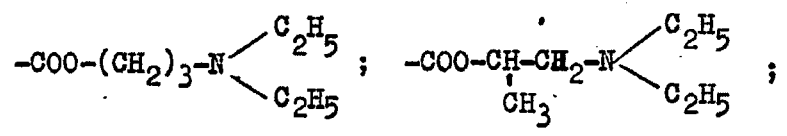
en la cual:

25.

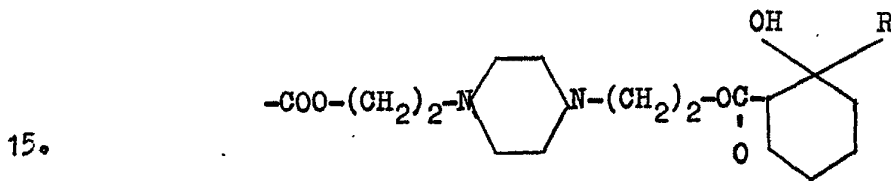
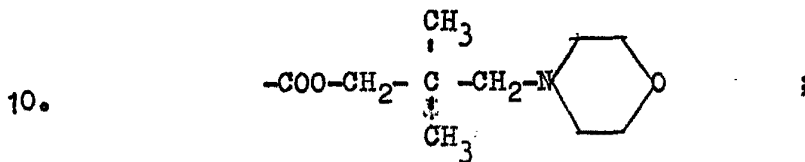
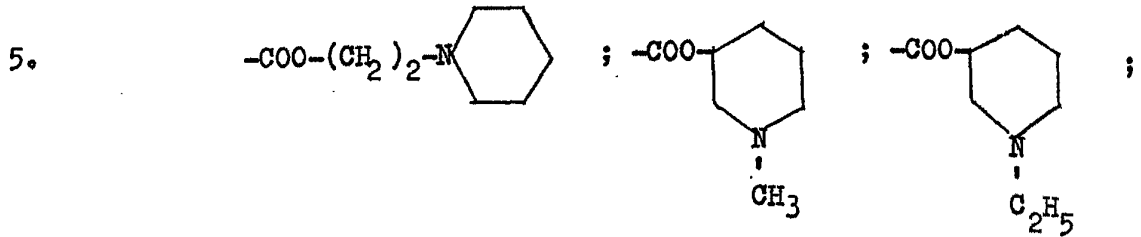
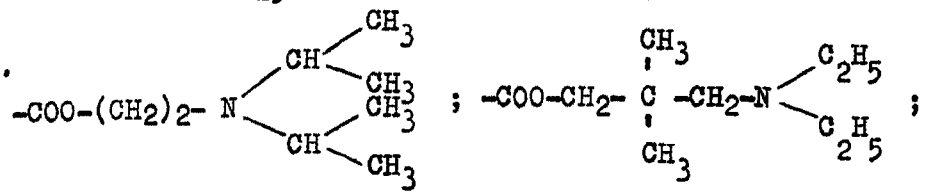
a) cuando:



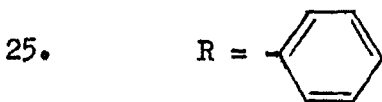
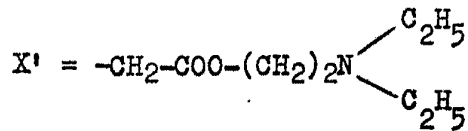
30.



- 29 - 339991



20. b) cuando:



30. se obtienen haciendo reaccionar la sal potásica del ácido correspondiente con un amino-alcohol-cloruro y aislando el éster; o clorurando en caliente los ácidos correspondientes, haciendo reaccionar el cloruro bruto obtenido con un amino-alcohol o con sus alco-

339991



holatos sódicos; o esterificando el ácido correspondiente con un alcohol-dihalogenuro y tratando la γ -lactona con halo-hidrinas etilénicas y tratando el 2-halo-éster obtenido con una alcoholamina.

5. 3ª.- METODO DE PREPARACION DE ACIDOS HIDROXI-CICLO-HEXANO-CARBOXILICOS 2-SUSTITUIDOS, SUS ESTERES BASICOS Y SALES QUE TIENEN UNA ACTIVIDAD COLERETICA Y ANTIESPASTICA.

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de treinta hojas, escritas a máquina por una sola

10. cara.

Madrid, 29 de Abril de 1.967

LABORATORIO GUIDOTTI & C. S.p.A.

P. p.

FRANCISCO GARCIA CARRERIZO

P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jurquera