

S/Ref: G 61230

N/Ref: OG. 17.133.-MI



358926

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS QUE TIENEN ACTI-
VIDAD ANTIESPASTICA Y ANTIULCERA "

Solicitante: La Sociedad italiana: LABORATORIO GUIDOTTI & C.
S. p. A., domiciliada en Via Trieste nº 22, PI-
SA, Italia.

Inventor: Don Luigi TURBANTI.

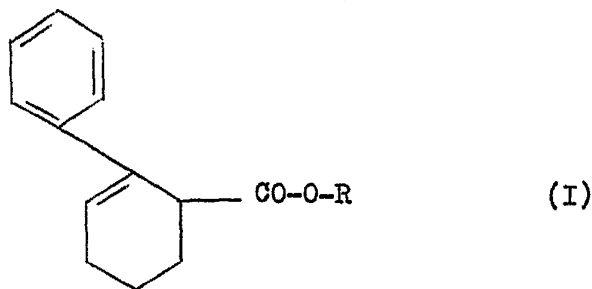


M7

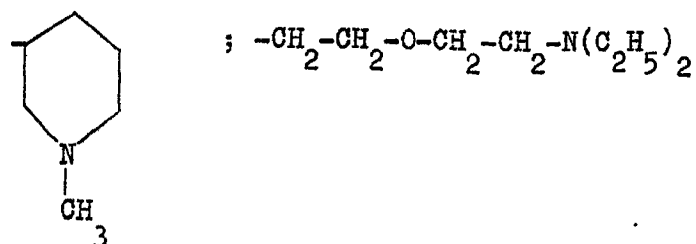
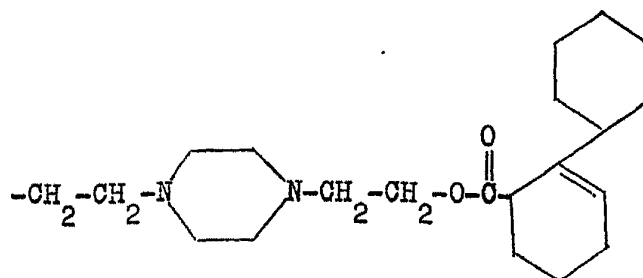
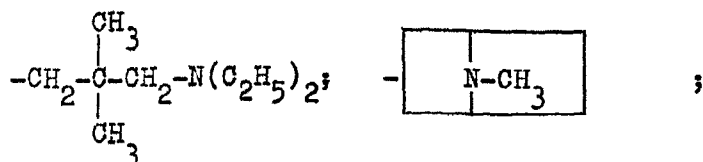
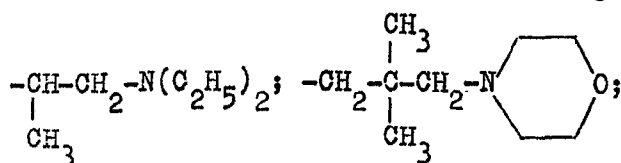
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de productos que tienen actividad antiespástica y antiúlceras. Los productos a los que se refiere la invención son: el ácido 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxílico, los aminoésteres de dicho ácido, las sales de dichos ésteres básicos y los compuestos de cuaternarización de dichos ésteres básicos con halogenuros alcohólicos.

Los productos producidos de acuerdo con la invención se han mostrado como agentes terapéuticamente útiles puesto que están dotados de una actividad antiespástica asociada con una actividad normalizadora de las hiperquinas gástrica e intestinal y una actividad antiúlceras.

Los productos obtenidos según la invención están representados por la siguiente fórmula general (I):



donde: R = -H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{O}_2\text{H}_5)_2$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;



Dentro del marco de la invención entran igualmente las sales de dichos ésteres básicos con algunos ácidos inorgánicos y orgánicos (ácido clorhídrico, sulfúrico, 5. cítrico, ácido tartárico, malónico) y los compuestos de

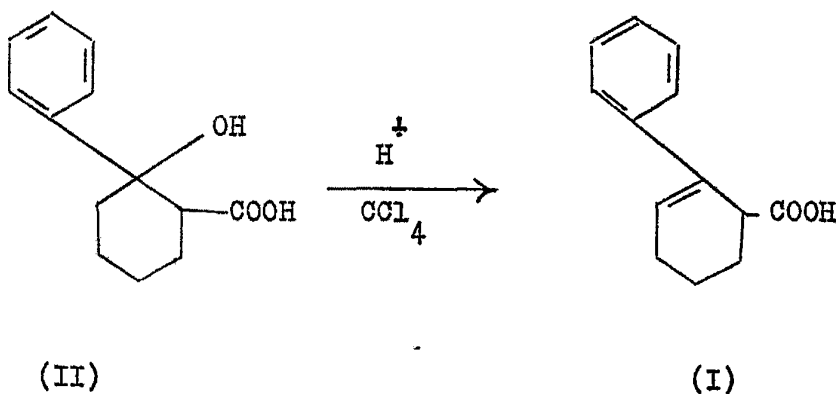


cuaternarización de los ésteres básicos antes citados con halogenuros alcohólicos (tales como



5. del tipo $\text{C}_x\text{H}_y\text{X}$ donde C_xH_y representa una cadena alifática rectilínea o ramificada que comprende de 1 a 10 átomos de carbono y X representa un átomo de cloro, bromo, yodo.

10. El ácido 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxílico (fórmula I con $\text{R} = -\text{H}$) se obtiene por calentamiento del ácido 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxílico de fórmula II dada a continuación, en disolventes orgánicos, tales como el tetracloruro de carbono, en presencia de cantidades catalíticas de ácidos minerales (ácido sulfúrico) según el siguiente esquema:

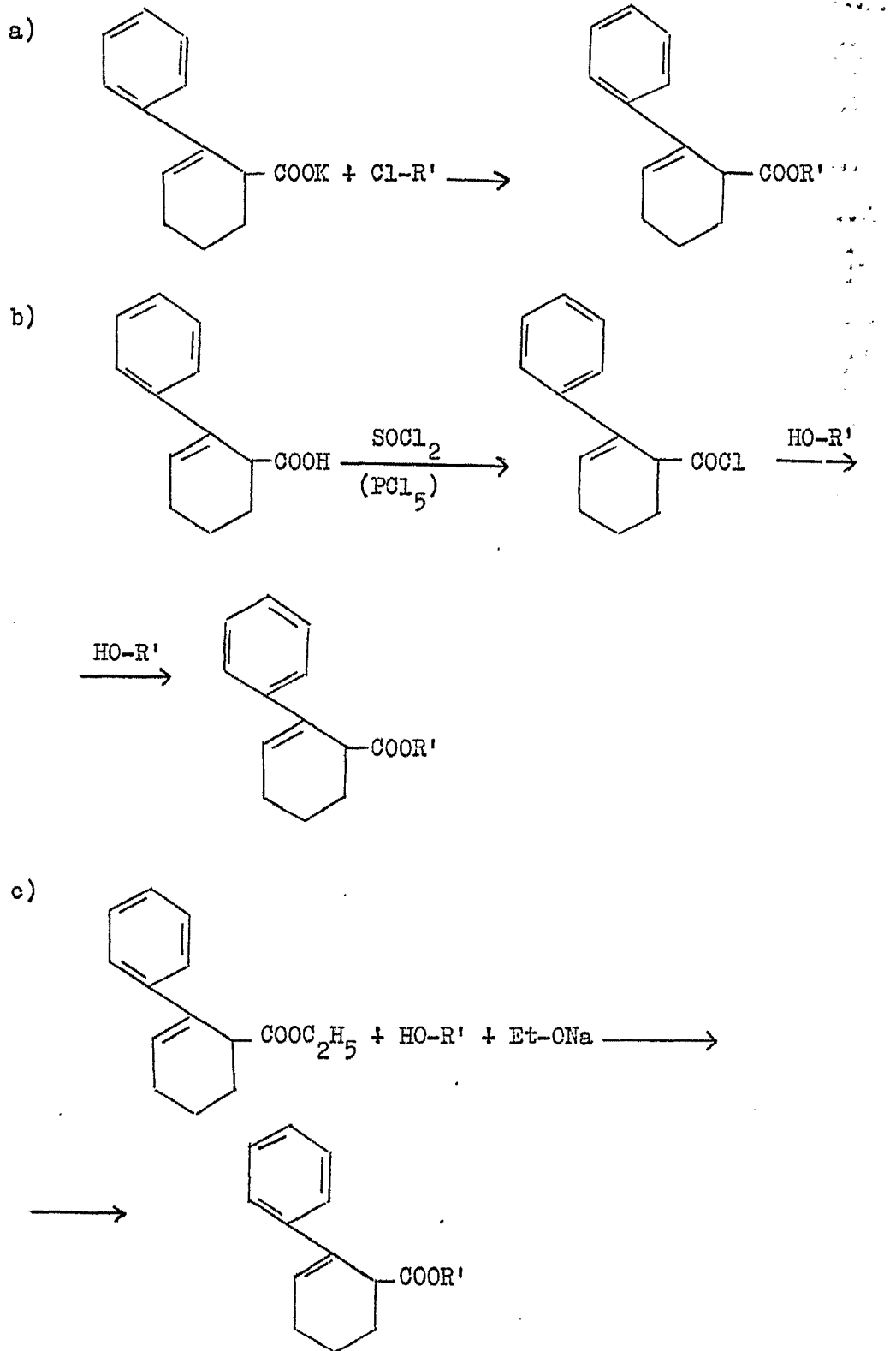


15. Los aminoésteres se han obtenido por los siguientes métodos evidenciados por el esquema I:
- a) por tratamiento de la sal de sodio o potasio del ácido (I) con los correspondientes amino-alcohol-halogenuros en ambiente alcohólico (por ejemplo de isopropanol);
 - 20. b) haciendo reaccionar el cloruro del ácido (I) preparado a su vez por calentamiento del ácido con SOCl_2 ó por cloruración con PCl_5 con el aminoalcohol deseado o con su sal de potasio.



c) por reacción de transesterificación partiendo del etil-2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato con el aminoalcohol elegido, en presencia de trazas de etilatos alcalinos.

ESQUEMA I





470

donde R' coincide con R a excepción del caso R = -H.

La actividad antiespástica de los ésteres ha sido determinada sobre segmentos de diversos órganos aislados y se ha podido observar que la mayor parte de los productos

5. experimentados inhibe o previene la contracción debida a diversos agentes espasmódicos tanto de naturaleza hormonal como humeral, o bien de naturaleza diferente; para alguno de los productos experimentados y de un modo particular para el 2-fenil-ciclohexeno-carboxilato de tropilo (fórmula con

10. R = -

NCH ₃

) dicha actividad inhibidora o preventiva. se manifiesta ya con concentraciones de $1 \cdot 10^{-7}$ - $1 \cdot 10^{-8}$ Grs/ml.

- Las características farmacológicas y los efectos colaterales de los compuestos se superponen prácticamente a los de la atropina y por consiguiente los productos son particularmente aptos para la terapia de los espasmos de la musculatura lisa de las vías biliares, urogenitales y del aparato digestivo. Este empleo terapéutico resulta ventajoso con relación a la tropina, teniendo en cuenta el índice terapéutico más elevado de los medicamentos de la invención.

20. La actividad antiúlcera ha sido determinada por numerosos ensayos entre ellos la úlcera de histamina, la úlcera de contención, la úlcera de desametazona, la úlcera de ligadura del píloro. Algunos de dichos productos han demostrado inhibir eficazmente la formación de úlceras y en consecuencia pueden ser considerados como agentes útiles en
25. la terapia de las úlceras gástricas y del duodeno.

EJEMPLOS DE PREPARACION

Acido 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxílico (Fórmula I con R = -H).

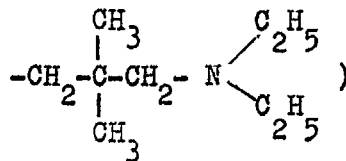
Se trata en reflujo con fuerte agitación y durante



24 horas una mezcla de 50 gr. de ácido 2-fenil-2-hidroxi-ciclohexano-carboxílico, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura con 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 500 ml de tetracloruro de carbono.

5. Se elimina el disolvente y el residuo se recupera con una solución acuosa con 10% de bicarbonato de sodio y la solución alcalina, una vez lavada con éter, es acidulada con ácido clorhídrico diluído. Se recoge 30 gr. de producto cristalino, que funde a 76-80°C (Cristalizado de ligroína). Rendimiento : 65% del teórico.
- 10.

Método(a): 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de 3-dietilamino-2, 2-dimetil-propilo (fórmula I con R =



15. Se introduce en un matraz con tres cuellos, provisto de agitador mecánico, estanco, y refrigeración en reflujo, 5 gr. (0,0248 mol de ácido 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxílico, 20 cc. de isopropanol, 0,97 gr. (0,0248 mol) de potasio disueltos en 10 cc. de metanol y a la solución así obtenida se añade 4,4 gr. (0,0248 mol) de 3-dietilamino-2,2-dimetil-propilcloruro.
- 20.

La mezcla de reacción se agita y calienta en reflujo durante 3 horas y seguidamente se refrigera, el cloruro de potasio precipitado se filtra y el disolvente se elimina en el vacío.

25. El residuo aceitoso obtenido se disuelve en éter etílico, y la solución etérica se lava con hidrato de sodio al 10% y seguidamente con agua hasta eliminar la alcalinidad

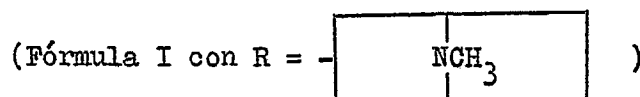


y posteriormente se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora en vacío.

El producto aceitoso amarillo así obtenido es purificado por destilación bajo presión reducida, obteniendo

5. 3 gr. de un aceite amarillo con un punto de ebullición de 0,2 Hg mm a 162-166°C.

Método (b): 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de tropilo.

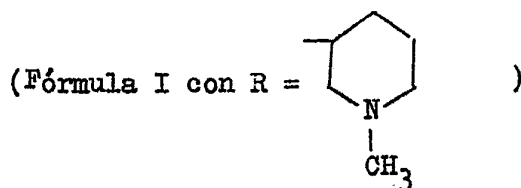


10. La mezcla de 4,4 gr. de tropina, 1,2 gr. de potasio y 40 ml de tolueno se calienta en reflujo con agitación hasta la solubilización completa del potasio. A la suspensión toluénica se añade la solución de cloruro del ácido 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxílico (I con R = -H) (preparada mediante el tratamiento de 6,26 gr. de ácido con 19 ml de
15. cloruro de tionilo y posterior evaporación hasta el secado completo) en 30 ml. de tolueno y la mezcla se calienta en reflujo bajo agitación durante 12 horas.

20. El disolvente se evapora en vacío, se recoge el residuo con HCl diluido, y la solución ácida se lava con éter y posteriormente se alcaliniza y se extrae cuidadosamente con éter.

25. La solución de éter, después de la deshidratación es evaporada obteniendo un aceite denso, rojo-oscuro, que se purifica por destilación fraccionada a presión reducida. Punto de ebullición: 0,1 Hg mm 168°C.

Método (c): 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de N-metil-3-piperidina.



En un matraz de Claisen para 50 cc., provisto de refrigeración Liebig, racor para vacío, matraz de recogida, se introduce 5 gr. (0,027 mol) de 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de etilo, 5,5 gr. (0,047 mol) de 3-hidroxi-N-metilpiperidina, 0,13 gr. (0,0057 mol) de sodio disuelto en la cantidad necesaria de alcohol etílico y la mezcla se calienta a 120°C y 80 mm. Hg durante 2 1/2 horas.

Al final del calentamiento se obtiene un aceite rojo ladrillo que es recogido con HCl 1:10, la solución clorhídrica se extrae con éter etílico, se alcaliniza con hidrato de sodio diluído, el producto precipitado se extrae con éter y el éter se evapora después del secado con sulfato de sodio anhidro.

El producto bruto así obtenido se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida y se obtiene 2,35 gr. de un aceite flúido de color amarillo, punto de ebullición 0,05 Hg mm 154,5°C.

Metiloduro de 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de 3-dietilamino-2,2-dimetil-propilo.

En un pequeño matraz provisto de refrigerador descendente, con un tubito con CaCl₂ se introduce 0,8 gr. de 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de 3-dietilamino-2, 2-dimetil-propilo, 0,4 gr. de metiloduro, 3,3 cc. de metanol y la mezcla se calienta durante 7 días en un baño de aceite a 45°C. No obteniendo por medio del enfriamiento la separación de los cristales, se elimina el disolvente en el vacío y se obtiene así un residuo resinoso amarillo, que después de los



lavados con éter etílico toma un aspecto resinoso; el compuesto así obtenido presenta unas características analíticas que corresponden a las del producto esperado.

A continuación se describirá las características

5. de los compuestos restantes preparados de acuerdo con los métodos anteriormente especificados:
- 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de 3- (N-morfolino)- 2,2-dimetil-propilo, se puede obtener por los métodos a, b, c, aceite incoloro, punto de ebullición 0,15 Hg mm 177/8°C.
10. 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de 2-dietilamino-1-metil-etilo se puede obtener por los métodos a, b, c, aceite amarillo claro, punto de ebullición 0,2 Hg mm 140°C.
- 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de 2-dimetilamino-etilo se puede obtener por los métodos a, b, c, aceite líquido incoloro, punto de ebullición 0,2 Hg mm 130/2°C.
15. 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de 2-dietilamino-etilo, se puede obtener por los métodos a, b, c, aceite incoloro, punto de ebullición 0,1 Hg mm 146/7°C.
- 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxilato de 2-(2'-dietilamino-etoxi)-etilo, se puede obtener por los métodos b, c, aceite amarillo naranja, punto de ebullición 0,2 Hg mm 171-2°C.
20. N,N'- /2- (2'-fenil-ciclohexeno-3-carboxí)-etil/7-piperacina se puede obtener por los métodos b, c, cristales amarillo claro, punto de fusión (Kofler) 145-7°C.
25. Metil-yoduro de 2-fenil-ciclohexeno + carboxilato de tropilo cristales incoloros punto de fusión (Kofler) 272-5°C.

N O T A

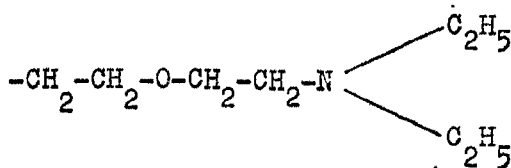
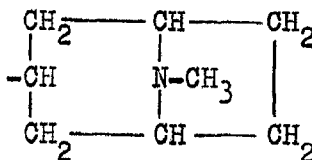
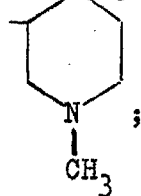
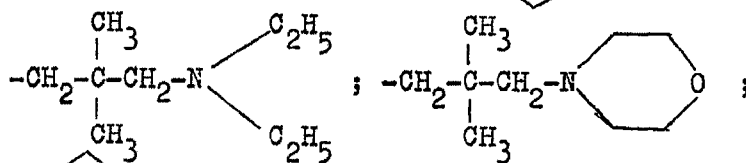
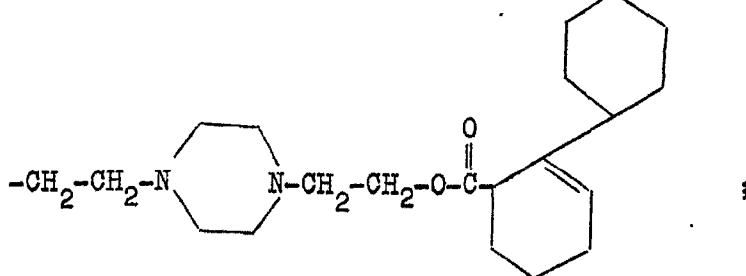
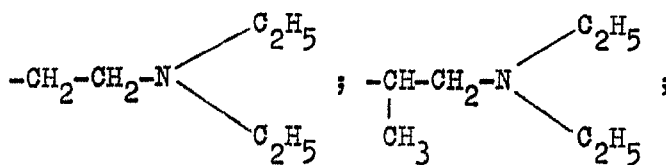
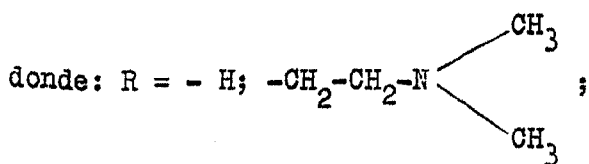
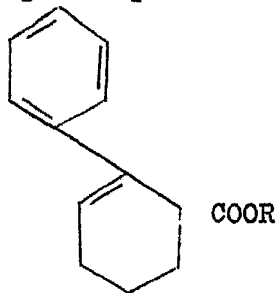
- La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS
- 30.

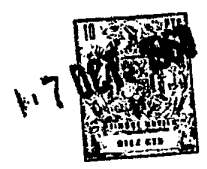


QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTIESPASTICA Y ANTIULCERA", con Prioridad de la demanda de Patente en Italia nº 21.367 A/67, de fecha 7 de Octubre de 1967, según las características esenciales de las siguientes:

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de productos que tienen actividad antiespástica y antiúlcera, que responde a la fórmula general I:





y caracterizado porque cuando R= -H consiste en calentar el ácido 2-hidroxi-2-fenil-ciclohexan-carboxílico en disolventes orgánicos en cantidad catalítica de ácido mineral, sulfúrico; y si R es cualquiera de los restantes radicales, consiste en hacer reaccionar la sal de potasio o de sodio del ácido 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxílico, en solución alcohólica con un amino-alcoholcloruro elegido entre los siguientes:

5. 2-dimetilaminoetilcloruro, 2-dietilamino-1-metil-etil-cloruro, 3- dietilamino-2-dimetilpropilcloruro, 3-(N-morfolino)-2-metil-propilcloruro, 3-cloro-N-metil-piperidina y 3-clorotropano;

10. y aislando el éster formado después de la separación de la mezcla de reacción por medio de destilación en vacío.

2ª.- Procedimiento de preparación de productos que tienen actividad antiespástica y antiúlcera, que responden a la fórmula general I, caracterizado porque consiste en clorar en caliente el ácido 2-fenil-ciclohexeno-3-carboxílico con SOCl_2 ó PCl_5 , haciendo reaccionar el cloruro ácido bruto así obtenido con un aminoalcohol elegido entre los siguientes:

15. 2-dimetil-amino-etanol, 2-dietilaminoetanol, 2-dietil-amino-1-metil-etanol, 3-dietilamino-dimetil-propanol, 3-(N-morfolino)-2-dimetil-propanol, 3-hidroxi-N-metil-piridino, tropina; N,N'-dietanol-piperacina y 2-(2'-dietilamino-etoxi)-etanol o bien los respectivos alcoholatos de potasio, en suspensión xilénica.

20.

3ª.- Procedimiento de preparación de productos que tienen actividad antiespástica y antiúlcera, que responden a la fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar en caliente y en vacío el éster etílico o dietilaminoetílico del ácido de la fórmula I con un aminoalcohol elegido entre los especificados en la reivindicación 1ª, en presencia de

25.

30.



vestigios de etilatos alcalinos.

4ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTIESPASTICA Y ANTIULCERA.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de trece hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 de Octubre de 1968

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

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado M^a Dolores Jorquera