



362825

C O I C 00/00

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. G.	
CLASE	C 07
SUBCLASE	C

PATENTE DE INVENCION  
=====

por "Procedimiento para obtener compuestos antiulcerosos".  
a favor de LABORATORIOS ROGER, S.A., domiciliada en Barcelona,  
C/. Córcega, 541.

=====

5

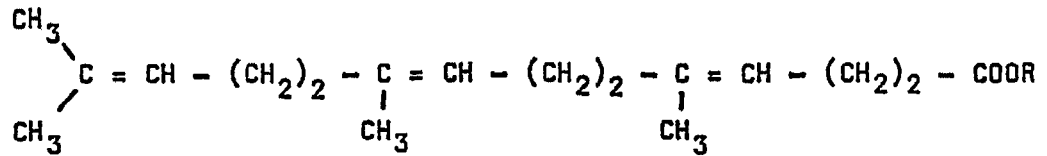
MEMORIA DESCRIPTIVA

Tiene por objeto el procedimiento a que se refiere la presente patente, la obtención por síntesis de compuestos con actividad antiulcerosa, de muy pequeña toxicidad y sin efectos laterales ni secundarios. La acción de tales compuestos parece consistir en la protección y restauración de las membranas mucosas y de los epitelios.

En clínica se han podido confirmar los datos farmacológicos obtenidos previamente con animales y, de un modo principal el 5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecatrenoic acid 3,7-dimetil 2,6-octadienil ester, conocido por farnesilacetato de geranilo, ha mostrado su potente acción curativa e incluso preventiva en la úlcera gástrica y duodenal; asimismo en otras afecciones de las mucosas del tracto intestinal.



Los compuestos sintetizados según el procedimiento de obtención, objeto de la presente patente, son ésteres cuya fórmula general es la siguiente:



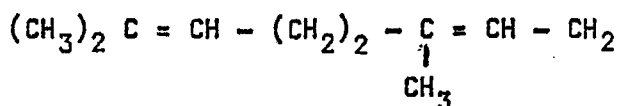
- 5 en la que R puede representar un grupo alkilo, alkenilo, arilo, aralkilo, cicloalkilo o heterocíclico, pudiendo ser, el grupo alkilo del tipo: metilo, etilo, propilo y butilo, el grupo alkenilo, que puede tener varios dobles enlaces, del tipo: arilo y geranilo
- 10 el grupo arilo del tipo: fenilo  
 el grupo aralkilo del tipo: bencilo  
 el grupo cicloalkilo del tipo: ciclohexilo  
 y el grupo heterocíclico del tipo: furfurilo  
 siendo todos estos tipos solo expuestos a título de ejemplo.
- 15 El procedimiento en que se basa el objeto de la presente patente, para la obtención de los aludidos compuestos (particularmente el farnesilacetato de geranilo), se caracteriza porque se parte de un haluro de farnesilo el cual se hace reaccionar en un disolvente orgánico con un compuesto organometálico
- 20 de fórmula  $\text{Zn Br CH}_2\text{-COOR}$ , siendo R el radical que representa los grupos indicados al principio, siendo principalmente el grupo geranilo a fin de obtener el farnesilacetato de geranilo; no obstante R puede ser también metilo, etilo, butilo, alilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo o furfurilo, dándonos los farnesil-
- 25 acetatos correspondientes.

El proceso esquemático que lleva a cabo esta síntesis orgánica es el siguiente:

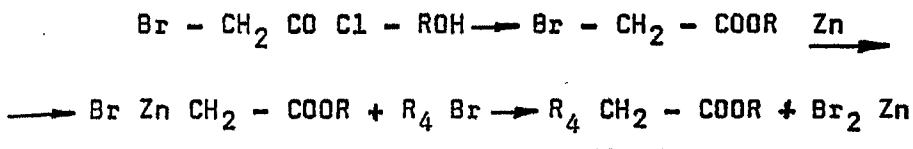
Se basa en la reacción de un haloacetato de fórmula  $\text{X-CH}_2\text{COOR}$ ,



en la que X representa Cl o Br y R es el radical anteriormente indicado, con Zn. El compuesto organometálico formado se hace reaccionar con  $R_4X$  siendo  $R_4$



5 y X es Cl o Br de modo que  $R_4X$  tiene la estructura de un haluro de alilo (altamente reactivo). Así el esquema de reacción es el siguiente:



10 representando la fórmula subrayada los compuestos buscados.

El proceso manipulativo podría ser como sigue:

En un matraz de tres bocas provisto de agitador, embudo de adición y refrigerante, se hace reaccionar 1 mol de cloruro de bromoacetilo con 1 mol de alcohol apropiado, disueltos  
15 ambos en un disolvente orgánico como cloroformo, en presencia de 1 mol de trietilamina para reaccionar con el ClH formado. La reacción se mantiene 2 horas a la temperatura de reflujo del cloroformo, y los bromoacetatos se separan por destilación. En otro matraz los bromoacetatos se hacen reaccionar con Zn, con  
20 total exclusión de humedad y activando la reacción con pequeños cristales de yodo; cuando la reacción de formación del compuesto organometálico es completa, se añade un mol de bromuro de farnesilo disuelto en éter totalmente anhidro. Se mantiene la reacción durante tres horas, se separa por filtración el bromuro de  
25 cinc formado y de la solución se aíslan los ésteres. Si la solución contiene un disolvente miscible en agua, se evapora al vacío (20-30 mm) y se disuelve el residuo aceitoso con éter o clo-



roformo. La solución se seca con sulfato magnésico y se concentra al vacío (20 a 30 mm) a muy pequeño volumen. Con este residuo se puede realizar una cromatografía gaseosa preparativa, aislándose cómodamente los productos buscados, o una destilación al alto vacío, que es el método preferido. Los rendimientos oscilan por el 50%.

Se ha expuesto este método a título de ejemplo ilustrativo y no limitativo, pudiendo variar en la ejecución práctica del objeto de la presente patente todos los detalles esencialmente equivalentes, tales como los que derivan de considerar el orden de adición de reactivos, variación de sus proporciones o de sus tiempos de reacción, siempre que no quede alterada su propia esencialidad.

Todos los productos obtenidos pueden ser utilizados por vía parenteral mediante preparaciones galénicas adecuadas que pueden incluir aceites, glicoles y aditivos para emulsionar o suspender. También pueden administrarse por vía oral, en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, elixires y suspensiones. Igualmente por vía rectal, en forma de supositorios con una base adecuada. Precisamente de la eficacia de todas estas presentaciones se deduce que la acción antiulcerosa de los productos no puede ser exclusivamente tópica.

A continuación se detalla una tabla de los compuestos obtenidos:

25	Farnesilacetato de metilo	Peb. 0,1 mm	117-118 <sup>o</sup> C
	" etilo	" 0,05 mm	116-119 <sup>o</sup> C
	" butilo	" 0,05 mm	120-122 <sup>o</sup> C
	" ciclohexilo	" 0,05 mm	148-152 <sup>o</sup> C
	" alilo	" 0,05 mm	110-112 <sup>o</sup> C
30	" geranilo	" 0,05 mm	168-171 <sup>o</sup> C



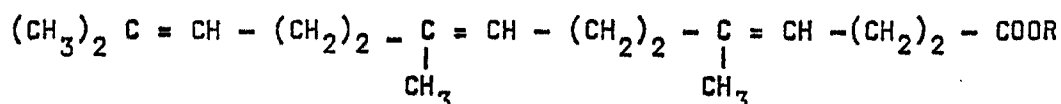
Farnesilacetato de fenilo	Peb. 0,1 mm	158-163°C
"	bencilo	" 0,1 mm 155-159°C
"	furfurilo	" 0,1 mm 150-153°C

Los compuestos se identifican por su análisis elemental de C y H, dando todos ellos resultados concordantes con los teóricos en  $\pm$  0,4% y por su saponificación con NaOH y valoración por retroceso con ClH, de la sosa sin reaccionar, concordando también los resultados obtenidos con los teóricos. La identificación de los compuestos se hace por espectroscopia infrarroja y por cromatografía.

N O T A  
=====

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1ª.- Procedimiento para obtener compuestos antiulcerosos caracterizado por la obtención de un éster de fórmula general



en la que R representa un grupo alkilo, alkenilo, arilo, aralkilo, cicloalkilo o heterocíclico partiendo de la reacción en un disolvente orgánico de un haluro de farnesilo con un compuesto organometálico de fórmula Zn Br CH<sub>2</sub>-COOR.

2ª.- Procedimiento para obtener compuestos antiulcerosos según la 1ª reivindicación, caracterizado porque R es particularmente el radical geranilo, obteniéndose el farnesilacetato de geranilo.

3ª.- Procedimiento para obtener compuestos antiulcerosos según la 1ª reivindicación, caracterizado porque el radical



R puede ser también metilo, etilo, butilo, alilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y furfurilo, obteniéndose de este modo los farnesilacetatos de metilo, etilo, butilo, alilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y furfurilo, respectivamente.

5                    4<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA OBTENER COMPUESTOS ANTIULCEROSOS.

Consta la presente memoria de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Barcelona, 15 de Enero de 1969

LABORATORIOS ROGER, S.A.

p/a.