



SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

380592

380592

P A T E N T E  
D E  
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS ALFA-HIDROXI-FENIL-CICLOHEXIL-BUTIRICOS", a favor de la firma española LABORATORIOS BAMA, S.A., residente en Balmes, 433, en BARCELONA.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a medicamentos coleréticos y a un método para inducir, en seres humanos, una acción colerética, no colagoga.

- Es un objeto de la presente invención proporcionar una
5. acción colerética de duración intensa y prolongada al emplear medicamentos que exhiben una acción colerética sin ningún efecto colagogo que la acompañe y que tienen una toxicidad extremadamente baja.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar
10. medicamentos coleréticos, no colagogos que tienen una toleran-

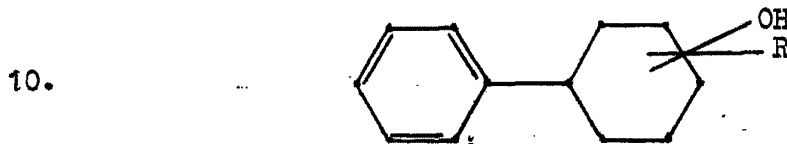


# 380592

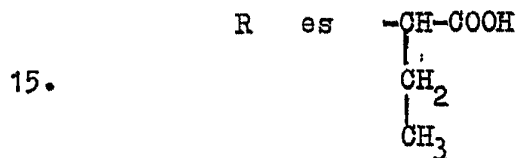
cia muy buena por los pacientes y que no exhiben efectos colaterales indeseables.

Otros objetos y ventajas de los compuestos, y del método de acuerdo con la presente invención serán evidentes de la descripción detallada que sigue.

Esta invención se refiere más particularmente, a ácidos alfa-hidroxi-fenil-ciclohexil-butíricos, que corresponden a la fórmula estructural general:



en la que



y a los ésteres y sales de los citados ácidos, no tóxicos, aceptables farmacologicamente.

Así, la presente invención se refiere, entre otros, al uso de los ácidos alfa-(1-hidroxi-2-fenilciclohexil-1)-butírico, alfa-(1-hidroxi-3-fenilciclohexil-1)-butírico y alfa-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil-1)-butírico: de estos el último ha probado que es el más efectivo en la práctica terapéutica, como se mostrará en detalle a continuación.

25. Los ácidos alfa-hidroxi-fenil-ciclohexil-butíricos de la presente invención han mostrado una acción colerética intensa, sin embargo, sin exhibir ninguna acción colagoga; han sido



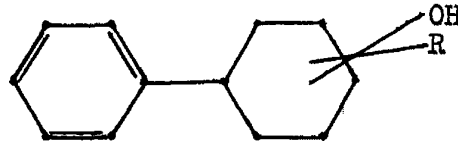
17-4-40 380592

perfectamente tolerables por personas que sufren insuficiencias biliares procedentes de o asociadas con otras condiciones patológicas serias, y cuyas edades alcanzan de 24 a 72 años.

El método de acuerdo con la invención es un método de

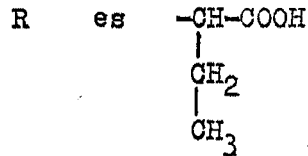
- 5. producir un efecto colerético, no colagogo en seres humanos que sufren de insuficiencia biliar, que consiste en administrar internamente a una persona viviente que sufre de insuficiencia biliar, una substancia seleccionada del grupo que consiste en compuestos químicos que tienen la fórmula general:

10.



en la que

15.



- y los ésteres y sales de los mismos no tóxicos, aceptables farmacéuticamente, en una cantidad suficiente para producir una acción colerética.

20.

Para administrar los compuestos de la presente invención con objeto de producir una acción colerética, no colagoga en pacientes que sufren de tales insuficiencias biliares, la ruta oral ha probado que es la más conveniente; los compues-

25.

tos de la presente invención pueden asimismo administrarse por inyecciones intravenosas. mientras que las intramusculares no son en general recomendables.



380592

Para la administración oral, se prefieren los ácidos libres, mientras que para la administración por inyecciones, las sales solubles, preferentemente se utilizan las de sodio y potasio.

5. La dosificación diaria varía de 30 a 90 miligramos, y la duración de tratamiento depende, en una amplia extensión, del estado del paciente, de la severidad de la insuficiencia biliar, y complicaciones concurrentes; en general, la duración mínima del tratamiento debe ser de 10 días.
10. En una serie de ensayos, pacientes que sufren de insuficiencia biliar asociada con una variedad de síndromes, se trataron de acuerdo con la presente invención al administrar oralmente, antes de las comidas, tabletas que contenían 15 miligramos cada una de ácido alfa-(1-hidroxi-4-fenil-ciclohexil)-butírico. La dosificación varía de 2 a 4 tabletas dos veces
15. diarias y la duración del tratamiento de 3 a 25 días en dependencia de la condición del paciente y la respuesta al tratamiento. Este medicamento fué perfectamente tolerado por todos los pacientes y los resultados fueron buenos en todos los casos
20. excepto uno en donde el paciente sufrió de cirrosis del hígado.
- En otras series de ensayos, la sal de sodio del ácido alfa-(1-hidroxi-4-fenil-ciclohexil-1)-butírico se administró intravenosamente, por una única inyección utilizando ampollas
25. de 3 cc que contenían 30 miligramos de la sal a pacientes que sufrían insuficiencias biliares asociadas con una variedad de síndromes. En estos pacientes la relación de flujo de bilis



380592

se midió antes y después de la inyección. En todos los casos existió un incremento significativo en la relación de flujo, siendo en algunos casos dos veces el valor normal. La acción colerética perduró de 10 a 20 minutos aproximadamente, después de lo cual la relación de flujo volvió al valor normal.

5.

La presencia de bilis colecística no se observó, incluso en casos de litiasis colecística, confirmando con ello la acción no colagoga. Los compuestos de la presente invención han probado que son agentes coleréticos seguros, de confianza y efectivos y que no exhibían ningún efecto colateral tóxico o indeseable en los pacientes antes indicados, independientemente de la forma de administración.

10.

Los ácidos de la presente invención pueden prepararse de preferencia, al saponificar en un medio alcalino, sus ésteres: estos últimos se preparan al refluir por a lo menos 45 minutos y en presencia de zinc elemental, una mezcla reaccional formada por la fenil-ciclohexanona correspondiente al éster deseado y alfabromo-butirato etílico. La mezcla reaccionada se hidroliza luego a una temperatura de aproximadamente 0°C con ácido sulfúrico diluido, se extrae varias veces con éter, los extractos etéreos se combinan, el disolvente se separa por destilación y el éster así obtenido se somete a saponificación alcalina para recuperar el ácido correspondiente.

15.

20.

Más particularmente, si se desea preparar el ácido alfa-(1-hidroxi-3-fenilciclohexil-1)-butírico, se utilizará 3-fenil-ciclohexanona en la mezcla reaccionante de partida, mientras que se utilizará 4-fenil-ciclohexanona en la mezcla de

25.



380592

partida si se desea preparar el ácido alfa-(1-hidroxi-4-fenil-ciclohexil)-butírico y en una forma totalmente similar para los otros compuestos de la presente invención.

5. La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se ilustrará por los ejemplos siguientes, comprendiéndose que no se intenta reivindicar aquí el método de preparación.

EJEMPLO 1

Acido alfa-(1-hidroxi-3-fenilciclohexil-1)-butírico.

10. Un matraz de tres cuellos y 100 cc de capacidad, provisto de un condensador de reflujo finalizado por un tubo que contiene  $\text{CaCl}_2$ , y un dispositivo agitador, se carga con 5,50 gramos (0,029 moles) de 3-fenil-ciclohexanona y 6,20 gramos (0,032 moles) de alfa-bromo-butirato etílico, disuelto en 25
15. cc de benceno absoluto, junto con polvo de zinc preparado de acuerdo con Reformatzky.

La mezcla reaccionante se lleva a ebullición en un baño maría y se refluje durante 1 hora.

20. Tras refrigerar, la mezcla se hidroliza al verterla sobre hielo machacado y ácido sulfúrico diluido, se deja reposar durante 2 horas y se extrae tres veces con 50 cc de éter cada vez.

25. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtra ahora, el disolvente se elimina por destilación y el residuo oleoso se destila, bajo presión reducida, en un aparato Claisen. Las fracciones de cabeza se desechan y se recoge un producto que destila a  $169^{\circ}\text{C}$ - $172^{\circ}\text{C}$ , bajo una presión absoluta

1-73

380592



1970

de 1,5 milímetros de mercurio. Rendimiento 8 gramos, es decir, 87,5% del valor teórico.

Este es el éster etílico del ácido alfa-(1-hidroxi-3-fenil-ciclohexil-1)-butírico.

5. Para preparar el ácido correspondiente al éster citado, se refluyen durante 6 horas, 8,00 gramos del éster etílico del ácido alfa-(1-hidroxi-3-fenil-ciclohexil-1)-butírico con 2 gramos de NaOH en 60 cc de etanol acuoso al 50%. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, la fracción

10. mayor de alcohol se extrae bajo vacío, la mezcla se recoge en 50 cc de agua y se filtra con carbón animal, después de lo cual se acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico acuoso.

Precipita una sustancia oleosa y ésta se extrae tres veces con 50 cc de éter etílico, cada vez.

15. Los extractos etéreos se combinan y secan sobre sulfato sódico anhidro, durante la noche.

La mezcla reaccional se filtra luego y el disolvente se evapora. El ácido alfa-(1-hidroxi-3-fenilciclohexil)-butírico es un líquido oleoso que tiene un color amarillo pálido.

20. Rendimiento, 4,1 gramos, esto es, 57 % del valor teórico.

Para  $C_{16}H_{21}O_3$ : Calculado C=73,53%; H= 8,10%.  
Hallado C=73,50%; H= 8,45%.

EJEMPLO 2

25. Acido alfa-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil-1)-butírico.

Un matraz de tres cuellos de 100 cc de capacidad, equipado con condensador de reflujo terminado en un tubo de  $CaCl_2$  y



380592

un agitador mecánico, se carga con 10,1 gramos (0,058 moles) de 4-fenil-ciclohexanona y 11,1 gramos (0,057 moles) de alfa-bromo-butirato etílico en 36 cc de benceno absoluto, con 4,1 gramos (0,063 moles) de polvo de zinc preparado de acuerdo con Reformatzsky.

5.

Al calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 60°C, se verifica una reacción tumultuosa: cuando la reacción se ha completado, se refluje durante 45 minutos. La mezcla reaccional enfriada se hidroliza al verterla sobre hielo machacado y ácido sulfúrico acuoso.

10.

La mezcla se deja reposar durante 2 horas y se extrae tres veces con 30 cc de benceno, cada vez.

Los extractos de benceno se combinan, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro.

15.

La mezcla se filtra, el disolvente se evapora bajo vacío y el residuo oleoso se destila bajo vacío en un aparato Claisen.

La fracción de cabeza se desecha y se recoge el éter etílico del ácido alfa-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil-1)-butírico. Hierve a 175-180°C bajo una presión de 1,5 milímetros de mercurio.

20.

Rendimiento 10,7 gramos, esto es, 64% del valor teórico.

25.

Para preparar el ácido alfa-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil-1)-butírico, se refluuyen durante 6 horas 10,7 gramos (0,037 moles) de su éster etílico con 2,7 gramos (0,068 moles) de NaOH, disueltos en 70 cc de etanol acuoso al 50%.



380592

La mezcla se enfría, se extrae el disolvente bajo vacío, luego la mezcla se vierte sobre 70 cc de agua, se filtra con carbón animal y se acidifica al rojo congo con ácido clorhídrico acuoso.

5. Tras enfriar sobre hielo, la papilla cristalina se seca mediante succión y se lava con una pequeña cantidad de agua helada.

Rendimiento 7,5 gramos, esto es, 77% del valor teórico.

10. El producto cristalino bruto recristaliza en 90 cc de ligroina hirviente y se filtra, mientras está aun caliente, con carbón animal.

El punto de fusión es 157°C.

Rendimiento final 5,2 gramos, esto es, 54% del valor teórico.

15. Para  $C_{16}H_{21}O_3$ : Calculado C=73,53%; H= 8,10%  
Hallado C=73,72%; H= 8,57%.

20. La invención se ha descrito con referencia a unos pocos ejemplos operativos, dados por vía de ilustración y aclaración solamente, y no se desea que el objeto de la invención se limite excepto por lo comprendido en las reivindicaciones anexas.

= . =



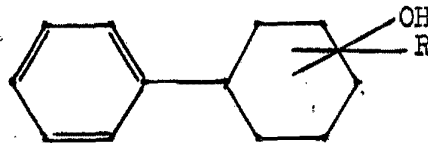
380592

N O T A

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España, las siguientes reivindicaciones.

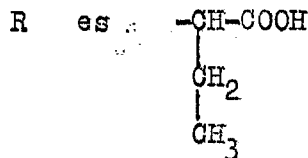
1.- Procedimiento para la preparación de ácidos alfa-hidroxifenil-ciclohexil-butíricos, que corresponden a la fórmula general

10.



en la que

15.



20.

y sus ésteres y sales, no tóxicos, aceptables farmacológicamente, de efecto colerético y no colagogo, caracterizados porque los ácidos se obtienen al saponificar sus ésteres en un medio alcalino, y estos últimos se preparan al refluir en presencia de zinc elemental, una mezcla reaccional formada por la fenil-ciclohexanona correspondiente al éster deseado y alfabromobutirato etílico, al hidrolizar luego la mezcla reaccional con ácido sulfúrico diluido, al extraer varias veces con éter, al combinar los extractos etéreos, y al separar el disolvente por destilación.

25.



1970

380592

2.- Procedimiento para la preparación de ácidos alfa-  
-hidroxifenil-ciclohexil-butíricos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a má-  
quina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 10 JUN 1970  
JAMIE ISERN

p. a. p. p.

Firmado: LUIS REY PADILLA

mt.