

13



381744

381744

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>E 07</u> <u>07</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>D</u>

461
K

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de Science Unión et Cie., Société Française de Recherche Médicale, de nacionalidad francesa, con domicilio en 14 rue du Val d'Or, 92-SURESNES (Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS ISOBUTIL CICLOHEXÉNICOS ".

5

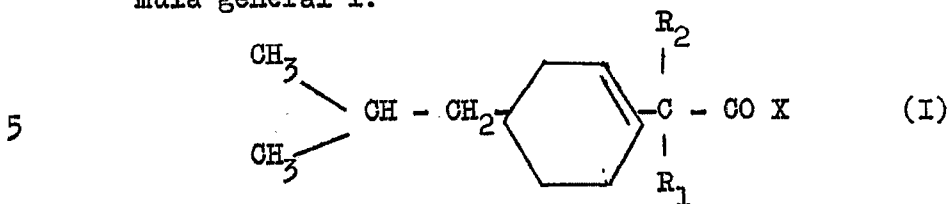
Memoria descriptiva

El registro de la patente de invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparación de nuevos derivados isobutil ciclohexénicos, conforme se describe a continuación.

10



La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de los derivados isobutil ciclohexénicos de fórmula general I:



en la cual

10 - R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono;

- R₂ es un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y

15 - X es un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo o un radical amino - $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array}$ en el cual:

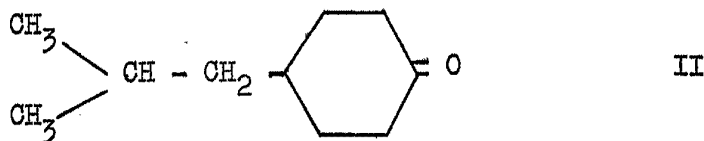
- R representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

20 - R' representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; o

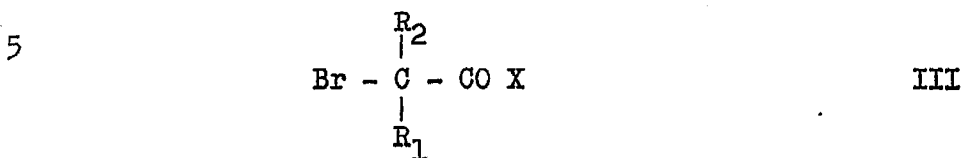
25 - R + R' representan, con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, un radical aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, hexametileno-imino, morfolino o piperacino; estos radicales heterocíclicos pueden ser sustituidos por un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

30 Los derivados de fórmula general I son nuevos y pueden ser preparados sometiendo a la reacción de Reformatsky el isobutil-4 ciclohexanona de fórmula II:

38 17 44

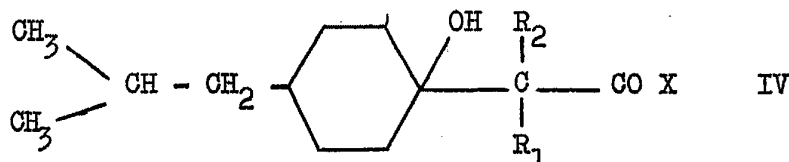


y un α - bromoéster de fórmula general III:



en la cual R_1 y R_2 tienen las significaciones definidas arriba y X representa un radical alquiloxi inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono. El derivado hidroxilado resultante de fórmula general IV:

10



15

en la cual R_1 , R_2 y X tienen las mismas significaciones que en la fórmula III, es deshidratado, entonces, por un método conocido en sí mismo, tal como por ejemplo el método descrito por G.A.R. KON y K.S. NARGUND (J. Chem. Soc. 2461 (1932)), para dar un derivado de fórmula general I en la cual X es un radical alquiloxi inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono. Se hace reaccionar seguidamente este último con un compuesto de fórmula general HX, en la que X tiene las significaciones definidas arriba, con la excepción del radical alquiloxi inferior, a fin de obtener los otros derivados de la fórmula general I.

20

25

Los nuevos derivados de fórmula general I en la cual X es un radical hidroxilo o hidroxilamino, pueden ser transformados en sales de adición con bases minerales tales como, por ejemplo, las bases de los metales alcalinos o alcalino-terreos, como los hidróxidos, los carbonatos o los bicarbonatos de sodio, potasio

30

38 17 44



o calcio, o con bases orgánicas como, por ejemplo, las aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como las mono-di-o tri-etilaminas, las alcanolaminas y los dialquilamino alcanoles. Los nuevos derivados de fórmula general I en la cual X es un radical básico, pueden ser transformados en sales de adición con ácidos minerales u orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, propiónico, maléico, tártrico, cítrico, oxálico y benzoico. Todas estas sales están incluidas en la presente invención.

5

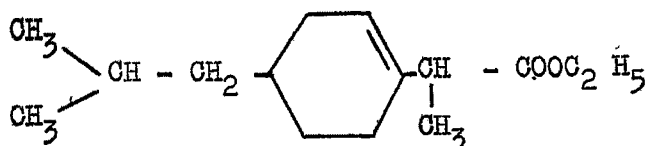
Todos los derivados de la presente invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y pueden, así, ser desdoblados, según métodos conocidos en sí mismos, en isómeros ópticos, que forman, igualmente, parte de la invención

10

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, estando los puntos de fusión determinados en un tubo capilar, salvo aviso en contrario.

15

EJEMPLO I: α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo



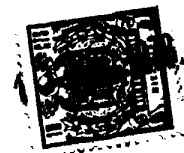
20

1/3 de una solución (a), que contiene 11,8 g (0,0648 de mol) de α -bromopropionato de etilo, 10 g (0,0648 de mol) de isobutil-4 ciclohexanona y 25 ml de benceno anhidro se agrega a 4,65 g (0,0648 de mol) de copos de zinc en presencia de algunos cristales de cloruro mercúrico y de un cristal de yodo. La reacción de Reformatsky se inicia por un ligero calentamiento, y el resto de la solución (a) se agrega gota a gota en la mezcla reactiva mantenida en ebullición. Cuando esta adición está terminada, el calentamiento a reflujo se prolonga todavía durante dos horas, luego la mezcla reactiva, enfriada a la temperatura

25

30

381744



ambiente, se vierte sobre 54 g de hielo troceado y 38 ml de ácido acético. La capa bencénica se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego con agua destilada hasta la neutralidad. Después del secado sobre sulfato de calcio y del filtrado, la solución se concentra hasta seco y el residuo se destila bajo vacío. Se obtienen 10,3 g de una mezcla de isómeros cis y trans de α -(isobutil-4 hidroxil-1 ciclohexil) propionato de etilo (Eb/0,07 mm Hg: 100-102°C; rendimiento: 70%).

5

Se agita a reflujo, durante 4 horas, una mezcla que comprende 10,3 g (0,0453 de mol) del éster de arriba, 31 ml de benceno y 8 g (0,0566 de mol) de anhídrido fosfórico. Después de decantación, la capa bencénica se destila bajo presión reducida. Se obtienen 6,8 g de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo (Eb/0,05 mm Hg: 80-82°C; rendimiento: 63%).

10

15

EJEMPLOS 2-5

Los derivados siguientes han sido preparados siguiendo el método descrito en el ejemplo 1:

2) α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) isobutirato de etilo,

Eb/0,04 mm Hg: 89-92°C, preparado, con un rendimiento de 54,3%

20

a partir de α -(isobutil-4 hidroxil-1 ciclohexil) isobutirato de etilo, Eb/0,07 mm Hg: 116-120°C, él mismo preparado con un rendimiento de 37,9%, a partir de isobutil-4 ciclohexanona y de α -bromo isobutirato de etilo.

3) α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) n-butirato de etilo,

25

Eb/0,1 mm Hg: 100-102°C, preparado, con un rendimiento de 73,6%, a partir de α -(isobutil-4 hidroxil-1 ciclohexil) n-butirato de etilo, Eb/0,1 mm Hg: 110-114°C, él mismo preparado, con un rendimiento de 53,5%, a partir de isobutil-4 ciclohexanona y de α -bromobutirato de etilo.

30

4) α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de metilo,

381744



Eb/0,02 mm Hg: 76-80°C, preparado, con un rendimiento de 76,3%, a partir de α -(isobutil-4 hidroxil-1 ciclohexil) propionato de metilo bruto, él mismo preparado, con un rendimiento de 45%, a partir de isobutil-4 ciclohexanona y de α -bromopropionato de metilo.

5

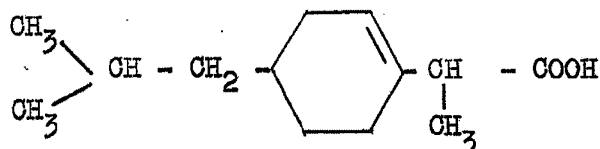
5) α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) isovalerato de etilo, Eb/0,15mm Hg: 104-106°C, preparado, con un rendimiento de 64,3%, a partir de α -(isobutil-4 hidroxil-1 ciclohexil) isovalerato de etilo, Eb/0,1 mm Hg: 128-130°C, él mismo preparado, con un rendimiento de 34,5%, a partir de isobutil-4 ciclohexanona y de α -bromo isovalerato de etilo.

10

EJEMPLO 6:

Acido α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propiónico

15



Se calienta a reflujo durante 7 horas una solución de 6,8g (0,0286 de mol) del α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo, preparado en el ejemplo 1, en 315 ml de una solución de 0,1 N de hidróxido de sodio y 800 ml de etanol. Después de concentración hasta seco, el residuo se disuelve en agua destilada y los productos insaponificables se extraen con n-pentano. La capa acuosa se acidifica hasta un pH de 2,5 con ácido clorhídrico 5 N, y el ácido precipitado se vuelve a tratar con éter. La solución etérea se lava con agua destilada, se seca sobre sulfato de calcio, se filtra y se concentra hasta seco. Se obtienen 5,2 g de ácido α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propiónico (rendimiento: 83,8%). Este producto se purifica por destilación (Eb/0,4 mm Hg: 119-119,5°C; rendimiento de la purificación: 85,7%.)

20

25

30

38 17 44



5 Se disuelven 4,3 g (0,021 de mol) del ácido arriba mencionado en 21 ml de una solución hidroetanólica (50/50) de sosa normal. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo cristalino se seca en un desecador sobre anhídrido fosfórico y se lava con pentano anhidro. Se obtienen 4 g de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de sodio (rendimiento: 64,6%). Esta sal de sodio está graduada mediante el ácido perclórico en medio de ácido acético; pureza: 100 %.

10 EJEMPLOS 7-9

Los derivados siguientes se prepararon siguiendo el método descrito en el ejemplo 6:

7) Acido α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) isobutírico, P.F.

37-39°C, preparado con un rendimiento de 88,5%, a partir del

15 α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) isobutirato de etilo descrito en el ejemplo 2. La sal de sodio correspondiente ha sido preparada con un rendimiento de 46%.

8) Acido α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) n-butírico,

Eb/0,01 mm Hg: 119-120°C, preparado, con un rendimiento de 78%,

20 a partir del α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) butirato de etilo descrito en el ejemplo 3. La sal de sodio correspondiente ha sido preparada con un rendimiento de 78%.

9) Acido α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) isovalérico,

Eb/0,07 mm Hg: 118-120°C preparado, con un rendimiento de

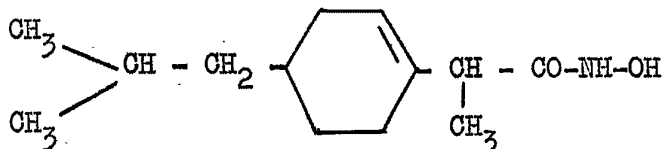
25 62,7%, a partir del α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) isovalerato de etilo descrito en el ejemplo 5. La sal de sodio correspondiente ha sido preparada con un rendimiento de 89%.

EJEMPLO 10:

Acido α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionil hidroxá-

30 mico

38 17 44



Se prepara una solución de hidroxilamina a partir de 1,25g (0,018 de mol) de clorhidrato de hidroxilamina y 0,414 g(0,018 átomo g) de sodio en 15 ml de metanol. El cloruro de sodio formado se filtra y se agregan al filtrado, a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C, 2,7 g(0,012 de mol) de α-(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de metilo y una solución de metilato de sodio preparada a partir de 0,276 g de sodio (0,012 átomo g) en 10 ml de metanol. La mezcla se agita durante 5 horas, luego se deja en reposo a temperatura ambiente durante una noche y se concentra hasta seco bajo presión reducida. El residuo se pone en suspensión en agua, acidificada por el ácido clorhídrico hasta un pH de 1 y el ácido precipitado se extrae al éter. La solución etérea se lava en agua, se seca sobre sulfato de calcio, se filtra y se concentra hasta seco bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en 5 ml de ciclohexano. Se obtienen 0,50 g de ácido α-(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionil hidroxámico; PF (Kofler): 123-124°C; rendimiento: 18,5%.

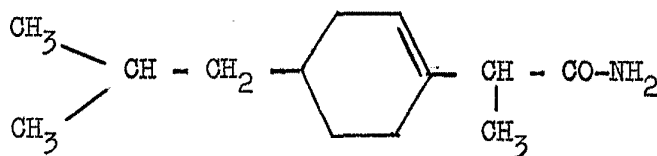
EJEMPLO 11:

El derivado siguiente se preparó siguiendo el método descrito en el ejemplo 10. Acido α-(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) n-butiril hidroxámico P.F. (Kofler) 128-129°C preparado, con un rendimiento de 25%, a partir de α-(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) n-butirato de etilo y de una solución etanólica de hidroxilamina.

EJEMPLO 12:

α-(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionamida

38 17 44



51 g (0,194 de mol) de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo, preparados siguiendo el ejemplo 1, se disuelven en 400 ml de una solución de etanol saturada de amoníaco. La mezcla, colocada en un autoclave, se mantiene durante 6 horas a 100°C bajo agitación. Después de enfriamiento a 20°C, el exceso de amoníaco y de etanol se expulsan por destilación bajo presión atmosférica. El éster que no ha reaccionado se elimina por rectificación bajo 0,1 mm de Hg. El residuo, tratado de nuevo por 5 ml de n-hexano en ebullición, deja cristalizar por enfriamiento 3,9g de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propiana-mida; P.F. (Kofler): 74-75°C; rendimiento: 8,5%.

EJEMPLOS 13-19

Los derivados siguientes han sido preparados siguiendo el método descrito en el ejemplo 12:

13) α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) N-metil propionamida, Eb/0,07 mm Hg: 154-158°C, preparada a partir de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo y de una solución de monometilamina.

14) α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) N,N-dietilpropionamida, Eb/0,08 mm Hg: 118-120°C, preparada a partir de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo y de una solución de dietilamina.

15) N-[α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) n-butiril]morfolina, Eb/0,01 mm Hg: 148-150°C, preparada a partir de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) n-butilato de etilo y de morfolina.

16) N-[α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionil]pirrolidina, Eb/0,045 mm Hg: 118-120°C, preparada a partir de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo y de pirrolidina.



17) N-[α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionil] piperidina, Eb/0,045 mm Hg:

126-128°C, preparada a partir de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo y de piperidina.

5 18) N-[α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionil] hexametileno-imina, Eb/0,08 mm Hg 132-134°C, preparada a partir de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo y de hexametileno-imina.

10 19) N-metil N'-[α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionil] piperacina, preparada a partir de α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de etilo y de N-metil piperacina. El clorhidrato de N-metil N'-[α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionil] piperacina funde (Kofler) a 230-232°C.

15 Los nuevos derivados de la invención y sus sales de adición fisiológicamente tolerables poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas notables, principalmente propiedades fibrinolíticas y trombolíticas, y disminuyen la adhesividad y la agregación de los trombocitos.

20 La actividad fibrinolítica se ha estudiado por el método de Von Kaulla [Am. J.Clin.Path.29, 104, (1958)]. Los nuevos productos administrados por la vía intravenosa en la rata a dosis de 10 a 30 mg/kg, o por la vía oral a dosis de 50 a 100 mg/kg, disminuyen de 15 a 60% el tiempo de lisis de las euglobulinas plasmáticas, 10 a 60 minutos después de la administración.

25 La actividad trombolítica se puso en evidencia por el método del coágulo standard de Von Kaulla [Thromb.Diath.Haem. 5, 489 (1961)]. Se puede observar la lisis del coágulo en las concentraciones molares de 0,02 a 0,007, o sea 4,646 a 1,626 mg/ml.

30 Se estudió la actividad sobre la adhesividad plaquetaria



por el método de Salzmänn [J.Lab.Clin. Med. 62, 724 (1963)]. Se
pudo comprobar que los nuevos compuestos, administrados al cone-
jo en dosis de 10 a 20 mg/kg por vía intravenosa o en dosis de
30 a 100 mg/kg por vía oral disminuyen la adhesividad de las pla-
5 quetas de 25 a 55%.

El efecto de los derivados de la invención sobre la agre-
gación plaquetaria se ha estudiado por la técnica fotométrica de
Born y O'Brien modificada por Sinakos y Caen [Rev.Fr. Et.Clin.
Biol. 11, 539-41 (1966)]. Las concentraciones de 15 a 2000 μ /ml
10 de nuevos derivados inhiben de 30 a 100% la agregación de las pla-
quetas provocada por la adenosina difosfato, la trombina o la adre-
nalina en el plasma humano, del conejo o de la rata.

La toxicidad de los nuevos compuestos, estudiada en el ra-
tón, ha mostrado una DL₅₀ de 175 a 450 mg/kg por vía intraperito-
neal y de 880 a >2000 mg/kg por vía oral.
15

Esta débil toxicidad y las propiedades descritas arriba per-
miten la utilización de los derivados de la invención en terapéu-
tica principalmente en la prevención y el tratamiento de la enfer-
medad tromboembólica y de la arterioesclerosis.

La invención tiene igualmente por objeto las composiciones
farmacéuticas que comprendan un derivado de la fórmula general I o
una de sus sales fisiológicamente tolerables, mezcladas o asocia-
das a un excipiente farmacéutico apropiado, como, por ejemplo,
agua destilada, glucosa, lactosa, talco, almidón, estearato de mag-
nesio, manteca de cacao. Las composiciones farmacéuticas así obte-
25 nidas pueden revestir la forma de comprimidos, grageas, cápsulas,
supositorios, o soluciones y pueden ser administradas por la vía
oral, rectal o parenteral, en dosis de 10 a 500 mg 1 a 5 veces al
día.

30 El ejemplo siguiente ilustra la composición de una tal pre-

Nº 381.744
38 17 44



paración farmacéutica:

EJEMPLO 20: comprimidos grageados:

5

α -(isobutil-4 ciclohexeno-1 il) propionato de sodio	100 mg
Lactosa	100 mg
Almidón	50 mg
Talco	20 mg
Estearato de magnesio	3 mg

para un comprimido grageado.

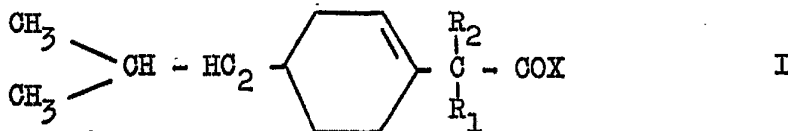
NOTA DE REIVINDICACIONES

10

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de Science Unión et Cie., Société Française de Recherche Medicale, con domicilio en SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

15

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados isobutil ciclohexénicos de fórmula general I:



en la cual:

20

- R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono;

- R₂ es un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y

- X es un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo

25

o un radical amino $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R} \\ | \\ \text{R}' \end{array}$ en el cual:

Handwritten signature



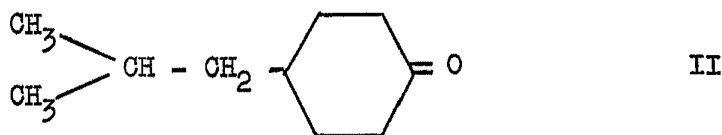
38 17 44 13 JUL

- R representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono;

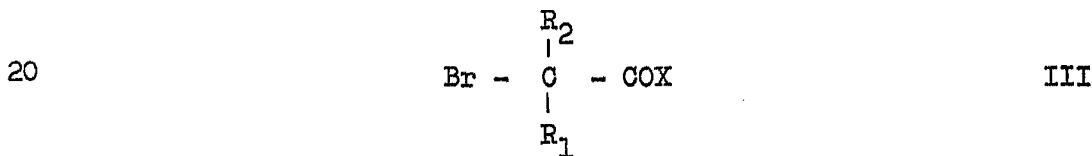
5 - R' representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o

10 - R + R' representan juntas, con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, un radical aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, hexametileno-imino, morfolino o piperacino, o cada uno de estos radicales sustituidos por un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; y de sus sales formadas por adición con bases minerales u orgánicas cuando X es un radical hidroxilo o hidroxilamino, o con ácidos minerales u orgánicos cuando X es un radical básico,

15 caracterizado en que primeramente se somete a la reacción de Reformatsky el isobutil-4 ciclohexanona de fórmula II:



y un α -bromoéster de fórmula general III

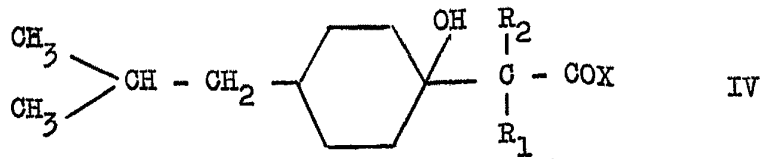


20 en la cual R₁ y R₂ tiene las significaciones precedentemente definidas y X es un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, seguidamente se deshidrata el derivado hidroxilado, así obtenido de fórmula general IV:

25

38 17 44

13 JUL.



5 en la cual R₁, R₂ y X tienen las mismas significaciones que en la fórmula III a fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula general I, en la cual X es un radical alquiloxi inferior lineal o ramificado, y finalmente se hace reaccionar este último con un compuesto de fórmula HX en la cual X toma las significaciones enunciadas precedentemente, con la excepción de radical alquiloxi inferior, para obtener los otros derivados de fórmula general I.

10

SEGUNDA.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS ISOBUTIL CICLOHEXENICOS " /

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 13 de Julio de 1.970

P.A. de Science Unión et Cie.,

Société Française de Recherche
Medicale

Victor Gil Vega