



19	ES	11	NUMERO	444638	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		-----	-----		-----

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//A6112		-----

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento de preparaci3n de derivados alcanoflicos del 3cido aminoetilciclohexancarboxilico"

71	SOLICITANTE (S)
	RORER ITALIANA S.p.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6 Via Andreani, 20122 Mil3n, Italia

72	INVENTOR (ES)
	Aldo Bertelli

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curelli Sufiol

(N/Dossier No. 3/76)
EX-FR

(N/Dossier No. 3/76)

EX-FR

P A T E N T E D E I N V E N C I O N
=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

RORER ITALIANA S.p.A.

entidad italiana, domiciliada en 6 Via
Andreani, 20122 Milán, Italia, relativa
a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVA-
DOS ALCANOILICOS DEL ACIDO AMINOETILCICLO
HEXANCARBOXILICO"

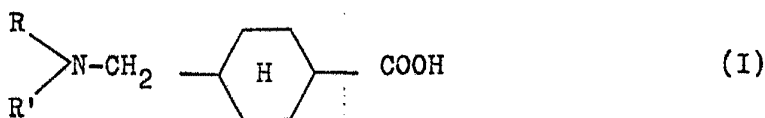
=====

Inventor: Aldo Bertelli

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido transaminometilciclohexancarboxílico, que presenta en particular una actividad antitóxica, antihiperlipídica, antiarteriosclerosa, antiflogística y gastroprotectora. - - -

Los compuestos preparados según la invención responden a la fórmula - - - - -



en la cual: - - - - -

10. R es un grupo $C_nH_{2n+n'}-CO-$;
n es un número entero de 4 a 20;
 $n' = +1, -1, -3, \text{ ó } -5$, y
R' es hidrógeno o un grupo alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono. - - - - -

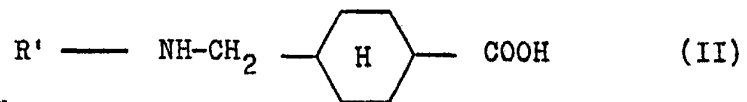
15. La invención comprende también la preparación de las sales de los compuestos de fórmula (I), particularmente las sales minerales de Na, K, Mg, Ca, Al, etc., y las

sales orgánicas, particularmente las sales de aminoácidos tales como la arginina, la ornitina, la lisina, etc. - -

5. Compuestos de fórmula (I) particularmente interesantes son aquéllos en los cuales R representa un grupo oleico, linoleico, linolénico, araquidoneico, decanoico, pentanoico, hexanoico y prostanico. - - - - -

10. Entre los compuestos de fórmula (I) se citarán particularmente el ácido N-oleil-aminometilciclohexancarboxílico, el ácido N-linolail-aminometilciclohexancarboxílico, el ácido N-linolénil-aminometilciclohexancarboxílico, el ácido N-araquidoneil-aminometilciclohexancarboxílico, el ácido N-pentanoil-aminometilciclohexancarboxílico, el ácido N-hexanoil-aminometilciclohexancarboxílico, el ácido N-decanoil-aminometilciclohexancarboxílico, el
15. ácido N-prostanoil-aminometilciclohexancarboxílico, los otros derivados alcoilados sobre el nitrógeno de dichos ácidos y sus sales minerales, particularmente de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio y de aluminio y sus sales de aminoácidos tales como la arginina, la lisina, la ornitina, etc.
20. - - - - -

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar sobre un ácido aminometilciclohexancarboxílico de fórmula:



un halogenuro de ácido de fórmula: - - - - -

R-Hal (III)

en las cuales R y R' tienen los significados pre-
citados y Hal es un halógeno en presencia de un agente de
fijación de los ácidos halogenados. - - - - -

5. A título de halogenuro, se utiliza preferentemen-
te un cloruro; el agente de fijación de los ácidos puede
ser una base mineral u orgánica, particularmente una ami-
na, tal como la piridina. - - - - -

10. Las sales de los compuestos de fórmula (I) pue-
den obtenerse por unos modos operativos bien conocidos
de los especialistas. - - - - -

15. Los compuestos de partida de fórmulas (II) y (III)
son compuestos conocidos, o bien pueden ser preparados por
procedimientos clásicos bien conocidos, tales como los in-
dicados en los ejemplos siguientes. - - - - -

Los ejemplos no limitativos siguientes, se dan a
título de ilustración de la invención. - - - - -

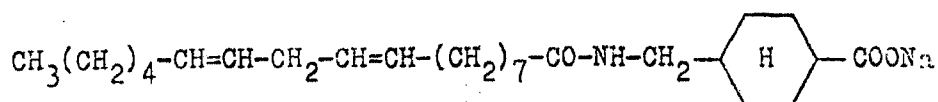
Ejemplo 1:

20. Preparación del ácido N-linoleilaminometilciclohexancar-
boxílico

a) Preparación del cloruro de linoleilo. - - -

Se adicionan 20 g de ácido linoleico a 40 cm³ de SOCl₂. Se deja la mezcla bajo agitación durante 90 minutos. Se evapora el cloruro de tionilo en exceso y se destila al vacío (P.e. 130°-185° a 0,1 torr.). - - - - -

5. b) Preparación del N-linoleilaminometilciclohexanocarboxilato de sodio. - - - - -

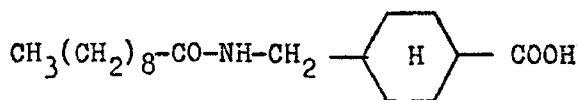


10. Se disuelven 5 g de ácido aminometilciclohexancarboxílico en 50 cm³ de NaOH al 6%. Se adicionan a esta solución, agitada vigorosamente y mantenida a 10°C, 10 g (gota a gota) de cloruro de linoleilo. Se mantiene la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente; se centrifuga, se lava dos veces el precipitado con acetona y se deja secar.-

15. P.f. = 195°C-205°C. Los espectros de R.M.N. e IR así como el análisis elemental concuerdan bien con el producto buscado. P.M. = 440,6. - - - - -

Ejemplo 2:

Preparación del ácido N-decanoil-N-aminometilciclohexancarboxílico



- a) Preparación del cloruro de decanoilo: - - - - -

Se disuelven 17 g de ácido decanoico en 40 cm³ de SOCl₂. Se deja reposar durante 1 hora y después se evapora bajo vacío. Se toma de nuevo el residuo con tolueno (20 cm³) y se evapora de nuevo bajo vacío. El residuo se utiliza sin purificación ulterior. - - - - -

10. Se disuelven 3,2 g de ácido aminometilciclohexano carboxílico en 20 cm³ de piridina anhidra. Se adicionan a la solución, bajo agitación y sin sobrepasar 20°C, 4 g de cloruro de decanoilo. Se deja reposar durante la noche, se evapora, se toma de nuevo con agua, se filtra el precipitado gelatinoso que se lava con éter isopropílico y se filtra de nuevo. - - - - -

El producto es cristalizado con acetonitrilo.
P.f. = 106°C. - - - - -

15. Los compuestos de la invención presentan particularmente una actividad anticolesterolémica, antiflogística y gastroprotectora, que les hace particularmente interesantes en terapéutica. - - - - -

20. A título de ejemplo, se darán a continuación los resultados de un estudio toxicológico y farmacológico efectuado con el ácido N-linoleil-N-aminometilciclohexanocarboxílico, compuesto perfectamente representativo del conjunto de los compuestos de fórmula (I). - - - - -

I) ESTUDIO TOXICOLOGICO

25. En los ensayos de toxicidad aguda, la DL₅₀ del

producto no ha podido ser determinada ni en la rata ni en el ratón, a causa de su baja toxicidad. - - - - -

5. Se han podido administrar hasta 5 g/kg del producto por vía oral y 2 g/kg por vía intraperitoneal, tanto en la rata como en el ratón, sin obtener ni la muerte ni ninguna reacción tóxica en los animales tratados. - -

Tan baja parece también la toxicidad crónica del producto. - - - - -

10. Una administración cotidiana durante dos meses, tanto en la rata como en el ratón, de 250 mg/kg por vía oral, o de 50 mg/kg por vía intraperitoneal, ha sido bien tolerada. El examen del peso de los animales, de la fórmula sanguínea, de la glicemia, de la azotemia y de la excreción urinaria no ha mostrado ninguna alteración. - - -

15. El examen anatómico-patológico e histológico de los principales órganos y tejidos no ha presentado ninguna alteración patológica significativa. - - - - -

II) ESTUDIO FARMACOLOGICO

20. 1. Acción sobre la infiltración lipídica del hígado

La infiltración lipídica y las lesiones inducidas por el tetracloruro de carbono o el etanol a nivel hepático son inhibidas por la administración, en la rata, del

producto a dosis que varían entre 250 y 750 mg/kg, según la vía de administración. - - - - -

2. Acción antihiperlipídica

5. La hipercolesterolemia y la hiperlipemia inducidas en la rata por un régimen hiperlipídico e hiperproteico son disminuidas hasta nivel normal por la administración cotidiana del producto a unas dosis que varían entre 100 y 400 mg/kg. - - - - -

3. Acción antiarteriosclerosa

10. Las lesiones a nivel de las arterias y del corazón, inducidas en el conejo y en la rata según diversos métodos experimentales (regímenes hipercolesterolémicos o regímenes hiperlipémicos e inyecciones de adrenalina) han sido reducidas (o su aparición ha sido impedida) por 15. la administración del producto, o bien por vía oral, o bien por vía intraperitoneal, a unas dosis que varían entre 100 y 400 mg/kg. - - - - -

4. Actividad antiflogística

20. En diversos ensayos de inflamación experimental, el producto ha mostrado una acción antiflogística significativa. La administración del producto a unas dosis de 400 mg/kg ó de 100 mg/kg, respectivamente por vía oral e intraperitoneal, y a una concentración de 2 a 5% por vía tópica es capaz de inhibir el edema de la pata de rata provocado

por la inyección subplantar de carragenina. El producto inhibe también el edema generalizado provocado en la rata por la ovalbumina. Las alteraciones de la permeabilidad capilar inducidas en la rata por la inyección subcutánea de histamina o de serotonina son inhibidas por la administración por vía oral, parenteral o tópica del producto, a unas dosis, respectivamente, de 500 mg/kg, 100 mg/kg o una concentración de 2 a 5%. - - - - -

5. Acción sobre la agregación de las plaquetas

10. La agregación de las plaquetas inducidas por el ADP (adenosin fosfato) es inhibida in vitro por el producto. La aglutinación de las plaquetas a partir de la serotonina, inducida por el ADP, es también inhibida in vitro.

6. Acción gastroprotectora

15. Las úlceras gástricas inducidas por la ligadura del píloro según la técnica de Schay son inhibidas o disminuidas en su gravedad por la administración previa del producto por vía intraperitoneal de 200-400 mg/kg. - - -

2). Los compuestos de fórmula I son utilizables en terapéutica humana por sus actividades anticolesterolémica, antiflogística, antitóxica y gastroprotectora, en los tratamientos de las afecciones de naturaleza inflamatoria, tóxica, hiperlipídica, así como en la terapia y la prevención de la arterioesclerosis. - - - - -

Pueden ser administrados por vía oral, parenteral, rectal o tópica en forma de comprimidos, de cápsulas, de píldoras, de supositorios o de pomada, en los cuales el principio activo está asociado a los vehículos y excipientes apropiados a estas presentaciones farmacéuticas.

5.

Cada dosis unitaria puede contener de 0,05 a 1 g de principio activo. - - - - -

Se darán a continuación, a título no limitativo, unas formulaciones farmacéuticas. - - - - -

10.

a) comprimidos, cápsulas o píldoras que contienen 0,25 g de principio activo en un excipiente apropiado; - -

b) solución inyectable, que contiene 0,1 g de principio activo/cm³ en un solvente apropiado; - - - - -

15.

c) supositorios, que contienen 0,5 g de principio activo, en una base para supositorios; - - - - -

d) pomada que contiene 10% de principio activo en una base apropiada a este tipo de preparación farmacéutica.

Las dosis susceptibles de ser administradas en 24 h varían según la aplicación prevista. - - - - -

20.

La dosis media es de 1 a 2 comprimidos, píldoras o cápsulas, 2 a 3 veces por día, por administración oral; una inyección intramuscular 1 ó 2 veces por día; por adm

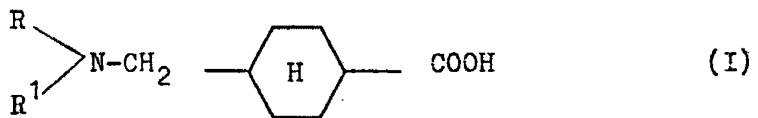
nistración rectal: uno o dos supositorios por día; una aplicación tópica de la pomada, 3 a 4 veces por día. - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: -

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

1.- Procedimiento de preparación de derivados alcanoílicos del ácido aminoetilciclohexancarboxílico, particularmente de los compuestos de fórmula: - - - - -



10. en la cual: - - - - -

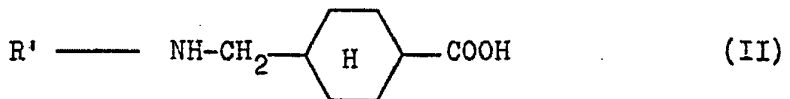
R es un grupo $C_nH_{2n+n'}-CO-$;

n es un número entero de 4 a 20;

n' es igual a +1, -1, -3 ó -5 y

15. R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol de 1 a 6 átomos de carbono

y sus sales minerales y orgánicas, caracterizado porque se hace reaccionar sobre un ácido aminometilciclohexancarboxílico de fórmula: - - - - -



un halogenuro de ácido de fórmula - - - - -

R-Hal (III)

en las cuales R y R' tienen los significados dados anteriormente y Hal es un halógeno, en presencia de un agente de fijación de los ácidos halogenados. - - - - -

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido N-linoleil-N-amino metilciclohexancarboxílico y sus sales minerales y orgánicas. - - - - -

10. 3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS ALCANOILICOS DEL ACIDO AMINOETILCICLOHEXANCARBOXILICO". -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 27 JUN 1970
P.A. M. CUBIL SURO
[Signature]

mcm.