

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



16 FEB. 1978
CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

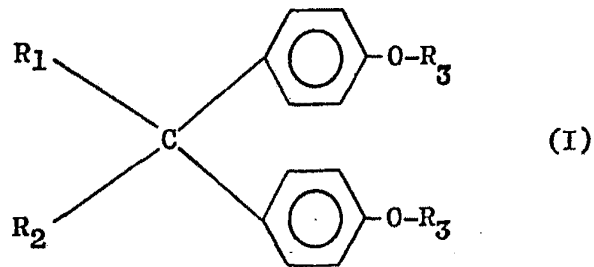
10 ES 11 21 10 A1
NUMERO 460370
FECHA DE PRESENTACION
4 de Julio de 1977

460.370

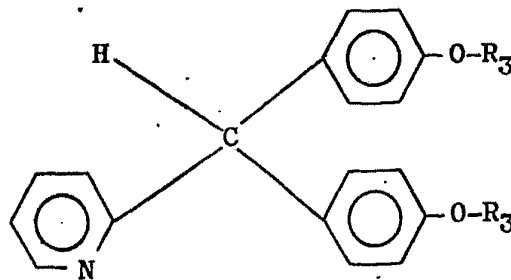
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
Int. Cl. ^a C07D 213/30 // A61K 31/44								
67 FECHA DE PUBLICIDAD			61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
64 TITULO DE LA INVENCION "Nuevo procedimiento para la preparación de nuevos esteres fenolicos de ácidos grasos".								
71 SOLICITANTE (S) INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE SANTA PERPETUA DE MOGUDA (Barcelona) calle nº 3 polígono Industrial SANTIGA								
72 INVENTOR (ES) Dr. Silvano CASADIO Dr. Leonida BRUSEGHINI								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. Pedro SUGRANES MOLINE, Agte. Of. Prop. Ind. BARCELONA- c/. Provenza, 304								

MEMORIA DESCRIPTIVA

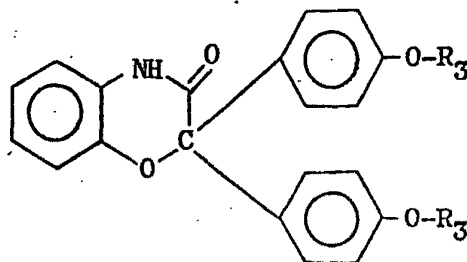
La presente Patente de Invención corresponde a un procedimiento para la obtención de nuevos fármacos de interesantes propiedades laxantes, cuya estructura es del tipo (I):



donde R_1 y R_2 pueden ser $R_1 = H$, y $R_2 = 2\text{-piridilo}$, adoptando la siguiente estructura:



o bien R_1 y R_2 pueden estar formando un ciclo benzoxacínico tal como se indica a continuación:

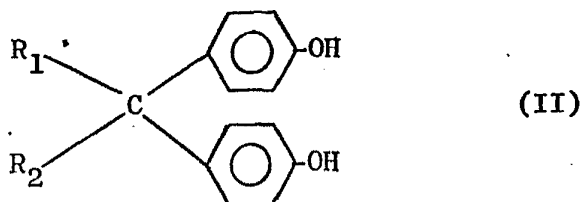


En ambos casos R_3 es un resto acílico graso, como por

ejemplo palmitoilo, oleilo, miristoilo, estearilo,
etc.

Tal como se ha expuesto al principio, estos
fármacos presentan interesantes propiedades laxantes
5 debiéndose clasificar entre los llamados laxantes por
contacto "suaves", que se caracterizan por la débil
acción irritante, tanto más por estar los hidroxilos
fenólicos acilados con restos de ácidos grasos.

El nuevo método para preparar compuestos de
10 estructura (I) consiste en hacer reaccionar una mate-
ria prima de estructura (II):



con formas activadas de ácidos grasos (por ejemplo haluros
del ácido oléico, del ácido mirístico, del ácido palmítico,
15 del ácido esteárico, etc.). En esta materia prima de estruc-
tura (II), R_1 y R_2 tienen el valor indicado anteriormente
para el compuesto (I).

A título informativo, se describen a conti-
nuación varios ejemplos del nuevo procedimiento de
20 obtención de los compuestos de estructura tipo (I),
sin que ello lleve consigo limitación alguna:

EJEMPLO 1 .- Obtención del bis(p-oleiloxifenil)-2-pi-
ridilmetano (tambien conocido con la referencia ITA-222).

A una solución de 10 g. (0,036 m.) de bis(p-hidroxife-
25 nil)-2-piridilmetano en 30 cc. de piridina anhidra, se
añadieron lentamente 33 cc. (0,072 m.) de cloruro de

oleilo técnico (70%). Se calentó la mezcla a 80° C. durante una noche. Se dejó enfriar, se filtró y se diluyó con 450 cc. de agua. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaOH 2 N., con agua, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente, obteniéndose 20,3 g.(70%) de un líquido anaranjado.

$$n_D^{26} = 1,5176$$

IR = Bandas intensas a 1758,1202, 1163 y 1132 cm⁻¹.

RMN (Cl₄C): δprotón piridínico 2 = 8,40
10 δprotón piridínico 4 = 7,35
δprotones aromáticos y piridínicos 3 y 5 = 6,94 (centro señal).
δmetino = 5,52
δprotones olefínicos = 5,23
15 δmetilenos adyacentes al grupo carbonilo = 2,36
δmetilenos adyacentes al doble enlace = 1,98
δmetilenos = 1,26
δmetilos terminales = 0,92

20 EJEMPLO 2 .- Obtención del bis(p-miristoiloxifenil)-2-piridilmetano (también conocido con la referencia ITA-224).

A una solución de 8,0 g. (0,029 m.) de bis(p-hidroxifenil)-2-piridilmetano en 30 cc. de piridina anhidra, se añadieron lentamente 17,9 cc (0,064 m.) de cloruro de miristoilo. Se calentó la mezcla 5 h. a 80° C. se dejó enfriar y se vertió sobre agua y eter etílico. El extracto orgánico se lavó con NaOH 2 N., con agua, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente, obteniéndose 10,0 g.(50%) de un producto cristalino blanco de p.f. = 48-53 °C.

IR = bandas intensas a 1756, 1436, 1202 y 1165 cm⁻¹.

30 EJEMPLO 3 .- Obtención del bis(p-palmitoiloxifenil)-2-piridilmetano (también conocido con la referencia ITA-226).

A una suspensión de 10,0 g. (0,036 m.) de bis(p-hidroxifenil)-2-piridilmetano en 65 cc. de cloruro de metileno anhidro, y 9,0 g. (0,0794 m.) de trietilamina anhidra, se añadieron lentamente a - 10 °C. 19,8 g. (0,072 m.) de cloruro de palmitoilo.

Acabada la adición, se reflujo la mezcla durante 6 h., se dejó enfriar y se filtró; el filtrado se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, y se eliminó el disolvente, obteniéndose 25,5 g. (94 %) de un aceite que cristalizó al enfriarse. Por cristalización con hexano se obtuvieron 16,5 g. (61 %) de un sólido blanco de p.f. 55-63 °C.

IR = bandas intensas a 1752, 1200, 1162 y 1145 cm⁻¹.

RMN (DCI₃C): δprotón piridínico 2 = 8,53
δprotón piridínico 4 = 7,53
δprotones aromáticos y piridínicos 3 y 5 = 7,03 (centro de la señal).
δmetino = 5,61.
δmetilenos adyacentes al grupo carbonilo = 2,5
δmetilenos = 1,26
δmetilos terminales = 0,94

EJEMPLO 4 .- Obtención del bis(p-esteariloxifenil)-2-piridilmetano (también conocido con la referencia ITA-228). A una solución de 10 g. (0,036 M.) de bis(p-hidroxifenil)-2-piridilmetano en 40 cc. de piridina anhidra, se añadieron lentamente 26,4 cc (0,079 m.) de cloruro de estearilo. Se calentó la mezcla 6 h. a 80 °C. Se dejó enfriar y se vertió sobre agua y eter atílico. El extracto orgánico se lavó con NaOH 2 N., con agua, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente, obteniéndose 7,3 g.

(25 %) de un sólido amarillento de p.f. 68-86 °C.

I.R. = bandas intensas a 1758,1500,1202 y 1163 cm^{-1} .

EJEMPLO 5 .- Obtención de la 2,2-bis(p-oleiloxifenil) 3-oxo-2,3-dihidrobenc-1,4-oxazina (también conocida con la referencia ITA-223).

5

A una solución de 10 g. (0,030 m.) de 2,2-bis(p-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-dihidrobenc-1,4-oxacina en 40 cc. de piridina anhidra, se añadieron lentamente 30,2 cc. (0,066 m.) de cloruro de oleilo técnico (70 %). Se calentó la mezcla a 80 °C. durante 6 h. Se dejó enfriar, se filtró y se diluyó con agua. Se extrajo con eter etílico, se lavó con NaOH 2 N., con agua, se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente, obteniéndose 14,9 g. (58%) de un líquido anaranjado.

10

15

$$n_D^{22} = 1,5276$$

IR = bandas intensas a 1760,1688,1510,1203 y 1168 cm^{-1} .

RMN (DCl_3C): δ centro del sistema aromático = 7,18.

20

δ protones olefínicos = 5,3

δ metilenos adyacentes al grupo carbonilo = 2,51

δ metilenos adyacentes al doble enlace = 2,00

25

δ metilenos = 1,28

δ metilos terminales = 0,93

EJEMPLO 6 .- Obtención del 2,2-bis(p-miristoiloxifenil) 3-oxo-2,3-dihidrobenc-1,4-oxacina (también conocida con

la referencia ITA-225).

A una disolución de 8,00 g. de 2,2-bis(p-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-dihidrobenc-1,4-oxacina en 35 cc. de piridina anhidra, se añadieron lentamente 14,9 cc. (0,053 m.) de cloruro de miristoilo. Se calentó la mezcla 6 h. a 80°C. Se dejó enfriar y se vertió sobre ClH 2 N y éter etílico. El extracto orgánico se lavó con agua, con NaOH 2 N., con agua otra vez, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente, obteniéndose 7,3 g. (40 %) de un aceite que cristalizó lentamente.

p.f. 65-66 °C.

IR = bandas intensas a 1760,1690,1512,1205 y 1168 cm⁻¹.

EJEMPLO 7 .- Obtención de la 2,2-bis(p-palmitoiloxifenil)-3-oxo-2,3-dihidrobenc-1,4-oxacina (también conocida con la referencia ITA-227).

A una disolución de 8,0 g. (0,024 m.) de 2,2-bis(p-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-dihidrobenc-1,4-oxacina en 35 cc. de piridina anhidra, se añadieron lentamente 16,4 cc. (0,053 m.) de cloruro de palmitoilo. Se calentó la mezcla 6 h. a 80 °C. Se dejó enfriar y se vertió sobre ClH 2N y éter etílico. El extracto orgánico se lavó con agua, con NaOH 2N., otra vez con agua, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente, obteniéndose 7,4 g. (38 %) de un aceite que cristalizó lentamente.

p.f. = 60-66 °C.

IR = bandas intensas a 1760,1690, 1502, 1206 y 1170 cm⁻¹.

EJEMPLO 8 .- Obtención de la 2,2-bis(p-esteariloxifenil)-3-oxo-2,3-dihidrobenc-1,4-oxacina (tambien conocida con la referencia ITA-229).

5 A una solución de 8,0 g. de 2,2-bis(p-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-dihidrobenc-1,4-oxacina en 40 cc.de piridina anhidra , se añadieron 17,5 cc. (0,053 m) de cloruro de estearilo. Se calentó la mezcla 8 h. a 80 °C. Se dejó enfriar y se vertió sobre ClH 2 N. y éter etílico. El extracto orgánico se lavó con agua, NaOH 2 N., otra vez con agua, se secó con 10 Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente,obteniéndose 5,3 g. (25 %) de un sólido blanco.
p.f. 73-74 °C.

IR = Bandas intensas a 1750, 1690, 1500; 1200 y 1168 cm⁻¹.

ENSAYOS BIOLOGICOS

15 Se resumen a continuación las pruebas de actividad efectuadas con compuestos obtenidos según el procedimiento objeto de la presente Patente de Invención.

Toxicidad

20 La toxicidad aguda fué evaluada en ratón por el método de J.T.Lichtfield y F.Wilcoxon (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 96 (1949)99).

La DL₅₀ en ratón ha resultado ser 4000 mg./Kg. p.o.

Actividad Biológica

Se valoró la actividad laxante de los productos ITA-222, ITA-224, ITA-226 e ITA-228 en ratas Sprague Dawley según la metodología clásica de Schmidt L. y Seeger E. (Arzneimittel Forschung 6 (1956) 22) en la que se cuantifica la cantidad y consistencia de las heces emitidas, por lotes de ratas, durante un tiempo dado. Los animales se colocaron en jaulas individuales, con un adecuado dispositivo de recogida de heces y fueron alimentados normalmente hasta el principio de la experiencia. El producto se administró en forma de suspensión por vía oral, utilizando dosis crecientes. Se calculó la dosis que produce un efecto laxante al 50% de los animales tratados, o dosis eficaz al 50% (DE₅₀), según el anteriormente citado método de Lichtfield y Wilcoxon. Se evaluó la actividad utilizando como patrón el Bisacodilo.

Los resultados obtenidos se hallan resumidos en la tabla siguiente:

Tabla de actividad laxante

Producto	DE ₅₀ p.o. mg/Kg	Límites feduciales
ITA-222	> 8,3	---
ITA-224	4,60	1,40 - 14,70
ITA-226	1,80	1,11 - 2,92
ITA-228	> 8,3	---
Bisacodilo	0,77	0,71 - 0,83

Destaca por su actividad el ITA-226, del cual se ha realizado un estudio comparado con el Bisacodilo, que ha comprendido valoración de la actividad sobre la velocidad de tránsito de los alimentos a través del intestino delgado y del intestino grueso, el estudio de la modificación de la capacidad de la reabsorción de agua y motilidad de éste último, así como la evaluación de la velocidad de hidrólisis y la determinación de la localización de ésta, a lo largo del aparato digestivo.

De los datos obtenidos, podemos afirmar que el ITA-226 actúa como laxante de contacto, una vez hidrolizado en el intestino grueso, a diferencia del Bisacodilo que sufre esta transformación en el delgado.

El ITA-226 aumenta además la motilidad intestinal de forma menos brusca que el Bisacodilo, manteniendo no obstante, su acción inhibidora de la reabsorción hídrica y su actividad laxante en proporción equimolecular a la de este fármaco.

Podemos afirmar, por consiguiente, que el ITA-226 es un fármaco de acción laxante de eficacia comparable a la del Bisacodilo, pero de acción más localizada, que presenta menos inconvenientes de hipermotilidad intestinal, Es por consiguiente un laxante "suave".

USO TERAPEUTICO

Los compuestos cuyo procedimiento de obtención se reivindica, son "laxantes de acción suave" que ejercen su

reivindica, son "laxantes de acción suave" que ejercen su acción en el intestino grueso pero no en el intestino delgado. Su utilización es la que tienen usualmente los llamados laxantes por contacto, es decir: constipaciones en general, constipación accidental, constipación aguda provocada por viajes, por hospitalización, etc. constipación habitual en convalecientes, constipación atónica, pacientes geriátricos, constipación debida a largas permanencias en cama, reeducación intestinal de escolares, constipación por falta de residuos etc.; preparación para exámen radiológico; afecciones en las que sea necesario evitar esfuerzos, tal como diversas afecciones anales (hemorroides, fisuras, fístulas), y otras afecciones tal como hipertensión, angina de pecho, cardiopatías en general, aneurismas, hernias, estado postoperatorio, etc.

Administración

La posología en distintas formas se establece de acuerdo con la edad y peso de la persona, y con su sensibilidad al medicamento.

Los productos pueden ser suministrados en diversas formas: gotas, jarabes infantiles, grageas, supositorios, granulado efervescente, etc.

Como ejemplos más representativos pero no limitativos, para administrar los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la presente Patente de Invención, citamos las tres siguientes formas de administración:

Via oral:

gotas al 0,1 % : de 5 a 20 gotas en una toma,
una o dos veces al día.

grageas (2 a 5 mg.): 1 a 2 grageas diarias.

5 Via rectal:

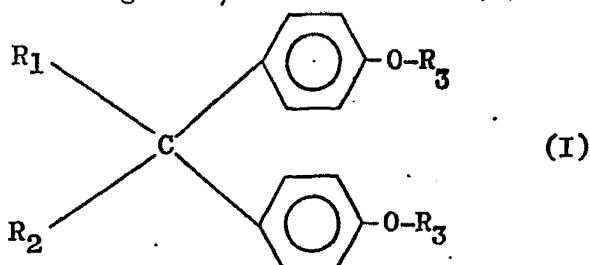
supositorios (5 a 10 mg.) : una o dos veces
por día.

En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención, podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

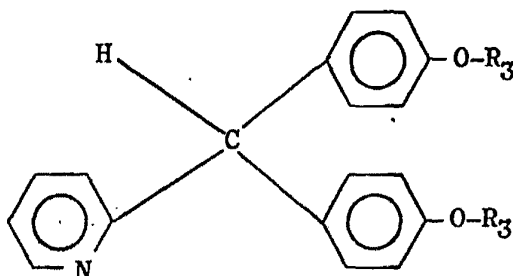
REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

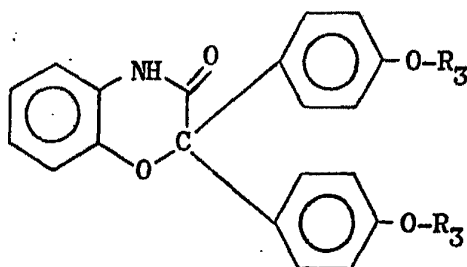
5 1) Nuevo procedimiento para la preparación de este-res fenólicos de ácidos grasos, de estructura (I) :



donde R_1 y R_2 pueden ser $R_1 \neq H$, $R_2 = 2$ -piridilo, adaptando la siguiente estructura:



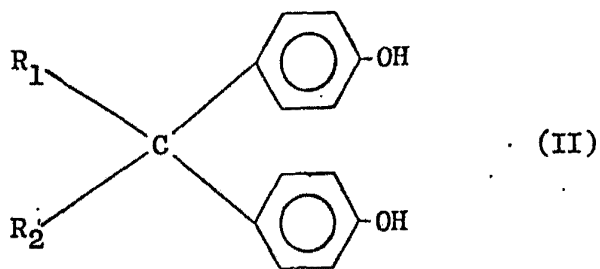
10 o bien R_1 y R_2 pueden estar formando un ciclo benzoxacínico tal como se indica a continuación:



siendo R_3 en ambos casos un resto acílico graso, tal como palmitoilo, oleilo, miristoilo estearilo, o similar, que se caracteriza por consistir en hacer reaccionar una materia



prima de estructura (II):



con formas activadas de ácidos grasos, siendo el valor de R₁ y R₂ igual al valor que adoptan en (I).

5 2) NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES FENOLICOS DE ACIDOS GRASOS.

Consta la presente memoria de trece hojas mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 4 de Julio de 1977
INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.

p.a.

PEDRO SUGRAÑES MOLINE

P. P.

Enrique de Verdonces

Fdo.: Enrique de Verdonces

10