



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 891**

51 Int. Cl.:
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02712380 .1**
96 Fecha de presentación : **15.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1368013**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

54 Título: **Derivado de ciclohexanona para el tratamiento de la neuropatía diabética.**

30 Prioridad: **19.02.2001 JP 2001-41586**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2011

73 Titular/es: **MEIJI DAIRIES CORPORATION**
1-2-10, Shinsuna
Koto-ku, Tokyo 136-8908, JP

72 Inventor/es: **Miyagawa, Masao;**
Watanabe, Takeshi;
Saito, Motoaki;
Luu, Bang;
Yamada, Masashi y
Suzuki, Hiroto

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 355 891 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente preventivo y/o terapéutico contra la neuropatía diabética.

Antecedentes de la invención

5 La diabetes es una enfermedad compleja causada por hiperglucemia. Como tratamiento esencial, se controla el nivel de azúcar en la sangre, en la mayoría de los casos con una inyección de insulina. Lo que es realmente problemático para aquellos que sufren de diabetes es sin embargo, el avance de complicaciones de la diabetes. Entre dichas complicaciones de la diabetes se conocen la retinopatía diabética, nefropatía diabética, angiopatía diabética y neuropatía diabética. Para prevenir la aparición de complicaciones diabéticas o retardar su avance, es necesario un control del azúcar en la sangre apropiado a lo largo de un prolongado período de tiempo. Se sabe que cuanto más prolongado es el período de padecimiento, mayor es la incidencia de complicaciones diabéticas.

10 Entre los factores causantes de dichas complicaciones de la diabetes, se puede mencionar una aceleración anormal de la ruta metabólica de polialcohol (K.H. Gabbay, N. Engl. J. Med. 288,831 (1973)). La enzima que controla esta ruta metabólica de polialcohol es aldosa reductasa (AR). Actualmente, está muy extendida la utilización de un inhibidor de AR como remedio contra la neuropatía diabética. Las complicaciones diabéticas tienen lugar no solamente por un factor sino por una encadenación de diversos factores a lo largo de un prolongado período de tiempo, de manera que no se puede contemplar un medicamento que presente un solo mecanismo de acción como remedio absoluto.

15 Uno de los objetos de la presente invención consiste por lo tanto en proporcionar un nuevo agente preventivo y/o terapéutico contra la neuropatía diabética.

20 Descripción de la invención

Teniendo en cuenta lo mencionado, los autores de la presente invención han realizado una exhaustiva investigación sobre compuestos moleculares inferiores capaces de proteger la función del nervio periférico frente a las lesiones producidas por la diabetes. Como resultado, se ha observado que los alcoholes de cadena larga que tienen una cadena principal de ciclohexanona representados por la fórmula (1) que se indica a continuación, poseen una excelente acción de protección de la función del nervio periférico, por lo que han completado la presente invención.

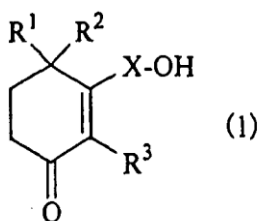
25 Por otra parte, la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar neuropatía diabética, que comprende el derivado alcohólico de cadena larga de ciclohexanona y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Asimismo, la presente invención consiste en proporcionar el uso del derivado alcohólico de cadena larga de ciclohexanona para la fabricación de un agente preventivo y/o terapéutico contra la neuropatía diabética.

Asimismo, la presente invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar la neuropatía diabética, que comprende la administración del derivado alcohólico de cadena larga de ciclohexanona.

Mejor modo de realización de la presente invención

35 En la presente invención, se proporciona por tanto un remedio contra la neuropatía diabética que comprende un derivado alcohólico de cadena larga de ciclohexanona representado por la siguiente fórmula (1):



[en la que R¹, R² y R³ representan cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno un grupo metilo y X representa un grupo alquenileno o alquileno de C₁₀-C₂₈ lineal o ramificado.

40 En los derivados alcohólicos de cadena larga de ciclohexanona representados por la fórmula (1), X representa un grupo alquenileno o alquileno de C₁₀-C₂₈ lineal o ramificado. El grupo alquenileno o alquileno ramificado contiene, como cadena lateral, un grupo alquilo de C₁-C₁₀. Entre los ejemplos de grupo alquilo como cadena lateral se incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo. Entre ellos, es particularmente preferible un grupo metilo.

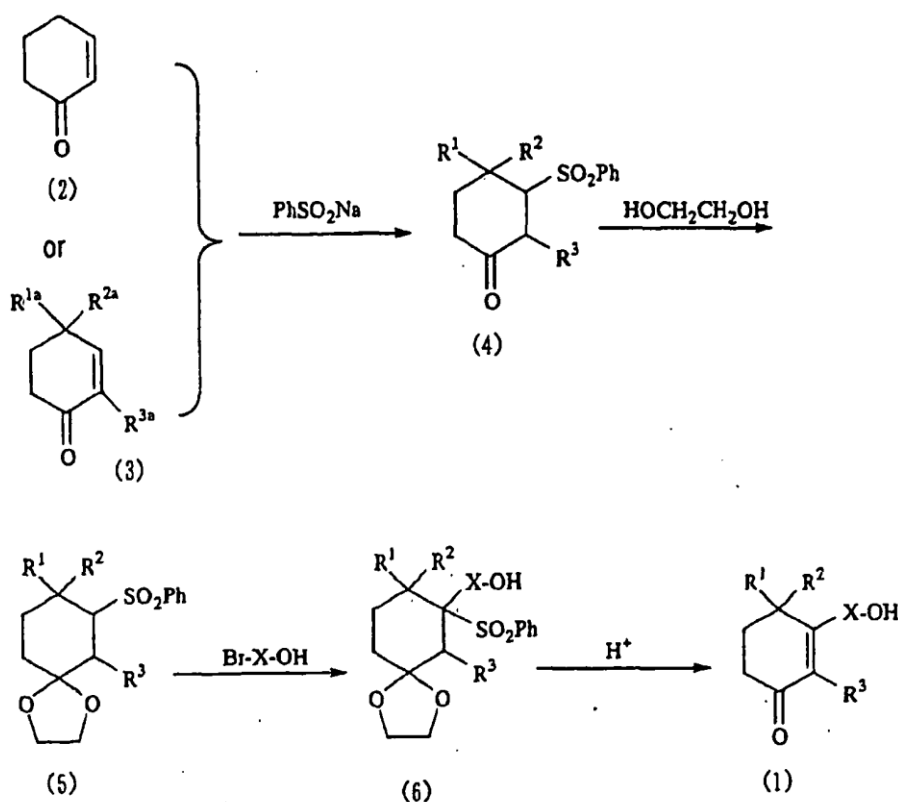
La sustitución de la cadena lateral para un grupo alquenileno o alquileno lineal o ramificado (que significa una estructura alqueno que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono) está preferiblemente en la posición 3- y/o 7. Como X, son preferibles grupos alquileno de C₁₀-C₂₈ lineales, siendo preferibles en particular grupos alquileno de C₁₀-C₁₈ lineales.

- 5 R¹, R² y R³ representan independientemente cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Más preferiblemente, el menos uno de ellos representa un grupo metilo.

El compuesto representado por la fórmula (1) antes descrita puede existir como una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato o hidrato del mismo. El compuesto (1) tiene varios isómeros y la presente invención abarca también dichos isómeros.

- 10 El derivado alcohólico de cadena larga de ciclohexenona representado por la fórmula (1) puede prepararse por ejemplo con arreglo a los siguientes Proceso A o Proceso B.

[Proceso A]



- 15 [en la que R^{1a}, R^{2a} y R^{3a} representan independientemente cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo metilo siempre y cuando al menos uno de ellos representa un grupo metilo. Ph se refiere a un grupo fenilo y X, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente].

- 20 Descrito específicamente, el compuesto (1) está disponible a través de la reacción de ciclohexenona (2) o 2-ciclohexen-1-ona sustituido con metilo (3) con una sal de ácido fenilsulfínico en presencia de un ácido, la reacción del compuesto resultante (4) con etilen glicol, la reacción del derivado cetal resultante (5) con ω-halogenoalcanol o ω-halogenoalquenilo, y el tratamiento del compuesto resultante (6) con un ácido para eliminar el grupo protector.

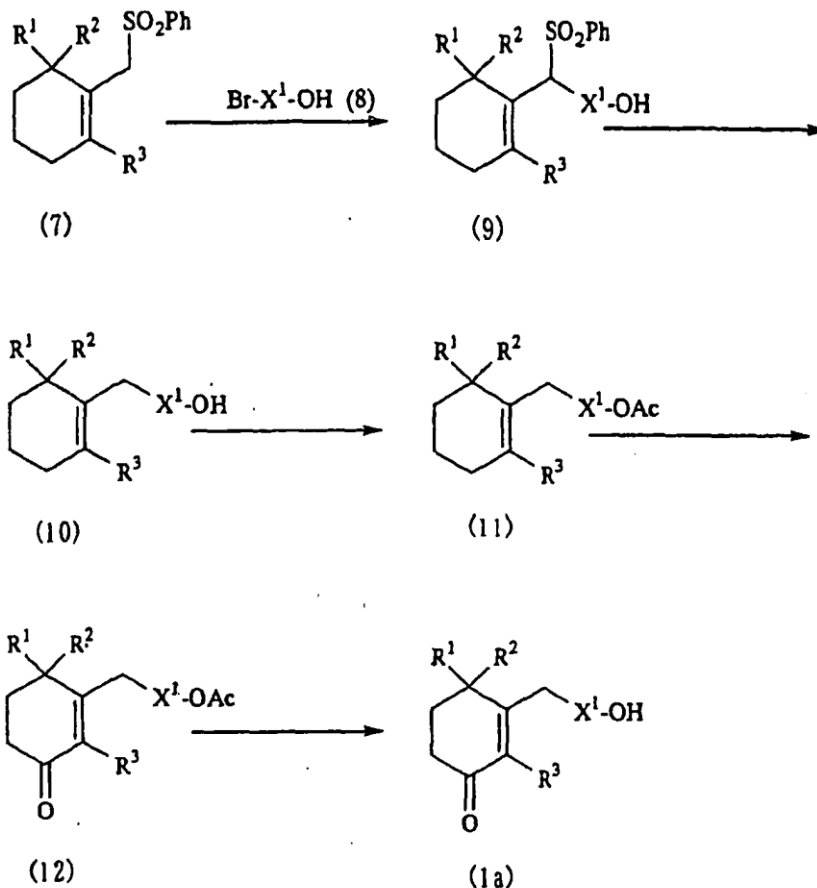
El 2-ciclohexen-1-ona sustituido con metilo (3) aquí utilizado como material prima está disponible a través de la reacción de ciclohexanona sustituida con metilo con un haluro de trialquilsililo en presencia de butil litio, seguido de la oxidación en presencia de un catalizador de paladio.

- 25 La reacción de ciclohexenona (2) o 2-ciclohexen-1-ona sustituida con metilo (3) con una sal de ácido fenilsulfínico, por ejemplo, fenilsulfonato sódico, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, a entre 0°C y 100°C, durante 5 a 40 horas.

Entre los ω-halogenoalcanoles que se hacen reaccionar con el derivado de cetal (5), es preferible un ω-bromoalcanol. La reacción entre el derivado de cetal (5) con el ω-halógenoalquenol se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un compuesto metálico como butil litio, en condiciones de una baja temperatura.

La eliminación del fenilsulfonilo y los grupos protectores de cetal del compuesto (6) así obtenido se lleva a efecto preferiblemente haciéndolo reaccionar con un ácido como por ejemplo ácido paratoluensulfónico.

[Proceso B]



- 5 [en la que X^1 representa un grupo alqueniлено o alqueniлено de C_9-C_{27} , Ac representa un grupo acilo y R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados que se han descrito antes.

- 10 Descrito específicamente, se puede obtener el compuesto (1a) por reacción del compuesto (7) [disponible por ejemplo, con arreglo a Tetrahedron, 52, 14891-14904 (1996)] con ω -bromoalcohol (8), eliminando el grupo fenilsulfonilo del compuesto (9) resultante, protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto resultante (10), por oxidación del compuesto resultante (11) y a continuación eliminando el grupo protector hidroxilo del compuesto (12) resultante.

La reacción del compuesto (7) con el ω -bromoalcohol (8) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un compuesto de metal como butil litio en condiciones de una baja temperatura.

Se elimina el grupo fenilsulfonilo del compuesto (9) por ejemplo, por reacción del compuesto con una sal fosfato, en presencia de amalgama de sodio.

- 15 Entre los grupos protectores de hidroxilo del compuesto (10) es preferible un grupo acetilo. La reacción de protección se lleva a cabo por ejemplo por reacción del compuesto (10) con un anhídrido acético.

Se oxida el compuesto (11) haciéndolo reaccionar con un hidroperóxido de alquilo como hidroperóxido de t-butilo en presencia de un compuesto metálico como tricloruro de rutenio.

- 20 La desprotección del compuesto (12) se lleva a cabo preferiblemente por hidrólisis en presencia de una base como carbonato potásico.

- 25 Los derivados alcohólicos de cadena larga de ciclohexenona (1) así obtenidos suprimen significativamente la reducción del índice de conducción de estímulo del nervio periférico en modelos animales de diabetes, aliviando de este modo de manera significativa la hipofunción de la vejiga urinaria, por ejemplo disuria, tal como se describirá más adelante en la prueba, de manera que son útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos de neuropatía diabética en mamíferos incluyendo el ser humano.

Los derivados alcohólicos de cadena larga de ciclohexenona (1) de la presente invención son compuestos de bajo peso molecular, de manera que se pueden administrar o bien por vía oral o bien por vía parenteral (intramuscularmente, subcutáneamente, intravenosamente o por medio de un supositorio).

5 Las preparaciones orales pueden formularse como tabletas, tabletas recubiertas, tabletas revestidas, granulados, cápsulas, soluciones, siropes, elixires o suspensiones oleosas o acuosas, según el modo conocido dentro de la técnica, tras la adición de un excipiente y, si es necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante y/o un corrector. Entre los ejemplos de excipientes se incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina. Entre los ejemplos de aglutinante se incluyen polialcohol vinílico, poliéter vinílico, etil celulosa, metil celulosa, goma arábica, tragacanto, gelatina, shellac, hidroxipropil celulosa, almidón de hidroxipropilo y polivinil pirrolidona.

10 Entre los ejemplos de disgregantes se incluyen almidón, agar, gelatina en polvo, celulosa cristalina, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, citrato sódico, dextrano y pectina; entre los lubricantes se incluyen estearato de magnesio, talco, polietilén glicol, sílice y aceite vegetal endurecido. Entre los colorantes, se pueden utilizar los que sean farmacéuticamente aceptables como por ejemplo, un aditivo. Entre los ejemplos de correctores se incluyen cacao en polvo, mentol, ácido aromático, aceite de piperment, alcanfor y canela en polvo. Se puede utilizar la tableta en forma de
15 una tableta recubierta disponible por aplicación de un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de gelatina o similares en el granulado, según sea necesario.

Las inyecciones, más específicamente, las inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas se formulan según el modo conocido dentro de la técnica añadiendo un regulador del pH, un tampón, un estabilizante y/o un conservante, según sea necesario. También es posible cargar la solución de inyección en un vial o similar y liofilizarlo para obtener
20 una preparación sólida que se reconstituye inmediatamente antes de su uso. Se carga una dosis en un vial o, alternativamente, se cargan varias dosis en un vial.

Para un adulto humano, la dosis del compuesto de la invención como medicamento está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0,01 a 1000 mg/día, siendo preferible el intervalo de 0,1 a 100 mg/día. Esta dosis diaria se administra una vez al día o en 2 a 4 porciones al día.

25 Ejemplos

[A continuación, se describe la presente invención más específicamente a través de ejemplos.

Ejemplo de preparación 1

(1) Se añadieron a 20 ml de una solución en THF de 7 ml de N,N-diisopropilamina, 35,4 ml de una solución de n-butil litio 1,4 M, gota a gota, a -78°C , seguido de agitación, a 0°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota la solución de
30 diisopropil aminolitio (LDA) resultante a 10 ml de solución en THF de 4 ml de 4-metilciclohexan-1-ona, a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se añadieron gota a gota 6,5 ml de cloruro de trimetilsililo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se extrajo la mezcla resultante con éter. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. La destilación a presión reducida produjo 5,83 g de
35 4-metil-1-(trimetilsililoxi)-1-ciclohexeno (rendimiento: 96%).

4-metil-1-(trimetilsililoxi)-1-ciclohexeno. Peso molecular 184 ($\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OSi}$)

TLC: (hexano: acetato de etilo = 8:2) $R_f = 0,8$

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,17 (s, 9H, Si-(CH_3)₃), 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 3H, H-7), 1,2-1,43 (m, 1H, H-4), 1,57-1,76 (m, 3H, H-3,6), 1,88-2,14 (m, 3H, H-5), 9,8-9,83 (m, 1H, H-2).

40 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 0,3 (Si-(CH_3)₃), 21,2 (C-7), 28,3 (C-4), 29,6 (C-5), 31,3 (C-6), 32,3 (C-3), 103,5 (C-2), 150,1 (C-1).

IR (NaCl): 3052, 3021, 2954, 2926, 1670, 1457, 1371, 1252, 1190, 1046, 892, 844

(2) Se añadió una cantidad catalítica de acetato de paladio a 70 ml de una solución en dimetilsulfóxido (DMSO) de 3,53 g de 4-metil-1-(trimetilsililoxi)-1-ciclohexano, seguido de agitación, al mismo tiempo que se introducía oxígeno durante 6
45 horas. Tras la adición de agua a 0°C , se filtró la mezcla de reacción y después se extrajo con éter. Se eliminó por destilación el disolvente de la capa orgánica a presión reducida. Se disolvió el residuo en hexano-agua para extraer con hexano. Se lavó la capa de hexano con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, en virtud de lo cual se obtuvo 4-metil-2-ciclohexen-1-ona en forma de un aceite (rendimiento: 72%).

50 4-metil-2-ciclohexen-1-ona

Peso molecular: 110 ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$)

TLC: (hexano: acetato de etilo = 8:2) $R_f = 0,35$

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H, H-7), 1,56-1,76 (m, 1H, H-5a), 2,1 (dq, $J_{\text{gem}} = 13,3\text{Hz}$, $^3J = 4,9\text{ Hz}$, 1H, H-5e), 2,26–2,98 (m, 2H, H-6), 2,49-2,62 (m, 1H, H-4), 5,94 (dd, $^3J = 10,1\text{ Hz}$, $^4J = 2,5\text{ Hz}$, 1H, H-2), 6,79 (ddd, $^3J = 10,1\text{ Hz}$, $^3J = 2,7\text{-Hz}$, $^4J = 1,5\text{Hz}$, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 20,1 (C-7), 29,6 (C-5), 30,9 (C-4), 36,8 (C-6), 128,4 (C-2), 156,2 (C-3), 199,7 (C-1).

5 IR (NaCl): 3025, 2958, 2932, 1683, 1617, 1458, 1391, 1375, 1251, 1094, 1053, 1016, 828, 750

(3) Se añadió bencenosulfonato sódico (3,0 g) a una solución que contenía 1,52 g de 4-metil-2-ciclohexen-1-ona y 9 ml de agua. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1N (18 ml) a la solución resultante. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtraron los cristales así precipitados y se lavaron con agua, isopropanol y éter frío. Después de la recristalización en isopropanol, se obtuvo 4-metil-3-(fenilsulfonil)-ciclohexan-1-ona en forma de cristales blancos (rendimiento: 72%).

4-metil-3-(fenilsulfonil)-ciclohexan-1-ona

Peso molecular: 252 ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$)

Punto de fusión: 71 a 74°C

TLC: (hexano: acetato de etilo = 6:4) $R_f = 0,2$

15 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3),

- trans δ 1,32 (d, $J = 6,9\text{ Hz}$, 3H, H-7), 1,5-1,7 (m, 1H, H-5), 2,15-2,3 (m, 1H, H-5), 2,35–2,5 (m, 3H, H-4,6), 2,55-2,68 (m, 2H, H-2), 3,17 (ddd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 6,6\text{ Hz}$, $J = 6,9\text{ Hz}$, 1H, H-3), 7,52-7,72 (m, 3H, H, ar.3',4'), 7,83-7,9 (m, 2H, H ar. 2').

20 - cis δ : 1,44 (d, $J = 7,1, 3\text{H}$, H-7), 1,75-1,9 (m, 1H, H-5), 1,95-2,1 (m, 1H, H-5), 2,23-2,5 (m, 3H, H-4,6), 2,73-2,9 (m, 2H, H-2), 3,34 (dt, $J = 12,9\text{ Hz}$, $J = 4\text{Hz}$, 1H, H-3), 7,52-7,72 (m, 3H, H ar. -3',4'), 7,83-7,9 (m, 2H, H ar. 2')

- trans δ : 20,3 (C-7), 28,5 (C-4), 30,4 (C-5), 37,9 (C-6 ó -2), 38,6 (C-2 ó -6), 66,3 (C-3), 128,6 (C ar. -2' ó -3'), 129,1 (C ar. 3' ó -2'), 133,9 (C ar. -4'), 137,2 (C ar. -1'), 206,6 (C-1).

25 - cis δ : 13 (C-7), 27,2 (C-4), 31,1 (C-5), 35,9 (C-6 ó -2), 36,9 (C-2 ó -6), 64,6 (C-3), 128,3 (C ar. -2' ó -3'), 129,1 (C ar. -3' ó 2'), 133,9 (C ar. -4'), 138 (C ar. -1'), 206,6 (C-1). EM (EI): 111,1 (M- SO_2Ph , 88), 110,1 (27), 83, 15 (32), 77,1 (29), 69,1 (36), 55,2 (100).

(4) Se añadieron a una solución de 2,45 g de 4-metil-3-(fenilsulfonil)-ciclohexan-1-ona disuelta en 40 ml de benceno, 0,7 ml de 1,2-etanodiol y 0,2 g de anhídrido paratoluensulfónico. Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas. Después de la reacción, se añadió una solución de bicarbonato sódico acuosa 2M y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. A continuación, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el residuo en éter, en virtud de lo cual se obtuvo 1,1-(etilendioxo)-4-metil-3-(fenilsulfonil)-ciclohexano en forma de cristales blancos (rendimiento: 97%).

1,1-etilendioxo-4-metil-3-(fenilsulfonil)-ciclohexano.

Peso molecular: 296 ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$)

35 Punto de fusión: 150 a 106°C.

TLC: (hexano: acetato de etilo = 6:4) $R_f = 0,3$

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3)

40 - trans δ : 1,23 (d, $J = 6,1\text{ Hz}$, 3H, H-7), 1,37-1,77 (m, 6H, H-2a, 4,5,6), 1,84 (ddd, $J_{\text{gem}} = 12,9\text{ Hz}$, $^3J = 3,7\text{ Hz}$, $^4J = 2,7\text{ Hz}$, 1H, H-2e), 3,02 (ddd, $^3J = 13\text{ Hz}$, $^3J = 10,3\text{ Hz}$, $^3J = 3,7\text{ Hz}$, 1H, H-3), 3,71-3,91 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 7,48-7,67 (m, 3H, H, ar.-3',4'), 7,8-7,88 (m, 2H, H ar. 2').

- cis δ : 1,18 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H, H-7), 1,37-1,77 (m, 4H, H-5,6), 1,84 (ddd, $J_{\text{gem}} = 13\text{Hz}$, $^3J = 3,7\text{Hz}$, $^4J = 2,7\text{ Hz}$, 1H, H-2e), 2,02 (t, $J = 13\text{Hz}$, 1H, H-2a), 2,30-2,45 (m, 1H, H-4), 3,29 (dt, $^3J = 13\text{Hz}$, $^3J = 3,7\text{Hz}$, 1H, H-3), 3,71-3,91 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 7,48-7,67 (m, 3H, H ar. 3',4'), 7,8-7,88 (m, 2H, H ar. -2'). $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3).

45 - trans δ : 20,4 (C-7), 31,9 (C-4), 32,6 (C-5), 34,1 (C-6), 35,8 (C-2), 64,4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 66,8 (C-3), 107,9 (C-1), 128,6 (C ar. -3' o -2'), 129 (C ar. -2' ó -3'), 133,5 (C ar. -4'), 138 (C ar. -1')

- cis δ : 12,4 (C-7), 26,7 (C-4), 29,2 (C-5,6), 32 (C-2), 64,1 (C-3), 64,4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 108,2 (C-1), 128,3 (C ar.-2',3'), 133,5 (C ar.-4'), 138,5 (C ar.-1')

IR (KBr): 3060, 2968, 2938, 1583, 1448, 1301, 1267, 1158, 1144, 1082, 1023, 939, 916, 838, 749, 718, 689.

Análisis elemental (%):

Calculado: C; 60,79, H; 6,8

Encontrado: C; 60,5, H; 6,9

- 5 (5) Se añadió una solución de n-butil litio (1,8 ml) gota a gota a 5 ml de una solución en THF de 560 mg de 1,1-(etilendioxi)-4-metil-3-(fenilsulfonyl)-ciclohexano y 4 mg de trifenilmetano bajo una corriente de gas argón a -78°C . Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos y después se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió HMPT (1 ml) y se enfrió la mezcla resultante a -78°C de nuevo, seguido de la adición gota a gota de una solución de THF de 2 ml de 205 mg de 14-bromo-1-tetradecanol. Tras la reacción a -20°C durante 2 horas, se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla resultante con éter. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice al mismo tiempo que se utilizaba hexano-acetato de etilo, en virtud de lo cual se obtuvo 1,1-(etilendioxi)-3-(14-hidroxitetradecil)-4-metil-3-(fenilsulfonyl)-ciclohexano en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 98%). 1,1-(etilendioxi)-3-(14-hidroxitetradecil)-4-metil-3-(fenilsulfonyl)-ciclohexano.

Peso molecular: 508 ($\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{S}$)

TLC: (hexano: acetato de etilo = 60:40) Rf = 0,22

- 20 ^1H -RMN (200 MHz) δ : 1,13 (d, J = 6Hz, 3H, H-21), 1,28 (s largo, 20H, H-9a H-18), 1,43-1,6 (m, 9H, H-4,5, 7,8,19), 1,67 (m, 1H, H-2), 1,89 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,5\text{Hz}$, J = 3Hz, 1H, H-6a), 2,14 (t largo, J = 12,5 Hz, 1H, H-6a), 2,93 (dd, $J_{\text{gem}} = 13,8\text{ Hz}$, $^4J = 2,5\text{ Hz}$, 1H, H-2), 3,63 (t, J = 6,5 Hz, 2H, H-20), 3,83-3,97 (m, 4H, O-CH₂-O), 7,49-7,68 (m, 3H, H ar. 3',4'), 7,80-7,88 (m, 2H, H ar.-2').

- 25 ^{13}C -RMN (50 MHz) δ : 16,1 (C-21) 24,4 (C-18), 25,6 (C-5, ó -7), 25,8 (C-7 ó -5), 29,5 (C-9 a C-17), 30,3 (C-8), 32,7 (C-19), 34,9 (C-6), 35,5 (C-4), 36,2 (C-2), 62,8 (C-20) 63,9 y 65,1 (O-CH₂-CH₂O), 7,12 (C-3), 108,4 (C-1), 128,7 (C ar. 3'), 130,1 (C ar.-2'), 133,3 (C ar.-4'), 136,8 (C ar.-1') IR (NaCl): 3510 (m grande, O-H), 3063 (f, C-H), 2926, 2853 (f, C-H), 1585 (f, C-C), 1447 (m), 1286, 1140 (F, SO₂), 1096, 1083 (m, O, CH₂), 723, 693 (m).

EM (Cl-NH₃): 526,4 (MNH₄, 16), 369,4 (MH₂-SO₂Ph,28), 370,4 (MH-SO₂Ph,25), 367,3 (M-SO₂Ph,100), 311,3 (7), 307,3 (8), 305,3 (9), 175(17), 159,9 (11), 98,9 (35), 94(6), 78 (11).

Análisis elemental (%)

Calculado: C: 67,98; H: 9,37

- 30 Encontrado: C: 67,4; H: 9,1

- 35 (6) Se añadió ácido paratoluen sulfónico (20 mg) a una solución de 235 mg de 1,1-(etilendioxi)-3-(14-hidroxitetradecil)-4-metil-3-(fenilsulfonyl)-ciclohexano en 20 ml de cloroformo y 4 ml de acetona. Se hizo reaccionar la mezcla resultante a 50°C durante 24 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción 10 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico seguido de extracción con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando hexano-acetato de etilo, en virtud de lo cual se obtuvo 3-(14-hidroxitetradecil)-4-metil-2-ciclohexen-1-ona en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 75%). 3-(14-hidroxitetradecil)-4-metil-2-ciclohexen-1-ona.

Peso molecular: 322 ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_2$)

- 40 TLC: (hexano: acetato de etilo = 6:4) Rf = 0,3

EM (EI): 322,2 (M^+ ,37), 304,1 (M-H₂O), 12), 292,1 (21), 164,9 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}$,9), 151 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$,4), 138,1 (12), 137($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}$, 43), 96(30), 94,9 (24), 81(24), 78,9 (13), 69(15), 67(25), 55 (37).

Análisis elemental (%)

Calculado: C:78,20; H; 11,88

- 45 Encontrado: C: 78,6; H: 11,9

Ejemplo de preparación 2

De manera similar a la del ejemplo de preparación 1, se sintetizó 3-(15-hidroxiptadecil)-4-metil-2-ciclohexen-1-ona (compuesto 2).

Ejemplo de preparación 3

5 Se añadió a una solución en metanol (8 ml) que contenía 132 mg (0,36 mmoles, 1 equivalente) de 3-(12-acetoxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona 3 gotas de agua y 74 mg (0,54 mmoles, 1,5 equivalentes) de K_2CO_3 . Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de ajustar el pH a 7 con HCl al 5%, se extrajo la mezcla de reacción con éter, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice, seguido de elución con hexano-acetato de etilo (8:2 a 7:3), en virtud de lo cual se obtuvieron 94 mg (rendimiento: 81%) de 3-(12-hidroxidodecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (compuesto 3) en forma de un aceite incoloro. 3-(12-hidroxidodecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona.

10 TLC: (hexano: acetato de etilo = 7:3) $R_f = 0,2$

GC: 40 a 280°C (20°C/min) 12 min, 99%

1H -RMN (200 MHz) δ 1,13 (ds, 6H, H-19,20), 1,26 (s, ancho, 16H, H-9 a H-16), 1,35-1,69 (m, 4H, H-8, 17), 1,73 (s, 3H, H-21), 1,77 (t, J = 7,5Hz, 2H, H-5), 2,11-2,19 (m, 2H, H-7), 2,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H, H-6), 3,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H, H-18).

15 ^{13}C -RMN (50 MHz) δ 11,4 (C-21), 25,7 (C-16), 26,8 (C-19,20), 28,8 (C-8), 29,5 (C-9 a C-15), 30,45 (C-7), 32,7 (C-17), 34,2 (C-5), 36,2 (C-4), 37,3 (C-6), 62,9 (C-18), 130,4 (C-2), 165,4 (C-3), 199 (C-1).

Irv 3440 (ancho OH), 2925, (w, C-H), 1666 (w, C=O), 1605 (s, C=C), 1467 (s, C-H).

Ejemplo de preparación 4

De manera similar a la del ejemplo de preparación 3, se obtuvo el compuesto que se describe a continuación. El numeral entre paréntesis indica el valor R_f de TLC con un eluyente mixto 7:3 hexano y acetato de etilo.

20 (1) 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (compuesto 4) ($R_f = 0,29$)

(2) 3-(18-hidroxiocetadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (compuesto 5) ($R_f = 0,25$)

Prueba 1 (índice de conducción de estímulo neurológico)

25 Se administró a una rata 65 mg/kg de estreptozotocina (STZ) por vía intraperitoneal para preparar un modelo de diabetes en rata. Tras la administración intraperitoneal del compuesto 4 obtenido en el ejemplo de preparación 4 en una dosis diaria de 8 mg/kg durante 8 semanas, a partir de los dos días después de la administración de STZ, se midió el índice de conducción de estímulo al nervio ciático insertando un electrodo de aguja para medir el potencial en las proximidades del nervio ciático derecho, el tendón de Aquiles derecho y la planta derecha. Se llevó a cabo la medición tres veces y se designó la media de las tres como índice de conducción de estímulo nervioso de la rata. Cada uno de los grupos consistió en 10 a 12 ratas.

30 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, el índice de conducción fue 49,4 m/seg en término medio en cada grupo de ratas sin diabetes, mientras que fue 42,4 m/seg por término medio en el grupo sin administración de las ratas con diabetes, lo que demuestra una reducción en el índice de conducción del estímulo nervioso más bajo en este último grupo. En el grupo al que se le administró el compuesto 4, por otra parte, el índice fue 45,5 m/seg por término medio, lo que demuestra que la administración suprimió significativamente la reducción del índice de conducción del estímulo nervioso como resultado de la diabetes.

35

Tabla 1

(media \pm S.E.)			
	Grupo de ratas sin diabetes (control)	Grupo de ratas con diabetes	Grupo al que se le administró compuesto
Índice de conducción de estímulo al nervio (m/seg)	49,4 \pm 1,8	42,4 \pm 0,5*	45,5 \pm 1,2**
*: p<0,05 en relación con el grupo de control			
**: p<0,05 en relación con el grupo de ratas con diabetes Prueba 2 (Cantidad máxima excretada en una única urinación)			

40 De manera similar a la prueba 1, se administró por vía intraperitoneal el compuesto 4 obtenido en el ejemplo de preparación 4 a una rata, en una dosis diaria de 8 mg/kg día durante 8 semanas a partir de los dos días después de la administración de STZ. Se registró su patrón de urinación, tal como la frecuencia de urinación y la cantidad de orina durante 24 horas a intervalos de 2,5 minutos utilizando una jaula metabólica.

Como resultado, tal como se muestra en la tabla 2, la cantidad máxima excretada por una urinación única fue 4,89 \pm 0,38 ml en el grupo de ratas con diabetes sin administración, mientras que en el grupo de ratas al que se les administró

el compuesto 4, fue $3,71 \pm 0,26$ ml, lo que representa una disminución significativa de la cantidad. Por lo tanto, se ha observado que la administración produjo una mejora.

Tabla 2

(media \pm S.E.)			
	Grupo de ratas sin diabetes (control)	Grupo de ratas con diabetes	Grupo al que se le administró compuesto
Cantidad máxima excretada en una sola urinación (ml)	1,47 \pm 0,10	4,89 \pm 0,38*	3,71 \pm 0,26**
*: p<0,05 en relación con el grupo de control **:p<0,05 en relación con el grupo de ratas con diabetes Prueba 3 (capacidad de la vejiga y eficacia de la urinación)			

5 De manera similar a la prueba 1, se administró el compuesto 4 obtenido en el ejemplo de preparación 4 por vía intraepitoneal a una rata, en una dosis diaria a de 8 mg/kg durante 8 semanas, a partir del segundo día tras la administración de STZ. A continuación, se midió la presión intravesical de la rata con anestesia, en virtud de lo cual se determinó la capacidad de la vejiga y la eficacia de la urinación.

10 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, la capacidad de la vejiga inductora de urinación del grupo de ratas sin diabetes fue $0,25 \pm 0,03$ ml, mientras que en el grupo de ratas con diabetes sin administración fue $0,90 \pm 0,14$ ml, lo que demuestra un deterioro de la función de la vejiga. La del grupo de ratas con diabetes al que se administró el compuesto 4 por otra parte fue $0,54 \pm 0,07$ ml, lo que demuestra una significativa mejora en comparación con el grupo sin administración.

15 Se determinó la eficacia de la urinación a partir de la relación de cantidad excretada/capacidad de la vejiga. El grupo de ratas sin diabetes presentó una eficiencia de la urinación de $87,5 \pm 2,2\%$ mientras que el grupo de ratas con diabetes, al que no se le administró el compuesto, presentó $53,6 \pm 6,5\%$, lo que demuestra una reducción en la eficiencia. Por otra parte, el grupo de ratas con diabetes al que se le administró el compuesto 4, presentó $75,0 \pm 6,1\%$, lo que demuestra una significativa mejora en comparación con el grupo sin administración.

Tabla 3

(media \pm S.E.)			
	Grupo de ratas sin diabetes (control)	Grupo de ratas con diabetes	Grupo al que se le administró compuesto
Capacidad de la vejiga (ml)	0,25 \pm 0,03	0,90 \pm 0,14*	0,54 \pm 0,07**
Eficiencia de la urinación(%)	87,5 \pm 2,2	53,6 \pm 6,5*	75,0 \pm 6,1**
*: p<0,05 en relación con el grupo de control **:p<0,05 en relación con el grupo de ratas con diabetes			

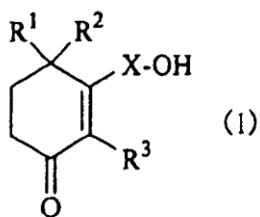
20 **Eficiencia de urinación (5) = 100 x cantidad excretada/capacidad de la vejiga**

Aplicación industrial

25 Los derivados alcohólicos de cadena larga de ciclohexenona según la presente invención suprimen de manera significativa la reducción del índice de conducción del nervio periférico en modelos animales de diabetes y alivian la hipofunción de la vejiga de manera que son útiles como remedio para neuropatías diabéticas.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado alcohólico de cadena larga de ciclohexenona representada por la siguiente fórmula (1):



- 5 en la que R¹, R² y R³ representan cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X representa un grupo alqueniilo o alquileo lineal o ramificado de C₁₀-C₂₈, para su uso en el tratamiento o prevención de neuropatía diabética.
2. El derivado alcohólico de cadena larga de ciclohexenona según la reivindicación 1, en el que la neuropatía diabética incluye una reducción del índice de conducción del nervio periférico.
- 10 3. El derivado alcohólico de cadena larga de ciclohexenona según la reivindicación 2, siendo dicho nervio el nervio ciático.