

407451

Nº 407.451

Int Cl.⁴ C107C1 69/003 // A61K 31/25
407451



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

a favor de PRODUCTOS FRUMPOST, S.A., de nacionalidad española, domiciliada en Barcelona, calle Suiza, 9, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES DEL GLICEROL", de la que son inventores D. Arturo Bladé Font y D. Santiago Aguilá Salomó.

~~Int. Cl.: C107C1 // A61K~~

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención concierne a la preparación de ésteres del glicerol con el ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico, valiosos desde el punto de vista terapéutico por sus efectos hipolipidémicos y anticolésterolémicos.

10. La novedad de la presente invención consiste en la obtención de ésteres mono, di y tri-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-glicéricos no descritos en la literatura, mediante esterificación del glicerol con el ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico o con alguno de sus deri-



407451

19

vados activos.

- Sabido es que ciertos derivados del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico, como son el éster etílico (The Merck Index, 8th Ed., Merck & Co. Inc. Rahway, N.J., 1968, p. 270), la sal básica de aluminio (The Merck Index, 8th Ed., pág. 1712), el éster nicotínico (E. Marmo y colaboradores, *Il Fármaco*, Ed. Pr. 26 (1971), p. 557), poseen una marcada acción hipocolesterolémica e hipolipidémica que autoriza su actual utilización en terapéutica como agentes anticolesterolémicos y preventivos de la arterioesclerosis.

- Bioquímicamente, la acción de los derivados del ácido 2-(clorofenoxi)-isobutírico podría explicarse por su efecto inhibidor de la síntesis del ácido mevalónico, precursor del colesterol en el organismo. Se ha demostrado, en efecto, que el 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo inhibe la reducción de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A a mevalonato en los microsomas del tejido hepático (W. Lawrence, *Journal of Pharmacology & Experimental Therapy*, 178, (1971), p. 361).

- Por otra parte, se ha encontrado recientemente que el glicerol tiene una acción inhibidora de la síntesis del colesterol (B.B. Migicovsky, *Canadian Journal of Biochemistry*, 46, (1968), p. 859). Aunque no se ha podido explicar aún completamente el mecanismo de dicha inhibición "in vivo", se ha demostrado que "in vitro" el glicerol actúa a nivel de la incorporación de acetato en la etapa de ácido premevalónico y se

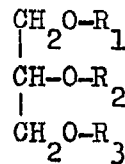
407451

9 OCT



ha comprobado que en los animales de laboratorio el glicerol por vía oral presenta una acción hipocolesterolémica bien definida.

- El objeto de la presente invención consiste en
5. la obtención de nuevos ésteres del glicerol de fórmula general:



10. donde R_1 y R_2 representan hidrógenos o radicales 2-(p-clorofenoxi)-isobutirilos, y R_3 un radical 2-(p-clorofenoxi)-isobutirilo.

- Estos ésteres, que representan, química y farmacológicamente, diferentes combinaciones de dos productos de acción terapéutica definida, ejercen por vía oral
15. o parenteral un efecto anticolesterolémico interesante y pueden utilizarse por lo tanto para combatir estados hiperlipidémicos, hipercolesterolémicos, arterioescleróticos y en general aquellas alteraciones orgánicas en
20. las que se observa un elevado nivel plasmático de triglicéridos y de colesterol.

- Constituyen además productos eficaces para prevenir la aparición de arterioesclerosis provocada por el colesterol y todas aquellas manifestaciones asociadas con ella, especialmente las cardíacas y las cerebrales.
- 25.

Teniendo además en cuenta que los mecanismos por los cuales el ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico

407451



y el glicerol inhiben la síntesis del colesterol son diferentes y que las proporciones de los componentes en los distintos ésteres son también diferentes, resulta sumamente interesante la posibilidad de administrar uno u otro de dichos ésteres y determinar experimentalmente para cada paciente el éster que ejerce la mejor acción anticolesterolemica e hipolipidémica.

5.

El procedimiento de preparación de estos ésteres consiste en hacer reaccionar uno cualquiera de los componentes del grupo formado por el ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico, sus ésteres alcohólicos de bajo peso molecular, como el metílico o el étílico, su cloruro, su bromuro y su anhídrido, con el glicerol en proporciones adecuadas para obtener el éster deseado según se explica a continuación

10.

15.

La reacción a temperatura elevada del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico o sus ésteres alcohólicos de bajo peso molecular con un exceso de glicerol, conducen al mono-2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de glicerilo por esterificación de uno de los grupos $-CH_2OH$. Para obtener el di y el tri-2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de glicerilo, resulta conveniente hacer reaccionar los otros derivados del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico antes mencionados con el glicerol, empleando en todos los casos un exceso de reactivo esterificante en relación con la cantidad teóricamente calculada. Al diéster así obtenido se le atribuye la estructura de un glicerol 1,3-diacilado.

20.

25.

407451



- En la reacción del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico o sus ésteres de bajo peso molecular con el glicerol, conviene trabajar a temperaturas cercanas a los 200°, en ausencia de disolventes orgánicos y en presencia de catalizadores de esterificación o transesterificación, según se emplee el ácido o uno de sus ésteres. Entre los catalizadores de esterificación pueden utilizarse ventajosamente reactivos ácidos como el ácido p-toluensulfónico, el ácido sulfosalicílico, o el trifluoruro de boro. Para las transesterificaciones pueden emplearse los mismos catalizadores ácidos antes mencionados o bien catalizadores básicos como el acetato de sodio o de potasio, el metilato o etilato sódicos o potásicos, etc.
5. En la reacción del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico o sus ésteres de bajo peso molecular con el glicerol, conviene trabajar a temperaturas cercanas a los 200°, en ausencia de disolventes orgánicos y en presencia de catalizadores de esterificación o transesterificación, según se emplee el ácido o uno de sus ésteres. Entre los catalizadores de esterificación pueden utilizarse ventajosamente reactivos ácidos como el ácido p-toluensulfónico, el ácido sulfosalicílico, o el trifluoruro de boro. Para las transesterificaciones pueden emplearse los mismos catalizadores ácidos antes mencionados o bien catalizadores básicos como el acetato de sodio o de potasio, el metilato o etilato sódicos o potásicos, etc.
10. En la reacción del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico o sus ésteres de bajo peso molecular con el glicerol, conviene trabajar a temperaturas cercanas a los 200°, en ausencia de disolventes orgánicos y en presencia de catalizadores de esterificación o transesterificación, según se emplee el ácido o uno de sus ésteres. Entre los catalizadores de esterificación pueden utilizarse ventajosamente reactivos ácidos como el ácido p-toluensulfónico, el ácido sulfosalicílico, o el trifluoruro de boro. Para las transesterificaciones pueden emplearse los mismos catalizadores ácidos antes mencionados o bien catalizadores básicos como el acetato de sodio o de potasio, el metilato o etilato sódicos o potásicos, etc.

- La esterificación del glicerol con el cloruro, bromuro o anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico puede realizarse convenientemente a temperaturas comprendidas entre 0 y 90° según el reactivo empleado y en el seno de aquellos disolventes orgánicos generalmente utilizados en las esterificaciones. Para neutralizar el ácido orgánico o inorgánico formado como producto secundario en la esterificación, se realiza esta última en presencia de alguna base orgánica o inorgánica apropiada, según las técnicas tradicionales de la química orgánica.
15. La esterificación del glicerol con el cloruro, bromuro o anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico puede realizarse convenientemente a temperaturas comprendidas entre 0 y 90° según el reactivo empleado y en el seno de aquellos disolventes orgánicos generalmente utilizados en las esterificaciones. Para neutralizar el ácido orgánico o inorgánico formado como producto secundario en la esterificación, se realiza esta última en presencia de alguna base orgánica o inorgánica apropiada, según las técnicas tradicionales de la química orgánica.
20. La esterificación del glicerol con el cloruro, bromuro o anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico puede realizarse convenientemente a temperaturas comprendidas entre 0 y 90° según el reactivo empleado y en el seno de aquellos disolventes orgánicos generalmente utilizados en las esterificaciones. Para neutralizar el ácido orgánico o inorgánico formado como producto secundario en la esterificación, se realiza esta última en presencia de alguna base orgánica o inorgánica apropiada, según las técnicas tradicionales de la química orgánica.

25. Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención sin por ello limitarla:

Ejemplo 1.- 1-[2-(p-clorofenoxi)-isobutiril]-glicerol.

407451



5. Se calienta una mezcla de 0,431 g de 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de metilo, 2 g de glicerol anhidro y 0,015 g de acetato sódico anhidro a 190-195° durante 5 horas, agitando energicamente para homogeneizar lo mejor posible el medio de reacción.

10. Se diluye con solución saturada de cloruro sódico y se extrae con éter. El residuo aceitoso que queda al evaporar el éter se trata varias veces con hexano para eliminar el 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de metilo no reaccionado, quedando un insoluble de 0,500 g de mono-2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de glicerilo oleoso.

El espectro infrarrojo del producto presenta bandas características a 3400 cm^{-1} (OH) y 1735 cm^{-1} (éster).

15. Por cromatografía en capa fina sobre gel de sílice PF₂₅₄ y utilizando como disolvente de elución tolueno:acetato de etilo:ácido acético (100:10:2), el producto da una sola mancha de Rf 0,10.

20. Ejemplo 2.- 1-[2-(p-clorofenoxi)-isobutiril]-glicerol.

25. Se calienta durante 1 hora a 190-200° una mezcla de 13,4 g de glicerol, 5 g de ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico y 0,075 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se vuelve homogénea al iniciarse el calentamiento. Se diluye con agua, se añade solución de carbonato sódico hasta pH alcalino y extrae con éter. Por evaporación de éste se obtienen 4,46 g de aceite constituido esencialmente por mono-2-(p-clorofenoxi)isobu-

407451 79 66



tirato de glicerilo.

Para purificarlo se trata varias veces con hexano, el cual extrae 11% de un producto aceitoso no identificado. El residuo oleoso insoluble en hexano es el monoéster buscado. Su espectro infrarrojo y su comportamiento cromatográfico en capa fina son idénticos al del éster descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 3.- di[2-(p-clorofenoxi)-isobutiril]-glicerol.

10. Se añade una solución de 2,2 g (9,4 mM) de cloruro de 2-(p-clorofenoxi) isobutilo en 5 ml de cloruro de metileno anhidro a una solución de 0,350 g (3,8 mM) de glicerol anhidro en 2 ml de piridina y 10 ml de cloruro de metileno anhidro.

15. Se agita 2 horas a temperatura ambiente, alcaliniza por adición de bicarbonato sódico acuoso y extrae con cloruro de metileno.

Por evaporación de los extractos orgánicos se obtiene un aceite claro constituido esencialmente por un diéster que es probablemente el 1,3-di 2-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-glicerol.

Por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice PF₂₅₄ y toluenó: acetato de etilo: ácido acético (100:10:2) como disolvente de adición, pueden eliminarse el triéster glicérico y el anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico que contaminan al diéster. En el sistema cromatográfico indicado el R_f del producto es de 0,37. Su espectro infrarrojo muestra ban-

407451

9



das características a 3480 cm^{-1} (OH) y $1730-1740\text{ cm}^{-1}$ (éster) siendo, en comparación con el monoéster, la intensidad de la banda OH relativamente menos intensa con respecto a la banda carbonilo.

5. Ejemplo 4.- 1,2,3-tri[2-(p-clorofenoxi)-isobutiril]-glicerol.

Se añade una solución de 2,2 g (9,4 mM) de cloruro de 2-(p-clorofenoxi)-isobutirilo en 5 ml de cloruro de metileno anhidro a otra solución de 0,175 g (1,9 mM) de glicerol anhidro en 1,5 ml de piridina y 5 ml de cloruro de metileno anhidro.

10. Se agita durante dos horas a temperatura ambiente y se recupera el triéster de la misma manera que el diéster. Se obtienen 2,05 g de producto aceitoso que se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo primero con benceno el anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico contaminante y después con mezcla benceno-cloruro de metileno el triéster puro. Se recuperan al final 1,22 g de tri-2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de glicerilo oleoso, que después de cierto tiempo cristaliza espontáneamente dando un sólido blanco de punto de fusión $61-62^{\circ}$ (banco de Kofler).

15. Análisis:

Calculado para $C_{33}H_{35}O_9Cl_3$: %C = 58,20; %H = 5,17

20. Encontrado: %C= 58,22 ; %H= 4,92

El espectro infrarrojo (Nujol) del producto no muestra banda OH. La región carbonilo presenta una banda a 1760 cm^{-1} y otra de mayor intensidad a 1740 cm^{-1} .



En el sistema de cromatografía en capa fina anteriormente indicado el producto presenta una sola mancha a Rf 0,72.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente

5. de invención:

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres del glicerol, de fórmula general:



donde R₁ y R₂ pueden representar hidrógenos o radicales 2-(p-clorofenoxi)-isobutirilos y R₃ representa un radical 2-(p-clorofenoxi)-isobutirilo, caracterizado por comprender la reacción del glicerol con un derivado del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico escogido dentro del grupo formado por el propio ácido, sus ésteres alcohólicos de bajo peso molecular, su cloruro, su bromuro y su anhídrido.

15.

20. 2.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres del glicerol, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención de 1-[2-(p-clorofenoxi)-isobutiril]-glicerol se hace reaccionar un exceso de glicerol anhidro con ácido

By

352576

407451 19 OCT 1952



2-(p-clorofenoxi)-isobutírico a temperaturas cercanas a los 200º, en ausencia de disolventes y en presencia de catalizadores ácidos de esterificación.

- 5. 3.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres del glicerol, según la reivindicación 2, caracterizado por hacer reaccionar un exceso de glicerol anhidro con un 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de alcohol de bajo peso molecular en ausencia de disolventes, en presencia de catalizadores básicos de esterificación y a temperaturas elevadas cercanas a los 200º.

- 10. 4.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres del glicerol, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención de un di [2-(p-clorofenoxi)-isobutiril]-glicerol se hace reaccionar el glicerol anhidro con algo más de 2 y menos de 3 equivalentes de cloruro, bromuro o anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico en el seno de un disolvente orgánico inerte y en presencia de una base orgánica o inorgánica apropiada.

- 15. 5.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres del glicerol, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención del 1,2,3-tri [2-(p-clorofenoxi)-isobutiril]-glicerol, se hace reaccionar el glicerol anhidro con 3 o más equivalentes de cloruro, bromuro o anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico en el seno de un disolvente orgánico inerte y en presencia de una base orgánica o inorgánica apropiada.

Handwritten signature or initials



407451

9 OCT 1972

6.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres del glicerol.

La presente memoria consta de once hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Madrid, a 9 OCT 1972

PRODUCTOS FRUMTOST, S.A.

p.a.

J. TORTRAS

p.p.

A. GULLEUMAS

De