



PATENTE DE INVENCION

9254/37.

414056

F. C. 26-5-75

414056

Int. Cl.:	C07D//AG1K
-----------	------------

Memoria Descriptiva

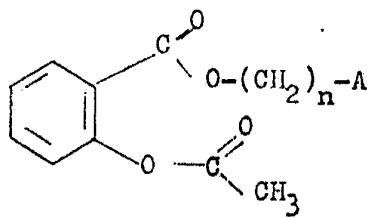
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DEL ACIDO

ACETILSALICILICO

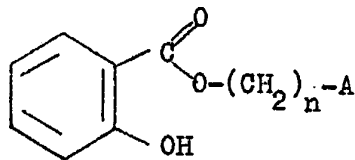
Solicitante: SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1 avenue
de Villars, Paris, Francia.-

La presente invención tiene por objeto un procedimiento
para preparar nuevos ésteres del ácido acetilsalicílico de fór-
mula general (I)



(I)

5. en la que: n representa un número entero al menos igual a 2 y a 10 sumo igual a 5 cuando A representa un resto ciano y representa un número entero al menos igual a 1 y a lo sumo igual a 5 en todos los demás casos; A es: o bién un resto carbal-
10. coxi $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OR} \end{matrix}$, siendo R un radical alcoholo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; o bién un resto carbamoile $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ R_1 , en el que R_1 y R_2 son idénticas
15. o diferentes y representan o bién un átomo de hidrógeno, o bién un resto alcoholo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; R_1 y R_2 y el átomo de nitrógeno de la función carboxamida pueden igualmente formar en conjunto un radical de heterociclo que contiene eventualmente uno o varios otros hetero-átomos, por ejemplo los radicales piperidino, morfolino, tiomorfolino, etc. o bién un resto ciano $\text{C}\equiv\text{N}$;
20. o bién un resto acilo $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{matrix}$, siendo R un radical alcoholo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, procedimiento según el cual se hace reaccionar el anhídrido acético con un éster del ácido salicílico de fórmula general (II)
- 25.



(II)

30.



en la que n y A tienen los mismos significados que en la fórmula general (I).

5. La reacción se efectúa, preferentemente, en el seno de la piridina, a la temperatura de 90°C, siendo la duración del calentamiento de algunos minutos.

10. Los compuestos preparados según el procedimiento de la invención poseen interesantes propiedades farmacológicas que les confieren un interés terapéutico. Están en especial dotados de propiedades antagonistas frente a la agregación de las plaquetas sanguíneas, así como de propiedades analgésicas y antipiréticas de intensidad igual a la del ácido acetilsalicílico, del que derivan directamente.

15. Pero presentan sobre este último la ventaja considerable de ser mucho menos tóxicos y de no provocar úlceras gástricas, incluso a muy fuerte dosis, lo que les confiere un índice terapéutico excepcionalmente favorable. Así, pues, a título de ejemplo, la DL 50 en el ratón suizo, per os, del compuesto (I) en el que n = 1 y A' = $\begin{matrix} \text{---C---NH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ (cuya preparación

20. se describe en el ejemplo 1 y que se designa a continuación por "compuesto Ia") es de 4.000 mg/kg, mientras que la del ácido acetilsalicílico es de 1.500 mg/kg. Paralelamente, la dosis ulcerógena gástrica de compuesto Ia, determinada en la rata Sherman, es de 2.000 mg/kg, mientras que la del ácido acetilsalicílico, determinada en las mismas condiciones experimentales, es de 500 mg/kg.

25. Los compuestos (I) son utilizados en el tratamiento preventivo de las trombosis y en el de diversos síndromes inflamatorios y reumatológicos.

30. Los compuestos (I) pueden ser utilizados en todas



las composiciones farmacéuticas como principios activos, en asociación con todos los excipientes apropiados para su administración, preferentemente por vía oral. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas con las cuales los compuestos (I) son farmacéutica y terapéuticamente compatibles.

5.

Para la administración por vía oral, se utilizan todas las formas farmacéuticas apropiadas a esta vía, es decir los comprimidos, píldoras, sellos, etc., pudiendo variar la toma unitaria de compuesto (I) entre 1 y 1.000 mg y estando comprendida la dosis cotidiana entre 1 y 3.000 mg.

10.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin presentar carácter limitativo en cuanto a su alcance general.

15.

EJEMPLO 1. Acetilsaliciloilglicolamida.

Se calienta durante 10 minutos a 90°C una mezcla de 10 g (0,05 moles/g) de saliciloilglicolamida y 20 ml de anhídrido acético en 40 ml de piridina. Se deja la masa reaccional enfriar, se la echa sobre hielo troceado y se añade bicarbonato de sodio sólido hasta el final de la reacción. Se extrae dos veces sucesivamente el precipitado separado por medio de 100 ml de acetato de etilo, se lavan los extractos reunidos por 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se les seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, se expulsa el disolvente del filtrado al baño maria bajo vacío y se recristaliza el residuo en benceno.

20.

25.

Se recogen así 9 g (rendimiento = 75%) de acetilsaliciloilglicolamida, compuesto cristalizado blanco insoluble en el agua. Punto de fusión = 130°C.

414056



Análisis $C_{11}H_{11}NO_5$ (237)

Calc. % :	C 55,75	H 4,68	N 5,91
Tr. % :	55,68	4,66	5,91
	55,55	4,68	-

5. EJEMPLO 2. Acetilsalicilato de γ -cianopropilo.

Se calienta durante 15 minutos, a la temperatura del reflujo, una mezcla de 25 g (0,122 moles/g) de salicilato de γ -cianopropilo, 80 ml de piridina y 40 ml de anhídrido acético. Se evapora la piridina y el anhídrido acético al baño maría bajo vacío y se rectifica el residuo.

10.

Se recogen así 25 g (rendimiento = 83%) de acetilsalicilato de γ -cianopropilo en forma de un aceite viscoso incoloro que pasa a 178°/0,5 mm, insoluble en el agua, soluble en los alcoholes.

15.

Análisis $C_{13}H_{13}NO_4$ (247)

Calc. % :	C 63,22	H 5,31
Tr. % :	63,18	5,55.

EJEMPLO 3. Ester etílico del ácido acetilsaliciloilglicólico.

Se calienta durante 20 minutos a la temperatura del reflujo una mezcla de 20,5 g (0,091 moles/g) de éster etílico del ácido saliciloilglicólico y 40 ml de anhídrido acético en 80 ml de piridina anhidra. Se evapora la piridina y el exceso de anhídrido acético al baño maría en vacío y se rectifica el residuo.

20.

25.

Se recogen así 18 g (rendimientos = 75%) de éster etílico del ácido acetilsaliciloilglicólico, en forma de un aceite viscoso que pasa a 148°/0,5 mm, solidificándose en el matraz receptor. Punto de fusión = 53°C.

Análisis $C_{13}H_{14}O_6$ (266)

30.

Calc. %:	C 58,65	H 5,31
----------	---------	--------



Tr. %: C 58,66 H 5,24.

EJEMPLO 4. Acetilsalicilato de β -oxopropilo.

5. Se calienta durante 10 minutos a la temperatura del reflujo una mezcla de 7,5 g (0,042 moles/g) de salicilato de β -oxopropilo y 10 ml de anhídrido acético en 20 ml de piridina anhidra. Se evapora la piridina y el exceso de anhídrido acético al baño maria en vacío y se recristaliza el residuo sólido en el óxido de isopropilo.

10. Se recogen así 6 g (rendimiento = 60%) de acetilsalicilato de β -oxopropilo, en forma de un compuesto cristalizado blanco, insoluble en el agua, soluble en los alcoholes, que funde a 60°.

Análisis $C_{12}H_{12}O_5$ (236)

15.	Calc. % :	C 61,07	H 5,13
	Tr. % :	60,94	5,36
		60,82	5,13.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 25 de Abril de 1972, bajo el número 72

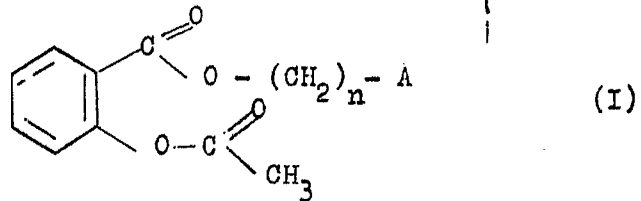
25. 14545; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

30. PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DEL ACIDO ACETILSALICILICO, caracterizándose por lo siguiente:



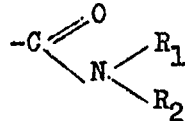
1.- Procedimiento para preparar ésteres del ácido acetilsalicílico, de fórmula general

5.



en la que n representa un número entero al menos igual a 2 y como máximo igual a 5 cuando A representa un resto ciano, y representa un número entero al menos igual a 1 y como máximo igual a 5 en todos los demás casos; A es o bien un resto alcóxicarbonilo $\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{OR} \end{array}$ en donde R es un radical alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; o bien es un resto carbamilo

15.



en la que R_1 y R_2 son idénticos o diferentes y representan o bien un átomo de hidrógeno o bien un resto alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; pudiendo igualmente formar R_1 y R_2 y el átomo de nitrógeno en conjunto un radical de heterociclo que contiene eventualmente uno o varios otros heteroátomos, tal como los radicales piperidino, morfolino, triomorfolino, etc., o bien un resto ciano

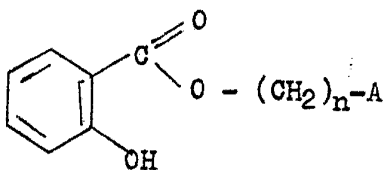
20.

$-\text{C} \equiv \text{N}$; o bien un resto acilo $\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{R} \end{array}$ siendo R un radical alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; caracterizado porque se hace reaccionar anhídrido acético con un éster del ácido acético de fórmula general

25.

(II)





(II)

5.

en la que n y A tienen los mismos significados que anteriormente.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción en el seno de un disolvente, preferentemente piridina.

15.

3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la temperatura de la reacción es próxima a 90°C aproximadamente, siendo la duración del calentamiento de algunos minutos.

4.- Procedimiento para preparar ésteres del ácido acetilsalicílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 OCT. 1973

Madrid, 10 OCT. 1973

SYNTHELABO.-

L. GÓMEZ AGUDO Y MUÑOZ
p. p. Firmados L. Gueta Fernández