

EX-JA

O-2-132260

431477

PATENTE DE INVENCION
=====

por VEINTE años

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

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa, domiciliada en No. 9, Kanda
tsukasa-Cho 2-Chome, Chiyoda-Ku, Tokyo, Japón,
relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE GLICE
ROL"

=====

Inventores: Kazuyuki Nakagawa, Nanami Murakami,
Hideo Mori y Kaoru Tanimura

Prioridades: Solicitudes de patente en Japón, nos.
120237/73, 120994/73, 90985/74 y
90986/74, de fechas 24 Octubre 1973,
26 Octubre 1973, 7 Agosto 1974, 7 Agos
to 1974 y 9 Octubre 1974, respectiva-
mente

Int. Cl. C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Antecedentes de la Invención

1.- Campo de la Invención

5. Esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de glicerol. Más particularmente esta invención se refiere a la preparación de derivados de glicerol, que tienen la fórmula (I), descrita en la presente, y que son útiles como sedantes del sistema nervioso central, intermedios para la preparación de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, como inhibidores de la agregación de plaquetas y como agentes coleréticos. - - - - -

10.

2.- Descripción de la técnica anterior

15. Es bien conocido que ciertos derivados de glicerol pueden utilizarse como intermedio metabólico de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Por ejemplo, Drug Metabolism Review, Vol. I(1), 101-116 (1972) revela 1-(2,3-dihidroxi)propoxinaftaleno como intermedio metabólico. Sin embargo, las actividades farmacológicas de estos derivados de glicerol no han sido aún estudiadas con detalle. - - - - -

20. Los compuestos que se conocen como inhibidores de la a-

- gregación de plaquetas incluyen derivados de ácido nucleico (xantina), prostaglandinas, 1,3-difenadiones (por ejemplo, como se revela en la patente norteamericana 2.672.483), pero no se conoce que los derivados de glicerol presenten una actividad inhibidora sobre la agregación de plaquetas. - - - -
- 5.

Resumen de la Invención

- Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de derivados de glicerol, incluyendo sus isómeros ópticamente activos, que son útiles como sedantes del sistema nervioso central, intermedios para agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de agregación de plaquetas o agentes coleréticos. - - - - -
- 10.

- Otro objetivo de esta invención es proporcionar un método de preparación de una composición farmacéutica que comprenda por lo menos uno de los derivados de glicerol anteriores. - - - - -
- 15.

Según ello, esta invención proporciona un procedimiento para preparar un derivado de glicerol de la fórmula general (I):



(I)

incluyendo sus isómeros ópticamente activos, en la que el ani-

llo A representa un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno o un anillo alicíclico sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros. - - - - -

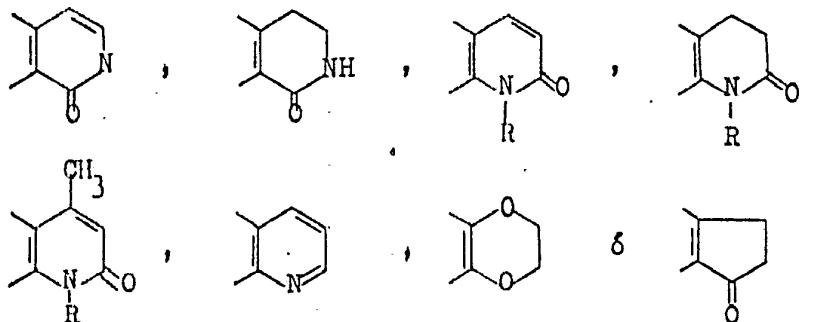
5. Descripción Detallada de la Invención

Los derivados de glicerol preparados y utilizados según la presente invención, de la fórmula general (I), han demostrado no sólo ser útiles como los intermedios anteriormente descritos para la síntesis de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sino también tener, per se, una actividad inhibidora de la agregación de plaquetas. - - - - -

Los derivados de glicerol preparados y utilizados según la presente invención son, por ello, valiosos como nuevo tipo de inhibidores de agregación de plaquetas. Además, se ha hallado que algunos de los derivados de glicerol preparados y utilizados según esta invención tienen una actividad colerética. - - - - -

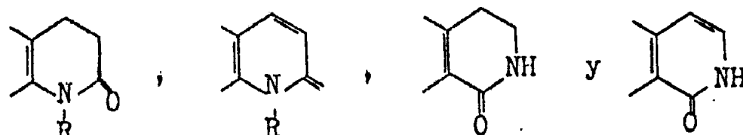
Los ejemplos típicos del anillo A en la fórmula (I) anterior pueden representarse por medio de las siguientes estructuras: - - - - -

20.



en las cuales R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo o un grupo aralquilo. - - - - -

Son ejemplos particularmente preferidos de A: - - - - -



5. en las cuales R es como se ha definido anteriormente, que forman, junto con el anillo de benceno, una estructura de carbostirilo ó 3,4-dihidrocarbostirilo o una estructura de isocarbostirilo ó 3,4-dihidroisocarbostirilo. - - - - -

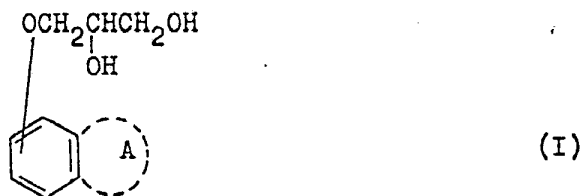
10. La expresión "grupo alquilo" tal como se utiliza en la presente designa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, isopropilo, butilo o similares. - - - - -

15. La expresión "grupo alquenilo" tal como se utiliza en la presente designa un grupo alquenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo vinilo, alilo, propenilo, butenilo o similares. - - - - -

La expresión "grupo aralquilo" tal como se utiliza en la presente, designa un grupo fenilalquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono en la mitad alquilo, por ejemplo un grupo bencilo o fenetilo. - - - - -

20. Los derivados de glicerol representados por la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse por varias técnicas. - -

Los derivados de glicerol representados por la fórmula (I): - - - - -



en la cual A es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente compuesto hidroxilado representado por la fórmula (II): - - - - -



5. en la cual A es como se ha definido anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula (III): - - - - -

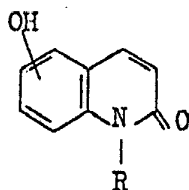


en la cual Y es un grupo $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2 \\ | \\ \text{O} \end{array}$ ó un grupo $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-X} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$

en la cual X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo, en presencia de un compuesto básico tal como un aceptador de ácido. - - - - -

10. El compuesto de la fórmula (II) que puede utilizarse en el anterior procedimiento incluye: - - - - -

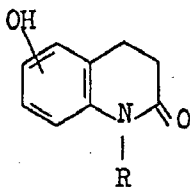
(1) 5,6,7 u 8-hidroxycarboestirilos 1-substituidos o no substituidos que tienen la fórmula (IIa): - - - - -



(IIa)

en la cual R es como se ha definido anteriormente y los análogos 4-metilsustituidos de estos compuestos; - - - - -

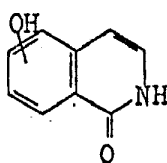
(ii) 5,6,7 u 8-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilos 1-sustituidos o no sustituidos que tienen la fórmula (IIb): - - - - -



(IIb)

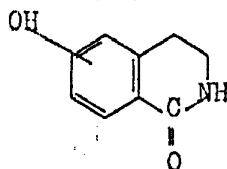
5. en la cual R es como se ha definido anteriormente; - - - - -

(iii) 5,6,7 u 8-hidroxiisocarbostirilos que tienen la fórmula (IIc): - - - - -



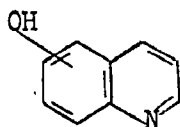
(IIc)

(iv) 5,6,7 u 8-hidroxi-3,4-hidroisocarbostirilos que tienen la fórmula (IIId): - - - - -



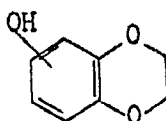
(IIId)

10. (v) 5,6,7 u 8-hidroxiquinolininas que tienen la fórmula (IIe):



(IIe)

(vi) 5,6,7 u 8-hidroxi-1,4-benzodioxanos que tienen la fórmula (IIf): - - - - -

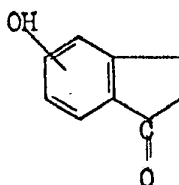


(IIf)

6

(vii) 4,5,6 ó 7-hidroxihidroinden-1-ónas que tienen la fórmula (IIg): - - - - -

5.



(IIg)

Estos compuestos como se ha descrito anteriormente son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo se revela en la publicación de la patente japonesa nº 38789/71 y en Chemistry and Industry, 1435 (1970); el 8-hidroxicarbostirilo se revela en J. Org. Chem., 36, (23), 3490-3 (1971); la 7-hidroxiindanona se revela en J. Chem. Soc., 1954, 4299 y el 5-hidroxiisocarbstirilo se revela en J. Am. Chem. Soc., 69, 1939 (1947). - - - - -

10.

Los compuestos representados por la fórmula (III) que pueden utilizarse en la anterior reacción incluyen beta-halohidrinas de glicerol, en las cuales el átomo de halógeno puede

15.

ser un átomo de cloro, bromo o yodo, y glicidol. - - - - -

5. La reacción entre el compuesto (II) y el compuesto (III) puede realizarse en presencia de un compuesto básico como aceptador de ácido. Los aceptadores de ácido que se han hallado útiles en la reacción incluyen cualesquiera compuestos básicos, tales como metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos, bases orgánicas y similares, pero se utilizan preferentemente sodio metálico, potasio metálico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, alcoholato sódico, alcoholato potásico o piperidina, piperacina, piperidina, alquilaminas inferiores, por ejemplo dietilamina, trietilamina, metilamina, etc. Estos compuestos básicos pueden emplearse en una relación molar de unos 0,5 a unos 2 moles y, preferentemente, en una proporción aproximadamente equimolar con respecto al compuesto (II). - - - - -

10.

15.

20. De manera general, la reacción anteriormente descrita puede realizarse ventajosamente utilizando cantidades aproximadamente equimolares de los compuestos (II) y (III), pero el uso de una cantidad excesiva de cualquiera de estos reaccionantes no afecta adversamente a la reacción. Usualmente es preferible utilizar unos 1 a 5 moles del compuesto (III) por 1 mol del compuesto (II). - - - - -

25. Esta reacción puede realizarse a presión atmosférica (pueden también utilizarse, si se desea, elevadas presiones) en presencia de un aceptador de ácido en presencia o ausencia de

- un disolvente, por ejemplo tal como un alcohol inferior, agua, un acetato de alquilo inferior y una cetona. Los ejemplos adecuados de alcoholes inferiores son metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol y similares. Los ejemplos adecuados de acetatos de alquilo inferior son acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo y similares. Los ejemplos adecuados de cetona son acetona y metiletilcetona. Cuando se utiliza un disolvente, la concentración de los reaccionantes en estos disolventes puede ser preferentemente de unos 10% a unos 30% en peso.
5. Se prefiere elegir el disolvente según el tipo de aceptador de ácido utilizado. Por ejemplo, en una realización preferida, se utilizan alcoholes inferiores con metales alcalinos y se utiliza agua con hidróxidos de metales alcalinos. Cuando los aceptadores de ácido utilizados son bases orgánicas, como se ha indicado anteriormente, la reacción puede realizarse en ausencia de disolvente o utilizando un alcohol inferior, un acetato de alquilo inferior y una cetona como disolvente. - - - - -
- 10.
- 15.

- La temperatura de reacción oscila entre unos 0°C y unos 150°C y es preferentemente de 50° a 100°C. El tiempo de reacción variará según la temperatura y el tipo de reaccionantes empleados pero oscila usualmente entre unas 1 y 10 horas. En una realización preferida, la reacción puede realizarse durante 2 a 5 horas a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado.
- 20.

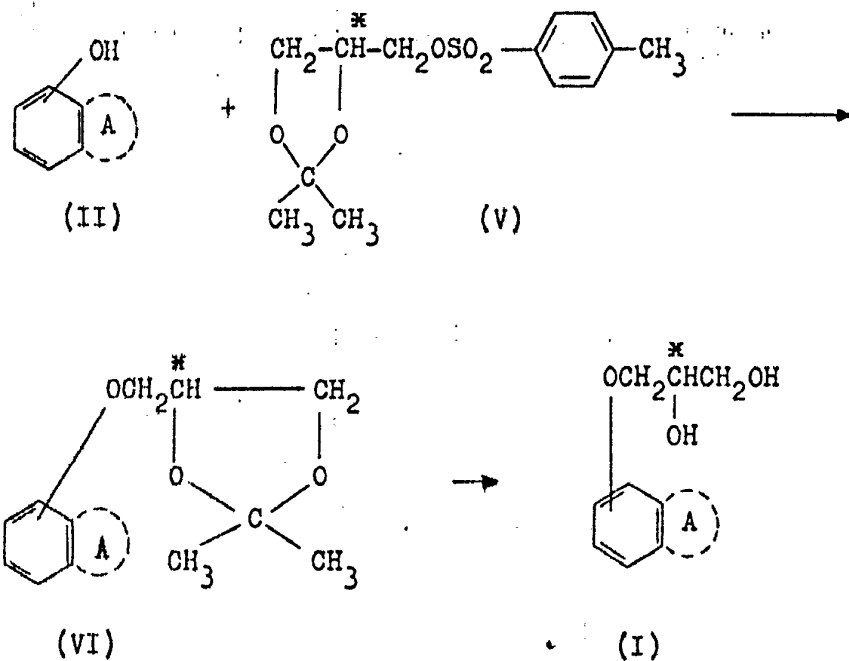
- El producto de reacción así obtenido puede aislarse como cristales de la manera usual o purificarse adicionalmente por ejemplo por recristalización y similares. En una técnica típica de aislamiento del producto de reacción, la mezcla de
- 25.

5. el compuesto hidroxilado (II) y alfa-halohidrina o glicérol de glicérol. La temperatura de reacción puede oscilar entre unos 0° y unos 120°C, preferentemente entre 50°C y 100°C. La reacción puede realizarse utilizando la epihalohidrina en una cantidad de unos 1 a 5 y preferentemente de 3 a 4 moles por 1 mol del compuesto hidroxilado (II) y el tiempo de reacción oscila en general entre unas 2 y unas 8 horas y, más generalmente, entre 4 y 5 horas. - - - - -

10. La hidrólisis subsiguiente del compuesto representado por la fórmula (IVa) ó (IVb) puede efectuarse en presencia de un compuesto básico como se ha indicado anteriormente a una temperatura de unos 0 a 150°C y preferentemente de 60 a 100°C durante un período de unas 1 a 10 horas. En la hidrólisis puede utilizarse ventajosamente un disolvente tal como los enumerados anteriormente. - - - - -

20. Alternativamente, la hidrólisis puede efectuarse con una disolución acuosa de un ácido tal como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácidos perhálidos, por ejemplo ácido perclórico, que tengan una concentración de ácido de unos 5% a unos 20% en peso. La hidrólisis en ácido puede realizarse a una temperatura de unos 0° a unos 100°C y preferentemente de 20° a 50°C durante un período de unas 1 a unas 8 horas, preferentemente de 3 a 6 horas. - - - - -

25. Los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención pueden también prepararse por medio del siguiente esquema de reacción: - - - - -



en las cuales A y R son como se han definido anteriormente. - -

En la anterior reacción, se hace reaccionar un compuesto 5,6,7 u 8-hidroxi representado por la fórmula (II) con un derivado de glicerol (V) en presencia de un compuesto básico para producir el glicerol (VI) ve acetona correspondiente al compuesto hidroxilado (II) que entonces se hidroliza para obtener el producto deseado de la fórmula (I). - - - - -

Como lo entenderán los expertos en la técnica, el derivado de glicerol (V) anterior contiene un centro asimétrico indicado por el asterisco * y es por ello ópticamente activo. Así, en esta reacción, según el isómero de glicerol ópticamente activo (R)-(-)-alfa-(p-toluensulfonil)-acetona (V) ó (S)-(+)-alfa-(p-toluensulfonil)-acetona utilizado, puede formarse respectivamente el correspondiente glicerol (S)-(+)- ó (R)-(-)-aceto-

na que entonces se hidroliza para preparar un derivado de glicero-
rol (I) como, predominantemente, una forma ópticamente activa
de glicerol (R)-(-) (I) o de (S)-(+) (I). Tal proceso es muy
5. ventajoso cuando se desea un derivado de glicerol (I) particular
ópticamente activo respecto a los otros procesos revelados en
la presente en los que se obtiene una mezcla de derivados (I)
de glicerol ópticamente activos. - - - - -

Los derivados (V) de glicerol ópticamente activos que
pueden utilizarse en el anterior esquema de reacción pueden prepa-
10. rarse según los métodos descritos en E. Bear, J. Am. Chem. Soc.,
67, 338 (1945), E. Bear, H.O.L. Fischer, J. Biol. Chem., 128,
463 (1939) e ibid y J. Am. Chem. Soc., 70, 609 (1948). - - - - -

La reacción entre el compuesto 5, 6, 7 u 8-hidroxi
(II) y el derivado de glicerol (V) ópticamente activo puede rea-
15. lizarse en presencia de un compuesto básico tal como los enumera-
dos para la reacción entre el compuesto (II) y el compuesto (III),
en una relación molar de unos 1 a 3 moles del derivado de glicero-
rol (V) ópticamente activo por mol del compuesto 5,6,7 u 8-hidro-
xi (II) utilizando preferentemente cantidades aproximadamente
20. equimolares de los reactivos, a una temperatura de unos 50° a
250°C, preferentemente 80° a 150°C. Pueden emplearse en la reac-
ción disolventes tales como un alcohol que tenga de 1 a 4 átomos
de carbono, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol y
similares, 2-metoxietanol, dioxano, dimetilformamida, acetonitri-
25. lo y similares. - - - - -

La hidrólisis del glicerol de acetona de la fórmula ge-

neral (VI) puede realizarse en una disolución acuosa de un agente hidrolizante tal como ácido acético, ácido trifluoacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. a una temperatura de unos 0°C a 100°C durante 10 minutos a 2 horas. - -

5. La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes Ejemplos, pero estos Ejemplos no deben considerarse limitadores del alcance de esta invención. A menos que se indique de otra forma, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares lo son en peso. - - - - -

10.

Ejemplo 1

15.

20.

25.

Se disolvieron 0,23 g de sodio metálico en 40 ml de metanol y se añadieron a la disolución resultante 2,53 g de 1-bencil-5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,3 g de alfa-monoclorhidrina de glicerol, a lo que siguió el reflujo de la mezcla durante 6 horas. Después de dejar que se enfriara la mezcla, los cristales precipitados se filtraron y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo así obtenido se extrajo con 50 ml de cloroformo y el extracto se lavó con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5% y entonces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se eliminó entonces por destilación y el residuo resultante se recristalizó a partir de etanol para dar 1,2 g de 1-bencil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como sólido incoloro y amorfo que tenía un punto de fusión de 153-155°C. - - - - -

Ejemplo 2

2,0 g de hidróxido potásico se disolvieron en 80 ml de metanol y se añadieron 4,8 g de 1-metil-5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 4,0 g de alfa-monoclorhidrina de glicerol a la disolución resultante, a lo que siguió el reflujo de la mezcla durante 4 horas. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se filtraron los cristales precipitados y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo así obtenido se extrajo con 120 ml de cloroformo y el extracto se lavó con una disolución acuosa de hidróxido potásico al 5% y entonces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se eliminó entonces por destilación y el residuo resultante se recristalizó de acetato de etilo para dar 1,5 g de 1-metil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como un sólido incoloro y amorfo que tenía un punto de fusión de 120-121°D. - - - - -

Ejemplo 3

2,0 g de hidróxido potásico se disolvieron en 80 ml de metanol y se añadieron 5,2 g de 1-etil-5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 5,0 g de alfa-bromhidrina de glicerol a la disolución resultante, a lo que siguió el reflujo de la mezcla durante 4 horas. Entonces la mezcla se trabajó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para obtener un residuo después de la eliminación del cloroformo por destilación. El residuo así obtenido se recristalizó a partir de acetato

de etilo para dar 1,9 g de 1-etil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, como sólido incoloro y amorfo que tenía un punto de fusión de 105-107°C. - - - - -

Ejemplo 4

5. Se disolvieron 0,4 g de hidróxido potásico en 40 ml de metanol y se añadieron 1,0 g de 1-alil-5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,5 g de alfa-monoclorhidrina de glicerol a la disolución resultante, a lo que siguió el reflujo de la mezcla durante 6 horas. La mezcla se trabajó entonces de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 3 y se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar 0,6 g de 1-alil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como sólido incoloro y amorfo que tenía un punto de fusión de 96-97,5°C. - - - -
- 10.

Ejemplo 5

15. Se disolvieron 0,23 g de sodio metálico en 40 ml de etanol y se añadieron a la disolución resultante 1,63 g de 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,1 g de alfa-monoclorhidrina de glicerol, a lo que siguió el reflujo de la mezcla durante 6 horas. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se filtraron los cristales precipitados y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo así obtenido se extrajo con 100 ml de cloroformo y el extracto se lavó con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5% y entonces con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se eliminó en-
- 20.

tonces por destilación y el residuo resultante se recristalizó de etanol para dar 0,7 g de 5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como sólido incoloro y amorfo que tenía un punto de fusión de 173-175°C. - - - - -

5.

Ejemplo 6

Se disolvieron 0,7 g de hidróxido potásico en 30 ml de metanol y se añadieron 2,5 g de 1-bencil-5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,9 g de glicidol a la disolución resultante, a lo que siguió el reflujo de la mezcla durante 4 horas. Después de concentrar la mezcla hasta la sequedad, el residuo se extrajo con 50 ml de cloroformo y el extracto se lavó con hidróxido potásico acuoso al 5% y luego con agua y entonces se secó sobre sulfato sódico anhidro. Entonces se eliminó el cloroformo por destilación y el residuo resultante se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar 1,4 g de 1-bencil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales incoloros en forma de aguja que tenían un punto de fusión de 154-155°C. - - - - -

10.

15.

Ejemplo 7

20.

Se disolvieron 0,8 g de hidróxido potásico en 50 ml de metanol y se añadieron a la disolución resultante 1,63 g de 8-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,4 g de alfa-monoclorhidrina de glicerol, a lo que siguió reflujo de la mezcla durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta la

- sequedad y el residuo resultante se extrajo con 50 ml de cloroformo. El extracto se lavó con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 2% y entonces con agua y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. Entonces se eliminó el cloroformo por destilación y el residuo resultante se recristalizó de etanol para dar 0,8 g de 8-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como sólido amorfo de color amarillo claro que tenía un punto de fusión de 182-184°C. - - - - -
- 5.

Ejemplo 8

10. De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 7, se hizo reaccionar 6-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo con alfa-monoclorhidrina de glicerol para dar 6-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales en forma de agujas blancas que tenían un punto de fusión de 190-192°C. - - - - -

Ejemplo 9

15. De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 7, se hizo reaccionar 7-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo con alfa-monoclorhidrina de glicerol para dar 7-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales en forma de agujas blancas que tenían un punto de fusión de 143-144°C. - - - - -
- 20.

Ejemplo 10

Se disolvió 1,0 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua

5. y se añadieron a la disolución resultante 1,0 g de 1-bencil-5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, a lo que siguió agitación de la mezcla a una temperatura de 80 a 85°C durante 6 horas. Entonces la mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente para eliminar cualesquiera materiales insolubles y el filtrado se enfrió. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron y se recrystalizaron a partir de acetato de etilo para dar 0,4 g de 1-bencil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales en forma de agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 154-155°C. - - - - -

Ejemplo 11

15. Se disolvieron 1,5 g de hidróxido potásico en 30 ml de agua y se añadieron a la disolución resultante 1,2 g de 1-metil-5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo a lo que siguió la agitación de la mezcla a una temperatura de 80 a 90°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces mientras estaba caliente para eliminar cualesquiera materiales insolubles y el filtrado se enfrió. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron y se recrystalizaron a partir de acetato de etilo para dar 0,5 g de 1-metil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como un sólido amorfo incoloro que tenía un punto de fusión de 120-121°C. - - - - -

Ejemplo 12

25. Se disolvieron 0,5 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua

5. y se añadieron a la disolución resultante 1,0 g de 5-(2,3-e-poxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, a lo que siguió la agitación de la mezcla a una temperatura de 75° a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta la sequedad y el residuo resultante se recristalizó a partir de agua para dar 0,55 g de 5-(2,3-dihidroxi)-propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como un sólido amorfo incoloro que tenía un punto de fusión de 173-175°C. - - - - -

Ejemplo 13

10. Se disolvieron 0,5 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua y se añadieron a la disolución resultante 1,1 g de 5-(3-cloro-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, a lo que siguió la agitación de la mezcla a una temperatura de 75 a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta la sequedad y el residuo resultante se recristalizó a partir de etanol para dar 0,42 g de 5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como sólido amorfo incoloro que tenía un punto de fusión de 173-174°C. - - - - -

20. Siguiendo el proceso descrito en los Ejemplos 10 a 13, se prepararon los siguientes compuestos: - - - - -

1-etil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales en forma de agujas blancas que tenían un punto de fusión de 105-107°C después de la recristalización a partir de acetato de etilo, - - - - -

1-alil-5-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales en forma de agujas blancas que tenían un punto de fusión de 96-98°C después de la recristalización a partir de acetato de etilo, - - - - -

5. 8-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales en forma de agujas blancas que tenían un punto de fusión de 182-184°C después de la recristalización a partir de etanol, - - - - -

10. 6-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales en forma de agujas blancas que tenían un punto de fusión de 190-192°C después de la recristalización a partir de etanol, y - - - - -

15. 7-(2,3-dihidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales en forma de agujas blancas que tenían un punto de fusión de 143-144°C después de la recristalización a partir de etanol. - - - - -

Ejemplo 1 de Referencia

20. Se añadieron 0,34 g de 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,15 g de etilato sódico a 34 ml de 2-metoxietanol y la mezcla se refluyó durante 10 minutos. A la mezcla resultante se le añadió entonces una disolución de 0,6 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(p-toluensulfonil)acetona disueltos en 6 ml de 2-metoxietanol y la mezcla se refluyó durante 3 horas. Después de permitir que la mezcla reposara durante la noche a

- temperatura ambiente (unos 20-30°C), el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo así obtenido se extrajo con 100 ml de cloroformo y el extracto se lavó con hidróxido sódico 1N y luego con agua y entonces se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se eliminó entonces por destilación y el residuo se recrystalizó a partir de metanol para dar 0,35 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-5-carbostiril)acetona como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 171-173°C y $[\alpha]_D^{22} = + 24,6^\circ$ (c=0,8, CHCl₃).
- 5.
- 10.

Ejemplo 2 de Referencia

- Se añadieron 0,68 g de 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,35 g de etilato potásico a 7,0 ml de 2-metoxietanol y la mezcla se refluó durante 10 minutos. A la mezcla resultante se le añadió entonces una disolución de 1,2 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(p-toluensulfonil)acetona disueltos en 12 ml de 2-metoxietanol y la mezcla se refluó durante 3 horas. La mezcla de reacción se trabajó entonces de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 de Referencia para dar 0,67 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-5-carbostiril)acetona como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 171-172°C y $[\alpha]_D^{22} = -24,5^\circ$ (c=0,8, CHCl₃).
- 15.
- 20.

Ejemplo 14

Se añadieron 9 ml de una disolución acuosa de ácido

- acético al 80% a 0,9 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-5-carbostiril)acetona y la mezcla se calentó a una temperatura de baño de 55 a 60°C durante 30 minutos. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se añadieron 135 ml de éter de dietilo a la mezcla, a lo que siguió el enfriamiento y los cristales precipitados se filtraron y se recrystalizaron a partir de etanol para dar 0,5 g (T)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-5-carbostiril)glicerol como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 191-192°C y $[\alpha]_D^{23} = -5,4^{\circ}$ (c=0,4, piridina). - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 15

- Se añadieron 5 ml de una disolución acuosa de ácido acético al 80% a 0,5 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-5-carbostiril)acetona y la mezcla se calentó a una temperatura de baño de 60-65°C durante 30 minutos. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se le añadieron 100 ml de éter de dietilo a lo que siguió el enfriamiento y los cristales precipitados se filtraron y se recrystalizaron a partir de etanol para dar 0,3 g de (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-5-carbostiril)glicerol como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 191-192°C y $[\alpha]_D^{23} = +5,4$ (c=0,4, piridina). - - - - -
- 15.
- 20.

Ejemplo 3 de Referencia

Se añadieron 1,8 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarbostiri-

- lo y 0,7 g de etilato sódico a 9 ml de 2-metoxietanol y la mezcla se reflujo durante 10 minutos. Entonces se añadió a la mezcla resultante una disolución de 3,0 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(p-toluensulfonil)acetona disueltos en 6 ml de
5. 2-metoxietanol y la mezcla se reflujo durante 3 horas. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se destiló el disolvente bajo presión reducida. El residuo así obtenido se agitó con 100 ml de cloroformo y 100 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N y la capa orgánica se separó, se
10. lavó con 100 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N y entonces tres veces con 100 ml de agua y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y el residuo resultante se recristalizó de metanol para dar 1,3 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-6-
15. -carbostiril)acetona como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 146-148°C y $[\alpha]_D^{21} = +5,3$ (c=0,9, CHCl₃).

Ejemplo 5 de Referencia

- Se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 3 de Referencia, 1,8 g de 7-hidroxi-3,4-dihidro-
20. carbostirilo y 0,7 g de etilato sódico disueltos en 9 ml de 2-metoxietanol y 3,0 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(p-toluensulfonil)acetona disueltos en 15 ml de 2-metoxietanol. El disolvente se separó por destilación para dar un jarabe que entonces se cristalizó a partir de éter de dietilo. Los cristales
25. brutos así obtenidos se recristalizaron a partir de metanol para dar 1,8 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-7-carbos-

tiril)acetona como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 114-115°C y $[\alpha]_D^{21} = +5,6^\circ$ (c=1,1, CHCl₃). - - -

Ejemplo 6 de Referencia

- Se trataron, de la misma manera que la descrita en el
5. Ejemplo 3 de Referencia, 0,9 g de 7-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,35 g de etilato sódico disueltos en 4,5 ml de 2-metoxietanol y 1,5 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(p-toluensulfonil)acetona disueltos en 15 ml de 2-metoxietanol, y el residuo resultante se recristalizó a partir de metanol para dar
10. 0,45 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-7-carbostiril)acetona como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 114-116°C y $[\alpha]_D^{21} = -5,3^\circ$ (c=0,7, CHCl₃). - - - - -

Ejemplo 7 de Referencia

- Se trataron, de la misma manera que la descrita en el
15. Ejemplo 3 de Referencia, 2,4 g de 8-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,9 g de etilato sódico disueltos en 12 ml de 2-metoxietanol, y 4,0 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(p-toluensulfonil)acetona disueltos en 20 ml de 2-metoxietanol. El disolvente se separó por destilación para dar un jarabe que entonces se recristalizó a partir de éter de dietilo. Los cristales así obtenidos se recristalizaron a partir de metanol para dar
20. 1,4 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-8-carbostiril)acetona como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 108-109°C y $[\alpha]_D^{21} = +5,5^\circ$ (c=0,9, CHCl₃). - - - -

Ejemplo 8 de Referencia

5. Se trataron, de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 3 de Referencia, 0,9 g de 8-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,35 g de etilato sódico disueltos en 4,5 ml de 2-metoxietanol y 1,5 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(p-toluensulfonil)acetona disueltos en 15 ml de 2-metoxietanol, y el residuo resultante se recristalizó de metanol para dar 0,4 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-8-carbostiril) acetona como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 109-110°C y $[\alpha]_D^{21} = +5,4^\circ$ (c=0,8, CHCl₃). - - - - -
- 10.

Ejemplo 16

15. Se añadieron 4,5 ml de una disolución acuosa de ácido acético al 80% a 900 mg de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-6-carbostiril) acetona preparado en el Ejemplo 3 de Referencia y la mezcla se calentó a una temperatura de baño de 55 a 60°C durante 30 minutos. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se añadieron 45 ml de éter de dietilo a la mezcla, a lo que siguió el enfriamiento. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con éter de dietilo y se recristalizaron a partir de etanol para dar 400 mg de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-6-carbostiril) como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 168-169°C y $[\alpha]_D^{21} = -7,9^\circ$ (c=0,6, dimetilsulfóxido). - - - - -
- 20.

Ejemplo 17

25. Se trataron, de la misma manera que la descrita en el

5. Ejemplo 16, 500 mg de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-6-carbostiril)acetona preparado en el Ejemplo 4 de Referencia y 2,5 ml de una disolución acuosa de ácido acético al 80%, para dar 200 mg de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-6-carbostiril) como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 169-170°C y $[\alpha]_D^{21} = +8,2^\circ$ (c=0,9, dimetilsulfóxido). - - - - -

Ejemplo 18

10. Se trataron, de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 16, 600 mg de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-7-carbostiril)acetona preparado en el Ejemplo 5 de Referencia y 3 ml de una disolución acuosa de ácido acético al 80%, y el residuo resultante se recrystalizó a partir de una mezcla de etanol y éter de dietilo para dar 200 mg (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-7-carbostiril)glicerol como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 126-127°C y $[\alpha]_D^{21} = -8,7^\circ$ (c=0,6, etanol). - - - - -
- 15.

Ejemplo 19

20. Se trataron, de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 16, 400 mg de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-7-carbostiril)acetona preparado en el Ejemplo 6 de Referencia y 2 ml de una disolución acuosa de ácido acético al 80%, para dar 200 mg de (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-7-carbostiril)

glicerol como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 125-126°C y $[\alpha]_D^{21} = +9,0^\circ$ (c=0,5, etanol). - - - - -

Ejemplo 20

5. Se trataron, de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 16, 7,0 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-8-carbostiril)acetona preparado en el Ejemplo 7 de Referencia y 35 ml de ácido acético al 80% para dar 3,4 g de (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-8-carbostiril)glicerol como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 182-183°C y $[\alpha]_D^{21} = -39,7^\circ$ (c=1,1, dimetilsulfóxido). - - - - -
- 10.

Ejemplo 21

15. Se trataron, de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 16, 500 mg de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-8-carbostiril)acetona preparado en el Ejemplo 8 de Referencia y 2,5 ml de una disolución acuosa de ácido acético al 80% para dar 200 mg de (S)-(+)-alfa-(3,4-dihidro-8-carbostiril)glicerol como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 182-184°C y $[\alpha]_D^{21} = +39,0^\circ$ (c=1,2, dimetilsulfóxido). - - - - -

20.

Ejemplo 22

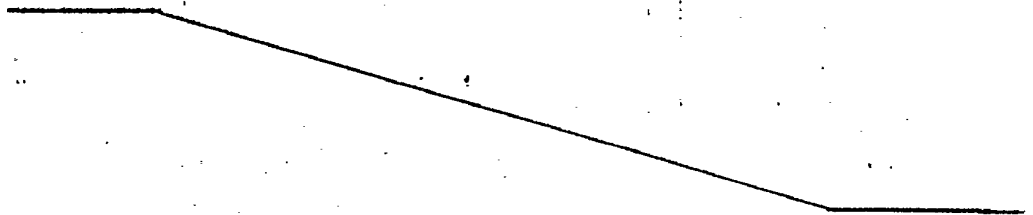
Se disolvieron 16 g de 5-hidroxiisocarbostirilo en

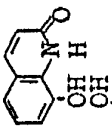
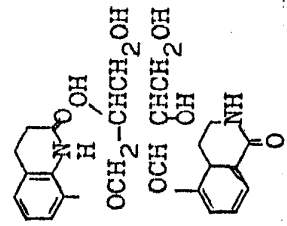
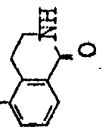
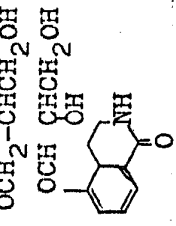
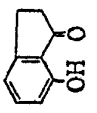
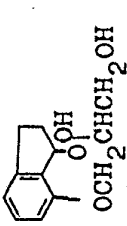
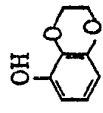
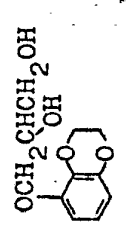
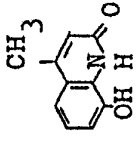
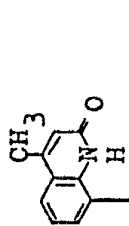
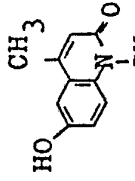
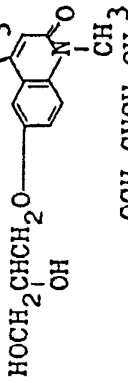
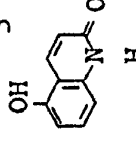
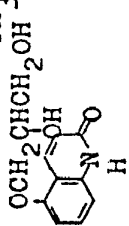
- 110 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N y se añadieron a la disolución 8 g de glicidol. La mezcla se re-
fluyó entonces durante 2 horas mientras se agitaba. Después
de dejar que la mezcla se enfriara, los cristales precipitados
5. se filtraron y se recrystalizaron a partir de agua para dar
20 g de 5-(2,3-dihidroxi)propoxiisocarbostirilo como cristales
en forma de agujas incoloras que tenían un punto de fusión de
228-230°C. - - - - -

Ejemplo 23

10. A 100 ml de etanol en los que se habían disuelto 2,5
g de sodio metálico se les añadieron 15 g de 8-hidroxiquino-
lina. Se añadieron entonces 12 g de epiclorhidrina a la diso-
lución resultante y la mezcla se refluó durante 8 horas mien-
tras se agitaba. Después de acabada la reacción, el material
15. precipitado se eliminó por filtración y las aguas madres se
concentraron hasta la sequedad. El residuo resultante se re-
cristalizó a partir de etanol-agua para dar 16 g de 8-(2,3-di-
hidroxi)propoxiquinolina como cristales en forma de agujas in-
coloras que tenían un punto de fusión de 193-194°C. - - - - -

20. De la misma manera que la descrita en los Ejemplos 22
y 23 se prepararon los siguientes compuestos a partir de los
adecuados materiales de partida. - - - - -



Proceso (Ejemplo No.)	Material de partida	Compuesto	Disolvente de recristalización	Punto de Fusión (°C)	Aspecto
22			Etanol	223-225	Placas incoloras
22			Agua	182-183	Agujas incoloras
22			Etanol	119, 5-121	Amorfo incoloro
22			Ligroína	101-102, 5	Agujas incoloras
23			Etanol-Agua	223-226	Amorfo incoloro
23			Etanol-n-hexano	160-163	Amorfo incoloro
23			Etanol	210-214	Amorfo incoloro

Ejemplo 4 de Referencia

- Se añadieron 0,9 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,35 g de etilato sódico a 4,5 ml de 2-metoxietanol y la mezcla se reflujo durante 10 minutos. A la mezcla resultante se le añadió entonces una disolución de 1,5 g de glicerol (S)-(+)-alfa-(p-toluensulfonil)acetona disueltos en 7,5 ml de 2-metoxietanol y la mezcla se reflujo durante 3 horas. Después de dejar que la mezcla se enfriara, el disolvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se agitó con 50 ml de cloroformo y 50 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N y la capa orgánica se separó, se lavó con 50 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N y entonces tres veces con 50 ml de agua y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y el residuo resultante se recristalizó a partir de metanol para dar 0,6 g de glicerol (R)-(-)-alfa-(3,4-dihidro-6-carbostiril)acetona como cristales blancos que tenían un punto de fusión de 145-146°C y $[\alpha]_D^{21} = -5,32$ (c=0,9, CHCl₃).

- Como se ha descrito anteriormente, los compuestos preparados y utilizados según esta invención poseen una actividad inhibidora de la agregación de plaquetas. La actividad inhibidora de algunos compuestos preparados y utilizados según esta invención y el método para determinar la actividad se describen a continuación con mayor detalle. - - - - -

- La actividad inhibidora de la agregación se determinó utilizando un agregómetro del tipo AG-II (fabricado por

5. Bryston Manufacturing Co.). Se extrajo una muestra de sangre de conejos como mezcla de citrato sódico y sangre integral en una proporción de 1:9 en volumen y se centrifugó a 1.000 rpm durante 10 minutos para obtener un plasma rico en plaquetas (PRP). El PRP resultante se separó y la muestra restante de sangre se centrifugó adicionalmente a 3.000 rpm durante 15 minutos para obtener un plasma pobre en plaquetas (PPP). - - - - -

10. Se contó el número de plaquetas en el PRP según el método de Brecher-Clonkite y se diluyó el PRP con el PPP para preparar una muestra de PRP que contenía plaquetas en una cantidad de $300.000/\text{mm}^3$ para un ensayo de agregación inducido por bifosfato de adenosina (ADP) y una muestra de PRP que contenía plaquetas en una cantidad de $450.000/\text{mm}^3$ para un ensayo de agregación inducido por colágeno. - - - - -

20. Se añadieron entonces 0,01 ml de una disolución de un compuesto de ensayo que tenía una concentración determinada (como se indica en las Tablas siguientes) a 0,6 ml de la muestra de PRP obtenida anteriormente y la mezcla se incubó a una temperatura de 37°C durante 1 minuto. Entonces se añadieron a la mezcla 0,07 ml de una disolución de ADP o colágeno. La mezcla se sometió entonces a una determinación de la transmitancia y los cambios de la transmitancia de la mezcla se registraron utilizando el agregómetro a una velocidad de rotación del agitador de 1.100 rpm. En este ensayo se utilizó tampón Owren Beronal (pH 7,35) para la preparación de las disoluciones de ADP, colágeno y los compuestos

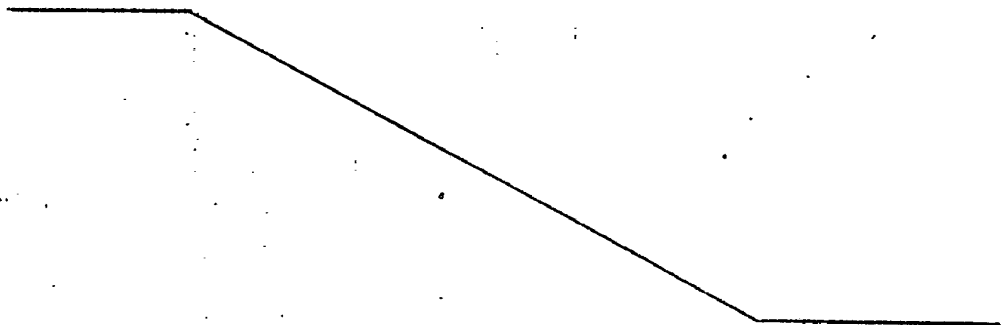
de ensayo. El ADP se ajustó a una concentración de $7,5 \times 10^{-5}M$ y la disolución de colágeno se preparó por trituración de 100 mg de colágeno con 5 ml del anterior tampón y se utilizó el sobrenadante obtenido como inductor de colágeno.

5. Se utilizaron adenosina y ácido acetilsalicílico como controles para el ensayo de agregación inducida por ADP y para el ensayo de agregación inducida por colágeno, respectivamente. Se determinó la actividad inhibidora de la agregación en función de la inhibición porcentual (%) con respecto a la relación de agregación de los controles. La relación de agregación puede calcularse por medio de la siguiente ecuación: - - - - -
- 10.

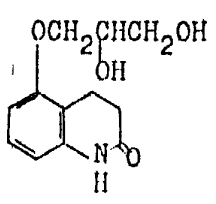
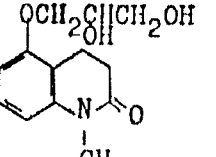
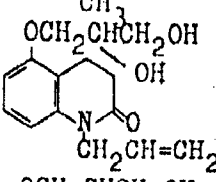
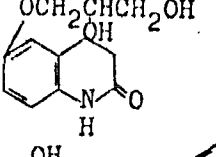
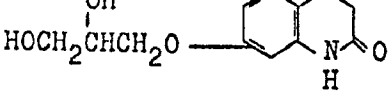
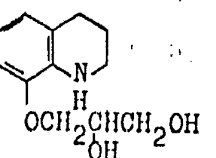

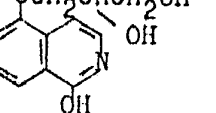
$$\text{Relación de agregación} = \frac{c - a}{b - a} \times 100$$

en la cual:

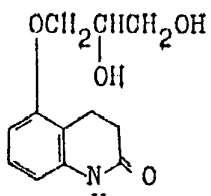
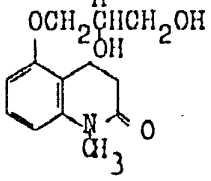
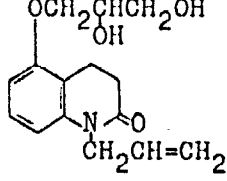

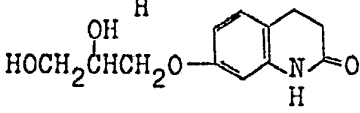
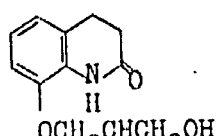
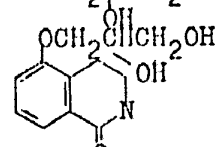
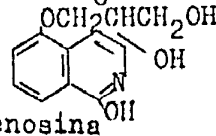
15. "a" es la densidad óptica del PRP,
"b" es la densidad óptica del PRP que tiene incorporado un compuesto de ensayo y un inductor de agregación,
y
20. "c" es la densidad óptica del PPP.



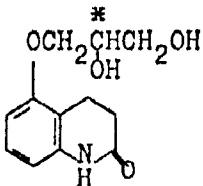
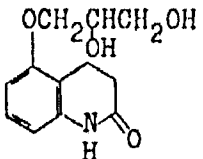
Inhibición de la agregación inducida por colágeno en plaquetas
de conejo (% inhibición)

Compuesto	Concentración		
	$10^{-8}M$	$10^{-6}M$	$10^{-4}M$
	8	11	100
	0	13	7
	0	0	0
	26	9	100
	4	18	13
	21	7	25
	10	13	2
	0	6	2
Acido acetilsalicílico	7	9	65

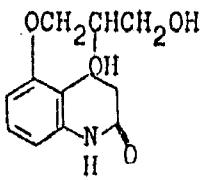
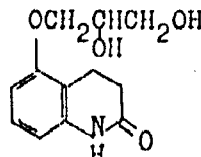
Inhibición de la agregación inducida por ADP en plaquetas de conejo (% inhibición)

Compuesto	Concentración		
	$10^{-8}M$	$10^{-6}M$	$10^{-4}M$
	21	17	21
	0	13	7
	0	0	0
	26	9	100
	4	18	13
	21	7	25
	10	13	2
	0	6	2
Adenosina	5	47	70

Inhibición de la agregación inducida por ADP en plaquetas de conejo
(% inhibición)

Compuesto	Concentración			
	$10^{-8}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	$10^{-4}M$
 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ [R-(-)-isómero]	0	8	16	49
 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	15	18	18	51
Adenosina	15	63	74	92

Inhibición de la agregación inducida por colágeno en plaquetas de conejo (% inhibición)

Compuesto	Concentración			
	$10^{-8}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	$10^{-4}M$
 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ [R-(-)-isómero]	0	3	3	95
 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	3	7	17	95
Acido acetilsalicílico	-	8	12	100

Si bien la invención se ha descrito en detalle con referencia a realizaciones específicas de la misma, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

5.

N O T A

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

REIVINDICACIONES

10.

1.- Procedimiento para preparar derivados de glicerol, representados por la fórmula (I): - - - - -



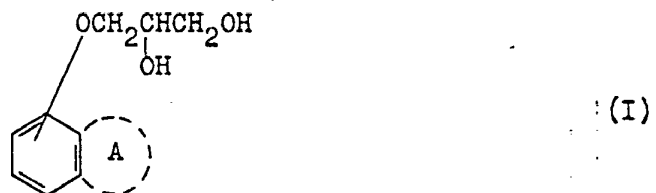
en la cual A representa los átomos necesarios para completar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno o un anillo alicíclico sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros, y sus isómeros ópticamente activos, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto hidroxilado representado por la fórmula (II): - - - - -

15.

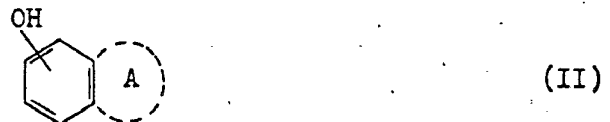
rizado porque dicho compuesto representado por la fórmula (III) es un glicerol-alfa-halohidrina o glicidol. - - - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha reacción se realiza con de 1 a 5 moles de dicho compuesto (III) por 1 mol de dicho compuesto (II) a una temperatura que oscila entre unos 0°C y unos 150°C durante un período de unas 1 a unas 10 horas. - - - - -

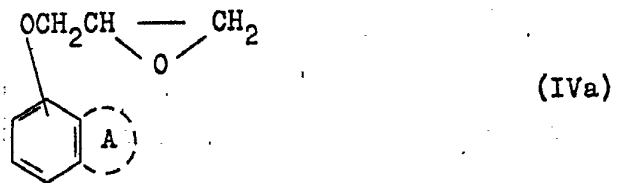
5.- Procedimiento para preparar derivados de glicerol, representados por la fórmula (I): - - - - -



10. en la cual A representa los átomos necesarios para completar un anillo heterocíclico no sustituido de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno o un anillo alicíclico sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros y sus isómeros ópticamente activos, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto hidroxilado representado por la fórmula (II): - - - - -



en la cual A es como se ha definido anteriormente, con una epihalohidrina en presencia de un aceptador de ácido para producir un compuesto que tiene la fórmula (IVa) ó - - - - -

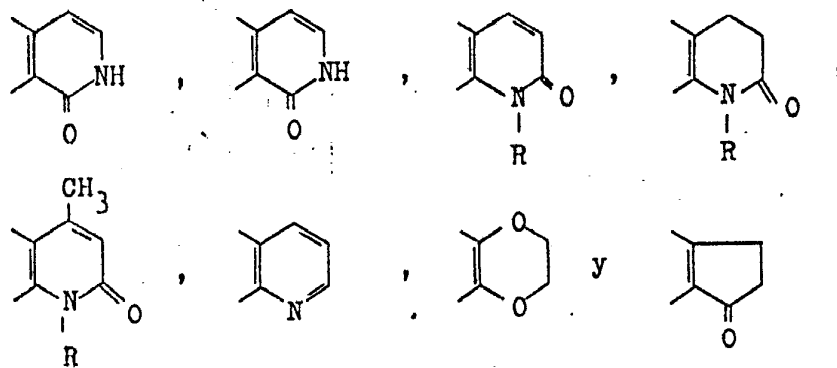


o la fórmula (IVb) - - - - -



5. en las cuales A y X son como se han definido anteriormente, e hidrolizar el compuesto resultante. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque A se elige del grupo formado por: - - - - -



en las cuales R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono en su mitad alquilo. - - -

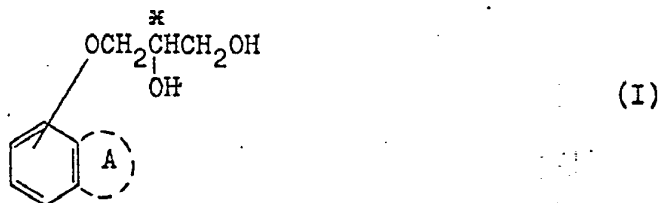
5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha reacción se realiza utilizando de 1 a 5 moles de dicha epihalohidrina por mol de dicho compuesto hidroxilado (II) a una temperatura de unos 0°C a unos 120°C durante un período de unas 2 a 8 horas. - - -

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha epihalohidrina es epiclorhidrina o epibromhidrina. - - -

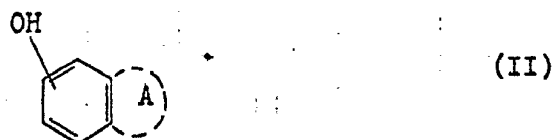
15. 9.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha hidrólisis se realiza en un disolvente a una temperatura de unos 0 a 150°C durante 1 a 10 horas. - - -

10.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha hidrólisis se realiza bajo condiciones básicas. - - -

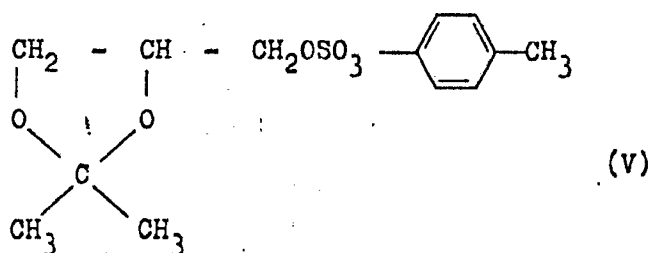
20. 11.- Procedimiento para preparar derivados de glicerol, particularmente de glicerol, (R)-(-) o de glicerol (S)-(+), representados por la fórmula: - - -



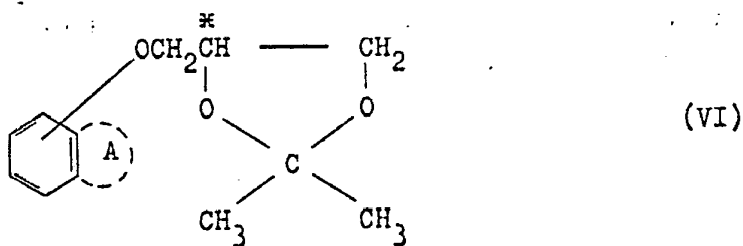
- en la cual A representa los átomos necesarios para completar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno o un anillo alicíclico sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros, y el átomo de carbono señalado por el asterisco es un centro asimétrico que da lugar a la orientación (R)-(-) o la orientación (S)-(+), caracterizado por que comprende hacer reaccionar un compuesto hidroxilado representado por la fórmula (II): - - - - -



10. con un derivado de (p-toluensulfonil)-D-glicerol o (p-toluensulfonil)-L-glicerol representado por la fórmula (V): - - -

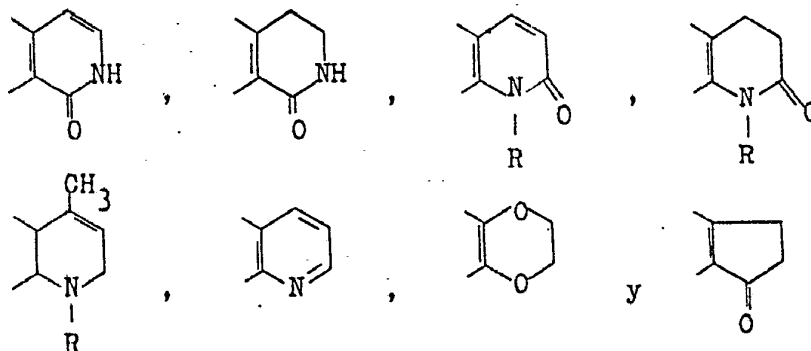


en la cual el asterisco es como se ha definido anteriormente, en presencia de un compuesto básico para producir un glicerol de acetona de la fórmula (VI): - - - - -



en la cual A y el asterisco son como se han definido anteriormente e hidrolizar dicho glicerol de acetona. - - - - -

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque A se elige del grupo formado por: - - - - -



5. en las cuales R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono en su mitad alquilo. - - - - -

10. 13.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque dicha hidrólisis se realiza en agua utilizando un agente hidrolizante elegido del grupo formado por ácido acético, ácido trifluoacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico a una temperatura de, unos 0°C a 100°C durante 10 minutos a 2 horas. - - - - -

14.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE GLI-
CEROL". -----

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de cuarenta y cinco hojas, folia-
das y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 24 OCT. 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL

