



ESPAÑA

18	ES	11	NUMERO	453.795	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	30 NOV. 1976		

PATENTE DE INVENCION

20	PRIORIDADES:	22	FECHA	23	PAIS
	21	NUMERO			
		173/76	8 Enero 1976		Suiza
		9790/76	30 Julio 1976		Suiza

21 NOV. 1977

27	FECHA DE PUBLICIDAD	31	CLASIFICACION INTERNACIONAL	32	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C/A61M		A

34	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento de preparaci3n de 6steres mixtos de poliol"

71	SOLICITANTE (S)
	LABORATOIRES OM Soci6t6 Anonyme

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
22, Rue du Bois-du-Lan, 1217 Meyrin, Gen6ve, Suiza

72	INVENTOR (ES)
	Pierre Baudet, Jean-Paul Ricard y Adrian Schulthess

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

Affaire 21  
EX-CH-II

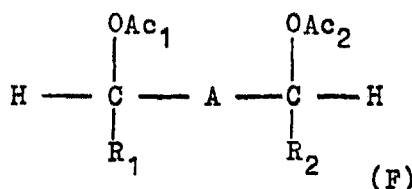
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de LABORATOIRES OM Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en 22, Rue du Bois-du-Lan, 1217 Meyrin, Genève, Suiza, por "Procedimiento de preparación de ésteres mixtos de poliol", con prioridad de las solicitudes suizas 173/76 y 9790/76 de fechas 8 Enero 1976 y 30 Julio 1976, respectivamente. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a unos ésteres mixtos de polioles terapéuticamente activos de fórmula general: - - - - -



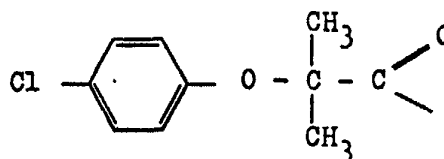
15. en la cual Ac<sub>1</sub> es un primer grupo acilo, Ac<sub>2</sub> es un segundo grupo acilo, diferente del primero, A es un enlace C-C o un resto orgánico divalente; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> son un átomo de hidrógeno,

o un grupo alcohol inferior, pudiendo  $R_1$  y  $R_2$  participar en la formación de un ciclo que comprende hasta 6 átomos de A, y pudiendo  $R_1$  y  $R_2$  ser substituidos por unos grupos -OH esterificados o no por unos grupos acilos. - - - - -

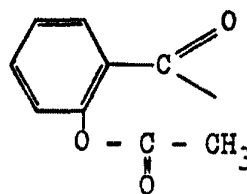
5. Estos últimos pueden ser unos grupos  $Ac_1$  y/o  $Ac_2$  o incluso otros grupos acilos, tales como los grupos acetilo, nicotinilo,  $-SO_3H$  ó  $-PO_3H_2$ . - - - - -

Los compuestos de fórmula (F) contienen uno o varios grupos  $Ac_1$  ó  $Ac_2$ . - - - - -

10. El resto acilo  $Ac_1$  preferido es el resto 2-p-cloro fenoxi-2-metilpropionilo o clofibrilo de fórmula: - - - - -



y el resto  $Ac_2$  preferido es el resto acetilsalicílico de fórmula: - - - - -



15. Los compuestos de fórmula (F) tienen propiedades farmacológicas y clínicas caracterizadas por una actividad

hipolipemizante, hipocolesterolemizante e inhibidora de la agregación de las plaquetas sanguíneas. Estos pueden estar integrados en compuestos farmacéuticos y administrados por diversos modos en las diversas formas farmacéuticas por ejemplo por vía oral, en forma de comprimidos o píldoras o cápsulas. - - - - -

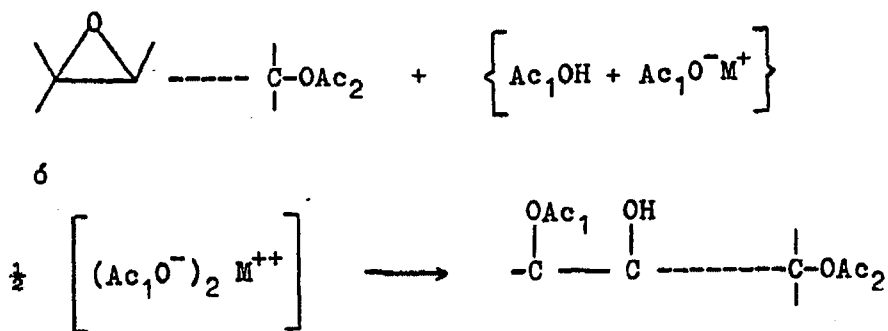
Los métodos de síntesis de los compuestos de fórmula (F) descansan sobre la introducción de restos acilos sobre unos polialcoholes con funciones libres o parcialmente protegidas. Las funciones protectoras pueden ser eliminadas por hidrólisis ácida, hidrogenólisis o transformadas directamente por la función acilante en ésteres. La elección del orden de introducción de los restos acilantes depende de la relación deseada entre los restos acilantes de naturaleza diferente. - - - - -

Los métodos de síntesis comprenden: - - - - -

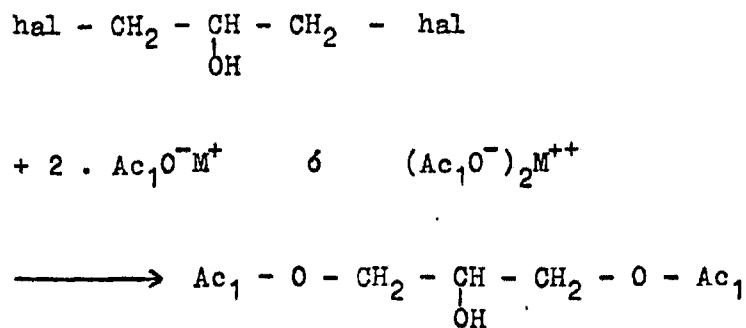
1) La introducción de uno o varios restos acilos de una naturaleza sobre unos polioles simétricos, respetando la integridad de una o varias funciones alcohólicas que serán esterificadas por uno o varios restos acilantes de otra naturaleza. - - - - -

2) El uso de una función protectora de alcoholes tal como un acetal o acetal cíclico hidrolizable o hidrogenolizable, respetando una o varias funciones alcohólicas que

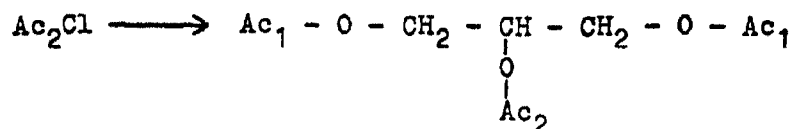




3c) A partir de una dihalohidrina por reacción con una o varias funciones carboxilatos de metales alcalinos o alcalinotérreos que representan un o unos restos acilantes:

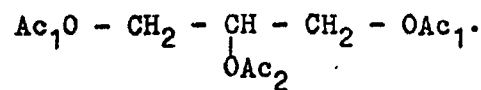
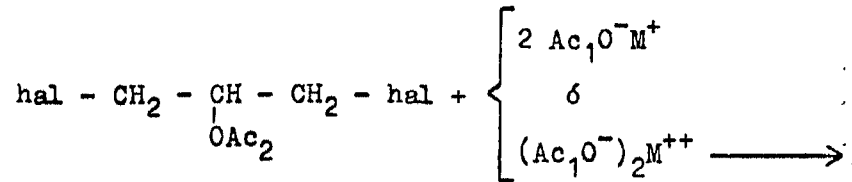
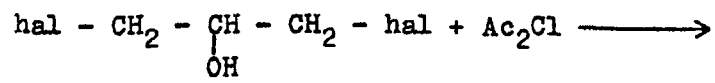


5. siendo hal un átomo de halógeno y M un metal alcalino o alcalinotérreo; después acilación del resto alcohólico libre;

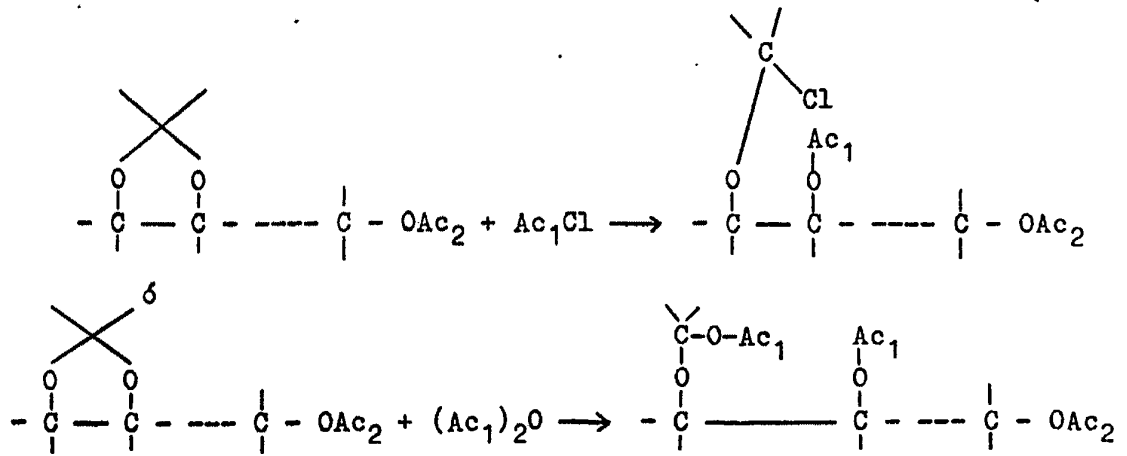


o bien, inversamente, acilación de la función alcohol de la dihalohidrina y reacción de la halohidrina acilada con un

carboxilato alcalino o alcalinotérreo: - - - - -



3d) Por transformación de un acetal cíclico o no cíclico por una función acilante como cloruro de ácido o anhidrido de ácido. - - - - -



5. Los compuestos obtenidos por los diferentes métodos anteriores pueden ser transformados en sus sales farmacéuticamente aceptables por acción de un ácido o de una base apropiada. - - - - -

Las reacciones anteriores tienen lugar en unos solventes orgánicos apropiados y pueden ser catalizadas por los catalizadores que convengan a un tipo de reacción determinado. - - - - -

5. Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran diversos modos de obtención de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

Compuesto (I)

10.

1,2-di-(acetilsalicil)-3,4,5,6,-tetra-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropionil)-meso-inositol

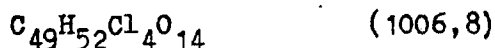
1a) 1,2-isopropilideno 3,4,5,6-tetra-(2-p-clorofenoxi-2-me  
tilpropionil)-meso-inositol

15.

176 g de 1,2 isopropilideno meso-inositol (0,8 moles) se suspenden en tetrahidrofurano (THF) anhidro que contiene 512 ml de trietilamina (TEA) (3,68 moles) y 200 ml de piridina. A esta solución, se adicionan, gota a gota bajo agitación durante 5 horas, 857,8 g (3,68 moles) de cloruro del ácido p-clorofenoxi-metilproiónico. Después de 24 horas, se separa el tetraéster del clorohidrato de TEA y se

20.

cristaliza en alcohol absoluto. - - - - -



F = 86-88°

Rf = 0,83 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)

IR (frecuencias características) 1775, 1745, 1600,

1250, 1240, 1155, 878, 865, 852  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

1b) 3,4,5,6-tetra-(p-clorofenoxi-metilpropionil)-meso-inositol

5. 40,27 g (0,04 moles) de 1a) y 186 g de etilenglicol así como 80 mg de ácido p-toluensulfónico se calientan a 150°C durante 8 horas bajo una ligera depresión y una agitación muy fuerte. Se destila el etilenglicol en exceso y el dioxolano formado. Se extrae el residuo entre agua y éter. La fase etérea es evaporada y el producto se cristaliza en éter. - - - - -

10.



F = 126-128°

Rf = 0,5. (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.). - -

15. 1c) 1,2-di-(acetilsalicil)-3,4,5,6-tetra-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropionil)-meso-inositol

20. A una solución de 58 g (0,060 moles) de 1b) en éter seco que contiene 16,7 ml de TEA y 50 ml de piridina, se adicionan 23,8 g (0,120 moles) de cloruro de ácido acetilsalicílico. Después de 24 horas, se separa el clorhidrato de TEA y se obtiene el compuesto (I). - - - - -



$\epsilon_{224 \text{ nm}} = 56'750$  (etanol 95%)

<u>Análisis:</u>	Calculado %	Hallado %
C	59,54	59,63
H	4,68	4,83
Cl	10,98	11,15

5. Rf = 0,68 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)  
IR (frecuencias características) 1760, 1750-1730,  
1610, 1595, 1585 cm<sup>-1</sup>. - - - - -

EJEMPLOS 2

Compuesto (II)

10.

1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(acetilsaliciloxi)-propano

Método I

2.1.1. 1,3 bencilideno-2-(acetil saliciloxi)-glicerol

15. A una solución de 19,8 g (0,11 moles) de 1,3 bencilideno glicerol (Eb 110°/0,1 Torr.) en éter seco que contiene 15,3 ml de TEA y 8,9 ml de piridina, se adiciona gota a gota, bajo agitación, una solución de 21,8 g de cloruro de ácido acetilsalicílico. Después de 24 horas, se separa el éster del clorhidrato de TEA y se cristaliza el producto 3a) a -18° en acetato de etilo. - - - - -

20.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> (342,3)

F : 129-132°

Rf : 0,59 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)

IR (frecuencias características) 1760, 1710, 1610,  
1195  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

2.1.2. 2-(acetil saliciloxi)-glicerol

5. Se hidroliza 2.1.1. en presencia de carbón paladiao a 10° después de haber eliminado el aire y bajo presión de hidrógeno a temperatura ordinaria. - - - - -

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6$  (254,2)

Rf = sin migración (n-hexano/acetato de etilo  
2/1 vol.)

10. IR (frecuencias características) 3380, 1765, 1725  
 $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

2.1.3. 1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metil propioniloxi)-  
2-(acetil saliciloxi)-propano

15. A una solución en éter seco de 14,9 g (0,0585 moles) de 2.1.2., de 16,3 ml de TEA y de 9,4 ml de piridina, se adiciona gota a gota, bajo agitación, una solución en éter seco de 27,3 g (0,117 moles) de cloruro de ácido p-clorofenoxi-2-metilpropiónico. Después de 15 horas de reacción, se separa el producto del clorhidrato de TEA y se lava la solución  
20. etérea con una solución de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  en agua. Después de evaporación del solvente, se obtiene un producto incoloro (II), cristalizabile en metanol; F = 88-89°. - - - - -

$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{O}_{10}$  (647,5)

<u>Análisis</u> :	Calculado %	Hallado %
C	59,36	59,38
H	4,98	5,02
Cl	10,95	11,11

5.  $\epsilon_{226 \text{ nm}} = 29'730$  (etanol 95%)  
Rf = 0,67 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)  
IR : Sh 1765, 1750, Sh 1735, 1605, 1595, 1580,  
1485, 1465, 1380, 1370, 1285, 1240, 1170,  
1160, 1125, 1095, 1080, 1010, 965, 920,  
10. 830, 760, 700, 670  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

Compuesto (II)

1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(acetil saliciloxi)-propano

Método II

15. 2.2.1. 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2,3-epoxidopropano

20. A una solución de 7,4 g (0,1 moles) de 1,2-epóxido-3-propanol que contiene 13,93 ml de TEA, se adicionan gota a gota 23,3 g (0,1 moles) de cloruro de ácido 2-p-clorofenoxi-2-metilpropiónico en éter seco. Después de 17 horas, se separa el producto del clorhidrato de TEA y se lava la solución etérea con una solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5%. Se destila el éster epoxidico y después se redestila a 113-

116° bajo 0,09 Torr. - - - - -



Rf = 0,80 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)

IR : (frecuencias características) 1745, 1600,  
1590, 1250, 840, 860  $cm^{-1}$ . - - - - -

5.

2.2.2. 1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-  
2-propanol

La mezcla de 5,4 g de 2.2.1. (0,02 moles) con 4,3 g de ácido p-clorofenoxi-isobutírico (0,02 moles) y 0,47 g de p-clorofenoxi-2-metilpropionato de Na se calienta durante 2 h a 120°. Después de extracción del producto con éter, se trata la solución con una solución acuosa de  $CO_3HNa$  al 5%. Se obtiene un aceite que cede a 200° bajo 0,07 Torr. una pequeña fracción de producto inicial. - - - - -

10.



Rf = 0,62 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)

IR : (frecuencias características) 3480, 1740, 1600  
1590, 1150, 840 y 860  $cm^{-1}$ . - - - - -

15.

2.2.3. 1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-  
acetilsaliciloxi)-propano

20.

A una solución de 10,4 g de 2.2.2. en éter seco que contiene 3 ml de TEA y 1 ml de piridina, se adicionan gota a gota, bajo agitación, 4,26 g de cloruro de ácido ace

tilsalicílico. Después de 24 horas de reacción, se separa el producto del clorhidrato de TEA y se lava la solución etérea con una solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5%. Se obtiene un producto (II) idéntico al obtenido en 2.1.3. - - - - -

5.

Compuesto (II)

1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(acetilsaliciloxi)-propano

Método III

2.3.1. 1,3-dicloro-2-(saliciloxi)-propano

10.

A una solución de 138 g de ácido salicílico (1 mol, en 645 g de 1,3-dicloropropanol, se adicionan 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de 16 horas a  $105^\circ\text{C}$ , el exceso de alcohol se destila bajo 12 Torr. a  $60^\circ\text{C}$ . Se disuelve el residuo en éter y se lava con una solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . La fase etérea es secada y el solvente eliminado. Se destila dos veces el éster a  $153-155^\circ$  bajo 12 Torr. y a  $125-126^\circ$  bajo 0,5 Torr. La cristalización se realiza en éter de petróleo a  $-18^\circ$ . - - - - -

15.

20.

F:  $49-50^\circ$        $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$       (249,1)  
Rf : 0,65 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)  
IR : 3240, 1685, 1610, 1580, 1480, 1460, 1400,  
1395, 1370, 1305, 1295, 1250, 1180, 1150,  
1130, 1085, 1035, 880, 780, 760,  $710\text{ cm}^{-1}$ .

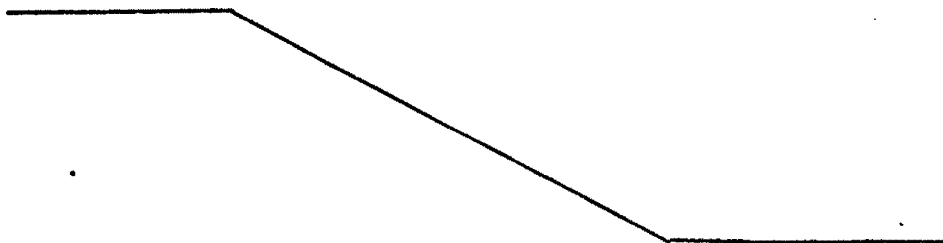
2.3.2. 1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(saliciloxi)-propano

5. La mezcla de 124,5 g de 2.3.1. (0,5 moles) y de 236,5 g (1,0 moles) de p-clorofenoxi-2-metilpropionato de sodio se calienta durante 10 horas a 180°. Se toma de nuevo con éter y se filtra. El residuo de evaporación del solvente proporciona el producto deseado. Cristaliza en metanol; F = 58-59°. -----

10.  $C_{30}H_{30}Cl_2O_9$  (605,5)  
Rf : 0,68 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)  
IR : 3150, 1745, 1730, 1610, 1595-1580, 1485, 1385, 1360, 1310, 1300, 1285, 1250-1220, 1200, 1170-1145, 1120, 1090, 1010, 970, 830, 770, 730, 700, 670  $cm^{-1}$ . -----

15. 2.3.3. 1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(acetilsaliciloxi)-propano

20. Se caliente a reflujo durante 1½ h una solución de 280 g de 2.3.2. en 500 ml de anhídrido acético (d=1,08), después se destila el exceso de anhídrido y se obtiene un producto (II) idéntico al obtenido en 2.1.3. -----



Compuesto (II)

1,3-di(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(acetilsaliciloxi)-propano

Método IV

5. 2.4.1. 1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-propanol

Una suspensión de 118,3 g (0,5 moles) de p-clorofenoxi-2-metilpropionato de sodio en una solución de 60 ml de EtOH anhidro que contiene 7,5 g de INa y 64,5 g de 1,3-dicloro-2-propanol (0,5 moles) se calienta a reflajo durante 90 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo líquido es destilado a 138-141° bajo 0,07 Torr.



15. 2.4.2. 1,3-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(acetilsaliciloxi)-propano

20. Se toman de nuevo 24,2 g (0,05 moles) de 1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-propanol en 300 ml de éter seco que contiene 0,055 moles de trietilamina, 10,9 g (0,055 moles) de cloruro de ácido acetilsalicílico y 4 ml de piridina. Después de 16 h de reacción bajo agitación, la suspensión orgánica se filtra y el filtrado es lavado con una solución  $CO_3HNa$  al 5%, después con 2 volúmenes de  $H_2O$

y secado al  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . El solvente es evaporado bajo presión reducida; se obtiene un producto (II) idéntico al obtenido en 2.1.3. - - - - -

5. El 1,3-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-propanol, utilizado como producto de partida en la etapa 2.4.2. anterior, puede prepararse también como sigue: una suspensión de 23,7 g (0,1 moles) de p-clorofenoxi-2-metilpropionato de Na en 14 g (0,11 moles) de 1,3-dicloro-2-propanol se calienta en un cilindro de acero cerrado a 155° durante 14 horas. Después de enfriamiento, se toma de nuevo con éter y se destila la fracción soluble a 138-141° bajo 0,07 Torr. - - - - -

Compuesto (II)

15. 

2-(acetilsaliciloxi)-1,3-di-(p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-propano
---

Método V

2.5.1. 2-acetilsaliciloxi-1,3-dicloropropano

20. A una solución de THF de 12,9 g (0,1 moles) de 1,3-dicloro-2-propanol, se adicionan 10,1 g (0,1 moles) de TEA después, lentamente y bajo agitación, 19,9 g (0,1 moles) de cloruro de ácido acetilsalicílico. Después de haber eliminado el clorhidrato de TEA, se obtiene cuantitativamente el acetilsaliciloxi-1,3-dicloropropano, que cristaliza en éter

de petróleo. - - - - -

$C_{12}H_{12}Cl_2O_4$  (291,1) F : 67-69°  
Rf = 0,58 (acetato de etilo/n-hexano 2/1 vol.)  
IR : 1750, 1725, 1610, 1580, 1485, 1335, 1295,  
1270, 1250, 1200, 1135, 1075, 1010, 915,  
820, 760, 700  $cm^{-1}$ . - - - - -

5.

2.5.2. 2-(acetilsaliciloxi)-1,3-di-(p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-propano

10. Se mezclan a 29,1 g (0,1 moles) de 2.5.1. y 47,3 g de p-clorofenoxi-2-metilpropionato de sodio. La mezcla pastosa se calienta a 160° durante 5 horas. Se toma de nuevo el producto con éter y la solución se extrae con una solución de  $CO_3HNa$  al 5% en agua, se lava dos veces con agua y se seca con  $SO_4Na_2$  anhidro. Se elimina el solvente y se obtiene cuantitativamente un producto (II) idéntico al obtenido en 2.1.3. - - - - -

15.

EJEMPLOS 3

Compuesto (III)

3-(acetilsaliciloxi)-1,2-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-propano

20.

Método I

3.1.1. 1-(acetilsaliciloxi)-2,3-epóxido-propano

A una solución de 44,4 g (0,6 moles) de 1-hidroxi-

2,3-epóxido-propano en éter seco, se adicionan 84 ml de TEA, gota a gota bajo agitación; se adicionan también 119,1 g (0,6 moles) de cloruro de ácido 2-acetilsalicílico. Después de 24 h, se separa el producto del clorhidrato de TEA y se lava la solución etérea con una solución acuosa de CO<sub>3</sub>HNa al 5%. Se aísla un producto aceitoso. Eb=114-115°/0,02 Torr.

5.  $C_{12}H_{12}O_5$  (263,2)  
 $\epsilon_{227 \text{ nm}} = 14'120$  (metanol)  
 Rf = 0,52 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)  
 10. IR (frecuencias características) 1760, 1735, 1610, 1265  $cm^{-1}$ .

3.1.2. 3-(acetilsaliciloxi)-1,2-di(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-propano

15. Se mezclan 23,6 g (0,1 moles) de 3.1.1. a 41,1 g (0,1 moles) del anhídrido de ácido p-clorofenoxi-2-metilpropiónico, a la temperatura de 100°. La mezcla resulta homogénea, se lleva entonces la temperatura de la mezcla a 120° durante 1½ h. El producto se extrae con éter, se lava con una solución acuosa de CO<sub>3</sub>HNa al 5%, después se decolora con carbón activo. Se obtiene un aceite incoloro (III).

20.

	$C_{32}H_{32}Cl_2O_{10}$	(647,5)	
<u>Análisis :</u>		Calculado %	Hallado %
	C	59,35	59,32
	H	4,94	5,22
	Cl	10,97	11,11

$\epsilon_{226 \text{ nm}} = 30'900$  (etanol 95%)

Rf = 0,67 (n-hexano/acetato de etilo 2/1 vol.)

Cc = pico homogéneo (carbowax 4%, temperatura 152°, N<sub>2</sub> 30 ml/min)

5. IR (frecuencias características) 1760-1730, 1610, 1600 y 1595, 840 y 860 cm<sup>-1</sup>. - - - - -

Observación :

10. Cuando tiene lugar la reacción 3.1.2., la temperatura puede estar comprendida entre 60 y 220°; en presencia de un ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> (introducido en forma de BF<sub>3</sub>O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) ó BF<sub>3</sub>C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N), la reacción puede realizarse a temperatura ambiente. La reacción puede también realizarse en un solvente inerte frente al anhídrido y de la función epóxido. - - - - -

15.

Compuesto (III)

1,2-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-3-(acetilaliciloxi)-propano

Método II

20.

3.2.1. 3-cloro-1,2-di(p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-propano

41,1 g (0,1 moles) del anhídrido de ácido p-clorofenoxi-2-metilpropiónico se adicionan a 9,25 g (0,1 moles) de epíclorhidrina. Se calienta a 130°, después se elimina

el exceso de anhídrido no reaccionado por hidrólisis con  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . Se obtiene un aceite. - - - - -

5.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{O}_6$  (503,8)  
IR : 1745, 1592, 1490, 1480, 1390, 1370, 1280,  
1240, 1150, 1130, 1100, 1015, 970, 855, 845, 770,  
725, 710, 680  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

3.2.2. 1,2-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-3-saliciloxi)-propano

10. Se mezclan 25 g (0,05 moles) de 3.2.1. a 12 g (0,075 moles) de salicilato de sodio y se calienta a 180° durante 16 horas. Se elimina el cloruro de sodio por desalación del producto en éter. Se obtiene un aceite. - - - - -

15.  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{O}_9$  (605,5)  
IR : 1740, 1680, 1590, 1575, 1485, 1380, 1360,  
1300, 1240, 1180, 1160, 1120, 1090, 1010,  
965, 850, 825, 760, 695, 680  $\text{cm}^{-1}$ . - - -

3.2.3. 1,2-di-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-3-acetilsaliciloxi)-propano

20. Se disuelven 28 g (0,04 moles) de 3.2.2. en 50 ml de anhídrido acético y se lleva a 105°. Se elimina el exceso de reactivo por lavado de la solución etérea con una solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5%. Se seca la fase orgánica con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Se obtiene un aceite (III) idéntico al obtenido en

3.1.2. -----

EJEMPLO 4

Compuesto (IV)

1-(acetilsaliciloxi)-3-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-acetoxi-propano

5. 4.1. 1-(acetilsaliciloxi)-3-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-propanol

Se calienta a 80° una solución de 21,4 g (0,1 moles) de ácido p-clorofenoxi-2-metilpropiónico y 23,6 g (0,1 moles) de 1-(acetilsaliciloxi)-2,3-epóxido-propano en 100 ml de dimetilformamida durante 18 horas. Después de destilación del solvente, el residuo es lavado con CO<sub>3</sub>HNa a partir de una solución en éter. Se obtiene un aceite (26 g).

15.  $C_{22}H_{23}Cl O_8$  (450,9)  
Rf : 0,12 (acetato de etilo/hexano 1/2 vol.)  
IR : 3500, 1770, 1735-1740, 1610, 1595, 1580,  
1490, 1370, 1290, 1260-1240, 1200, 1140,  
1080, 1010, 830, 750, 705, 570 cm<sup>-1</sup>. - -

4.2. 1-(acetilsaliciloxi)-3-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-acetoxi-propano

20. Se disuelven 9 g de 1-(2-acetilsaliciloxi)-3-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-propanol (0,02 moles) en 5 ml de ácido acético que contiene 5 ml de anhídrido acéti-

co. Después de 4 h a temperatura ordinaria, se elimina el exceso de reactivo y el solvente. Se toma de nuevo con éter y se lava la solución con una solución de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5% en agua. Se obtiene un aceite (IV). - - - - -

5.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl O}_9$  (492,9)

<u>Análisis</u> :	Calculado %	Hallado %
C	58,48	58,39
H	5,11	5,19
Cl	7,19	7,16

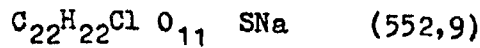
10.  $\epsilon_{227 \text{ nm}} = 18'700$  (etanol 95%)  
 Rf : 0,38 (acetato de etilo/hexano 1/2 vol.)  
 IR : 1770, 1740, 1600, 1595, 1580, 1490, 1270,  
 1230, 1195, 1130, 1080, 1010, 960, 910,  
 815, 750, 700, 680  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

15. EJEMPLO 5 Compuesto (V)

1-(acetilsaliciloxi)-3-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-sulfo-propanol - Sal de sodio

20. Se disuelven 9 g (0,02 moles) de 1-(acetilsaliciloxi)-3-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-propanol (4.1.) en 100 ml de acetonitrilo en el cual se adicionan 6,04 g (0,038 moles) de piridina-anhídrido sulfúrico ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{NSO}_3$ ). Después de 12 horas de agitación a temperatura ordinaria, se filtra el exceso de éter. Se neutraliza con

CO<sub>3</sub>HNa, se obtienen 5,4 g de un sólido (V). - - - - -



<u>Análisis</u> :	Calculado %	Hallado %
5. C	47,79	47,57
H	4,01	4,21
S	5,80	5,55

$\epsilon_{226 \text{ nm}} = 19'175$  (etanol 95%)

Rf : 0,7 (n-butanol/ácido acético/H<sub>2</sub>O 10/2/3, vol.)

10. IR : 1770, 1750-1725, 1605, 1595, 1580, 1485, 1280, 1240, 1200, 1130, 1090, 1040, 1010, 940, 830, 750, 700 cm<sup>-1</sup>. - - - - -

EJEMPLOS 6

Compuesto (VI)

15.

1-(acetilsaliciloxi)-2-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-etano

Método I

6.1.1. 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-cloroetano

20.

107,3 g (0,5 moles) de ácido p-clorofenoxi-2-metilpropiónico se disuelven en 241,5 g (3 moles) de 2-cloroetano. Se satura la solución con HCl gaseoso. Se destila el exceso de solvente bajo 11 Torr. y destila el éster bajo 0,02 Torr., a una temperatura de 97-98°. - - - - -



Rf = 0,88 (acetato de etilo/n-hexano 1/2 vol.)

IR : 1740, 1590, 1580, 1485, 1385, 1280, 1240,  
1180, 1140, 1090, 1010, 970, 825, 670  $cm^{-1}$ .

5. 6.1.2. 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(saliciloxi)-etano

50 g (0,18 moles) del 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-cloroetano se mezclan con 43,3 g (0,27 moles) de salicilato de sodio. Se calienta la mezcla a 195° durante 8 h. Los productos son tomados de nuevo con éter, y por filtración se elimina NaCl. El diéster cristaliza cuantitativamente a partir de la solución etérea. - - - -

F : 43-45°



15. Rf : 0,7 (acetato de etilo/n-hexano 1/2 vol.)

IR : 3220, 1720, 1675, 1605, 1590, 1575, 1480,  
1330, 1290, 1240, 1180, 1150, 1090, 1040,  
980, 820, 760, 720, 660  $cm^{-1}$ . - - - - -

20. 6.1.3. 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(acetilsaliciloxi)-etano

A una solución de 68 g de 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(saliciloxi)-etano en 30 ml de piridina, se introducen 34 ml de anhídrido acético. Después de 2½ h, se elimina el exceso de reactivo y de solvente y después

se lleva el producto a 150°, bajo un vacío de 0,05 Torr. Se obtiene un aceite que cristaliza espontáneamente a temperatura ordinaria (VI). - - - - -

$C_{21}H_{21}Cl O_7$  (420,9)

5.	<u>Análisis</u> :	Calculado %	Hallado %
	C	59,93	60,03
	H	5,03	5,12

$\epsilon_{226 \text{ cm}} = 19'950$  (etanol 95%)

F : 48-50°

10. Rf: 0,55 (acetato de etilo/n-hexano 1/2 vol.)

IR : 1760, 1710-1720, 1600, 1590, 1570, 1485, 1265, 1195, 1150, 1080, 1050-1040, 1000, 910, 820, 750, 700, 665  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

Compuesto (VI)

15.

1-(acetilsaliciloxi)-2-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-etano

Método II

6.2.1. 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-etanol

20. Se introducen 23,6 g (0,1 moles) de 2-p-clorofenoxi-2-metilpropionato de sodio en 18 g (0,22 moles) de cloroetano. Se calienta a reflujo durante 2 h a 160°, después se elimina el exceso de solvente. Se toma de nuevo el resí

duo con éter y se destila el alcohol. Eb 110-117º/0,02 Torr.

Rf = 0,35 (acetato de etilo/n-hexano 1/2 vol.)

IR : 3440, 1730, 1590, 1580, 1485, 1385, 1360,  
1280, 1240, 1180, 1140, 1090, 1010, 970, 890,  
850-830, 670 cm<sup>-1</sup>. - - - - -

5.

6.2.2. 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-(acetilsaliciloxi)-etano

10. A una solución de 5,17 g (0,02 moles) de 6.2.1. en éter seco, se introducen 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina y gota a gota, bajo agitación, 4,05 g (0,02 moles) de cloruro del ácido acetilsalicílico. Se filtra el clorhidrato de trietilamina formado y se extrae la solución etérea con una solución acuosa de CO<sub>2</sub>HNa al 5%. Se seca la solución en la cual el producto cristaliza espontáneamente. Se  
15. recristaliza en éter de petróleo, y se obtiene un producto (VI) idéntico al preparado en 6.1.3. - - - - -

Compuesto (VI)

1-(acetilsaliciloxi)-2-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-etano

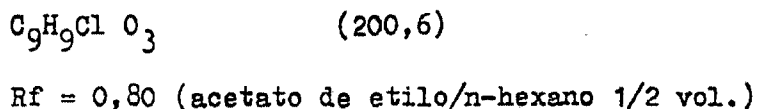
20.

Método III

6.3.1. 1-saliciloxi-2-cloroetano

Se calienta a 110º durante 2 h una solución de 13,8

- g (0,1 moles) de ácido salicílico en 48,3 g (0,6 moles) de 2-cloroetanol en presencia de 4 ml de ácido sulfúrico. Después de eliminación del exceso de 2-cloroetanol, se extrae la solución etérea del producto con una solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5%. Se elimina el éter y se destila el producto. Ebb : 128-129°/11 Torr. - - - - -
- 5.

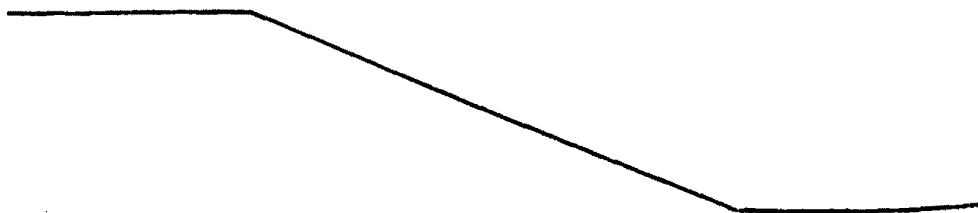


10. 6.3.2. 1-saliciloxi-2-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-etano

Una mezcla de 2 g (0,01 moles) de 6.3.1. y 3,55 g (0,015 moles) de p-clorofenoxi-2-metilpropionato de Na se calienta durante 4 h a 180°. Se toma de nuevo con éter, se filtra y cristaliza el producto idéntico a 6.1.2. - - - - -

15. 6.3.3. 1-(acetilsaliciloxi)-2-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-etano

A partir del 1-saliciloxi-2-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-etano obtenido en 6.3.2., se prepara (VI), como en 6.1.3. - - - - -



Compuesto (VI)

1-(acetilsaliciloxi)-2-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-etano

Método IV

5. 6.4.1. 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-etanol

A una solución de 6,2 g (0,1 moles) de etilenglicol en THF, se adicionan 13,93 ml (0,1 moles) de trietilamina y gota a gota 23,3 g (0,1 moles) de cloruro del ácido p-clorofenoxi-2-metilpropiónico en THF. Se filtra el precipitado de clorhidrato de trietilamina, se lava la solución etérea con una solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5%. Se elimina el solvente y se destila el producto, bajo 0,02 Torr. El producto es idéntico al obtenido en 6.2.1.; a partir del 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-etanol así obtenido, se prepara (VI) como en 6.2.2. - - - - -

Compuesto (VI)

1-(acetilsaliciloxi)-2-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-etano

Método V

20. 6.5.1. 1-(2-p-clorofenoxi-2-metilpropioniloxi)-2-cloroetano

A una solución de 80,5 g de cloroetano (1 mol) en

5. THF que contiene 101 g (1 mol) de trietilamina, se adicionan gota a gota, bajo agitación, 233 g (1 mol) de cloruro del ácido p-clorofenoxi-2-metilpropiónico. Se filtra el clorhidrato de trietilamina y se destila el éster formado; es idéntico al obtenido en 6.1.1.; se prosigue la síntesis de (VI) como en 6.1.2., después en 6.1.3. - - - - -

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

A) Toxicidad aguda

10. La toxicidad aguda de los compuestos I a VI ha sido determinada en el ratón macho (Tabla I). - - - - -

TABLA I

Producto	Vía	DL <sub>50</sub>	g/kg
I	p.o.	> 5	"
II	p.o.	> 7,5	"
III	p.o.	> 6,2	"
IV	p.o.	> 5	"
V	p.o.	> 5	"
VI	p.o.	> 6	"

Todos estos derivados son mucho menos tóxicos que el clofibrato (DL<sub>50</sub> 1,2 g/kg) y que el ácido acetilsalicílico (DL<sub>50</sub> 1,75 g/kg). - - - - -

B) Farmacocinética

15. Todos los compuestos a que se refiere la presente

5. invención liberan en la sangre el ácido clofibrico y el ácido acetilsalicílico. Los metabolitos han sido determinados por cromatografía en fase gaseosa después de transformación en derivados silanados. Se observan dos picos, uno que representa la suma de los derivados salicilados y el otro el ácido clofibrico. En la Tabla II están indicados los valores plasmáticos máximos alcanzados en el ratón después de una administración única. - - - - -

TABLA II

Producto	Dosis p.o. mg/kg	Por tasa plasmática max $\mu\text{g/ml}$		Después x horas
		Derivados salicilados	Acido clofibricos	
Testigo clofibrato + ácido acetil sal.	300 + 100	180	280	1
Compuesto I	400	30	45	16
" II	400	40	60	16
" III	400	45	58	16
" IV	400	150	115	8
" V	400	60	175	3
" VI	400	150	200	8

10. Se constata que la liberación de los dos metabolitos activos pueden ser influenciada modificando el volumen estérico de los compuestos en cuestión; en efecto, cuando se aumenta el volumen estérico, la metabolización se ralentiza.

C) Actividad hipocolesterolemizante e hipolipemizante

5. Unos lotes de 10 ratones normolipemizantes han sido tratados durante 10 días, por sondeo gástrico con el equivalente de 75 mg/kg de clofibrato, administrado cada 12 horas. Después de 10 días, 12 horas después de la última administración, han sido sacrificados y el colesterol y los triglicéridos analizados (Tabla III). - - - - -

TABLA III

Producto	Triglicéridos mm moles/l	Descenso %	Colesterol mg/100 ml	Descenso %
Testigo sin tratamiento	1,13		90,79	
Testigo clofibrato	0,83	27	65,24	28
Compuesto I	0,96	15	78,25	14
" II	0,92	19	73,90	19
" III	0,91	19	75,63	17
" IV	0,97	14	72,12	21
" V	0,89	21	68,38	25
" VI	0,83	27	67,34	26

D) Actividad antiagregante y antiadhesiva

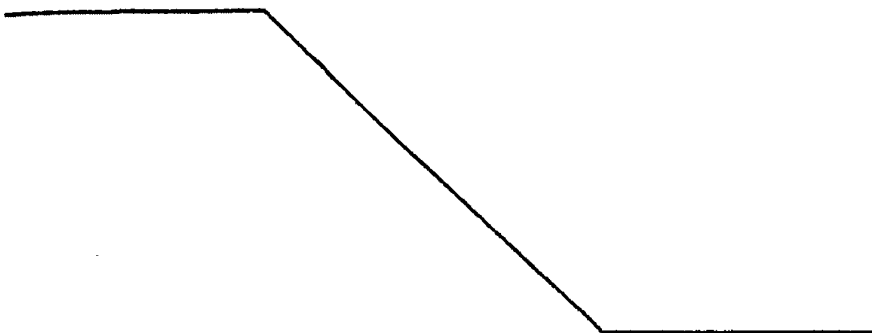
10. La actividad antiagregante y antiadhesiva de los compuestos I a VI ha sido ensayada ex vivo en el conejo después de una administración equivalente a 50 mg/kg de ácido acetilsalicílico. Todos estos compuestos poseen una actividad antiagregante y antiadhesiva (ADP, colágeno) semejante a la del testigo (50 mg/kg de ácido acetilsalicílico). La

sangre ha sido extraída bajo narcosis 24 horas después de la administración de la dosis (intubación). - - - - -

APLICACIONES TERAPEUTICAS

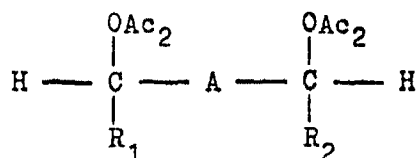
5. Los compuestos I a VI están destinados al tratamiento de hipercolesterolemias e hiperlipidemias mixtas, de hiperagregabilidad plaquetaria, así como de las manifestaciones arterioesclerosas ligadas a dichas perturbaciones. Los compuestos se administran por vía oral en una o varias tomas diarias con una posología de 0,30 g a 4 g por día según la gravedad de la enfermedad y los resultados de los exámenes de laboratorio. Los compuestos se presentan solos o con vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo en forma de cápsulas duras o blandas, comprimidos desnudos o recubiertos, gránulos o jarabes. - - - - -

10. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de ésteres mixtos de poliol, y en particular de un compuesto terapéuticamente activo de fórmula general: - - - - -



(F)

5. en la cual  $\text{Ac}_1$  es un primer grupo acilo,  $\text{Ac}_2$  es un segundo grupo acilo, diferente del primero, A es un enlace C-C o un resto orgánico divalente;  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  son un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto correspondiente a dicha fórmula F,
10. que no tenga grupos  $\text{Ac}_1$  y  $\text{Ac}_2$  pero que presente por lo menos un grupo -OH protegido y por lo menos un grupo -OH libre, con un agente acilante que comprende el grupo  $\text{Ac}_1$  para acilar dicho grupo -OH libre, porque se desprotege el grupo -OH protegido y porque se acila dicho grupo con un agente
20. acilante que comprende el grupo  $\text{Ac}_2$ . - - - - -

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un agente acilante que comprende el grupo  $\text{Ac}_2$  con una cadena lateral OH-substituida de un compuesto epoxietano u oxetano correspondiente, y
25. se hace reaccionar el derivado oxirano u oxetano acilado co

correspondiente con un anhídrido de ácido de fórmula  $(Ac_1)_2O$ .

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una dihalohidrina correspondiente con un carboxilato de metal alcalino o alcalinotérreo de fórmula  $Ac_1O^-M^+$  ó  $(Ac_1O^-)_2M^{++}$ , siendo M un metal alcalino o alcalinotérreo, para obtener un derivado acilado que contiene un grupo OH libre; se hace reaccionar el derivado obtenido con un cloruro de ácido  $Ac_2Cl$ , o se hace reaccionar un cloruro de ácido  $Ac_2Cl$  con una dihalohidrina, para obtener un derivado acilado dihalogenado obtenido con un carboxilato de metal alcalino  $Ac_1O^-M^+$  o alcalinotérreo  $(Ac_1O^-)_2M^{++}$ , siendo M un metal alcalino o alcalinotérreo. -
- 5.
- 10.

- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_1$  con un compuesto oxirano u oxetano correspondiente que contiene una cadena lateral hidroxisubstituida; porque se hace reaccionar el derivado oxirano u oxetano monoacilado correspondiente con un reactivo de acilación constituido por una mezcla de un ácido carboxílico  $Ac_1OH$  y de una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de este ácido para obtener el derivado diacilado correspondiente que contiene un grupo OH liberado; y porque se hace reaccionar el grupo -OH libre del derivado así obtenido con un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_2$ . - - - - -
- 15.
- 20.

25. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caract

5. terizado porque se hacen reaccionar 2 moles de un agente acilante, que comprende el grupo  $Ac_1$  ó  $Ac_2$ , con 1 ml de un poliol simétrico, para obtener un derivado acilado que contiene un grupo -OH libre, y porque se hace reaccionar este grupo -OH libre con un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_2$  ó  $Ac_1$  respectivamente. - - - - -

10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida presenta el grupo -OH protegido en forma de grupo carbonilo, y porque se desprotege este último por reducción en grupo -OH, siendo este último entonces acilado con dicho agente acilante que comprende el grupo  $Ac_2$ . - - - - -

15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto que contiene varios grupos OH libres con un alcoholato alcalino o alcalinotérreo inferior de manera que se obtenga un monoalcoholato alcalino o alcalinotérreo de este compuesto; porque se hace reaccionar el monoalcoholato obtenido con un cloruro de ácido  $Ac_2Cl$  de manera que se obtenga un derivado monoacilado; y porque se hace reaccionar este derivado monoacilado con un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_1$ .-

20.

25. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de un ácido poliolsulfónico o de un ácido poliolfosfónico con un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_1$  de manera que se obten-

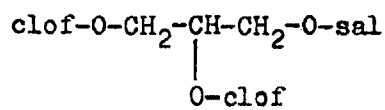
ga la sal del ácido sulfónico o fosfónico poliacilado correspondiente; y porque se libera el anión correspondiente en solución acuosa y se le hace reaccionar con un catión que proviene de una sal de una amina previamente acilada por el resto acilo  $Ac_2$ . - - - - -

5. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_2$  con un compuesto oxirano u oxetano correspondiente que contiene una cadena lateral hidroxisubstituida; porque se hace reaccionar un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_1$  con una sal de un ácido poliolsulfónico o de un ácido poliolfosfónico y se libera el ácido sulfónico o fosfónico acilado correspondiente en medio ácido; y porque se hace reaccionar el ácido obtenido con el compuesto oxirano u oxetano obtenido en la etapa primera. - - - -

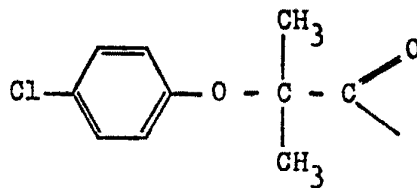
10. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_2$  con un compuesto oxirano u oxetano correspondiente que contiene una cadena lateral hidroxisubstituida; porque se hace reaccionar una sal de un ácido poliolsulfónico con el compuesto oxirano u oxetano obtenido en presencia de ácido sulfúrico para obtener el éter correspondiente; y porque se hace reaccionar un agente acilante que comprende el grupo  $Ac_1$  con el o los grupos OH libres o liberados en la etapa segunda. - - - - -

25.

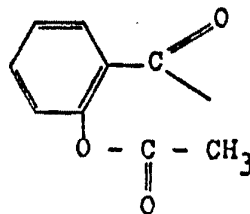
11.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 10, caracterizado porque la reacción se rea-  
liza de forma que el compuesto obtenido es de fórmula - - -



5. en la cual clof es el resto 2-p-clorofenoxi-2-metilpropioni-  
lo o clofibrilo de fórmula: - - - - -



y sal es el resto 2-acetilsalicilo de fórmula - - - - -



12.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES MIX-  
TOS DE POLIOL". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

presente memoria que consta de treinta y ocho hojas foliadas  
y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 30 NOVIEMBRE 1976

P.A. M. CURELL SUÑOL

*Curell*

mcm.