

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	456977	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	18 de marzo de 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:			32 FECHA			33 PAIS		
31 NUMERO								
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
			Co-D A&11					
54 TITULO DE LA INVENCION								
"Procedimiento para la obtención de un compuesto derivado del 1,2,3-trihidroxiopropano".								
- 7 DIC. 1977								
71 SOLICITANTE (S)								
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES FARMACOTERAPEUTICAS, S.A.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
Avda. San Antonio M ^a Claret, 173, BARCELONA								
72 INVENTOR (ES)								
D. Romeo ANDREOLI ROBATTI D. Xavier CIRERA DOTTI								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE								
D. Pedro SUGRAÑES FERRER, Agente Oficial de la Prop. Ind. con domicilio en Barcelona, C/Provenza, 304								

PATENTE DE INVENCION

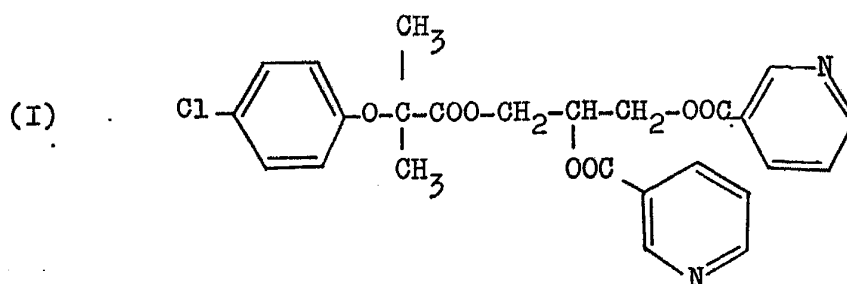
Por "procedimiento para la obtención de un compuesto derivado del 1,2,3-trihidroxiopropano."

MEMORIA DESCRIPTIVA

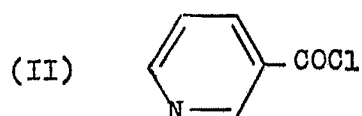
5 La presente Patente de Invención se refiere a un
procedimiento para la obtención de un derivado del 1,2,3-
-Trihidroxiopropano esterificado con una molécula de ácido
clofíbrico y dos moléculas de ácido nicotínico: el 1-clofi
brato-2,3-dinicotinato de trihidroxiopropano, que ha demos-
10 trado poseer una acción normolipemiente y anticolesteriné-
mica y resulta por tanto un interesante agente antiateros-
clerótico.

La obtención de este compuesto, por su acción farmacológica, es un avance en la terapia de la aterosclerosis ya que se ha comprobado que reduce el nivel de colesterol y de lípidos hasta un valor próximo al fisiológico, en casos de hiperlipemia e hipercolesterinemia, presentando una toxicidad muy baja en relación a los anticolosterinémicos normalmente utilizados en clínica.

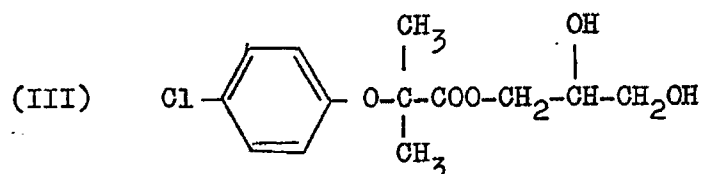
El 1-clofibrato-2,3-dinicotinato de trihidroxi-propano, (I), objeto de la presente Patente y con la siguiente fórmula de estructura:



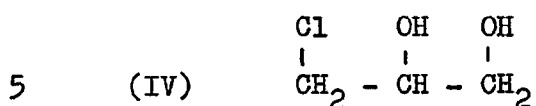
Se obtiene por esterificación entre el cloruro del ácido nicotínico (II)



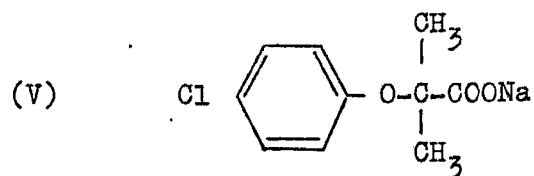
y el α -Monoclofibrato de trihidroxipropano (III)



que a su vez se obtiene a partir del 3-Cloro-1,2-propano diol (IV) como producto de partida.



por reacción con la sal sódica del ácido clofíbrico (V)



Ejemplo A

10 A-1) Preparación del α -Monoclofibrato de trihidroxipropano.

En un matraz de 3 bocas de 2 litros provisto de refrigerante de reflujo y de agitador mecánico conteniendo

963 g (4,0687 moles) de sal sódica del ácido clofíbrico se adicionan de una vez 450 g (4,071 moles, 341,73 ml) de 3-Cloro-1,2-propanodiol y la mezcla resultante se calienta a 130 °C, sin dejar de agitar, durante 8 horas.

5 Al cabo de dicho tiempo se tiene en el matraz un crudo formado por una suspensión de un sólido blanquecino (ClNa) y un líquido siruposo marrón claro (éster impuro). El crudo anterior se lava con 5 x 1000 ml de agua, se disuelve en éter, se seca sobre sulfato sódico, se elimina
10 el éter en rotavapor y se obtiene un líquido viscoso y ligeramente marrón que pesa 961 g (Rdto.=82 %).

El espectro de infrarrojo presenta como información más específica la presencia de una banda de tensión C=C a 1590 cm^{-1} y una banda de tensión C=O a 1730 cm^{-1} .

15 A-2) Preparación del 1-clofibrato,2,3-dinicotinato de trihidroxipropano.

Se hacen reaccionar 1.420 g (11,54 moles) de ácido nicotínico y 4.121 g (34,63 moles) de cloruro de tionilo y se refluje la mezcla resultante durante tres días.
20 Después de eliminar el exceso de cloruro de tionilo por destilación, se suspende en cloroformo el producto obtenido y se adicionan 410 g de α -monoclofibrato de trihidroxipropano, reflujiéndose a continuación la mezcla. A continuación se elimina el cloroformo por destilación. El producto
25 obtenido se trata con ácido diluido para alcalinizarse a

continuación, separándose un aceite viscoso que se extrae con un disolvente orgánico. La fase orgánica se lava con agua, base diluida y agua, se seca sobre agente desecante adecuado y se evapora a sequedad obteniéndose el producto en un elevado grado de pureza, siendo opcional destilarlo a presión reducida.

Ejemplo B

B-1) Preparación del α -Monoclofibrato de trihidroxipropano

10 En un matraz de 3 bocas de 2 litros provisto de refrigerante de reflujo y de agitador mecánico conteniendo 693 g (2,93 moles) de sal sódica del ácido clofíbrico se adicionan de una vez 317 g (2,93 moles, 246 ml) de 3 Cloro-1,2-propanodiol y la mezcla resultante se calienta a 130 °C, sin dejar de agitar, durante 8 horas. Al cabo de dicho tiempo se tiene en el matraz un crudo formado por una suspensión de un sólido blanquecino (ClNa) y un líquido siruposo marrón claro (éster impuro). El crudo anterior se lava con 5 x 1000 ml de agua, se disuelve en éter, se 20 seca sobre sulfato sódico, se elimina el éter en rotavapor y se obtiene un líquido viscoso y ligeramente marrón que pesa 678 g (Rdto.=80 %).

B-2) Preparación del 1-clofibrato-2,3-dinicotinato de trihidroxipropano

25 Una disolución clorofórmica de 450 g (1,51 moles)

de α -Monoclofibrato de trihidroxipropano y 500 g (6,33 moles) de piridina se adicionan en pequeñas porciones 1.200 g (8,48 moles) de cloruro de ácido nicotínico, refluándose la mezcla a continuación durante 18 horas.

5 A continuación se elimina el cloroformo por destilación, se añade éter, se filtra, se elimina el éter del filtrado por destilación y se destila. El residuo de la evaporación se purifica según el procedimiento del ejemplo A. De este modo se obtiene un aceite viscoso, parduzco, de elevado grado de pureza.

10

El compuesto así obtenido, de fórmula empírica $C_{25}H_{23}ClN_2O_7$ y de peso molecular 498,5 es un líquido amarillo, viscoso, soluble en disolventes orgánicos tales como el éter, cloroformo, benceno, tetracloruro de carbono, e insoluble en agua.

15

El espectro de infrarrojo (solución sólida en BrK) presenta bandas características a las frecuencias de 2.990 cm^{-1} , 1.730 cm^{-1} , 1.490 cm^{-1} , 1.110 cm^{-1} .

Control de pureza de una muestra de producto por
20 CGL : 99%

Análisis elemental

Calculado C:60,18% ; H: 4,61% ; N: 5,62% ; Cl: 7,12%

Hallado C:59,72% ; H: 5,2% ; N: 5,13% ; Cl: 7,25%

En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención, podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

5 1º- Procedimiento para la obtención de un compuesto derivado del 1,2,3-trihidroxi-propano, caracterizado porque se hace reaccionar el cloruro del ácido nicotínico con el α -Monoclofibrato de trihidroxipropano en un medio disolvente inerte, generalmente cloroformo.

10 2º- Procedimiento para la obtención de un compuesto derivado del 1,2,3-trihidroxi-propano según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el α -Monoclofibrato de trihidroxipropano se obtiene por reacción del 3-Cloro-1,2-propanodiol con una sal alcalina del ácido nicotínico, generalmente la sal sódica.

15 3º- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO DERIVADO DEL 1,2,3-TRIHIDROXIPROPANO.

Consta la presente Memoria de nueve hojas
foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 18 de marzo de 1977

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES
FARMACOTERAPEUTICAS, S.A.

p. a.

PEDRO SUGRAÑES FERRER

p. p.



Fdo. Pedro Sugañes Moliné