

MINIST. DE INDUSTRIA
REGISTRO PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

REF: 03.SEC.BG H. 6552-cas 110

0.8626

ES

11

21

457106

A 1

22

FECHA DE PRESENTACION

22-3-77

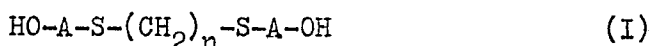
PATENTE DE INVENCION

Como DIVISIONAL de la solicitud de patente nº 441,166 de 22-9-75

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
41381	23-9-74	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO HIDROXI-TIOALCANO SIMETRICO		
71 SOLICITANTE (S)		
LABORATOIRE L. LAFON		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1, rue Georges Médéric, 94700 Maisons-Alfort, Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
Louis Lafon de nacionalidad francesa.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a compuestos alifáticos
hidroxilados, sulfurados y simétricos. Se refiere igualmente
al procedimiento de preparación de estos compuestos y a su
utilización en terapéutica, principalmente como agentes hipo-
5 lipémicos e hipocolesterolémicos.

Los compuestos de la invención se caracterizan por
responder a la fórmula general:

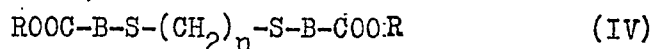


10 donde n es un número entero comprendido entre 5 y 15 y el gru-
po A es una cadena hidrocarbonada C_2C_6 , lineal o ramificada,
que puede contener un grupo OH..

15 Como ejemplos de A, podemos mencionar principalmente
los grupos CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$.

20 Para preparar los compuestos de fórmula I, se dispo-
ne de varios métodos de síntesis que se basan en principios
conocidos. Según la invención, se preconizan de preferencia
los dos métodos siguientes:

20 - El método I que consiste en reducir mediante
 LiAlH_4 un compuesto de fórmula:



25 donde n es el definido anteriormente, R es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$
y B es una cadena hidrocarbonada $\text{C}_1\text{-C}_5$ tal que $\text{A} = \text{BCH}_2$ y

25 - El método II que consiste en hacer reaccionar un
 ω, ω' -dihalogenoalcano de fórmula:



30 donde n es el definido anteriormente y Hal representa un átomo
de halógeno, F, Cl, Br o I, siendo el átomo de halógeno pre-
ferido el bromo, con un hidroximercaptano de fórmula:

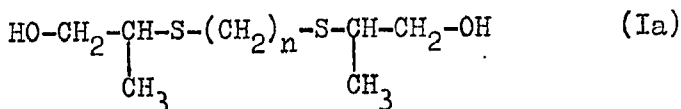
HS-A-OH

(III)

1 en medio alcalino, preferiblemente en un alcohol, en presencia de NaOH 10N.

5 Es evidente que el método II que se aplica cualquiera que sea A es el más general. Por el contrario, el método I puede ser solamente utilizado para la síntesis de una parte de los compuestos de fórmula I, es decir aquellos donde A = BCH_2 .

10 Para aplicar el método II a la síntesis de los compuestos de fórmula I donde A es $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, se ha puesto a punto un nuevo método de preparación de un producto intermedio, el 2-mercaptopropanol, que se describe más adelante; más exactamente, según la invención se preconiza un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general



que comprende la formación del 2-metil-tiirano y de 2-mercaptopropanol, cuyo procedimiento se caracteriza por:

- 20 a) hacer reaccionar la tiourea con óxido de propileno en medio ácido, para formar una sal de β -hidroxitiouronio que a continuación se descompone en medio alcalino a 2-metil-tiirano;
- 25 b) someter el 2-metil-tiirano así obtenido a una reacción de acetilación con anhídrido acético para obtener, por apertura del ciclo de tiirano, acetato de 2-acetilmercaptopropilo;
- c) someter el acetato de 2-acetilmercaptopropilo a una reacción de metanolisis empleando CH_3OH en presencia de iones H^+ para obtener 2-mercaptopropanol y
- 30 d) hacer reaccionar el 2-mercaptopropanol así obtenido con un

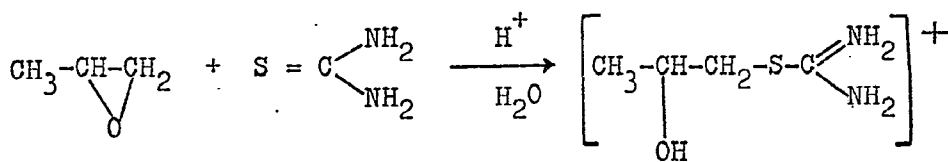
1

ω, ω'-dihalogenoalcano de fórmula II.

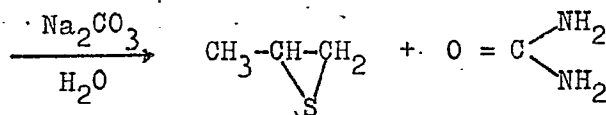
El mecanismo de reacción relativo a este procedimiento ha sido esquematizado a continuación. Para conocer con detalle los modos de operación remitimos ventajosamente las indicaciones dadas en el Ejemplo 6 bis.

5

a) Primera etapa: Síntesis de 2-metil-tiirano.

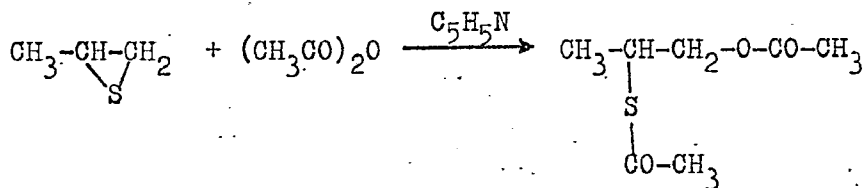


10



b) Segunda etapa: Acetilación del 2-metil-tiirano

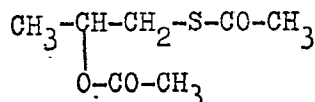
15



20

Nota: Es esencial que la acetilación sea efectuada con anhídrido de ácido acético; en efecto, si se acetila con CH₃COCl no se obtiene el acetato de 2-acetilmercaptopropilo sino el isómero de este producto, a saber: acetato de 1-acetilmercapto-2-propilo de fórmula

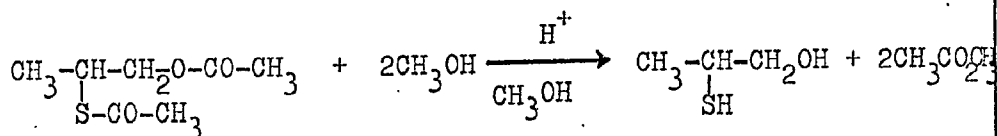
25



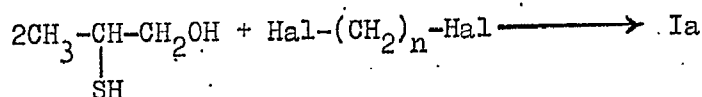
porque la experiencia demuestra que el (CH₃CO)₂O y el CH₃COCl conducen a aperturas diferentes del heterociclo del 2-metil-tiirano.

30

c) Tercera etapa: Metanolisis del acetato de 2-acetilmercaptopropilo.



d) Cuarta etapa: Condensación del 2-mercaptopropanol con un ω, ω' -dihalogenoalcano.

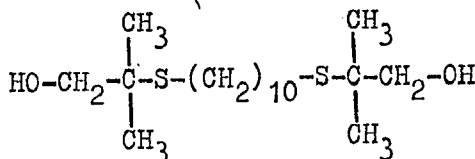


En la Tabla I se han reunido de forma no limitativa un cierto número de compuestos de la invención.

10 Estos productos han sido preparados como se indica en los ejemplos que siguen:

EJEMPLO 1

2,2,15,15-Tetrametil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodiol



número de clave: CRL 40055.

20 Empleado un material de laboratorio seco, en atmósfera de nitrógeno, se introduce en 17 minutos una solución de 21,6 g (0,05 moles) de 2,2,15,15-tetrametil-3,14-ditia-1,16-hexadecanoato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano, en el seno de una suspensión de 3,8 g (0,1 moles) de LiAlH_4 y 75 ml de tetrahidrofurano. Se calienta alrededor de 60°C duran-

25 te 3 horas 35 minutos, se enfría y se vierte en 11,7 ml de acetato de etilo y 100 ml de ácido clorhídrico 4N. Después de filtrar la materia insoluble, expulsar el tetrahidrofurano a presión reducida y extraer con éter, se obtienen 15,7 g de cristales blancos. Estos cristales se purifican por lavado con éter de petróleo para dar 13,9 g de cristales blancos in-

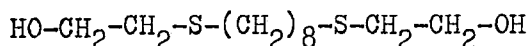
30 solubles en agua.

P.f. inst $\leq 50^{\circ}\text{C}$

Rendimiento = 80 %

EJEMPLO 2

1,8-Bis(2-hidroxietiltio)octano, otra nomenclatura: 3,12-dit
ia-1,14-tetradecanodiol



número de clave: CRL 40077.

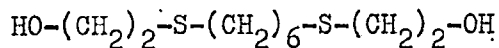
En una solución de 50 g (0,184 moles) de 1,8-dibromooctano y 31,6 g (0,405 moles) de mercaptoetanol en 100 ml de etanol se vierten a lo largo de 10 minutos 40,5 ml de sosa 10N. La temperatura del medio de reacción asciende hasta la de reflujo; se agita durante una hora dejando volver a la temperatura ambiente ($15\text{-}25^{\circ}\text{C}$). Después de haber expulsado el etanol a presión reducida, recogido el residuo con agua y extraída la materia insoluble con cloroformo, se obtienen 49 g de un polvo blanco. Este polvo se purifica por cristalización en acetato de etilo para dar 43 g de un polvo blanco, insoluble en agua y soluble en alcohol.

P.f. (Köfler) = 59°C
inst

Rendimiento = 93 %

EJEMPLO 3

1,6-Bis(2-hidroxietiltio)hexano, otra nomenclatura: 3,10-dit
ia-1,12-dodecanodiol



número de clave: CRL 40085.

En una solución de 0,1965 moles de 1,6-dibromohexano y 33,8 g (0,4323 moles) de mercaptoetanol en 125 ml de etanol se vierten a lo largo de 20 minutos 43 ml de sosa 10N. El medio de reacción se calienta hasta unos 70°C ; se agita

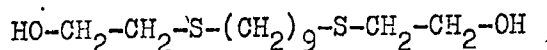
1 durante 45 minutos dejando volver a la temperatura ambiente
(15-25°C). Después de haber expulsado el etanol a presión re-
ducida, recogido el residuo en agua y extraída la materia inso-
luble con cloroformo, se obtienen 49,1 g de producto que se
5 presenta en forma de bloques blancos. Estos bloques se purifi-
can por cristalización en acetato de etilo para dar 41 g de
un polvo blanco, insoluble en agua y soluble en alcohol.

P.f. (Köfler) = 47°C
inst

Rendimiento = 88 %

10 EJEMPLO 4

1,9-Bis(2-hidroxietiltio)noneno, otra nomenclatura: 3,13-di-
tia-1,13-pentadecanodiol



número de clave: CRL 40116

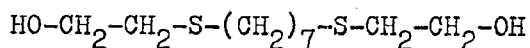
15 En una solución de 0,15 moles de 1,9-dibromononano
y 0,33 moles de mercaptoetanol en 120 ml de etanol se vierten
a lo largo de 5 minutos 33 ml de sosa 10N. La temperatura del
medio de reacción llega a 70°C y después se deja volver a la
temperatura ambiente agitando durante una hora. Después de ha-
20 ber expulsado el etanol a presión reducida, recogido el resi-
duo en agua y extraída la materia insoluble con cloroformo,
se obtienen 48,7 g de un polvo blanco. Este polvo se purifica
por cristalización en acetato de etilo para dar 42,2 g de un
polvo blanco, insoluble en agua y soluble en alcohol.

25 P.f. (Köfler) = 64°C
Inst

Rendimiento = 100 %

EJEMPLO 5

1,7-Bis(2-hidroxietiltio)heptano, otra nomenclatura: 3,11-dit
ia-1,13-tridecanodiol



número de clave: CRL 40120

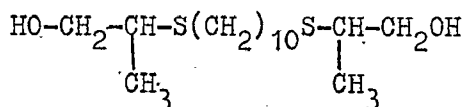
En una solución de 0,121 moles de 1,7-dibromoheptano y 0,266 moles de mercaptoetanol en 100 ml de etanol se vierten a lo largo de 10 minutos 26,6 ml de sosa 10N. La temperatura del medio de reacción llega a 70°C y se deja volver a la temperatura ambiente agitando durante una hora. Después de haber expulsado el etanol a presión reducida, recogido el residuo en agua y extraída la materia insoluble con cloroformo, se obtienen 34 g de un polvo blanco. Este polvo se purifica por cristalización en acetato de etilo para dar 26,5 g de un polvo cristalino blanco, oloroso, insoluble en agua y soluble en alcohol.

P.f. (Köfler) = 50°C
inst

Rendimiento = 87 %

EJEMPLO 6

(+)-2,15-Dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodiol



número de clave: CRL 40122

Sobre una suspensión agitada de 2,3 g (0,0605 moles) de LiAlH₄ en tetrahidrofurano, bajo corriente de nitrógeno, se vierte lentamente una solución tetrahidrofuránica de 7 g (0,0200 moles) de ácido (+)-2,15-dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodioico. Después el medio de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas 15 minutos. Después de neutralizar el

1 exceso de reductor con acetato de etilo y agua alcalina, se
filtra y se separan los disolventes del filtrado. El residuo
se reparte entre agua y cloruro de metileno. La fase orgánica
se recoge y después se lava hasta neutralidad y se seca. Se
5 evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se lava
por trituración con éter de petróleo. Después de filtrar, se
obtienen 5,4 g de un polvo cristalino blanco, insoluble en
agua. (Bien entendido, pueden aislarse los isómeros (+) y (-)
a partir de la mezcla racémica por un método conocido).

10 P.f. (Köfler) = 47-48°C
inst
Rendimiento = 83,7 %

EJEMPLO 6 bis

Método de preparación industrial de (+)-2,15-dimetil-3,14-di-
tia-1,16-hexadecanodiol

15 Número de clave: CRL 40122

a) Síntesis del 2-metil-tiirano

Materias primas

20 tiourea 2,79 kg (36,75 moles)
óxido de propileno 2,03 kg (2,45 litros, 35
moles)
agua 23 litros
ácido sulfúrico, d = 1,83 1,03 litros (19,25 moles)
CO₃Na₂ 3,71 kg (35 moles)

Aparatos

25 un reactor de 50 litros provisto de un dispositivo de
agitación, de un dispositivo de refrigeración y de un
embudo de decantación de 5 litros;
un decantador de 50 litros.

Modos de operación

30 En un reactor de 50 litros, se cargan 12,5 litros de

1 agua y 1,03 litros de ácido sulfúrico ($d = 1,83$). Se enfría
y se añaden 2,79 kg de tiourea. Se agita para disolver y
enfriar la masa líquida a unos 2°C . Entonces se vierten len-
tamente 2,03 kg de óxido de propileno, a lo largo de 2 horas
5 aproximadamente, manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C
(la reacción es exotérmica). Se mantiene la agitación durante
2 horas más permaneciendo siempre entre 0 y 5°C . Entonces se
vuelve a calentar para llegar a la temperatura ambiente (20
a 25°C) y mantenerse en esa temperatura durante 2 horas más.
10 Se añade lentamente una solución de 3,71 kg de carbonato só-
dico disuelto en 10 litros de agua (al principio hay riesgo de
formación de espuma). Se agita durante una hora una vez termi-
nada la adición y a continuación se deja decantar.

15 Se separa el líquido que sobrenada (1,810 kg). Se puede
extraer la fase acuosa con pentano pero la operación es poco
interesante porque el 2-metil-tiirano destila a baja tempe-
ratura (75°C bajo 760 mm) y se pierde una gran parte del mis-
mo durante la concentración.

20 Este líquido que sobrenada se lava con 50 cm^3 de agua y
se seca sobre sulfato sódico (500 g), teniendo cuidado cada
vez de conservarlo en un recipiente cerrado debido a su olor
desagradable por una parte y por otra a su volatilidad.

Rendimiento y características

25 Después de secar sobre sulfato sódico y filtrar el Na_2SO_4 ,
se recogen:

1,715 kg de producto crudo, es decir, 23,2 moles

Rendimiento (con respecto al óxido de propileno) = 66,3 %

$n_D^{20} = 1,4762$

30 P.e. 760 mm Hg $\begin{cases} 65-75^{\circ}\text{C} & (95 \%) \\ \text{superior a } 75^{\circ}\text{C} & (5 \%) \end{cases}$

1 La fracción que pasa entre 71 y 74°C representa el 90 % del 2-metil-tiirano. Este producto crudo es perfectamente adecuado para la siguiente reacción y por lo tanto es inútil destilarlo.

5 b) Síntesis del acetato de 2-acetilmercaptopropilo

Materias primas

2-metil-tiirano	1,715 kg (23,2 moles)
anhídrido acético	2,930 kg (29 moles)
piridina	200 cm ³
hielo machacado	13 kg
cloruro de metileno o cloroformo	12 litros
bicarbonato sódico	1 kg

Aparatos

15 reactor de 10 litros con agitación y refrigerante de reflujo;

un calentareactor de 10 litros;

una cuba de 30 litros, con agitación;

un decantador de 30 litros;

20 un aparato de destilación provisto de una columna adiabática (de 25 mm de diámetro y 45 cm de altura y forro de "multiknit"), un separador de Perkin y un calderín de 6 litros;

una bomba de vacío y un manómetro.

25 Modo de operación

En el reactor de 10 litros se cargan 2,93 kg de anhídrido acético, 1,715 kg de 2-metil-tiirano y 200 cm³ de piridina. Se calienta para llegar a reflujo alrededor de 87°C. La temperatura se eleva lentamente para llegar a 100°C al cabo de 3 a 4 horas aproximadamente. Se mantiene esta tempe-

30

1 ratura de tal manera que el tiempo total, desde el momento
de iniciarse el reflujo, es de 6 horas aproximadamente.

5 A continuación se eleva la temperatura a 130°C y se man-
tiene durante 3 a 4 horas. Se deja enfriar hasta unos 30 o
40°C y la solución reaccionante de color pardo negruzco inten-
so se vierte en una cuba que contiene 13 kg de hielo machaca-
do. Se agita durante una o dos horas y a continuación se
añaden 6 litros de cloruro de metileno (o cloroformo). Se agi-
10 tá durante 30 minutos y se deja decantar. Se separa la fase
orgánica. Se realizan dos nuevas extracciones con dos veces
3 litros de cloruro de metileno. Se reúnen todas las fases
orgánicas y se lavan con 5 litros de agua y después dos veces
con 5 litros de agua bicarbonatada a razón de 100 g/litro. A
15 continuación se enjuaga dos veces con 5 litros de agua. Se ex-
pulsas el cloruro de metileno (o el cloroformo) a presión re-
ducida sin pasar de 40°C. Se obtienen 4,45 kg de producto
crudo que se presenta en forma de aceite negro.

Este aceite negro se destila a 14 mm Hg.

20 Cada fracción (véase la Tabla II) se cromatografía so-
bre una placa de sílice Kieselgel 60-F₂₅₄, se eluye con la
mezcla tolueno-formiato de etilo-ácido fórmico (50:40:10 en
volumen/volumen).

Révelador: vainillina sulfúrica.

25 R_f y coloración = éster = 0,825 verde amarillento
impureza = 0,910 rojo.

30 La valoración del producto conseguido en cada fracción
se realiza midiendo el índice de refracción del destilado. El
resultado se compara con una curva establecida mezclando can-
tidades conocidas de acetato de 2-acetilmercaptopropilo puro
y la impureza pura aislada (que no se ha tratado de identi-
ficar hasta la fecha).

TABLA II

Número de la fracción	1	2	3	4	5	6	7	8	Colas
Presión en mm Hg	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Temperatura °C	32-99	99-100	100-101	101-102	102-102	102-103	103-103,5	103,5-105	no destilla
Cantidades recogidas	25 g	33 g	262 g	1130 g	845 g	322 g	159 g	67 g	660 g
n _D ²⁰	1,4627	1,4655	1,4660	1,4665	1,4665	1,4665	1,4685	1,4695	no mensurable
Número de manchas en C.C.F.	3	1	2	2	2	2	2	2	5
% de acetato (a)	100		99	98	98	98	94	92	

(a) acetato de 2-acetilmercaptopropanol

10

TABLA III

Número de la fracción	1	(b)	2	3	4	5	Cola
Presión en mm Hg	95-50		50-30	30-20	20	20	
Temperatura, °C	20-25		25-34	34-58,5	58,5-61	61-61,5	no destilla
Cantidades recogidas	4 a 5 l		125 g	70 g	862 g	135 g	386 g
n _D ²⁰	1,3400		1,3767	1,4470	1,4810	1,4820	no mensurable
Número de manchas en C.C.F.	(a)		1	1 + 1 muy pequeña	1 + 1 muy pequeña	1 + 1 muy pequeña	9
% de 2-mercaptopropanol			35	80,5	99	99,5	

(a) una mancha muy pequeña de 2-mercaptopropanol

(b) la fracción 1 está constituida por una mezcla de acetato de metilo y metanol conteniendo de 2 a 4 % de 2-mercaptopropanol

20

25

30

1

TABLA II

<u>Número de la fracción</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Presión en mm Hg	14	14	14	14
Temperatura °C	32-99	99-100	100-101	101-102
Cantidades recogidas	25 g	33 g	262 g	1130 g
n_D^{20}	1,4627	1,4655	1,4660	1,4665
Número de manchas en C.C.F.	3	1	2	2
% de acetato (a)		100	99	98

(a) acetato de 2-acetilmercaptopropilo

10

TABLA III

<u>Número de la fracción</u>	<u>1 (b)</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Presión en mm Hg	95-50	50-30	30-20
Temperatura, °C	20-25	25-34	34-58,5
Cantidades recogidas	4 a 5 l	125 g	70 g
n_D^{20}	1,3400	1,3767	1,4470
Número de manchas en C.C.F.	(a)	1	1 + 1 n pequeñ
% de 2-mercaptopropanol		35	80,5

(a) una mancha muy pequeña de 2-mercaptopropanol

(b) la fracción 1 está constituida por una mezcla de acetato de metilo captopropanol

15

20

25

30

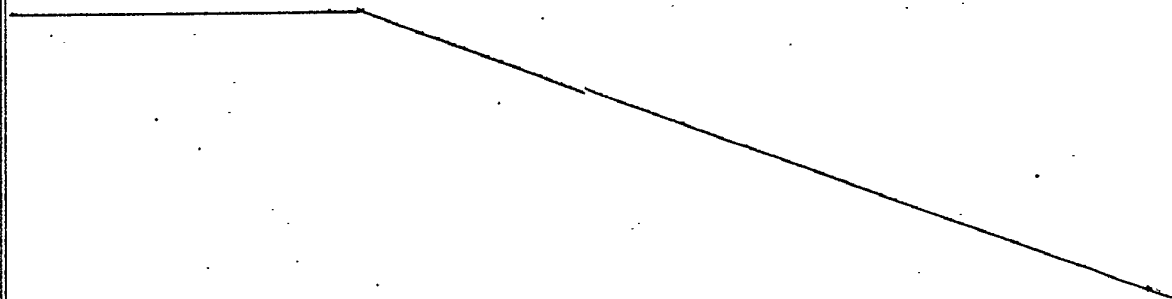


TABLA II

<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>Colas</u>
14	14	14	14	14	14	
100-101	101-102	102-102	102-103	103-103,5	103,5-105	no destila
262 g	1130 g	845 g	322 g	159 g	67 g	660 g
1,4660	1,4665	1,4665	1,4665	1,4685	1,4695	no mensurable
2	2	2	2	2	2	5
99	98	98	98	94	92	

TABLA III

<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>Cola</u>
50 50-30	30-20	20	20	
25 25-34	34-58,5	58,5-61	61-61,5	no destila
5 l 125 g	70 g	862 g	135 g	386 g
1,3767	1,4470	1,4810	1,4820	no mensurable
1	1 + 1 muy pequeña	1 + 1 muy pequeña	1 + 1 muy pequeña	9
35	80,5	99	99,5	

la de acetato de metilo y metanol conteniendo de 2 a 4 % de 2-mer-

1

Rendimiento y características

Se mezclan las fracciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. Se obtiene un líquido transparente incoloro, $n_D^{20} = 1,4670$. Título por $n_D^{20} = 97 \%$.

5

Peso total = 2,838 kg; peso del producto puro = 2,750 kg (es decir, 15,65 moles).

Rendimiento con respecto al 2-metil-tiirano = 67,5 %

Rendimiento con respecto al óxido de propileno = 44,8 %

c) Síntesis del mercapto-2-propanol

10

Materias primas

acetato de 2-acetilmercaptopropilo al 97 %	2,838 kg (15,65 moles)
metanol clorhídrico al 1 %	{ metanol anhidro 6,5 l ácido clorhídrico gaseoso 65 g
carbonato sódico anhidro	106 g

15

Aparatos

reactor de 10 litros con agitación y refrigerante a reflujo;

un calienta reactor de 10 litros;

20

un filtro de vidrio fritado, porosidad 2, diámetro 185 mm;

un aparato de destilación idéntico al precedente.

Modo de operación

25

En el reactor de 10 litros se cargan 6,5 litros de metanol anhidro al 1 % de ácido clorhídrico y 2,838 kg de acetato de 2-acetilmercaptopropilo. Se calienta para llegar a reflujo y se mantiene esta temperatura durante 5 horas. Se puede seguir la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina en las mismas condiciones que la destilación precedente.

30

Se enfría y se añade 106 g de carbonato sódico anhidro agitan-

1 do durante media hora. Se filtran las sales minerales.

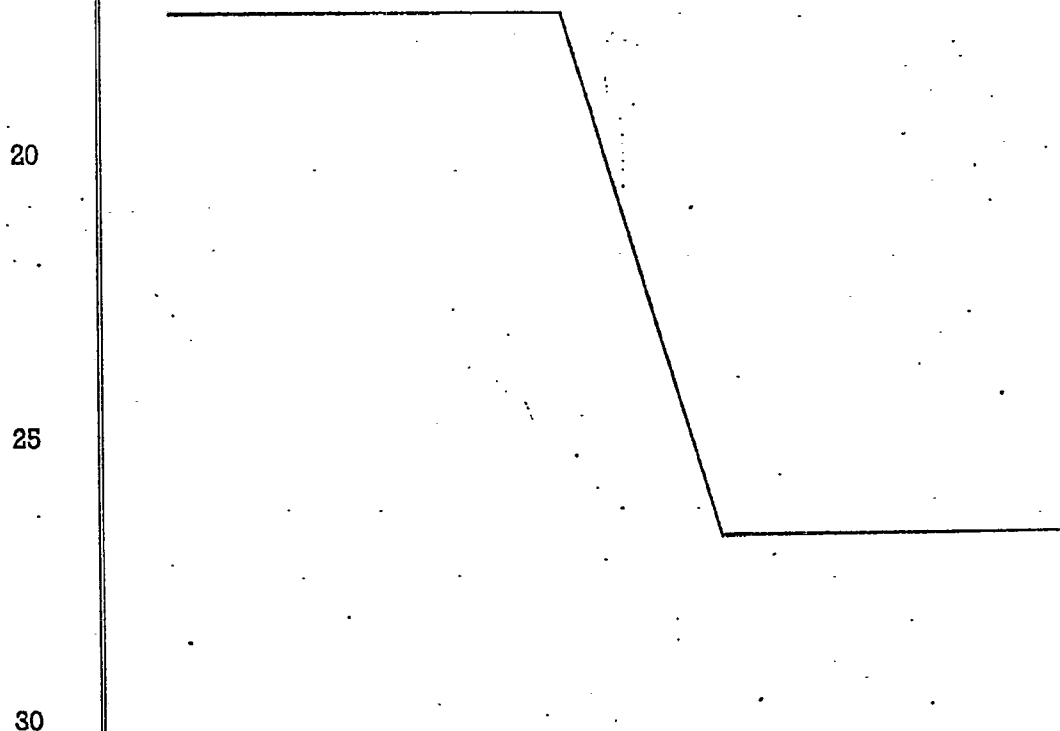
La solución metanólica así obtenida se concentra a presión reducida y el producto se rectifica a 20 mm.

5 Como anteriormente, cada fracción se cromatografía sobre placa de sílice (Kieselgel 60-F₂₅₄) y se eluye con una mezcla de tolueno-formiato de etilo-ácido fórmico 50:40:10 en volumen/volumen.

Revelador: vainillina sulfúrica

-10 R_F y coloración, 2-mercaptopropanol = 0,625, verde amarillento.

15 La valoración del mercapto-2-propanol en cada fracción (véase la Tabla III) se realiza por medida del índice de refracción del destilado. El resultado se compara con una curva establecida mezclando cantidades conocidas de 2-mercaptopropanol y metanol.



1

Rendimiento y características

Se mezclan las fracciones 3, 4 y 5. Se obtiene un líquido transparente incoloro, $n_D^{20} = 1,4795$. Título por $n_D^{20} = 98\%$.

5

Peso total: 1,067 kg; peso del producto puro: 1,045 kg (es decir, 11,37 moles).

Rendimiento con respecto al éster: 72,6 %

Rendimiento con respecto al óxido de propileno: 32,5 %

d) Condensación con 1,10-dibromodecano

10

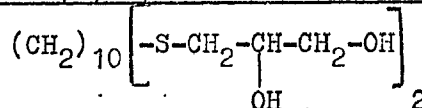
Se procede como se ha indicado en el Ejemplo 4, haciendo reaccionar el 2-mercapto-propanol y el 1,10-dibromodecano.

EJEMPLO 7

1,10-Bis(2,3-dihidroxi-propiltio)decano, otra nomenclatura:

15

4,15-ditia-1,2,17,18-tetrahidroxi-octadecano



número de clave: CRL 40155

20

En una solución de 18 g (0,060 moles) de 1,10-dibromodecano y 15,7 g (0,144 moles) de 1-mercapto-2,3-propanodiol en 60 ml de etanol se vierten a lo largo de 5 minutos 14,4 ml (0,144 moles) de sosa 10N. Después de calentar durante una hora a reflujo, evaporar el disolvente a presión reducida y recoger el residuo en agua, se obtienen, después de filtrar y lavar el precipitado con agua, 20,6 g de un polvo blanco. Este polvo se purifica por cristalización en etanol para dar 18 g de un polvo blanco insoluble en agua.

25

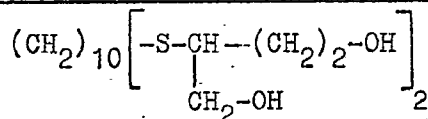
P.f. (Köfler) = 95°C
inst

Rendimiento = 85 %

30

EJEMPLO 8

1,18-Dihidroxí-3,16-di(hidroximetil)-4,15-ditia-octadecano



número de clave: CRL 40176

a) 1,10-Decametilenditiomálico de metilo

Se calienta a reflujo (80°C) durante unas 12 horas una solución de 14,7 g (0,0335 moles) de ácido 1,10-decametilenditiomálico, 16 ml (0,4020 moles) de alcohol metílico y 0,75 ml de ácido sulfúrico en 100 ml de dicloroetano. Se decanta la fase acuosa formada y la fase orgánica se lava con agua para obtener, después de evaporar el disolvente, 16,10 g de un aceite incoloro transparente. Después de purificar por lavado en éter de petróleo y filtrar, se obtienen 14,8 g de un polvo blanco insoluble en agua.

P.f. (Köfler) = alrededor de 55°C
inst

Rendimiento = 89,5 %

b) CRL 40176

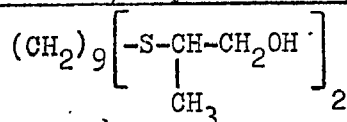
A una suspensión de 4,15 g (0,1092 moles) de LiAlH_4 en 50 ml de tetrahidrofurano se añaden a lo largo de 45 minutos, de forma que se mantenga un ligero reflujo, 13,5 g (0,0273 moles) del diácido anterior disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano. Se calienta a reflujo durante 5 horas 30 minutos, después se elimina el exceso de LiAlH_4 con 21,5 ml (0,2184 moles) de acetato de etilo y se hidroliza en frío con 1 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4N. Después de expulsar el tetrahidrofurano a presión reducida, la materia insoluble se extrae de la fase acuosa con cloroformo tibio para dar, después de secar y evaporar el disolvente, 8,25 g de un polvo beige.

1 Después de purificar mediante dos cristalizaciones sucesivas, se obtienen 7,25 g de este polvo en acetato de etilo y acetona y 4,6 g de un polvo blanco insoluble en agua.

5 P.f. (Köfler) = 73°C
inst
Rendimiento de la etapa b = 47,2 %
Rendimiento total = 42,2 %

EJEMPLO 9

2,14-Dimetil-3,13-ditia-1,15-pentadecanodiol



número de clave: CRL 40193

a) Acido 2,14-dimetil-3,13-ditia-1,15-pentadecanodioico

15 A lo largo de 5 minutos, entre 22 y 65°C, se vierten 22,4 ml (0,224 moles) de sosa 10N sobre una solución de 0,051 moles de 1,9-dibromononano en 75 ml de etanol. A continuación se destila el etanol azeotrópicamente, sustituyéndolo a la misma velocidad por agua. Después de haber filtrado la solución obtenida en presencia de carbón (negro CXA), haber
20 acidulado con ácido clorhídrico diluido y extraído el precipitado con éter, se obtienen 17,3 g de un polvo blanco. Este polvo se purifica por lavado con éter de petróleo para dar 15,7 g de un polvo blanco insoluble en agua.

25 P.f. (Köfler) = 50°C
inst
Rendimiento = 92 %

b) CRL 40193

30 Sobre una suspensión de 7,4 g (0,194 moles) de LiAlH_4 en 30 ml de éter etílico se añade a lo largo de 55 minutos una solución de 14,5 g (0,043 moles) del diácido

1 anterior y 75 ml de éter etílico. Se calienta durante 2 horas
a reflujo, se neutraliza el exceso de hidruro con acetato de
5 etilo y se hidroliza con ácido clorhídrico diluido. Se decan-
ta la fase orgánica, se lava con una solución acuosa de so-
sa 2N, se seca y se lleva a sequedad para dar 11,85 g de un
aceite amarillo pálido.

Después de purificar este aceite por cromatografía
sobre una columna de alúmina, se obtienen 7,5 g de un aceite
inoloro, insoluble en agua, que cristaliza al enfriar.

10 Rendimiento de la etapa b = 58,8 %

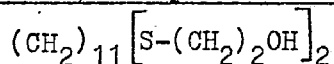
Rendimiento total = 54 %

Se sobreentiende que pueden separarse los isómeros
(+) y (-) a partir de la mezcla racémica por un método co-
nocido.

15 EJEMPLO 10

1,11-Bis-(2-hidroxiethyltio)-undecano, otra nomenclatura:

3,15-dithia-1,17-heptadecanodiol



20 número de clave: CRL 40194

A lo largo de 15 minutos, entre 20 y 70°C, se vier-
ten 33 ml (0,33 moles) de sosa 10N sobre una solución de 47 g
(0,15 moles) de 1,11-dibromoundecano y 25,7 g (0,33 moles)
de mercaptoetanol en 125 ml de etanol. Se agita durante 45 mi-
25 nutos a la temperatura ambiente (15-25°C) y se expulsa el eta-
nol a presión reducida. Después de haber extraído la materia
insoluble con cloroformo y haber lavado la fase orgánica con
agua y evaporado el disolvente, se obtienen 45,6 g de un polvo
blanco. Este polvo se purifica por cristalización en acetato
30 de etilo para dar 43,1 g de un polvo blanco insoluble en agua.

1 P.f. (Köfler) = 73°C
inst

Rendimiento = 93,5 %

5 Los compuestos de la invención están dotados de propiedades hipolipémicas e hipocolesterolémicas y, como consecuencia, son útiles en terapéutica, principalmente en el tratamiento de la hiperlipemia y de la hipercolesterolemia. Según la invención, se proponen composiciones terapéuticas que contienen, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un compuesto de fórmula (I).

10 A continuación se incluye el resumen de los ensayos farmacológicos realizados. Este resumen se refiere más exactamente a dos compuestos de la serie, el CRL 40055 (Ejemplo 1) y el CRL 40122 (Ejemplo 6) con resultados especialmente interesantes, siendo el CRL 40122 el producto preferido de la invención.

15 Resultados relativos al CRL 40055

En la Tabla IV dada a continuación se han consignado los resultados obtenidos:

20 A - en la rata que recibe un régimen normal (porcentaje de inhibición = 100);

B - en la rata que recibe un régimen hiperlipídico (porcentaje de inhibición = 0);

25 C - en la rata que recibe el régimen hiperlipídico B con una dosis cotidiana de 0,1 g/kg de un normolipidémico de referencia, el LIPAVLON [2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropionato de etilo; denominación internacional común: CLOFIBRATE];

30 D - en la rata que recibe el mismo régimen hiperlipídico B con una dosis cotidiana de 0,1 g/kg de un normolipidémico de referencia, ATHEROLIP [sal de aluminio del ácido

1 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico];

E - en la rata que recibe el mismo régimen hiperlipídico B con una dosis cotidiana de 0,1 g/kg de un normolipidémico de referencia, el LL 1558 [1,10-bis(2-hidroxietiltio) decano];

5 F - en la rata que recibe el mismo régimen hiperlipídico B con una dosis cotidiana de 0,010 g/kg, 0,025 g/kg o 0,050 g/kg de CRL 40055.

10 Las medias de los ensayos efectuados con el CRL 40055, a tres dosis diferentes y calculadas en comparación con los productos de referencia correspondientes a las diferentes experiencias, permiten llegar a la conclusión de una actividad del producto:

- 15 - a la dosis de 0,050 g/kg, el porcentaje de inhibición está comprendido entre 40 y 60 % según las dosis,
- a la dosis de 0,025 g/kg, el porcentaje está todavía comprendido entre 30 y 55 %, .
- a la dosis de 0,010 g/kg, la actividad parece haber desaparecido por completo.

20 La dosis de 0,025 g/kg, por lo tanto, parece especialmente interesante porque, en esta proporción, el CRL 40055 parece conservar una actividad constante en comparación con los productos de referencia utilizados a la dosis de 0,1 g/kg.

25 Resultados relativos al CRL 40122

El producto no es tóxico. Los ensayos relativos a la toxicidad aguda por vía oral en el ratón y la rata han puesto en evidencia que no había mortalidad en los animales tratados hasta una dosis de 5 g/kg.

30 Las propiedades hipolipémicas del CRL 40122 fueron

1 estudiadas en la rata según dos protocolos experimentales
diferentes:

- un estudio sobre ratas Wistar sometidas a un régi-
men hiperlipídico (protocolo I) y

5 - un estudio sobre ratas Wistar normales (protoco-
lo II).

Los resultados obtenidos de acuerdo con estos dos
protocolos son concordantes.

Protocolo experimental I

10 La experiencia se realizó durante 2 semanas sobre
ratas Wistar, sometidas a un régimen hiperlipídico cotidiano
a la dosis de 20 g aproximadamente para un animal de 150 g
por término medio.

15 La actividad del producto estudiado viene dada con
respecto a lotes de ratas testigo normales y a lotes de ra-
tas sometidas al mismo régimen hiperlipídico y no tratadas.
Para cada dosis de CRL 40122 se disponía de tres lotes de 5
animales cada uno (lote testigo, lote que solo recibía el
régimen hiperlipídico y lote tratado). Los resultados obte-
20 nidos corresponden a la media de cada una de las series. Po-
nen de manifiesto una actividad muy interesante del CRL 40122
a dosis comprendidas entre 10 mg y 50 mg/kg en la rata some-
tida al régimen hiperlipidémico (descenso de 64 a 34 % de la
proporción de lípidos sanguíneos según la dosis; descenso
25 del colesterol del 68 al 41 %).

Protocolo experimental II

30 La experiencia fué realizada durante 5 días sobre
ratas macho Wistar normales. Los animales, en número de 8 por
dosis de producto a estudiar, son tratados por vía oral, dia-
riamente, teniendo lugar la última administración forzada 3

1 horas antes de sacrificar los animales. Cada serie se divide en dos grupos de animales:

Una serie es sacrificada al cabo de 3 días de experiencia,

5 la otra serie es sacrificada al cabo de 5 días de experiencia.

Los resultados se dan con respecto a 8 ratas normales sometidas a las mismas condiciones experimentales y no tratadas. Se observa un descenso del 31 % de los lípidos totales y del 23 % del colesterol con una dosis de 20 mg/kg por vía oral.

10

Del conjunto de estos ensayos se deducen las conclusiones siguientes:

15

1) los dos protocolos experimentales, aunque muy diferentes, ponen de manifiesto una actividad del producto del orden de:

60 % para una dosis de 50 mg/kg

30 % para una dosis de 20 mg/kg

20 % para una dosis de 10 mg/kg

20

2) La actividad del producto es puesta ya en evidencia desde el tercer día de tratamiento.

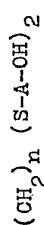
25

En terapéutica humana, el CRL 40122 ha sido utilizado con éxito en forma de píldoras conteniendo 100 mg y 200 mg. Los enfermos de hiperlipidemia e hipercolesterolemia, que habían recibido una dosis total de 400 mg diarios de principio activo, vieron disminuir su hiperlipemia y su hipercolesterolemia al cabo de varios días de tratamiento.

30



TABLA I



Ejemolo	n	A	Punto de fusión* °C	nº de clave
1	10	C(CH ₃) ₂ CH ₂	<50	CRL 40055
2	8	CH ₂ CH ₂	59	CRL 40077
3	6	CH ₂ CH ₂	47	CRL 40085
4	9	CH ₂ CH ₂	64	CRL 40116
5	7	CH ₂ CH ₂	50	CRL 40120
6	10	CH(CH ₃)CH ₂	47-48	CRL 40122
7	10	CH ₂ CHOHCH ₂	95	CRL 40155
8	10	CH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂	73	CRL 40176
9	9	CH(CH ₃)CH ₂	20	CRL 40193
10	11	CH ₂ CH ₂	73	CRL 40194

Nota: Los puntos de fusión fueron medidos en el banco Köfler (P.f. inst)

1

5

10

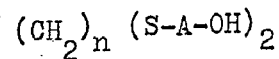
15

20

25

30

TABLA I



1

Ejemplo

n

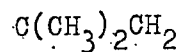
A

P

5

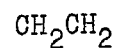
1

10



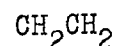
2

8



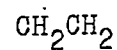
3

6



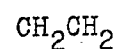
4

9



5

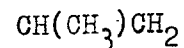
7



10

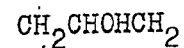
6

10



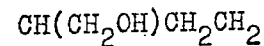
7

10



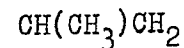
8

10



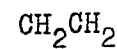
9

9



10

11



15

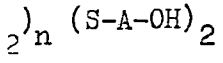
Nota: Los puntos de fusión fueron medidos en el banco Köfler (P.f. inst

20

25

30

TABLA I



<u>1</u>	<u>Punto de fusiónⁿ °C</u>	<u>nº de clave</u>
CH_2	< 50	CRL 40055
$2)_2$	59	CRL 40077
	47	CRL 40085
	64	CRL 40116
	50	CRL 40120
)CH ₂	47-48	CRL 40122
HCH ₂	95	CRL 40155
OH)CH ₂ CH ₂	73	CRL 40176
)CH ₂	20	CRL 40193
	73	CRL 40194

banco Köfler (P.f. inst)

TABLA IV

Régimen de productos utilizados	Lípidos totales		Colesterol total		Ensayo de Burstein	
	g/l	% de inhibición	g/l	% de inhibición	g/l	% de inhibición
Normal	2,75	100	0,7	100	24	100
Hiperlipídico	10,7	-	3,98	-	120	-
Hiperlipídico + Atherolip-0,1 g/kg	6,8	49	2,08	59	56	67
Hiperlipídico + Lipavlon-0,1 g/kg	7,75	37	2,47	46	73	49
Hiperlipídico + CRL 40055-0,050 g/kg	7,45	41	2,29	51	64	58
Normal	3,93	100	0,81	100	28	100
Hiperlipídico	10,5	-	4,24	-	105	-
Hiperlipídico + Lipavlon-0,1 g/kg	9,2	20	3	36	84	27
Hiperlipídico + LL 1558-0,1 g/kg	5,1	82	1,33	85	38	87
Hiperlipídico + CRL 40055-0,025 g/kg	8,06	37	2,43	53	82	30
Normal	3,3	100	0,64	100	27	100
Hiperlipídico	8,43	-	2,98	-	93	-
Hiperlipídico + Lipavlon-0,1 g/kg	7,3	22	1,58	60	73	25
Hiperlipídico + LL 1558-0,1 g/kg	4,5	77	1,33	70	37	85
Hiperlipídico + CRL 40055-0,010 g/kg	11,3	0	3,81	0	123	0

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

TABLA IV

	Régimen de productos utilizados	Lípidos totales		Colesterol to	
		g/l	% de inhibición	g/l	% de ció
1					
5	Normal	2,75	100	0,7	10
	Hiperlipídico	10,7	-	3,98	-
	Hiperlipídico + Atherolip- 0,1 g/kg	6,8	49	2,08	5
	Hiperlipídico + Lipavlon- 0,1 g/kg	7,75	37	2,47	4
10	Hiperlipídico + CRL 40055- 0,050 g/kg	7,45	41	2,29	5
	Normal	3,93	100	0,81	10
	Hiperlipídico	10,5	-	4,24	-
	Hiperlipídico + Lipavlon- 0,1 g/kg	9,2	20	3	3
15	Hiperlipídico + LL 1558- 0,1 g/kg	5,1	82	1,33	8
	Hiperlipídico + CRL 40055- 0,025 g/kg	8,06	37	2,43	5
	Normal	3,3	100	0,64	10
20	Hiperlipídico	8,43	-	2,98	-
	Hiperlipídico + Lipavlon- 0,1 g/kg	7,3	22	1,58	60
	Hiperlipídico + LL 1558- 0,1 g/kg	4,5	77	1,33	70
25	Hiperlipídico + CRL 40055- 0,010 g/kg	11,3	0	3,81	0

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deber

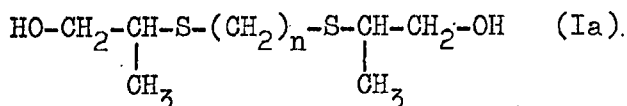
TABLA IV

Ces	Colesterol total		Ensayo de Burstein	
	<u>g/l</u>	<u>% de inhibi ción</u>	<u>g/l</u>	<u>% de inhibi ción</u>
100	0,7	100	24	100
-	3,98	-	120	-
49	2,08	59	56	67
37	2,47	46	73	49
41	2,29	51	64	58
100	0,81	100	28	100
-	4,24	-	105	-
20	3	36	84	27
82	1,33	85	38	87
37	2,43	53	82	30
100	0,64	100	27	100
-	2,98	-	93	-
22	1,58	60	73	25
77	1,33	70	37	85
0	3,81	0	123	0

ción que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1
1.- Procedimiento para la preparación de un nuevo compuesto hidroxí-tioalcano simétrico, de fórmula:



donde n tiene el significado dado anteriormente, y según el cual el 2-mercapto-propanol es sintetizado a partir de óxido de propileno y tiourea, cuyo procedimiento se caracteriza por:

10 a) hacer reaccionar tiourea con óxido de propileno en presencia de iones H^+ para formar una sal de β -hidroxitiouronio que a continuación se descompone en medio alcalino en urea y 2-metil-tiirano;

15 b) someter el 2-metil-tiirano así obtenido a una reacción de acetilación con anhídrido acético para obtener, por apertura del ciclo de tiirano, acetato de 2-acetilmercaptopropilo;

20 c) someter el acetato de 2-acetilmercaptopropilo a una reacción de metanolisis mediante CH_3OH , en presencia de iones H^+ para obtener 2-mercaptopropanol y

d) hacer reaccionar el 2-mercaptopropanol así obtenido con un ω, ω' -dihalógenoalcano de fórmula (II)

25 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO HIDROXI-TIOALCANO SIMETRICO

~~30~~

1

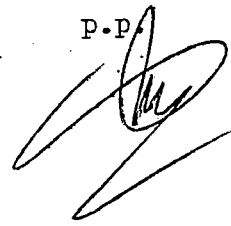
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintisiete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 22 de marzo de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

~~30~~



x