



10	ES	11	NÚMERO	11	A1
		21	437462		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			1-4-77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NÚMERO		2-4-76		Gran Bretaña.
	13 486				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C; A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ESTER

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

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de ésteres del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropiónico con bis(hidroxi alquiltio)-alcanos. La invención se refiere igualmente a la aplicación

5

terapéutica de estos nuevos productos, principalmente en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Se sabe que los bis(hidroxi alquiltio)-alcanos de fórmula: $HO-A-S-(CH_2)_n-S-A-OH$

10

(en la cual n es un número entero comprendido entre 5 y 15, y A representa una cadena hidrocarbonada de C₂-C₆ lineal o

ramificada que puede comprender un grupo OH, siendo A principalmente -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-

15

CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CHOHCH₂-, -CH(CH₂OH)CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, ha sido des-

critos como agentes hipolipidémicos e hipocolesterolémicos en la patente británica No. 1.307.227, la patente francesa

No. 2.146.138 y la solicitud de patente británica No 41.381 del 23 de septiembre de 1.974.

20

Se sabe igualmente que se ha descrito el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropiónico y sus ésteres, en particular el 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-

metilpropionato de isopropilo (que ha sido comercializado bajo el nombre de LIPANTHYL) como agentes hipolipidémicos

25

e hipocolesterolémicos en la patente francesa No.2.157.853.

Se acaba de encontrar de modo sorprendente que los ésteres obtenidos a partir del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-

30

fenoxi]-2-metilpropiónico y de los 3,14-ditia-1,16-hexadecanodiol y 2,15-dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodiol tie-

nen unas propiedades interesantes que difieren de las propiedades de la asociación del ácido con cada uno de estos

1 dioles.

Los ésteres de acuerdo con el invento pueden prepararse de acuerdo con un método conocido en si mediante aplicación de mecanismos reaccionales clásicos. El procedimiento que se preconiza consiste en hacer reaccionar 1 mol de 5 3,14-ditia-1,16-hexadecanodiol o de 2,15-dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodiol con por lo menos 2 moles de cloruro de 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropionilo, en presencia de una base (de preferencia una amina).

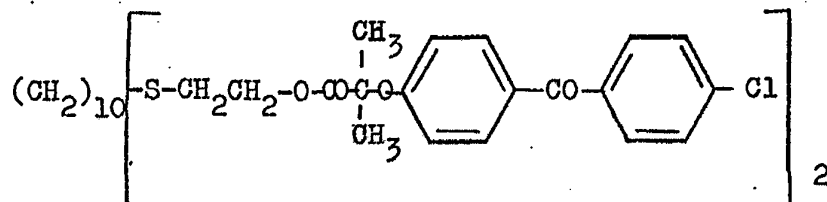
10 De acuerdo con el invento, se preconiza igualmente una composición terapéutica que incluye en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un éster del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropiónico con un bis(hidroxi)alquiltio)-alcano seleccionado 15 entre los 3,14-ditia-1,16-hexadecanodiol y 2,15-dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodiol.

Otras ventajas y características de la invención se comprenderan mejor con la lectura que sigue de ejemplos de 20 realización en modo alguno limitativos sino dados a título de ilustración.

EJEMPLO 1

Di [2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropionato] de 1,16-(3,14-ditia-hexadecilo).

25



30

No. de código: CRL 40.376

1 a) Cloruro de 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropio-
nilo.

5 A una solución de 31,85 g (0,10 moles) de ácido 2-
[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropiónico en 100 ml
de benceno anhidro, se añaden 18,6 ml (0,25 moles) de clo-
ruro de tionilo, y luego se lleva a reflujo durante una
hora y media. Después de enfriamiento, el disolvente y el
exceso de agente clorurante son eliminados a presión redu-
cida. La masa cristalina de color marrón residual se toma
10 con éter de petróleo. Después de filtración, lavado y se-
cado, se obtienen 28 g del cloruro de ácido esperado que se
presenta bajo la forma de un polvo de color beige. F_{inst.}
(Köfler) = 80-81°C. Rendimiento = 83,2%.

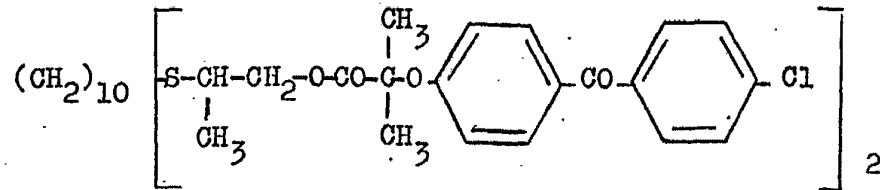
b) CRL 40.376

15 A una solución de 1 g (3,4 mmoles) de 3,14-ditia-1,
16-hexadecanodiol (No. de código LL 1.558) y de 5 g (14,8
mmoles) del cloruro de ácido precedente en 25 ml de benceno
anhidro, se añaden 1,8 ml (22 mmoles) de piridina. Se calien-
ta a reflujo durante 16 horas, se enfria, se toma con éter
20 y acidifica con una solución de ácido clorhídrico. Después
de la decantación, el éter se lava con una solución de car-
bonato de sodio al 4%, y luego con agua y se seca. Después
de la evaporación se obtiene una pasta cristalina que se
toma de nuevo con éter y se deja en la nevera durante 24
25 horas. Se filtra un producto cristalizado amarillo. El fil-
trado, llevado a sequedad, deja un aceite de color castaño
anaranjado límpido (2,3 g) que es puro en cromatografía
sobre capa delgada. Rendimiento = 76%.

EJEMPLO 2

30 Di[2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropionato]

1 de (+) 1,16-(2,15-dimetil-3,14-ditia-hexadecilo).



No. de código: CRL 40.397

10 A 2,1 g (6,5 mmoles) de (+)-2,15-dimetil-3,14-ditia-
1,16-hexadecanodiol (No. de código CRL 40.122) en 15 ml de
benceno seco, se añaden 1,6 ml de piridina, luego se adi-
ciona a esta solución, en 20 minutos, una solución de 6 g
15 (17,8 mmoles) del cloruro de ácido preparado en el ejemplo
1 a) en 15 ml de benceno. Se calienta durante 7 horas a
reflujo de benceno, luego, después de enfriamiento, se toma
de nuevo con éter. El éter se lava con agua, se seca y lue-
go se evapora. Se obtienen 7,9 g de un aceite en el cual
aparece un producto cristalizado. El conjunto se toma me-
diante 50 ml de una mezcla ciclohexano-éter de petróleo
(50:50) m/v y se filtra. El filtrado se evapora, el resi-
duo aceitoso se pone en solución en benceno. El licor ben-
cénico se filtra, y luego se cromatografía sobre 50 g de
20 sílice. El éster esperado se eluye con cloroformo. Se ob-
tienen 1,6 g de un aceite límpido, de color amarillo pálido
escasamente oloroso, puro en cromatografía sobre capa del-
gada. Rendimiento = 26,7%.

25 A continuación se han resumido los resultados de los
ensayos que han sido llevados a cabo en el animal para com-
prender el modo de acción de los ésteres de acuerdo con el
invento, siendo el protocolo operatorio el siguiente: unas
ratas sometidas a un regimen alimentario normal reciben los
30 productos a ensayar a las dosis de 10 mg/kg, 20 mg/kg, 50

1 mg/kg y 100 mg/kg por via oral durante 3 y 5 dias (dos
tiempos para cada dosis). Se observa una disminucion de la
concentracion del colesterol y de los lipidos del plasma
sanguineo.

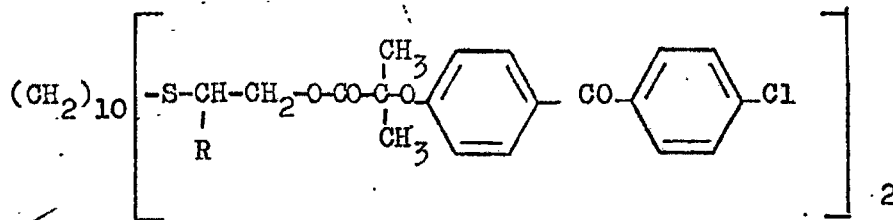
5 Se observa principalmente que en la rata el CRL
40.397 (producto del ejemplo 2), provoca una disminucion
del colesterol sanguineo del 30% (con relacion a las ratas
testigos) y una disminucion de los lipidos sanguineos del
24% (con relacion a las ratas testigos) despues de la ad-
10 ministracion de 100 mg/kg por via oral durante 4 dias.

Los ensayos clinicos han concernido la indicacion
relativa al tratamiento y a la prevencion de la hiperlipi-
demia y la hipercolesterolemia. Han permitido preconizar la
posologia siguiente, a saber: la administracion de los CRL
15 40376, y CRL 40397 por via oral, principalmente en forma
de piloras o de capsulas, que comprenden cada una de 200
a 600 mg de ingrediente activo, a razon de 2 a 4 piloras
o capsulas por dia, durante por lo menos una semana.

20 En resumen, la Patente de Invencion que se solicita
debera recaer sobre las siguientes:

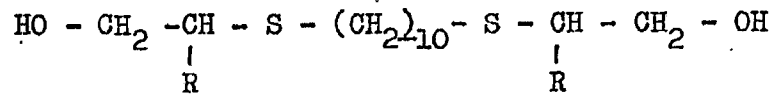
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparacion de un ester util en
terapeutica y que responde a la formula general:



30 donde R es H o CH₃, caracterizandose el mencionado procedi-
miento porque se esterifica el acido 2-[4-(4-clorobenzoil)-
fenoxi]-2-metilpropionico con un bis-(hidroxialquiltio)-al-

1 cano de fórmula:



donde R es H o CH₃.

5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un mol de 3,14-ditio-1,16-hexadecanodiol o de 2,15-dimetil-3,14-ditio-1,16-hexadecanodiol con por lo menos 2 moles de cloruro de 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropionilo, en presencia
10 de una base, de preferencia una amina.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ESTER.

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

Madrid, 1 abril 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25


30