



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con las disposiciones que figuran en la presente ordenación y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	468.330	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	29 Marzo 1978	

(60) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
13306	30 Marzo 1977	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DECAME TILEN-1,10-MERCAPTANO.

(71) SOLICITANTE (S)
LABORATOIRE L. LAFON

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1, rue Georges Médéric - 94701 MAISONS ALFORT - Francia.

(72) INVENTOR (ES)
Louis Lafon, de nacionalidad francesa.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

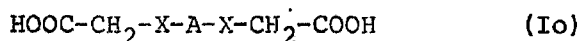
Esta invención se refiere a la utilización en terapéutica de los derivados de S,S'-decametilen-1,10-dimercaptano, de fórmula I dada más adelante.

5

En la patente británica 1.307.227 se han preconizado composiciones terapéuticas que contienen, como ingrediente activo normolipidémico, por lo menos un compuesto seleccionado entre el conjunto formado por:

a) los productos de fórmula:

10



donde X es O, NH, S, SO o SO₂ y A es un grupo alquileo C₅-C₁₀, un grupo 2-hidroxiopropileno o un grupo arileno como fenileno, difenileno o naftileno y

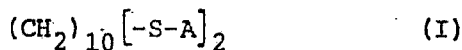
b) los ésteres y alcoholes correspondientes.

15

Se acaba de encontrar que compuestos pertenecientes al grupo de los derivados de S,S'-decametilen-1,10-dimercaptano, pero todavía no descritos como medicamentos, son útiles en terapéutica.

20

Así, según esta invención, se propone una composición terapéutica caracterizada por contener como ingrediente activo, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un compuesto de fórmula:



25

donde A es C(=NH)NH₂, CH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH(CO₂R)CH₂CO₂R, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂R, CH(CH₃)CO₂R o CH₂CO₂R, donde R es un grupo alquilo inferior C₁-C₃ o una de sus sales no tóxicas cuando A es C(=NH)NH₂.

Por grupo alquilo C₁-C₃ se entiende aquí los grupos metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

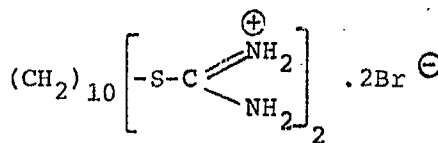
30

Los productos de fórmula I pueden prepararse por un método conocido mediante la aplicación de mecanismos de reac

1 ción clásicos, principalmente los descritos en los ejemplos
siguientes dados a título ilustrativo. El procedimiento pre-
conizado en esta invención consiste en hacer reaccionar el
5 1,10-dibromodecano con un derivado mercaptánico de fórmula
HS-A (donde A es el definido anteriormente).

EJEMPLO 1

Dibromuro de S,S'-decametilen-1,10-diuronio



10

Nº de clave CRL 40195.

Se calienta durante 2 horas a reflujo una solución de
15 g (0,05 moles) de 1,10-dibromodecano y 7,6 g (0,10 moles)
de tiourea en 25 ml de etanol anhidro. Se enfría y el preci-
pitado obtenido se filtra y se purifica por cristalización
15 en etanol para obtener 17,55 g del producto deseado que se
presenta en forma de un polvo blanco soluble en agua.

15

P.f. inst (Köfler) = 161-162°C

Rendimiento = 77,8 %

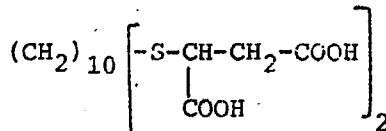
20

Procediendo como se ha indicado anteriormente, se pue-
den preparar igualmente el dicloruro y el diyoduro corres-
pondientes. A partir de los dihalogenuros, se pueden prepa-
rar también las otras sales de ditiuronio por un método
conocido.

25

EJEMPLO 2

Acido 3,16-dicarboxi-4,15-ditia-1,18-octadecanodioico



30

Nº de clave CRL 40166.

Otra nomenclatura: ácido decametilen-1,10-di(tiomálico).

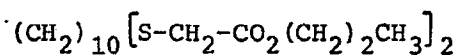
1 A una solución de 30 g (0,10 moles) de 1,10-dibromodecano y 33,9 g (0,22 moles) de ácido tiomálico al 98 % en
150 ml de etanol se añaden a lo largo de 15 minutos 72 ml
5 (0,72 moles) de lejía de sosa 10N. Se calienta a reflujo durante 30 minutos, se lleva a sequedad a presión reducida el medio de reacción y el residuo se disuelve en agua y se filtra en presencia de negro CXA. La solución acuosa alcalina se acidula con ácido clorhídrico concentrado hasta viraje del rojo Congo y después la materia insoluble se extrae con acetato de etilo caliente. Después de secar la fase orgánica caliente sobre sulfato sódico y evaporar el disolvente, se obtienen 35 g de un polvo grosero blanco. Este polvo se purifica mediante dos cristalizaciones sucesivas en acetato de etilo y una mezcla de acetonitrilo-acetona 3:2 en volumen para dar 18,6 g de un polvo blanco soluble en alcohol y en una solución acuosa de bicarbonato potásico.

P.f. inst. (Köfler) = 154°C

Rendimiento = 42,5 %

EJEMPLO 3

3,14-Ditia-1,16-hexadecanodioato de dipropilo



Nº de clave CRL 40198.

25 Se calentó a reflujo durante 2 horas 45 minutos una solución de 10 g (0,031 moles) de ácido 3,14-ditia-1,16-hexadecanodioico y 11,2 g (0,186 moles) de n-propanol en 35 ml de 1,2-dicloroetano, en presencia de 0,35 ml de ácido sulfúrico concentrado. El medio de reacción se lava con NaOH 1N y después con agua. Se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente; se obtienen 11,2 g del producto deseado en forma de aceite transparente ligeramente amarillo,

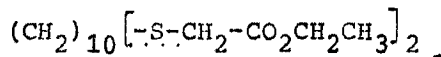
1 insoluble en agua.

Rendimiento = 89,3 %

EJEMPLO 4

3,14-Ditía-1,16-hexadecanodioato de dietilo

5



Nº de clave CRL 40167.

10

A una solución de 60 g (0,20 moles) de 1,10-dibromodecano y 54,5 g (0,44 moles) de 2-mercaptoacetato de etilo al 97 % en 200 ml de etanol se añaden a lo largo de 20 minutos 44 ml (0,44 moles) de NaOH 10N. Se evapora el etanol a presión reducida y el residuo se recoge en agua. Después de acidular hasta viraje del rojo Congo con ácido clorhídrico diluido, la materia insoluble se extrae en éter, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtra en presencia de negro 3S y después se evapora el disolvente para dar 75,3 g de un aceite transparente incoloro que cristaliza en frío, insoluble en agua,

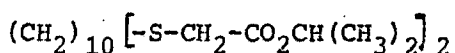
15

Rendimiento = 99,7 %.

EJEMPLO 5

20

3,14-Ditía-1,16-hexadecanodioato de diisopropilo



Nº de clave CRL 40198A.

25

Procediendo como se ha indicado en el Ejemplo 3 pero sustituyendo el n-propanol por isopropanol, se obtiene el 3,14-ditía-1,16-hexadecanodioato de isopropilo que se presenta en forma de un aceite.

EJEMPLOS 6 a 8

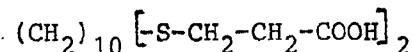
30

A partir del ácido 3,16-dicarboxi-4,15-ditía-1,18-octadecanodioico y procediendo como se ha indicado en el Ejemplo 3, se obtienen con etanol, n-propanol e isopropanol los

1 siguientes tetraésteres: 3,16-dietoxicarbonil-4,15-ditia-
1,18-octadecanodioato de dietilo (CRL 40166A), 3,16-dipropo-
xicarbonil-4,15-ditia-1,18-octadecanodioato de dipropilo
5 (CRL 40166B) y 3,16-diisopropoxicarbonil-4,15-ditia-1,18-
octadecanodioato de diisopropilo (CRL 40166C).

EJEMPLO 9

Acido 4,15-ditia-1,18-octadecanodioico



N° de clave CRL 40327.

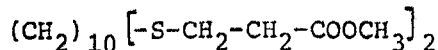
10 A una solución de 15 g (0,05 moles) de 1,10-dibromo-
decano y 11,66 g (0,11 moles) de ácido 3-mercaptopropióni-
co en 50 cm³ de etanol se añaden a lo largo de 30 minutos
22 ml de sosa 10N (0,22 moles). A la suspensión espesa blan-
ca así obtenida se añaden 100 ml de etanol y se prosigue la
15 agitación durante una hora. Después el etanol se evapora a
presión reducida y el residuo se recoge en agua. La solución
ligeramente turbia obtenida se trata con negro animal 3S,
se filtra y después se acidula con 27,5 ml (0,11 moles) de
una solución de ácido clorhídrico 4N. Se filtra el precipi-
20 tado blanco, se lava abundantemente con agua y después se
cristaliza en una mezcla de etanol-agua 10:1 en volumen.
Se obtienen 13,75 g de un polvo blanco cristalino, insoluble
en agua y soluble en etanol.

P.f. inst. (Köfler) = 115°C

Rendimiento = 78,5 %

EJEMPLO 10

4,15-Ditia-1,18-octadecanodioato de dimetilo



N° de clave CRL 40328.

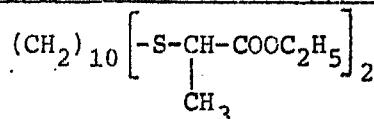
30 Se calientan a reflujo durante 19 horas 7 g (0,02 mo-

1 les) de ácido 4,15-ditia-1,18-octadecanodioico (CRL 40327)
y 3,84 g de metanol anhidro en solución en 20 cm³ de dicloro
5 etano a los que se han agregado 0,7 m³ de ácido sulfúrico
concentrado. Después de enfriar se agrega agua y cloruro de
metileno. La fase orgánica se decanta, se lava con agua has-
ta neutralidad y se seca. El disolvente se evapora a presión
reducida. Se obtienen 6,3 g de un aceite transparente odorí-
fero, amarillo pálido, que cristaliza a la temperatura
ambiente.

10 Rendimiento = 83 %

EJEMPLO 11

(+)-2,15-Dimetil-3,14-ditia-1,18-hexadecanodioato de dietilo



15 N° de clave CRL 40343.

A una solución de 2,3 g (0,1 átomos-gramo) de sodio
en 50 cm³ de etanol se añaden 13,4 g (0,1 moles) de tiolac-
tato de etilo y después se agrega a lo largo de 20 minutos,
20 sin pasar de 25°C, una solución de 15 g (0,05 moles) de
1,10-dibromodecano en 42 cm³ de etanol. El medio de reacción
se agita durante 2 horas y después se filtra y se lava. El
filtrado se lleva a sequedad y el aceite amarillo residual
se reparte en agua y éter. La fase etérea se lava con agua
25 y después se seca. Se evapora el éter dando 18 g de un acei-
te beige muy pálido que se cromatografía en una columna de
alúmina y se eluye con éter de petróleo. Se obtienen 8,1 g
de un aceite transparente incoloro, débilmente odorífero.

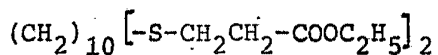
$n_{21^\circ\text{C}}^D = 1,4790.$

Rendimiento = 39,4 %.

30

EJEMPLO 12

4,15-Ditia-1,18-octadecanodioato de dietilo



N° de clave CRL 40328A.

Procediendo como se ha indicado en el Ejemplo 10, pero sustituyendo el metanol por una cantidad equivalente de etanol, se obtiene el 4,15-ditia-1,18-octadecanodioato de dietilo que se presenta en forma de aceite.

EJEMPLOS 13 a 15

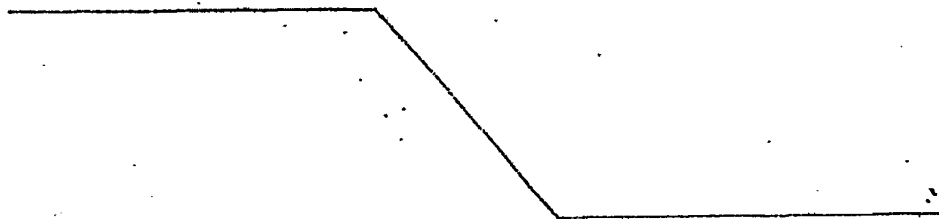
Procediendo como se ha indicado en el Ejemplo 11 pero sustituyendo, por una parte, el tiolactato de etilo por tiolactato de metilo, tiolactato de propilo y tiolactato de isopropilo, respectivamente y, por otra parte, el etanol del medio de reacción por metanol, propanol e isopropanol, respectivamente o por 1,2-dicloroetano, se obtienen los diésteres siguientes:

(+)-2,15-Dimetil-3,14-ditia-1,18-hexadecanodioato de dimetilo (CRL 40343A)

(+)-2,15-Dimetil-3,14-ditia-1,18-hexadecanodioato de dipropilo (CRL 40343B)

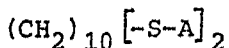
(+)-2,15-Dimetil-3,14-ditia-1,18-hexadecanodioato de diisopropilo (CRL 40343C).

Los compuestos útiles como medicamentos de esta invención están consignados en la siguiente Tabla I.



1

TABLA I



Ejemplo	Número de clave	A
1 (a)	CRL 40195	$C(=NH)NH_2$
2	CRL 40166	$CH(COOH)CH_2COOH$
3	CRL 40198	$CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$
4	CRL 40167	$CH_2CO_2CH_2CH_3$
5	CRL 40198A	$CH_2CO_2CH(CH_3)_2$
6	CRL 40166A	$CH(CO_2CH_3)CH_2CO_2CH_3$
7	CRL 40166B	$CH(CO_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$
8	CRL 40166C	$CH(CO_2-i-propil)CH_2CO_2-i-propilo$
9	CRL 40327	$CH_2CH_2CO_2H$
10	CRL 40328	$CH_2CH_2CO_2CH_3$
11	CRL 40343	$CH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
12	CRL 40328A	$CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$
13	CRL 40343A	$CH(CH_3)CO_2CH_3$
14	CRL 40343B	$CH(CH_3)CO_2CH_2CH_2CH_3$
15	CRL 40343C	$CH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$

5

10

15

20

25

30

(a): dibromuro.

Los compuestos más interesantes desde el punto de vista terapéutico son los ésteres alquílicos inferiores C_1-C_3 del ácido (+)-2,15-dimetil-3,14-ditia-1,18-hexadecanodioico [es decir, los compuestos de fórmula I donde A es $CH(CH_3)CO_2R$], siendo el producto preferido el (+)-2,15-dimetil-3,14-ditia-1,18-hexadecanodioato de dietilo (CRL 40343).

Los ensayos farmacológicos realizados con los compuestos de la invención han demostrado que dichos compuestos tenían propiedades normolipídicas interesantes y ejercían un efecto antiagregador de las plaquetas sanguíneas. Los ensayos clínicos han confirmado que estos compuestos eran

1 útiles en terapéutica en el tratamiento de las enfermedades
cardiovasculares debidas a sobrecargas lipídicas.

5 La posología preconizada en terapéutica humana consis-
te en administrar los compuestos de la invención en forma
de comprimidos, píldoras, cápsulas blandas o ampollas bebi-
bles, conteniendo cada una de ellas de 100 a 200 mg de in-
grediente activo, a razón de 2 a 4 comprimidos, cápsulas
blandas o ampollas bebibles al día.

10 A continuación se han resumido los resultados de los
ensayos farmacológicos y clínicos realizados con el (+)-2,15-
dimetil-3,14-ditia-1,18-hexadecanodioato de dietilo (CRL
40343).

15 En el ratón se ha observado que la DL-50 del CRL 40343
es, por vía intraperitoneal, de 5,7 g/kg y que la DL-0 (do-
sis máxima no mortal) es, por vía oral, de 10 g/kg. En la
rata, se ha observado que la DL-50 del CRL 40343 es, por
vía intraperitoneal, de 10 g/kg. Igualmente se ha observado
que el CRL 40343 presenta una buena tolerancia gástrica e
intestinal en la rata y que no acelera el tránsito gastro-
intestinal.

20 En la rata, el CRL 40343 administrado por vía oral
disminuye el contenido de lípidos totales y de colesterol en
la sangre; la respuesta al ensayo de Burstein disminuye igual-
mente. Los resultados correspondientes se encuentran en la
25 Tabla II donde los porcentajes están expresados con rela-
ción a dos lotes de ratas testigo, recibiendo un primer lote
un régimen hiperlipídico y el segundo lote un régimen normal.

1

TABLA II

Disminución

<u>Dosis de CRL 40343 (mg/kg)</u>	<u>Lípidos totales (%)</u>	<u>Colesterol (%)</u>	<u>Ensayo de Burstein (%)</u>
10	26	23	17
20	34	26	29
50	52	39	52

5

En clínica, el CRL 40343 administrado por vía oral a pacientes humanos que sufren de hiperlipidemia, en forma de píldoras que contienen cada una 100 mg. de ingrediente activo, condujo a una buena disminución del contenido de lípidos y de colesterol en la sangre, a razón de 2 a 3 píldoras al día durante un mes.

10

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

15

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de decametilen-1,10-mercaptano de fórmula:

20



donde A es $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{R})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{R}$ o $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, donde R es un grupo alquilo inferior C_1-C_3 y las sales de tiouronio correspondientes cuando A es $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar 1,10-dibromodecano con un derivado mercaptánico de fórmula A-SH, donde A es el definido anteriormente.

25

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es el dibromuro de S,S'-decametilen-1,10-ditiouronio.

30

1 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido está constituido por el ácido 3,16-dicarboxi-4,15-ditia-1,18-octadecanodioico y sus ésteres alquílicos C₁-C₃.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido está constituido por el ácido 4,15-ditia-1,18-octadecanoico y sus ésteres alquílicos C₁-C₃.

10 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es el (±)-2,15-dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanoato de dietilo.

 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es el (+)-2,15-dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodioato de dimetilo.

15 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es el (+)-2,15-dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodioato de dipropilo.

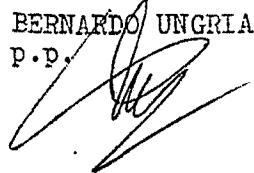
 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es el (+)-2,15-dimetil-3,14-ditia-1,16-hexadecanodioato de diisopropilo.

20 9.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DECAMETILEN-1,10-MERCAPTANO.

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

Madrid, 29 de Marzo 1978

BERNARDO UNGRIA
P.P.



30