



415278

415278

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

RECHERCHES PHARMACEUTIQUES ET  
SCIENTIFIQUES

sociedad anónima francesa, domiciliada en  
6 rue Lincoln, Paris, Francia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS  
ACILADOS DE OSAMINAS"

=====

Inventores: Maurice Joullié, Lucien Lakah, Gabriel  
Maillard y Pierre Muller

Prioridad: Solicitud de patente en Francia nº  
72 21364 de fecha 14 junio 1972.

F.C. 27-5-75

Int. Cl.:	C07C
-----------	------

28



MEMORIA- DESCRIPTIVA

415278

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados acilados de osaminas, en particular de la N-(p-clorofenoxi-2 metil-2 propionil)-glucosamina y de la N-(metil-3 fenil-4 buteno-3 oil)-glucosamina, procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar la glucosamina con el anhídrido del ácido correspondiente al radical acilo que se quiere fijar al átomo de nitrógeno. - - - -

5.

Se efectúa la reacción en metanol anhidro, agitando, a una temperatura cercana a la temperatura ambiente. - -

10.

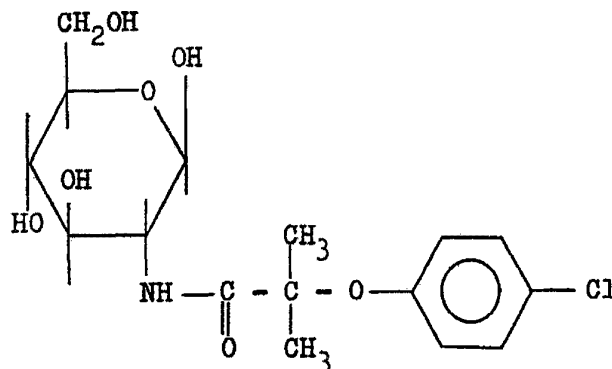
Los dos derivados de la glucosamina citados anteriormente son productos antihipercolesterolemiantes. - - - -

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención. - - - - -

15.

EJEMPLO 1 :

N-(p-clorofenoxi-2 metil-2 propionil)-glucosamina (L.J. 523).





415278

28 MAR 1951

a) Anhídrido del ácido p-clorofenoxi-2 metil-2 propiónico:

5. Se ponen en suspensión 50 g de la sal sódica anhídrido del ácido p-clorofenoxi- isobutírico en 180 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro. Se añade, agitando, 49,4 g de cloruro de p-clorofenoxi-2-isobutirilo diluidos en 50 cm<sup>3</sup> de benceno. Después de la introducción, se mantiene la mezcla durante 15 horas a la temperatura ordinaria. El cloruro de sodio es escurrido sobre vidrio fritado nº 3 y el benceno se elimina por destilación. - - - - -

10.

El producto bruto así obtenido se utiliza sin purificación para la operación siguiente. - - - - -

b) N-(p-clorofenoxi-2 metil-2 propionil)-glucosamina

15. A una suspensión de 26,85 g de glucosamina base en 270 cm<sup>3</sup> de metanol anhidro, se añade poco a poco 63 g del anhídrido preparado según a). Al cabo de 1 hora, la glucosamina pasa en solución y se mantiene la agitación durante 1 h 30. Se elimina el disolvente por destilación bajo vacío (15 mm) y el residuo oleoso es triturado varias veces en éter anhidro. Se obtiene finalmente un polvo blanco, ligeramente higroscópico, negativo a la ninhidrina. - - - - -

20.

Peso: 50 g - Rendimiento: 89%

F. : 121-122°C -  $\left[ \alpha \right]_D^{23} : + 35^\circ$  (C : 10% en H<sub>2</sub>O)

25.

415278



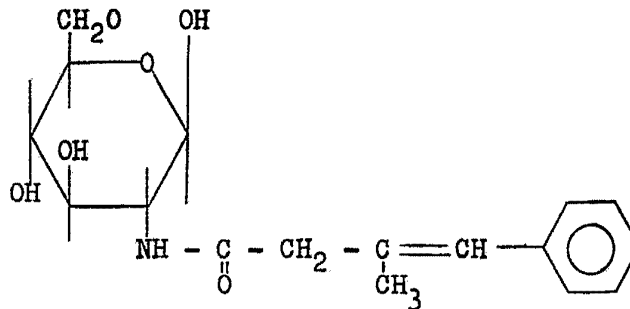
El análisis da para  $C_{16}H_{22}O_7N Cl$ :

C % calculado :	51,14	hallado :	51,50
H % " :	5,90	" :	6,16
N % " :	3,77	" :	3,57

5. Este compuesto puede cristalizar con 1 mol de agua; funde entonces a 83-84°C. - - - - -

EJEMPLO 2 :

N-(metil-3 fenil-4 buteno-3 oil)-glucosamina (L.J. 537):



a) Cloruro de bencilidén-3 butirilo:

10. A 55 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo rectificadas en aceite de linaza y diluidos en 430 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, se añaden 73 g. (0,415 mol) de ácido β-benzal-butírico. La mezcla se lleva a reflujo durante 3 h; luego el exceso de cloruro de tionilo y el disolvente son eliminados bajo vacío (15 mm). El residuo se lleva en 200 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro y tratado con carbón activo. Después de filtración, el solvente es eliminado bajo vacío y el residuo es calentado 2 minutos al baño-maría a 100° bajo 0,5 mm de Hg. El producto obtenido es suficientemente puro para la operación si-
- 15.

415278



guiente. (Sin embargo puede ser destilado). - - - - -

Ebullición: 103-105°C pero tiene tendencia a poli-  
merizarse bajo 0,3 - 0,5 mm.

b) Anhídrido del ácido bencilidén-3 butírico.

- 5. Se añade, agitando, 97,25 g (0,5 mol) de cloruro de bencilidén-3 butirilo diluidos en 200 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro en una suspensión que contiene 99 g (0,5 mol) de sal de sodio del ácido bencilidén-3 butírico. La temperatura su-  
be 8°. Se prosigue la agitación a una temperatura ordinaria
- 10. durante 2 h 30, luego se deja la mezcla abandonada durante una noche. El cloruro de sodio formado es eliminado por es-  
currido o por centrifugación y el disolvente es eliminado bajo vacío. El residuo se solidifica después de varios días.

Peso : 151 g - Rendimiento : 90,6%

15. c) N-(metil-3 fenil-4 buteno-3 oil)-glucosamina

- A una suspensión de 72,5 g (0,405 mol) de glucosa-  
mina base, en 630 cm<sup>3</sup> de metanol anhidro, se añaden 135 g  
(0,405 mol) del anhídrido preparado en b) manteniendo la  
temperatura alrededor de los 30°. - - - - -
- 20. Se mantiene la agitación durante 60 minutos a la temperatu-  
ra ordinaria. Se escurre, se lava con metanol y tres veces  
con éter; se obtiene finalmente 115 g de producto. - - - - -

415278 28 M



Rendimiento : 84,5% - F. (Büchi) : 114-115°C

$[\alpha]_D^{23}$  : + 20,7° (C: 2,5% en la D.M.F.)

El análisis da para  $C_{17}H_{23}O_6N$  :

	C % calculado :	60,56	hallado :	60,40
5.	H % " :	6,88	" :	5,80
	N % " :	4,15	" :	4,08

La C.C.F. (cromatografía capa fina) efectuada sobre gel de sílice (solvente  $CH_3OH$ ) muestra que el producto es monomancha. - - - - -

10. Los compuestos LJ 523 y LJ 537 en los ejemplos 1 y 2 han sido sometidos a una experimentación farmacológica cuyos resultados se exponen seguidamente. - - - - -

1) Toxicología

15. En el ratón, la dosis máxima tolerada después de una administración oral única es la indicada en la Tabla I para cada uno de los dos compuestos. - - - - -

T A B L A I

	<u>Compuesto</u>	<u>DMT</u> (dosis máxima tolerada)
	- LJ 537	$\geq 5$ g/kg
20.	- LJ 523	$\geq 4$ g/kg



415278

28 JUN 1964



(Ann. Biol. clin. (1960) N<sup>o</sup> 10-12) y por Renault y Etienne  
(Ann. Biol. clin. (1963) 21 N<sup>o</sup> 10-12). - - - - -

5. La dosificación de las  $\beta$ -lipoproteínas se efectúa  
por el método de Burnstein y Semaille (Path. et Biol. 1958,  
6, 541) al sulfato de dextrano, modificado por BADIN y  
SCHMITT (Ann. Biol. Clin. 1957, 15, 421-469). - - - - -

Finalmente la dosificación de los lípidos totales  
se efectúa por el método sulfo-fosfo-vanílico CHABROL Y  
CHARONNAT, Presse Med. 1937, 45, 1713. - - - - -

10. Los promedios correspondientes a cada lote están  
indicados en la Tabla II. - - - - -

T A B L A II

Lote	$\beta$ -lipoproteínas (grados Vernes)	Lípidos totales (g/l)	Colesterol (g/l)
15. Régimen solo	50,42	10,86	4,13
Régimen + LJ 523	36,0	9,35	3,63
Régimen + LJ 537	40,1	8,2	2,92

20. Los compuestos LJ 537 y LJ 523 han provocado una  
disminución de la hiperlipemia; el compuesto LJ 537 dismi-  
nuye más especialmente la cantidad de colesterol sérico y

415278



el compuesto LJ 523 la cantidad de  $\beta$ -lipoproteínas. - - - -

Estos nuevos derivados pueden en consecuencia ser utilizados como principios activos de medicamentos hipolipemiantes, en medicina humana y en medicina veterinaria. - -

5. Pueden ser administrados a razón de 250 mg a 2,50 g por día en varias tomas. - - - - -

Unos ejemplos de composiciones farmacéuticas son los siguientes: - - - - -

COMPRIMIDOS Y GRAGEAS:

10.	a) L.J. 523 .....	0,250 g	0,300 g
	Sílice coloidal .....	0,005 g	0,010 g
	Lactosa .....	0,100 g	0,090 g
	Almidón .....	0,030 g	0,030 g
	Acido esteárico .....	0,010 g	0,015 g
15.	Estearato de magnesio .	<u>0,005 g</u>	<u>0,005 g</u>
	para un comprimido de	0,400 g	0,450 g

COMPRIMIDOS Y GRAGEAS:

20.	b) L.J. 537 .....	0,250 g	0,300 g
	Sílice coloidal .....	0,005 g	0,010 g
	Lactosa .....	0,100 g	0,090 g
	Almidón .....	0,030 g	0,030 g
	Acido esteárico .....	0,010 g	0,015 g
	Estearato de magnesio .	<u>0,005 g</u>	<u>0,005 g</u>
	para un comprimido de	0,400 g	0,450 g

4152788



SOLUCIONES INYECTABLES:

L.J. 523 ..... 0,250 g  
 Cloruro de sodio ..... 0,100 g  
 Agua destilada q.s.p. una ampolla de 10 cm<sup>3</sup>

5. Los derivados de glucosamina descritos en la presente solicitud pueden ser utilizados para tratar las afecciones siguientes: - - - - -

las perturbaciones del metabolismo lipídico  
 hiperlipidemia

10. hipercolesterolemia  
 hipertrigliceridemia

ateroesclerosis asociada a perturbaciones lipídicas  
 xantomatosis

15. manifestaciones isquémicas unidas a la ateromatosis  
 manifestaciones unidas a anomalías de la adhesividad y/o de la agregabilidad plaquetaria. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

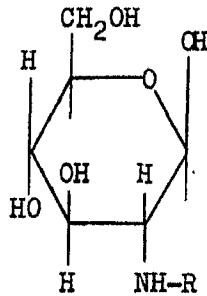
20. R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento de preparación de derivados aci-

415278 28 MA



lados de osaminas, que responden a la fórmula - - - - -



5. en la cual R es el radical de p-clorofenoxi-2 metil-2 propi-  
nilo o metil-3 fenil-4 buteno-3 oilo, procedimiento caracte-  
rizado porque se hace reaccionar la glucosamina con el anhí-  
drido del ácido ROH, teniendo R la significación dada ante-  
riormente. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS  
ACILADOS DE OSAMINAS". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la  
presente memoria que consta de once hojas, foliadas y meca-  
nografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 28 MAYO 1973

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

*Rey*

maf.