

416217



P.- 54.799

Case:PA-7348/RT-Eisai

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en España

por VEINTE años

A nombre de EISAI CO., LTD.

entidad japonesa

Int. Cl.: C07D//A61K

establecida en 6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku,
Tokyo, Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS
DE NICOTINATO DE CROMANOL"

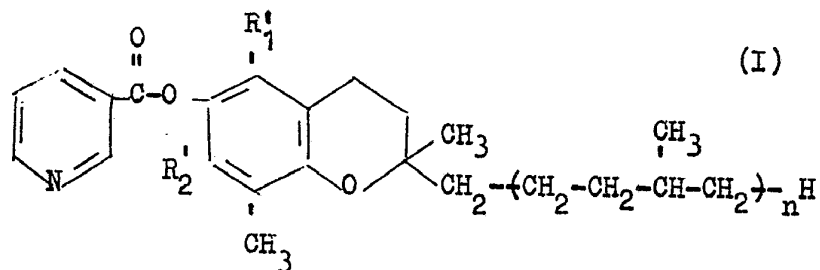
(Clase Internacional C07d)

416217



Esta invención se refiere a nuevos derivados de nicotinato de cromanol y a un procedimiento para la síntesis de derivados de nicotinato de cromanol representados mediante la fórmula siguiente:

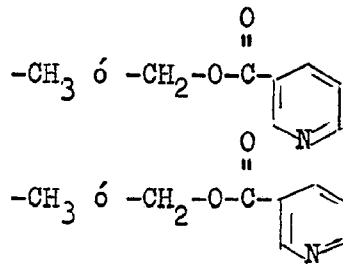
5



en la que n significa cero (0) o un número entero com-

prendido entre 1 y 3; R_1' significa un radical de $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$

15



y R_2' significa un radical

con la condición de que R_2'

20

sea $-CH_3$ cuando R_1' es $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$

ta condición cuando ambos radicales R_1' y R_2' son simultáneamente los radicales $-CH_3$.

Se ha descubierto que estos nuevos compuestos de fórmula general (I) anteriormente descritos poseen

25

416217



características que favorecen la circulación sanguínea periférica. Por consiguiente, estos compuestos son útiles para la profilaxis y el tratamiento terapéutico de trastornos del sistema circulatorio.

5 Estas características superiores de favorecer la circulación sanguínea periférica representadas por los compuestos particulares de la presente invención, han sido probadas midiendo la cantidad de circulación sanguínea conforme al método de Y. Hagihara y
10 otros en Journal of the Chiba Medical Society, volumen 41, página 384 (1965).

El método usado para la medida se describe a continuación:

- 15 a) Animales de ensayo: Conejos machos adultos sin anestesia.
- b) El aparato usado : SHINCORDER-CTE-401, un aparato para medir el flujo de sangre, fabricado por Shin-Ei Company Limited, Japón (El accesorio usado para la medida fue el tipo de placa p-6).
- 20 c) Materiales administrados y dosificación de los mismos:
- i) Material de ensayo : 12,5 mg/kg de nicotinato de 5-nicotinoiloxi-metil- γ -tocoferilo, que ha sido preparado mediante el método de la presente invención.
- 25 ii) Material típico : Una combinación de 8,2 mg/kg de

416217



α -tocoferol y 4,7 mg/kg de ácido nicotínico.

Separadamente, ambos materiales fueron administrados por vía intravenosa en forma de emulsión, preparada con ayuda de lecitina de soja y Pluronic F-68 de Wyandotte Company, como agentes emulsionantes. El material de ensayo se denomina de aquí en adelante Preparación A, y la combinación de los materiales típicos se denomina Preparación B.

d) Procedimiento de medida: Para la comparación de los efectos de la Preparación A y de la Preparación B, se usó el mismo animal con objeto de evitar los efectos debidos a la diferencia de animales.

Después de eliminar los pelos situados detrás del lóbulo de una de las orejas del conejo mediante una crema depilatoria, el aparato de medida del flujo de sangre se unió directamente detrás del lóbulo de la oreja. Entonces se inyectó por vía intravenosa la Preparación A en el lóbulo de la otra oreja y se midieron continuamente durante un cierto período de tiempo las variaciones del flujo de sangre en la vena periférica. Una vez terminados los experimentos se confirmó que el conejo no había sufrido efectos residuales. Doce horas más tarde se administró por vía intravenosa la preparación B en el lóbulo de la misma oreja y se midió el volumen del flujo de sangre en las venas periféricas duran-

416217



te el mismo período de tiempo, del modo anteriormente
indicado.

Los microvoltajes (μv) que correspondían
a las variaciones en el flujo de sangre de las venas
5 periféricas fueron registrados continuamente sobre un
sistema registrador de plumilla durante todo el expe-
rimento. Los registros gráficos resultantes se mues-
tran en las figuras que se acompañan. La figura 1 es
el resultado de la administración de la Preparación A
10 y la Figura 2 es el resultado de la administración de
la Preparación B.

En las Figuras, los voltajes en unidades
de μv observados, se representan en ordenadas y los
tiempos en minutos, durante el periodo de observación,
15 se representan en abscisas.

Una vez administrada la Preparación A, el
nivel del flujo de sangre primitivo fue restaurado
completamente en el transcurso de 160 minutos.

Con objeto de examinar los efectos sobre la
20 sucesión del tiempo, se llevó a cabo el mismo experi-
mento sobre otro conejo con la sucesión de tiempo in-
versa, y no se observaron diferencias.

Como puede apreciarse en las figuras, el
efecto favorecedor de la circulación sanguínea perifé-
25 rica de la Preparación A, es unas 2 a 3 veces mayor



416217

a 3; R_1 significa un radical seleccionado del grupo que consta de $-OH$, $-CH_3$ y $-CH_2OH$; R_2 significa un radical $-CH_3$ ó $-CH_2OH$, con la condición de que R_2 sea el radical $-CH_3$ cuando R_1 es $-OH$ y que no existe esta
5 condición cuando ambos radicales R_1 y R_2 son, simultáneamente, los radicales $-CH_3$, con ácido nicotínico o uno de sus derivados reactivos. Debido a que el compuesto de fórmula (II), en el que R_1 es $-OH$ es inestable en estado libre, es aconsejable utilizarle sin
10 aislamiento. La mezcla de reacción que contiene dicho compuesto hidroxilado se obtiene mediante reducción catalítica del compuesto correspondiente 2,7,8-trimetil-cromano sustituido en la posición 2-5,6-quinona, con el fin de la esterificación que se pretende efectuar. En la fórmula general (II), los derivados hidroximetílicos de tocoferoles, se describen por T. Nakamura y S. Kijima en Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokio), volumen 19, página 2318 (1971) y en ibid
15 volumen 20, página 1681 (1972).

20 Son ilustrativos de los derivados reactivos del ácido nicotínico que pueden usarse en esta invención, los correspondientes haluros del ácido, anhídridos del ácido, ésteres del ácido y semejantes.

La cantidad de ácido nicotínico o de su derivado reactivo que se emplea para llevar a cabo la es-
25

416217



terificación, depende del número de grupos hidroxilo
libres contenidos en el compuesto de fórmula (II).

Sin embargo, en general, es deseable usar dicho com-
puesto en una cantidad ligeramente superior a la que
5 se necesita teóricamente.

La reacción puede llevarse a cabo en presen-
cia de un disolvente básico tal como piridina, dimetil-
formamida, trimetilamina y semejante, debido a que és-
tos actúan a la vez como catalizador, facilitando la
10 ejecución de la reacción de esterificación. En particu-
lar, se ha encontrado preferible para este fin, la pi-
ridina. El uso combinado de un disolvente orgánico
inerte tal como benceno, tolueno, xileno y semajante,
es recomendable para facilitar el procedimiento de reac-
15 ción.

La reacción se lleva a cabo a una temperatu-
ra comprendida entre la temperatura ambiente y una
temperatura elevada, a la que el disolvente es lleva-
do a reflujo.

20 Los ejemplos que figuran a continuación ilus-
tran la invención:

Ejemplo 1

Síntesis de nicotinato de 7-nicotinoiloximetil- β -toco-
ferilo.

25 Se disolvió 7-hidroximetil- β -tocoferol

416217



(4,5 gramos, 0,01 moles) en 50 ml de benceno y se añae
dieron después 50 ml de piridina. Se añadió a la solu-
ción anterior con agitación, una suspensión preparada
añadiendo 5,5 gramos (0,03 moles) de clorhidrato de
5 cloruro de ácido nicotínico a 100 ml de benceno. La agi-
tación se continuó después a temperatura ambiente duran-
te cinco horas. La mezcla de reacción se filtró después.
El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo
se disolvió en benceno, se lavó sucesivamente con áci-
10 do clorhídrico 1N, agua, solución acuosa al cinco por
ciento de bicarbonato sódico y finalmente, otra vez
con agua. La solución bencénica se secó sobre sulfato
sódico. El sulfato sódico se separó después mediante
filtración y el filtrado se concentró por evaporación
15 a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por
cromatografía en columna de gel de sílice. Las fraccio-
nes eluidas con una mezcla de benceno-acetato de etilo,
fueron recogidas y el disolvente se eliminó mediante
evaporación a presión reducida. Se obtuvo el nicotina-
20 to de 7-nicotinoiloximetil- (L) -tocoferilo (4,9 gramos)
en forma de aceite viscoso de color amarillo ligeramen-
te parduzco.

El análisis elemental del producto de fórmula

$C_{41}H_{56}N_2O_5$ fue:

25

17.8.73

416217



	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%)	74,95	8,59	4,26
Encontrado (%)	74,85	8,48	4,24

Análisis ultravioleta del producto:

5	$\lambda_{\text{máx.}}$ (m μ)	: 265
	E _{1%} 1cm (C ₂ H ₅ OH)	: 112,2

Ejemplo 2

10 Síntesis de nicotinato de 5-nicotinoiloximetil- γ -to-
coferilo

Se sometió a reacción a 65°C durante tres horas, una mezcla de 4,5 gramos (0,01 moles) de 5-hidroximetil- γ -tocoferol, 5,5 gramos (0,03 moles) de clorhidrato del cloruro del ácido nicotínico, 50 ml de benceno y 50 ml de piridina. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató de la misma forma que en el Ejemplo 1. Se obtuvieron cinco gramos del compuesto purificado en forma de aceite viscoso de color amarillo claro.

20 El análisis elemental del producto de fórmula C₄₁H₅₆N₂O₅ fue:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	74,95	8,59	4,26
Encontrado (%)	74,82	8,60	4,26

25 Análisis ultravioleta del producto:

17.8.73

416217


 $\lambda_{\text{máx.}} \text{ (m}\mu\text{)} : 265$
 $E_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ (C}_2\text{H}_5\text{OH)} : 109,0$

5 Ejemplo 3

Síntesis de nicotinato de 5,7-bisnicotinoiloximetil- δ -
tocoferilo

Se hizo reaccionar una mezcla de 4,6 gramos
(0,01 moles) de 5,7-bishidroximetil- δ -tocoferol y 9,2
10 gramos (0,04 moles) de anhídrico nicotínico conforme
al procedimiento dado en el Ejemplo 1, con excepción
de que se usó piridina sola en lugar de la mezcla de
piridina y benceno. El producto purificado era primera-
mente un aceite viscoso de color amarillento claro, que
15 dejado en lugar frío cambió a cristales de color amari-
llo claro que tenían un punto de fusión de 47 a 48°C.
Se obtuvo nicotinato de 5,7-Bis-nicotinoiloximetil- δ -
tocoferilo (5,8 gramos).

El análisis elemental del producto de fórmu-
20 la $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_7$ fue :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%)	72,55	7,62	5,40
Encontrado (%)	72,28	7,62	5,58

Ejemplo 4

25 Síntesis de nicotinato de 5-nicotinoiloxi- γ -tocofer-

17.8.73

416217



rilo.

- 5 a) Se disolvió 2,7,8-trimetil-2(4',8',12'-trimetil-tridecil)-croman-5,6-quinona (4,3 gramos, 0,01 moles) en 50 ml de dioxano y se sometió a reducción catalítica con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de óxido de platino. Cuando se hubo consumido la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador se separó por filtración. Al filtrado se añadieron 100 ml de piridina.
- 10 b) Se añadió a la solución piridínica resultante anhídrido nicotínico (6,8 gramos, 0,03 moles), y la solución total se calentó a reflujo bajo una corriente de nitrógeno gaseoso durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró después y el filtrado se concentró por
- 15 evaporación a presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en benceno y la solución se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1N, agua, solución acuosa al cinco por ciento de bicarbonato sódico y de nuevo
- 20 otra vez con agua. La solución bencénica se secó sobre sulfato sódico. El sulfato sódico se separó entonces por filtración de la solución, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice. Se recogieron las fracciones eluidas con una mezcla
- 25 de benceno-acetato de etilo. De la fracción recogida,



416217

se obtuvieron 4,6 gramos de nicotinato de 5-nicotinoiloxi- γ -tocoferilo en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido.

5 El análisis elemental del producto de fórmula la $C_{40}H_{54}N_2O_5$ fue :

	C	H	N
Calculado (%) :	74,71	8,47	4,34
Encontrado (%)	74,61	8,28	4,35

Análisis ultravioleta del producto:

10 $\lambda_{\text{máx.}}$ (m μ) : 265

$E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (C_2H_5OH) : 108,0

Ejemplo 5

Síntesis de 2,2,7,8-tetrametil-5,6-dimicotinoiloxi-
-cromano

15 En primer lugar se preparó una solución piridínica conforme al procedimiento indicado en el apartado a) del Ejemplo 4, tratando 2,2 gramos (0,01 moles) de 2,2,7,8-tetrametilcroman-5,6-quinona. La solución piridínica resultante se sometió a reacción

20 con 6,8 gramos de anhídrido nicotínico conforme al procedimiento indicado en el apartado b) de dicho Ejemplo 4. El producto purificado (3,2 gramos) se obtuvo en forma de cristales amarillos que tenían un punto de fusión de 141-142°C.

25 El análisis elemental del producto de fórmula

416217

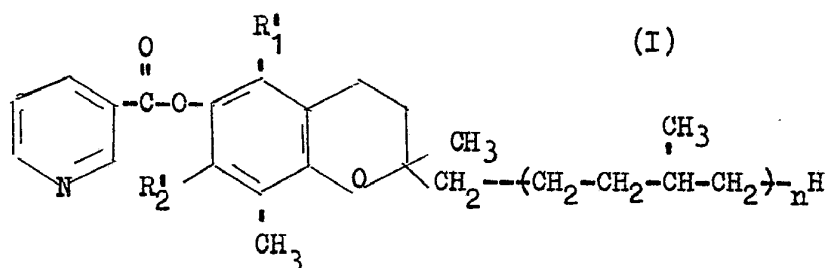


la $C_{25}H_{24}N_2O_5$ fue:

	C	H	N
Calculado (%)	69,42	5,60	6,49
Encontrado (%)	69,69	5,76	6,40

5 Según métodos análogos a los de los Ejemplos anteriores, se llevaron a cabo los Ejemplos 6-8 que figuran a continuación, obteniendo los compuestos representados mediante la fórmula general:

10



15

Los radicales R_1^1 y R_2^1 , el valor de n en la fórmula anterior, el análisis elemental y el punto de fusión de los compuestos respectivos, se indican en la Tabla siguiente:

20

25



416217

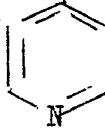
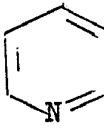
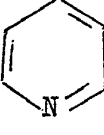
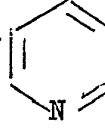
416217

TABLA
Compuesto (I)

Ejemplo	μ	R_1'	R_2'	Fórmula Química (punto de fusión)	C	H	N	Análisis Calculado (Encontrado)
6	0	-CH ₃		$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (125°-126°c)	69,94 (69,82)	5,88 (5,93)	6,28 (6,12)	
7	0		-CH ₃	$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (114°-115°c)	69,94 (69,95)	5,88 (5,15)	5,28 (5,19)	
8	0			$C_{32}H_{29}N_3O_7$ (64°-65°c)	67,66 (67,65)	5,15 (5,22)	7,40 (7,43)	

416217

TABLA
Compuesto (I)

<u>Ejemplo</u>	<u>n</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Fó:</u> <u>(p)</u>
6	0	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)- 	<u>C</u> <u>2</u> (1)
7	0	-CH ₂ -O-C(=O)- 	--CH ₃	<u>C</u> <u>2</u> (1)
8	0	-CH ₂ -O-C(=O)- 	-CH ₂ -O-C(=O)- 	<u>C</u> <u>3</u> (6)

17.8.73

416217



Fórmula Química (punto de fusión)	Análisis		
	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (125°-126°C)	<u>69,94</u> (69,82)	<u>5,88</u> (5,93)	<u>6,28</u> (6,12)
$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (114°-115°C)	<u>69,94</u> (69,99)	<u>5,88</u> (6,15)	<u>6,28</u> (6,19)
$C_{32}H_{29}N_3O_7$ (64°-65°C)	<u>67,66</u> (67,65)	<u>5,15</u> (5,22)	<u>7,40</u> (7,43)



La presente solicitud que corresponde a la
 presentada en Japón, con fecha 24 de Junio de 1.972,
 bajo el Número 62.845, se acoge a los beneficios del
 Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
 trial.

5

10

- REIVINDICACIONES -

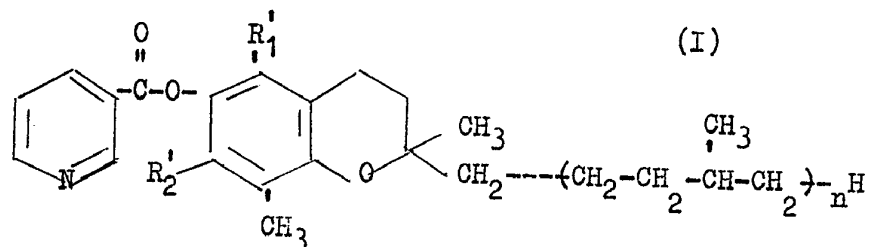
15

Los puntos de invención propia y nueva, que
 se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
 Patente de Invención en España por VEINTE años, son los
 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para la síntesis de de-
 rivados de nicotinato de cromanol representados por la
 fórmula

25





17.8.73


416217

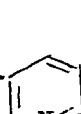


en la que \underline{n} significa cero (0) o un número entero de 1

a 3; R_1^1 significa un radical $-CH_3$, $-O-C(=O)-$ , $-CH_3$ ó

5 $-CH_2-O-C(=O)-$ , y R_2^1 significa un radical $-CH_3$ ó

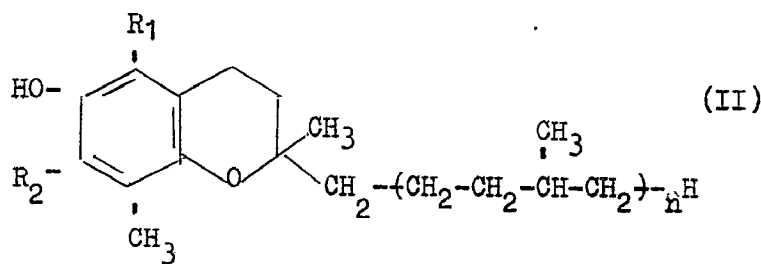
$-CH_2-O-C(=O)-$ , con la condición de que R_2^1 es $-CH_3$

cuando R_1^1 es $-O-C(=O)-$  y que no hay esta condición

10

cuando ambos radicales R_1^1 y R_2^1 son simultáneamente los radicales $-CH_3$, que comprende hacer reaccionar un compuesto de cromanol representado por la fórmula

15



20

en la que \underline{n} significa cero (0) o un número entero comprendido entre 1 y 3; R_1 significa un radical seleccionado del grupo que consta de $-OH$, $-CH_3$ y $-CH_2OH$; R_2 significa un radical $-CH_3$ ó $-CH_2OH$, con la condición de

25 que R_2 es el radical $-CH_3$ cuando R_1 es $-OH$, y que no hay

17.8.73

Handwritten signature or initials.

416217



esta condición cuando ambos radicales R_1 y R_2 son simultáneamente los radicales $-CH_3$, con ácido nicotínico o uno de sus derivados reactivos.

5 2ª.- Un procedimiento para la síntesis de derivados de nicotinato de cromanol.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

28 8 1973

P.A.

Fernando...
Por...

17.8.73/RTA.-



416217

416217

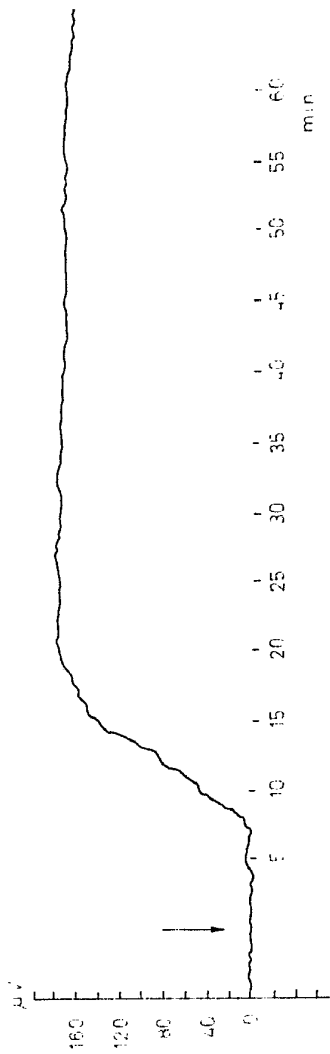


FIG. 1

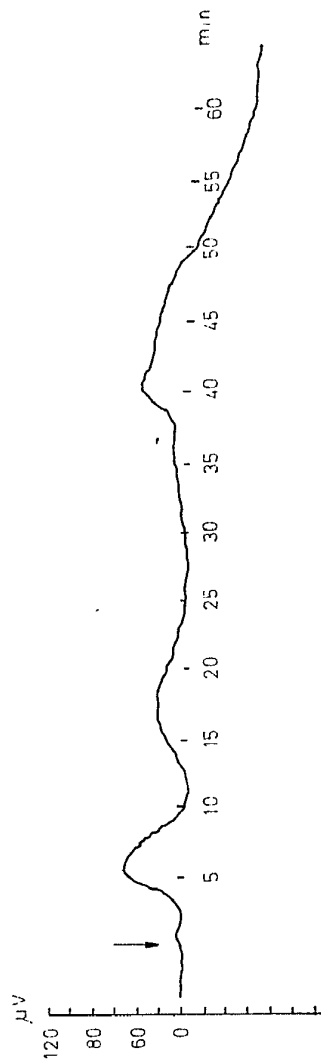


FIG. 2

W. J. Watkins
FBI LABORATORY

416217

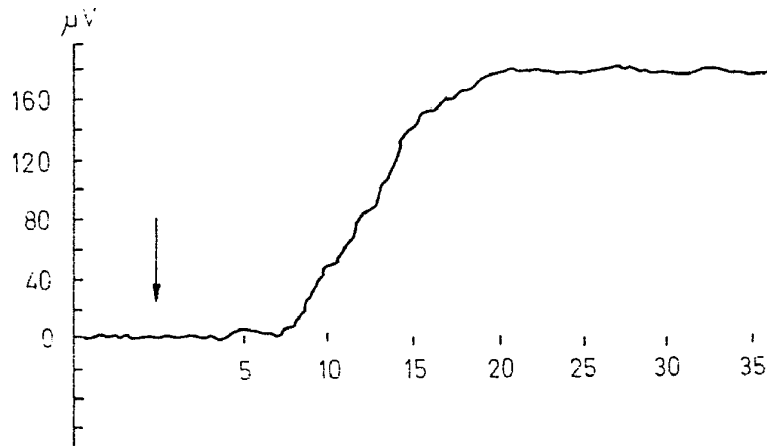


FIG. 1

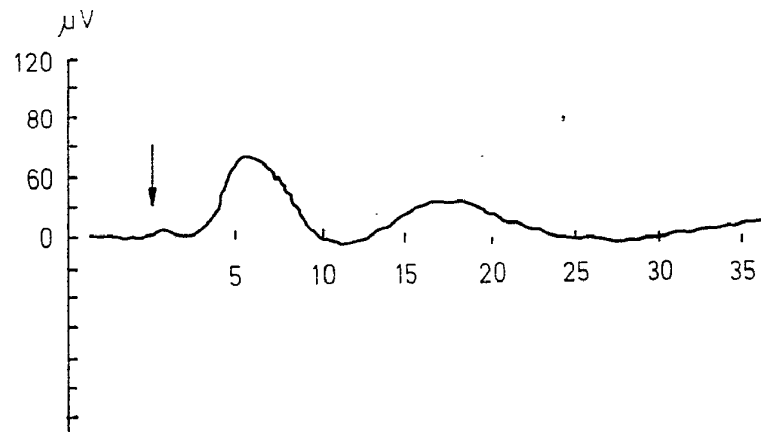
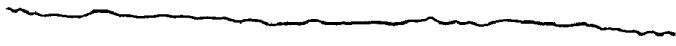


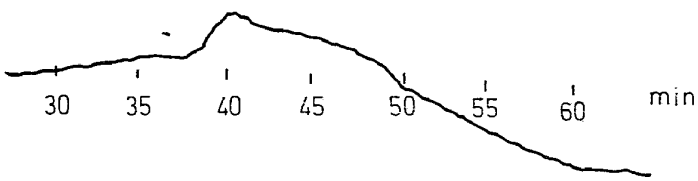
FIG. 2

416217



30 35 40 45 50 55 60
min

FIG.1



30 35 40 45 50 55 60 min

FIG.2

Fotografie von Tischberg
Per Foto