


434080 24 ER 

RAN 4071/22

CONCEDIDA
15 OCT. 1976

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE GLUCOSA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

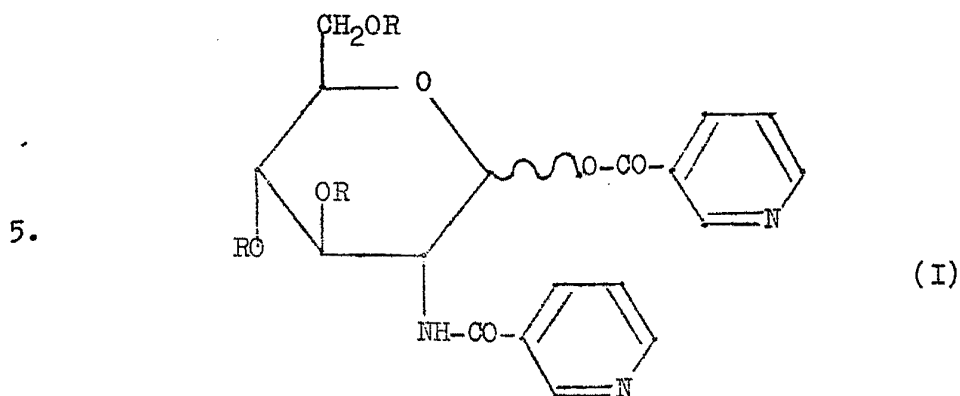
Int. Cl. C07H/A 61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de glucosa. Más concretamente, el invento se refiere a derivados de glucosa, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

5.

Los derivados de glucosa proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente.



10. en la que

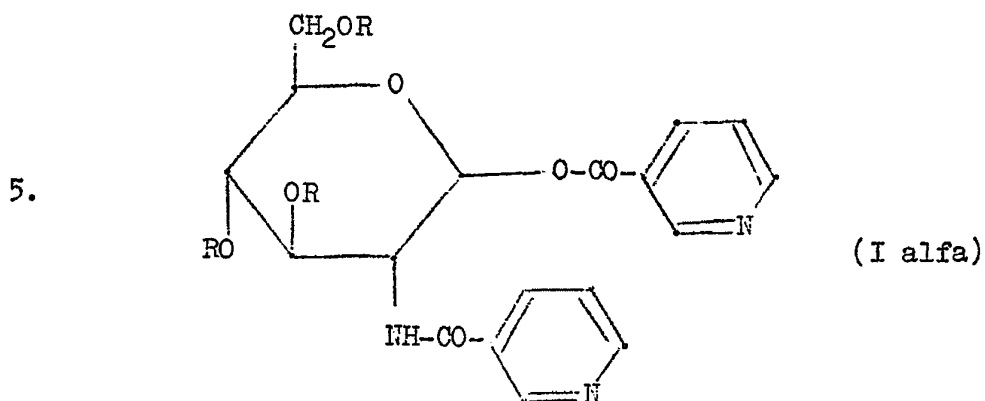
R representa un grupo de alcanoilo inferior, (alcoxilo inferior)-(alcanoilo inferior) o aroilo.

15. Los grupos de alcanoilo inferior antes citados contienen hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos son acetilo, propionilo y similares. Los grupos de alcoxilo inferior contienen 6 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de estos grupos son el metoxilo, etoxilo y similares. Ejemplos de grupos de aroilo son los

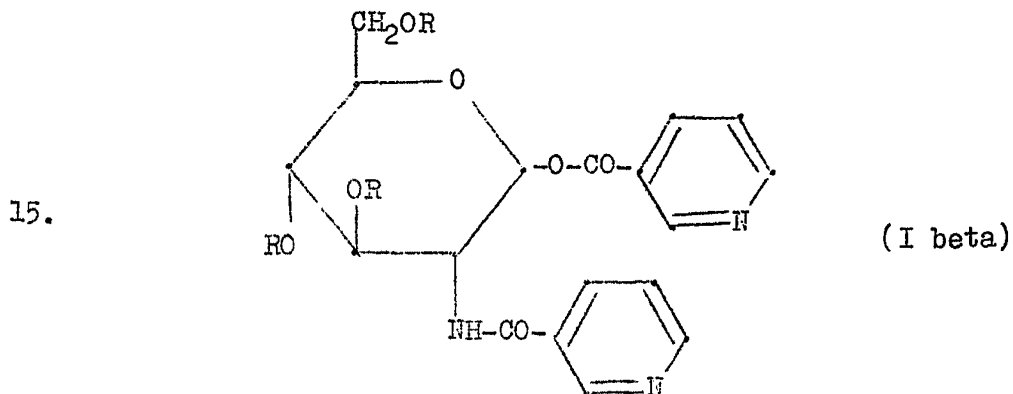
20. grupos de benzoilo que pueden estar substituídos por alquilo de C_1-C_6 y/o alcoxilo de C_1-C_6 y/o halógeno.

Los derivados de glucosa de la fórmula I pueden hallarse presentes en dos formas anoméricas diferentes (alfa y beta) de las fórmulas

25.



10. o



20. en donde

R tiene el significado antes indicado.

Se prefiere la forma beta.

Se prefieren también los derivados de glucosa de la fórmula I en donde R representa un grupo de acetilo.

25.

Ejemplos de los derivados de glucosa de la fórmula I son :

3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-2-nicotinamido-1-O-nicotinoil-beta,D-glucopiranososa,

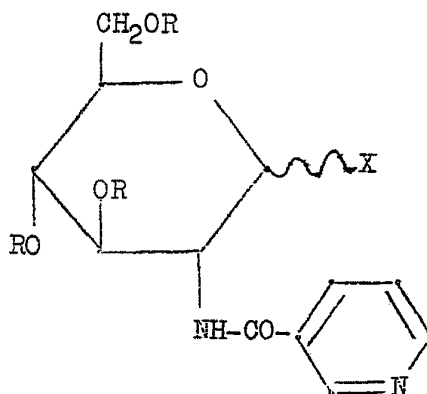


3,4,6-tri-O-propionil-2-deoxi-2-nicotinamido-
-1-O-nicotinoil-beta,D-glucopiranosas, y

3,4,6-tri-O-benzoil-2-deoxi-2-nicotinamido-1-
-O-nicotinoil-beta,D-glucopiranosas.

5. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados de glucosa de la fórmula I se preparan reemplazando en forma de por sí conocida el substituyente designado con X en un compuesto de la fórmula general

10.



(II)

15.

en la que

20. X representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico que puede estar protegido y

R tiene el significado antes indicado y

en la que cuando X representa un átomo de halógeno dicho compuesto puede hallarse presente en forma del haluro de oxazolinio respectivo

25.

por el grupo nicotinoiloxílico.

El átomo de halógeno designado con X en la fórmula II anterior puede ser un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Se prefiere un átomo de cloro o de bromo.



5. Un grupo hidroxílico protegido, designado con X en la fórmula II anterior, puede ser un grupo de alcoxilo inferior, ariloxilo o aciloxilo o un grupo de la fórmula -O-Z en donde Z representa un grupo heterocíclico (por ejemplo imidazolilo).

10. Un grupo aciloxílico designado con X en la fórmula II anterior puede ser un grupo de alcanciloxilo, alcóxialcanciloxilo o aroiloxilo de la fórmula -O-R en donde R tiene el significado antes indicado. Un grupo aciloxílico designado con X puede ser también un grupo de (alcanciloxilo inferior o aroiloxilo)-carboniloxilo.

15. El reemplazamiento del sustituyente designado con X en un compuesto de la fórmula II por el grupo nicotinoiloxílico puede llevarse a cabo mediante reacción con un derivado de ácido nicotínico.

20. Así pues, por ejemplo, un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico protegido puede hacerse reaccionar con una sal orgánica de ácido nicotínico (por ejemplo, la sal de trietilamina o tetrabutilamonio).

25. Esta reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetónitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, un nitroalcano, un hidrocarburo halogenado o similares) a una temperatura comprendida entre unos 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

Un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un grupo de (alcanciloxilo o aroiloxilo)-carboniloxilo, puede hacerse reaccionar con ácido nicotínico



o con un derivado respectivo (por ejemplo un haluro).

Esta reacción se lleva a cabo, convenientemente en presencia de un disolvente (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo o similares) a una temperatura comprendida entre 50° C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

Un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un grupo hidroxílico libre, puede hacerse reaccionar con un derivado de ácido nicotínico (por ejemplo un haluro de ácido nicotínico, azida de ácido nicotínico o anhídrido de ácido nicotínico).

Esta reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, a una temperatura comprendida entre -10° C y 50° C y en presencia de un agente de condensación (por ejemplo piridina o trietilamina).

Los compuestos de la fórmula II son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida.

Así pues, un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un átomo de halógeno, puede prepararse haciendo reaccionar N-nicotinoil-D-glucosamida con un haluro de acilo apropiado de la fórmula general



en donde

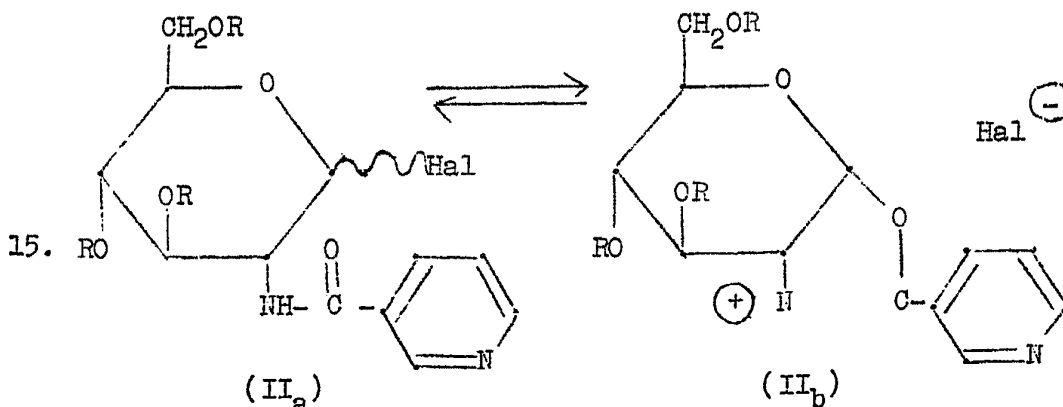
X representa un átomo de halógeno y
R tiene el significado antes indicado.

Esta reacción se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un disolvente orgánico tal como un éter (por ejemplo, dioxano), un nitroalcano (por ejemplo nitrometano), un hidrocarburo halogenado (por ejemplo cloroformo) o similares. La temperatura no es un factor



crítico de esta reacción. Sin embargo, esta reacción se lleva a cabo, convenientemente, a una temperatura comprendida entre 50° y 100° C.

5. Los compuestos de la fórmula II, en donde X representa un átomo de halógeno, o sea, los compuestos de la fórmula II_a que se expone a continuación, en donde Hal representa un átomo de halógeno, puede hallarse presente en forma ionizada, o sea, en forma de los haluros de oxazolinio respectivos de la fórmula II_b expuesta a continuación.
- 10.



20. Entre los compuestos de las fórmulas II_a y II_b existe un equilibrio pudiendo aislarse, si se desea, el compuesto de la fórmula II_a o II_b.

25. Un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un grupo hidroxílico, puede prepararse hidrolizando un compuesto respectivo de la fórmula II en donde X representa un átomo de halógeno.

La hidrólisis se lleva a cabo en presencia de una pequeña cantidad de agua, convenientemente en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo un éter, un nitróglcano, un hidrocarburo aromático o similares) a una



temperatura comprendida entre -30°C y la temperatura del ambiente.

5. Un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un grupo aciloxílico, puede prepararse haciendo reaccionar la 1,3,4,6-tetra-O-acil-D-glucosamina con ácido nicotínico o un derivado respectivo (por ejemplo, el anhídrido, un haluro o un éster activado como el éster p-nitrofenílico).

10. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, piridina). La temperatura no es un factor crítico de esta reacción, sin embargo la reacción se lleva a cabo, convenientemente, a una temperatura comprendida entre 50°C y 100°C .

15. Un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un grupo de alcoxilo inferior, puede prepararse mediante la reacción catalizada de N-nicotinoil-D-glucosamina con un alcohol inferior respectivo seguido de la acilación en la posición 3, 4 y 6 del compuesto resultante que se somete a alcoxilación inferior en la posición 1.

20. En calidad de catalizador, puede utilizarse un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), un ácido Lewis (por ejemplo, cloruro de zinc), una resina de intercambio catiónico o similares. La alcoxilación inferior puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

25. La acilación puede llevarse a cabo utilizando



- un haluro de acilo apropiado, anhídrido o azida. Cuando se utiliza un haluro de acilo o una azida la acilación se lleva a cabo en presencia de una base terciaria (por ejemplo, piridina, trimetilamina o similares). Cuando se utiliza un anhídrido la acilación se lleva a cabo en presencia de una sal de metal alcalino del ácido correspondiente en forma anhidra y, convenientemente, en presencia de un exceso de anhídrido. La acilación puede llevarse a cabo en ambos procedimientos precedentes, a una temperatura comprendida entre 0° C y 100°C.
- 5.
- 10.

- Un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un grupo de ariloxilo, puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar una N-nicotinoil-1,3,4,6-tetra-O-acilglucosamina correspondiente con un fenol correspondiente en presencia de uno de los catalizadores de ácido antes citados.
- 15.

- Un compuesto de la fórmula II, en donde X representa un grupo de (alcoxilo o ariloxilo)-carbonilo-xilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto respectivo de la fórmula II, en donde X represente un grupo hidroxílico. con un éster de ácido halocarbónico respectivo.
- 20.

- Los derivados de glucosa de la fórmula I poseen actividad reductora de los lípidos en el plasma. Una propiedad ventajosa de estos derivados de glucosa radica en la lentitud con que se desdobla de ellos el ácido nicotínico, lo cual conduce a un aumento prolongado de la concentración de ácido nicotínico en el plasma. De ello se deriva una reducción prolongada de los lípidos
- 25.

24 JUL 1975



5. en el plasma. Así pues, después de una administración única a ratas de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-2-nicotinamido-1-O-nicotinoil-beta,D-glucopiranososa el descenso del nivel de triglicéridos en el plasma se mantiene por más de 13 horas. La toxicidad (DL_{50}) de este derivado de glucosa en las ratas es superior a 6000 mg/kg determinado el décimo día después de cinco administraciones orales.

10. Los derivados de glucosa de la fórmula I se administran, convenientemente, en una cantidad de unos 10 a 100 mg/kg y por día.

15. Sin embargo, las dosis antes indicadas se ofrecen únicamente a título de ejemplo y pueden variarse en más o en menos según las circunstancias especiales de que se trate o de las formas de dosificación que se administren.

20. Los preparados farmacéuticos proporcionados por el presente invento contienen un derivado de glucosa de la fórmula I antes expuesta en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Estos preparados farmacéuticos pueden obtenerse mezclando un derivado de glucosa de la fórmula I, en calidad de ingrediente activo esencial, con vehículos sólidos o líquidos, atóxicos e inertes, aptos para administración terapéutica y habituales en los preparados farmacéuticos.

25. Ejemplos de estos vehículos son el agua, la gelatina, la goma arábiga, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, los polialquilenglicoles, la vaselina, etc. Los prepara-



- dos farmacéuticos puede elaborarse en forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Estos preparados pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico.
- 5.
10. Una forma de dosificación preferida es la de pastillas que contenga de alrededor de 100 mg a 1000 mg de un derivado de glucosa de la fórmula I.
- Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.
15. EJEMPLO 1
- Se disuelven 2 g de 2-deoxi-2-nicotinamido-1 3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranososa en 50 cc de cloruro de metileno y se trata con 2 cc de cloruro de acético. Se introduce en esta solución cloruro de hidrógeno al tiempo que se agita durante 1 hora. Se deja reposar la solución en un refrigerador durante 48 horas, se le adicionan luego 100 cc de agua helada y se neutraliza con solución de carbonato sódico 2-N. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se disuelve el residuo en 30 cc de acetonitrilo. se trata con una solución de nicotinato de trietilamonio (preparado a partir de 0,65 g de ácido nicotínico y 20 cc de trietilamina) en 20 cc de acetonitrilo y se agita durante una noche. Se evapora la mezcla, se recoge
- 20.
- 25.



en 100 cc de cloroformo y se lava tres veces con 50 cc de agua. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y se cristaliza el residuo en etanol. Se obtienen 0,550 g (24,2 %) de 3,4,6-tri-O-acetil-
5. -2-deoxi-2-nicotinamido-1-O-nicotinoil-beta,D-glucopiranososa de punto de fusión 172°-173°C.

El derivado de tetraacetilglucopiranososa utilizado como material de partida se prepara como sigue:

Se disuelven 24 g de clorhidrato de 2-amino-2-
10. -deoxi-1,3,4,6-tetra-O-acetil-beta,D-glucopiranososa en 150 cc de piridina y se adiciona la solución a una mezcla de 20 g de clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico en 150 cc de piridina. Se agita la mezcla durante 2 horas y luego se evapora hasta sequedad. Se recoge
15. el residuo en 500 cc de cloroformo y se lava con solución saturada de carbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora de nuevo. Después de cristalización en etanol se obtienen 29,5 g de la tetraacetil-
20. glucopiranososa deseada de punto de fusión 218°-219°C.

EJEMPLO 2

Se diluye con 1,2 litros de cloruro de metileno una solución de los anómeros de 3,4,6-tri-O-acetil-
25. -2-deoxi-2-nicotinamido-1-cloro-D-glucopiranososa, obtenidos a partir de 100 g de N-nicotinoil-D-glucosamina y 300 cc de cloruro de acetilo y se vierte sobre 1,2 litros de agua helada. Se ajusta la mezcla a pH 5-6 con una solución de carbonato sódico 2-N mientras se agita. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico-



- sico y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 500 cc de acetonitrilo, se trata con una solución de la sal obtenida a partir de 70 g de ácido nicotínico y 150 cc de trietilamina y se agita durante una noche. Se
5. evapora la solución, se recoge en 1 litro de cloroformo, se lava tres veces con 1,5 litros de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora de nuevo. Se disuelve el residuo en 1,5 litros de etanol, se trata con 20 g de carbón activo, se filtra bajo succión y se evapora hasta un
10. tercio del volumen original. Después de cristalización en solución alcohólica y doble recristalización en etanol, se obtienen 48 g (26,5%) de 3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-2-nicotinamido-1-O-nicotinoil-beta-D-glucopiranososa de punto de fusión 175°-176°C.

15.

EJEMPLO 3

- Se agita a la temperatura del ambiente, durante 18 horas, una suspensión de 10 g de N-nicotinoil-D-glucosamina en 30 cc de cloruro de propionilo y se evapora la solución resultante hasta sequedad. Se disuelve
20. el residuo en 150 cc de cloruro de metileno y se vierte sobre 150 cc de agua helada. La mezcla obtenida se ajusta a pH 7 con solución de bicarbonato sódico 2-N, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se evapora la solución hasta sequedad. Se trata una solución del
25. residuo en 50 cc de acetonitrilo con nicotinato de trietilamonio (preparado a partir de 6,5 g de ácido nicotínico y 15 cc de trietilamina) y se agita a la temperatura del ambiente durante una noche. Se evapora la mezcla, se recoge el residuo en 250 cc de cloruro de metileno y



- se lava la fase orgánica dos veces con 100 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Después de la cristalización del residuo en acetato de etilo/éter isopropílico y recristalización en isopropanol se obtienen 3,3 g (16,8 %) de 3,4,6-tri-O-propionil-2-deoxi-2-nicotinamido-1-O-nicotinoil-beta,D-glucopiranososa de punto de fusión 161°C.

EJEMPLO 4

- Se disuelven 0,5 g de 1,3,4,6-tetra-O-benzoil-2-deoxi-2-nicotinamido-beta,D-glucopiranososa (punto de fusión 195°C-196°C) en 5 cc de cloruro de metileno saturado con cloruro de hidrógeno. La solución se deja en reposo durante 24 horas a la temperatura del ambiente. Luego se evapora la solución hasta sequedad, se disuelve el residuo en 20 cc de cloruro de etileno y se vierte sobre 10 cc de agua helada. Después de ajustar la mezcla a pH 7 con solución de bicarbonato sódico 2-N, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. Se trata una solución del residuo en 10 cc de acetonitrilo con nicotinato de trietilamonio (preparado a partir de 0,15 g de ácido nicotínico y 3 cc de trietilamina) y se agita a la temperatura del ambiente durante una noche. Se evapora la mezcla, se recoge el residuo en 25 cc de cloruro de metileno y se lava la fase orgánica dos veces con 10 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se dispone el residuo sobre una columna de gel de sílice (150 g) y se eluye con cloroformo/etanol (19:1). Después de cristalización y recristalización del producto puro a partir de etanol se

obtiene 0,1 g (20%) de 3,4,6-tri-O-benzoil-2-deoxi-2-nicotinamido-1-O-nicotinoil-beta,D-glucopiranososa de punto de fusión 178°C.

El ejemplo que sigue ilustra un preparado farmacéutico típico que contiene uno de los derivados de glucosa proporcionados por este invento:

EJEMPLO 5

En la forma usual se preparan pastillas de la composición siguiente:

10.	3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-2-nicotinamido-1-O-nicotinoil-beta,D-glucopiranososa	500 mg
	Acido cítrico	5 mg
	Almidón de maíz	60 mg
15.	Celulosa microcristalina	120 mg
	Carboximetilcelulosa	10 mg
	Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
	Peso total	700 mg

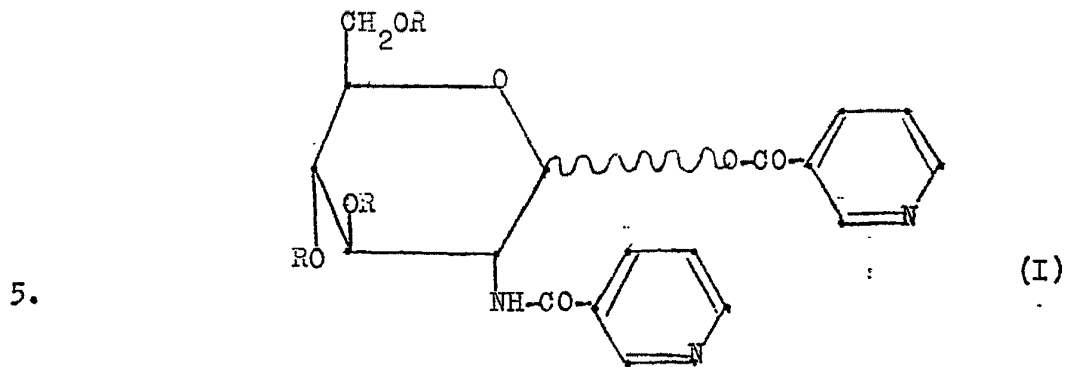
= . =

20. REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 1039/74 del 25 de Enero de 1974 y núm.

25. 15193/74 del 14 de Noviembre de 1974.

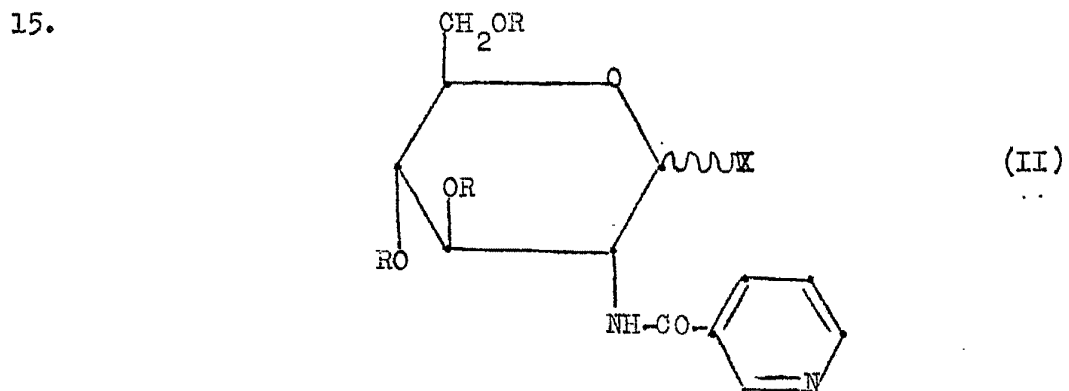
1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de glucosa, de la fórmula general



en la que

10. R representa un grupo de alcanilo inferior,
(alcoxilo inferior)-(alcanilo inferior) o
arilo,

caracterizado porque se hace reaccionar, en medio disolvente orgánico y a temperatura hasta la de reflujo de la masa reaccional una sal orgánica del ácido nicotínico con un compuesto de la fórmula general



20. en la que

- X representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico que puede estar protegido y
R tiene el significado antes indicado,
y en la que cuando X representa un átomo de halógeno di-

cho compuesto puede hallarse presente en forma del haluro de oxazolidinio correspondiente, de la que resulta reemplazado el sustituyente X por el grupo nicotinoiloxílico.

5. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula II en donde R representa un grupo acetílico, ó un grupo propiónílico, ó un grupo benzóílico.

10. 3. Un procedimiento para la preparación de derivados de glucosa.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 Enero 1975

p.a.

JAIMÉ SERRA

p. n.

Firmado JOSÉ L. SERRA