



PATENTE DE INVENCION

19	ES	11	NUMERO	10	A1
22			FECHA DE PRESENTACION		
			15-6-76		



A1 448908 720701 CO7D 243/600

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NICOTINOILCARNITINA.	

71	SOLICITANTE (S)
TANABE SEIYAKU CO., LTD.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
No. 21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japon	

72	INVENTOR (ES)
Ichiro CHIBATA, Munetsugu MIYOSHI, Kohki TAKASHIMA y Shoji MORIYA.	

73	TITULAR (ES)

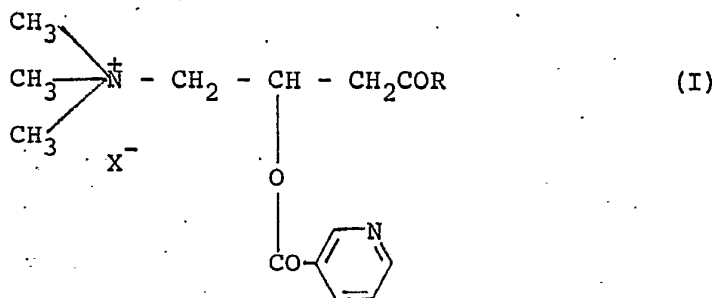
74	REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.	



1

Esta invención se refiere a un nuevo derivado de nicotinoilcarnitina y a un procedimiento para su preparación. Más especialmente, se refiere a un compuesto de fórmula:

5



10

donde R es alcoxi inferior, benciloxi o amino y X es un resto aniónico de un ácido farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

Es sabido que los niveles de colesterol y triglicéridos en el plasma pueden ser reducidos con el ácido nicotínico [Clin.Med.82 (7), 19-26 (1975); Atherosclerosis 18(1), 1-9 (1973)]. Sin embargo, el uso de dicho ácido como agente hipolipidémico todavía presenta inconvenientes debido a los efectos secundarios indeseables tal como enrojecimiento de la piel facial y prurito. Por otra parte, la carnitina, normalmente presente en el organismo, se combina enzimáticamente con los ácidos grasos para facilitar su transporte a través de las membranas mitocondriales y es un factor importante en el metabolismo de los ácidos grasos [Pharmacological Society 56(6), pág. 798 (1970)]. En este aspecto, la solicitud de patente japonesa nº530044/1973 (abierta a inspección pública sin examen bajo el número 47519/1974) describe que la carnitina, cuando se utiliza en combinación con un agente lipolítico, es útil en el tratamiento de la obesidad de los mamíferos. Además, se ha re-

20

25

30



1        gistrado recientemente la síntesis de varios ésteres de car-  
nitina. Por ejemplo, la síntesis de ésteres alquílicos de  
carnitina, cloruro de O-linoleilcarnitina y carnitinanilida  
ha sido descrita en Chemical Abstracts 64 (1966), 19398g,  
5        publicación de patente japonesa n°24006/1972 y publicación  
de patente japonesa n°24/1973, respectivamente.

      En el transcurso de diversas investigaciones, hemos  
conseguido sintetizar un nuevo éster de carnitina, a saber  
el derivado de O-nicotinoilcarnitina y al mismo tiempo hemos  
10        encontrado que es útil como agente hipolipidémico. El deri-  
vado de nicotinoilcarnitina (I) de esta invención presenta  
una intensa actividad hipotrigliceridémica e hipocolestero-  
lémica y la actividad del derivado (I) dura más que la del  
ácido nicotínico. Además, presenta una toxicidad notablen-  
15        te baja y prácticamente no ejerce ningún efecto secundario  
tal como enrojecimiento de la piel de la cara, prurito, etc.  
El derivado (I) de la invención, por lo tanto, puede ser  
útil en el tratamiento o prevención de la arterioesclerosis,  
infarto cardiaco, estenocardia, hemorragia cerebral, reblan-  
20        decimiento del cerebro, hipercolesteremia y/o lipemia.

      El derivado de nicotinoilcarnitina (I) de esta inven-  
ción puede ser utilizado para uso farmacéutico en forma de  
sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mis-  
mo o sin convertirlo en dicha sal. Las sales de adición de  
25        ácido farmacéuticamente aceptables derivadas del derivado de  
nicotinoilcarnitina (I) son diversas sales de adición de  
ácidos orgánicos e inorgánicos tales como hidrocioruro, hi-  
drobromuro, nitrato, sulfato, fosfato, clorato, bromato,  
acetato, propionato, valerato, malonato, succinato, metano-  
30        sulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato

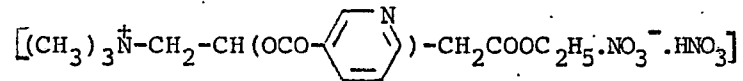
15 JUN.



1

etc. Entre las sales antes mencionadas del derivado (I), las más preferidas para uso farmacéutico son el nitrato del éster etílico de nicotinoilcarnitina.  $\text{HNO}_3$

5



y el monofosfato del éster etílico de nicotinoilcarnitina

10



15

Además, el derivado de nicotinoilcarnitina (I) puede ser utilizado solo o en mezcla con un excipiente farmacéutico que sea adecuado para administración oral o parenteral. El excipiente seleccionado no debe reaccionar con el derivado (I). Los excipientes adecuados son, por ejemplo, gelatina, lactosa, glucosa, celulosa, carboximetilcelulosa, ácido silícico anhidro, silicato de aluminio, dextrina, almidón, estearato magnésico, talco y aceites vegetales. El derivado de nicotinoilcarnitina (I) puede ser administrado a los pacientes por vía oral o parenteral. Para administración oral, se emplean adecuadamente dosis sólidas como tabletas, tabletas recubiertas y cápsulas. Por otra parte, para la administración parenteral pueden utilizarse dosis líquidas como soluciones y emulsiones. El preparado farmacéutico puede ser esterilizado y/o puede contener adyuvantes tales como agentes preservativos, estabilizantes o emulsionantes. Cuando se utilizan para administración oral, una dosis diaria preferida del derivado (I) es alrededor de 200 mg a 10 g, especialmente alrededor de 300 mg a 1 g por paciente adulto. Sin embargo, la dosis efectiva precisa del derivado (I) como agente

25

30





1 xilato (v.g. fumarato, maleato), iones alquil(inferior)sulfona-  
to (v.g. metanosulfonato, etanosulfonato) y iones fenilsul-  
fonato sustituido o no sustituido (v.g. bencenosulfonato, to-  
luensulfonato). Otros ejemplos del derivado funcional de  
5 ácido nicotínico adecuado para uso en esta invención son el  
anhídrido nicotínico, el haluro de nicotinoilo (v.g. cloru-  
ro, bromuro), los anhídridos mixtos (v.g. etilcarbonato de  
nicotinoilo, anhídrido nicotínico-tricloroacético, anhídrido  
nicotínico-bencenosulfónico) y los ésteres de ácido nicotí-  
10 nico (v.g. ésteres de N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotria-  
zol o cianometilo de ácido nicotínico).

Cuando se emplea el derivado funcional del ácido ni-  
cotínico como uno de los materiales de partida de esta in-  
vención, la reacción del mismo con el compuesto (II) se lle-  
15 va a cabo preferiblemente en presencia de un aceptor de áci-  
do. Pueden utilizarse adecuadamente como aceptores de ácido  
las aminas terciarias (v.g. trietilamina, trimetilamina, N-me-  
tilpiperidina, quinuclidina, N,N-dimetilanilina), compuestos  
heterocíclicos nitrogenados insaturados (v.g. piridina, pi-  
20 colina, quinoleína), sales metálicas alcalinas de ácidos  
carboxílicos orgánicos (v.g. acetato sódico, benzoato sódico,  
hidróxidos de metales alcalinos (v.g. hidróxido sódico), car-  
bonatos de metales alcalinos (v.g. carbonato sódico), y otras  
bases orgánicas o inorgánicas adecuadas. Por otra parte, cuan-  
25 do se utiliza el propio ácido nicotínico en el procedimiento  
de la invención, la reacción del mismo con el compuesto (II)  
se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante. Son  
útiles como agentes deshidratantes la ciclohexilcarbodiimida,  
el carbonildiimidazol y similares.

30

Las reacciones antes citadas de esta invención pueden



1 llevarse a cabo con o sin disolvente. Además, la temperatura  
a la cual se llevan a cabo las reacciones antes mencionadas  
no es crítica en esta invención. Sin embargo, en general se  
5 prefiere efectuarlas a una temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}$   
y  $70^{\circ}\text{C}$ . Los ejemplos preferidos de disolvente de reacción son  
la dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina, cloroformo,  
acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano y  
dioxano.

10 La sal de adición de ácido del derivado de nicotinoil  
carnitina (I) de esta invención puede ser preparada por tra-  
tamiento del derivado (I) así obtenido con un equivalente mo-  
lar como mínimo de un ácido farmacéuticamente aceptable. La  
sal de adición de ácido también puede ser preparada por tra-  
tamiento del derivado (I) con alrededor de un equivalente mo-  
15 lar de un ácido convencional como ácido clorhídrico y después  
conversión del hidroháluro resultante en la sal deseada por  
métodos conocidos. En ambos casos, la reacción se lleva a ca-  
bo preferiblemente en agua y/o en un disolvente orgánico a  
una temperatura de unos  $0$  a unos  $60^{\circ}\text{C}$ , especialmente a la tem-  
20 peratura ambiente. Son adecuados como disolventes orgánicos  
el metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, etc.

25 Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas  
de esta invención están ilustradas en los siguientes ejemplos.  
En esta memoria y en las reivindicaciones, los términos "al-  
coxi inferior", "alquilo inferior", "alcano inferior" y  
"alqueno inferior" se refieren a los grupos de 1 a 5 átomos  
de carbono. Además, la electroforesis se realizó introduciendo  
cada muestra sobre papel de filtro Toyo n: 51A humedecido  
con agua-ácido acético-piridina (89:10:1) (pH 3,6), colocan-  
do los extremos del papel en una vasija eléctrica conteniendo  
30



1

el disolvente antes descrito y haciendo pasar una corriente eléctrica de 2000 V a través del papel durante una hora.

5

Después se calcularon los valores de la movilidad electroforética relativa (es decir, los valores  $R_m$ ) de cada muestra [compuesto patrón: cloruro de carnitinamida ( $R_m = -1,00$ )].

EJEMPLO 1

10

Se disuelven 11,3 g de cloruro de éster etílico de carnitina en 60 ml de cloroformo. A la solución se añaden 13,7 g de anhídrido nicotínico enfriando con agua y agitando. A la mezcla se añaden gota a gota 6,1 g de trietilamina a una temperatura inferior a 10°C. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, se enfría por debajo de 10°C y después se añaden gota a gota 7,5 g de dioxano-ácido clorhídrico (contenido en HCl: 29 %).

15

La mezcla se agita de nuevo a la misma temperatura durante una hora y el precipitado cristalino se separa por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida. Después se agregan al residuo 45 ml de acetona y esta mezcla se enfría por debajo de 10°C.

20

Se filtra la mezcla para separar el precipitado cristalino y este último se lava con 10 ml de acetona. El filtrado y las aguas de lavado combinados se concentran a presión reducida.

25

Se añaden 20 ml de acetona y 0,9 ml de agua al residuo oleoso obtenido y la mezcla se deja en reposo durante la noche en un frigorífico. El precipitado cristalino así obtenido se recoge por filtración y se recristaliza en 50 ml de acetona-agua (contenido en agua: 0,9 ml). Se obtienen 15,0g de monohidrato de cloruro de éster etílico de nicotinoilcarnitina en forma de prismas incoloros, p.f. 86-88°C. Rendimiento: 86 %.

30

$R_m$ : -0,76

Cromatografía en capa fina:  $R_f$ : 0,56 [placa de gel de



1 sílice, disolvente: cloroformo-metanol-agua-isopropanol-ácido acético (60:40:15:10:10)].

EJEMPLO 2

5 Se disuelven 10,6 g de cloruro de éster metílico de carnitina en 60 ml de cloroformo. A esta solución se añaden 13,7 g de anhídrido nicotínico enfriando con hielo y agitando. A la mezcla se añaden gota a gota 6,1 g de trietilamina a una temperatura inferior a 10°C. Después de esta adición gota a gota, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla se trata de la forma descrita en el Ejemplo 1. Se obtienen 12 g de cloruro de éster metílico de nicotinoilcarnitina en forma de prismas incoloros, p.f. 144-146°C (recristalizado en metanol-acetato de etilo). Rendimiento: 76 %.

15

EJEMPLO 3

20 Se suspenden 4,1 g de nicotinato potásico en 50 ml de cloroformo. A la suspensión se añaden con agitación 3 g de cloruro de tionilo. La suspensión se agita a la temperatura ambiente durante una hora y después a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar, la suspensión se añade gota a gota a 50 ml de una suspensión en cloroformo que contiene 5,28 g de cloruro de éster metílico de carnitina y 5 g de trietilamina. Esta adición gota a gota se realiza enfriando con hielo y agitando. Después se añade trietilamina a la mezcla para mantenerla a un pH alcalino y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra la mezcla para separar el precipitado. El filtrado se ajusta a pH 3 con cloroformo-ácido clorhídrico y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Después se separa de nuevo el precipitado por filtración. El filtrado así obtenido se con-

25

30



1           centra y se agrega acetato de etilo al residuo. El precipi-  
tado cristalino resultante se recoge por filtración y des-  
pues se recrystaliza en metanol-acetato de etilo. Se obtie-  
nen 4,5 g de cloruro de éster metílico de nicotinoilcarniti-  
5           na en forma de prismas incoloros, p.f. 144-146°C. Rendimien-  
to: 57 %.

EJEMPLO 4

Una solución de 123 g de ácido nicotínico y 140 ml  
de trietilamina en 600 ml de cloroformo se enfría entre -5°  
10           y -10°C. Se añaden 110 g de clorocarbonato de etilo a la so-  
lución, con agitación. Después la solución se agita a la mis-  
ma temperatura durante 30 minutos. A la solución de etilcar-  
bonato de nicotinoílo obtenida se añaden 115 g de cloruro  
de éster etílico de carnitina. La mezcla se agita a la tempe-  
15           ratura ambiente durante la noche, se concentra a presión re-  
ducida y después se filtra para separar el precipitado. El  
precipitado se lava con cloroformo. El filtrado y las aguas  
de lavado combinados se concentran a presión reducida. Al  
residuo se añaden 600 ml de acetona. El precipitado se separa  
20           de nuevo por filtración y el filtrado obtenido se concentra a  
presión reducida. El residuo oleoso así obtenido se lava con  
éter de petróleo-benceno (4:1). Después se añaden al residuo  
oleoso 250 ml de acetona conteniendo 9 ml de agua y la mez-  
cla se deja en reposo durante la noche en un frigorífico. El  
25           precipitado cristalino resultante se recoge por filtración  
y después se recrystaliza en 330 ml de acetona-agua (conte-  
nido en agua: 3,3 ml). Se obtienen 134 g de monohidrato de  
cloruro de éster etílico de nicotinoilcarnitina en forma de  
prismas incoloros, p.f. 86-88°C. Rendimiento: 77 %.

30



1

EJEMPLO 5

Se suspenden 5,76 g de cloruro de éster bencílico de carnitina y 5,5 g de anhídrido nicotínico en 30 ml de cloroformo. A la suspensión se añaden gota a gota 3,4 ml de trietilamina a una temperatura inferior a 10°C y agitando. Después de esta adición gota a gota, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después la mezcla se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1. Se obtienen 6,2 g de cloruro de éster bencílico de nicotinoilcarnitina en forma de prismas incoloros, p.f. 166-168°C.

5

10

Rendimiento: 80 %.

Rm: -0,72.

Cromatografía en capa fina: Rf: 0,66 [placa de gel de sílice, disolvente: cloroformo-metanol-agua-isopropanol-ácido acético (60:40:15:10:10)].

15

EJEMPLO 6

Se enfría entre -5 y -10°C una solución de 17,6 g de ácido nicotínico y 15,2 g de trietilamina en 110 ml de cloroformo y se añaden gota a gota y agitando 16,2 g de cloroformiato de etilo. La solución se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se añaden 18,0 g de cloruro de éster etílico de carnitina a la solución de etilcarbamato de nicotinoilo obtenida anteriormente y la solución se agita de nuevo a la temperatura ambiente durante la noche. Después se evapora la solución para separar el disolvente, se añaden 20 ml de acetonitrilo al residuo y la mezcla se filtra para separar el precipitado. Este último se lava con 20 ml de acetonitrilo. El filtrado y las aguas de lavado combinados se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en 1 litro de agua. La solución acuosa se pasa por

20

25

30



15 JUN 1964

1 una columna de 600 ml de una resina cambiadora de ion  
[Amberlite IRA-400 (forma  $\text{NO}_3^-$ )]. La columna se lava con agua.  
El eluato y las aguas de lavado se combinan y concentran. El  
residuo así obtenido se disuelve en 150 ml de acetona. Se  
5 añaden a la solución acetónica 5,31 ml de ácido nítrico al  
60 % y, después de enfriar, el precipitado cristalino se re-  
coge por filtración y se recristaliza en etanol. Se obtienen  
19,3 g de nitrato de éster etílico de nicotinoilcarnitina.  
 $\text{HNO}_3$  en forma de agujas incoloras, p.f. 160-161°C (desc.).  
10 Rendimiento: 57,5 %. Rm: -0,76.

Cromatografía en capa fina:

Rf: 0,56 [placa de gel de sílice, disolvente: cloro-  
formo-metanol-agua-isopropanol-ácido acético (60:40;15:10:10)]

EJEMPLO 7

15 Una solución de 34,9 g de monohidrato de cloruro de  
éster etílico de nicotinoilcarnitina en 1500 ml de agua se  
pasa por una columna de 600 ml de una resina cambiadora de  
ion [Amberlite IRA-400 (forma  $\text{PO}_3^-$ )]. La columna se lava con  
1 litro de agua. El eluato y las aguas de lavado combinados  
20 se concentran a presión reducida. Al residuo se añaden 150 ml  
de isopropanol. Después el precipitado cristalino se recoge  
por filtración y se recristaliza en etanol-acetona. Se obtie-  
nen 32,4 g de fosfato de éster etílico de nicotinoilcarniti-  
na en forma de agujas incoloras, p.f. 109-110°C (desc.).  
25 Rendimiento: 82,6 %.

EJEMPLO 8

30 Se suspenden 59,4 g de cloruro de carnitina en 300 ml  
de isobutanol y se añaden gota a gota 49,5 g de cloruro de  
tionilo a 10-15°C. La mezcla se agita a 25-30°C durante 2  
días. Después de la reacción, se filtra la mezcla para sepa-



1 rar la materia insoluble y el filtrado se concentra a una  
temperatura inferior a 40°C. Al residuo se añaden 50 ml de  
isobutanol y la mezcla se concentra de nuevo de la misma  
5 forma (estas operaciones se repiten tres veces). Después  
se añaden al residuo 200 ml de éter isopropílico-acetona  
(5:1). El precipitado cristalino se recoge por filtración y  
se lava con 50 ml de éter isopropílico y se seca. Se obtie-  
nen 38 g de cloruro de éster isobutílico de carnitina, p.f.  
89-91°C. Rendimiento: 50 %.

10 Se disuelven 5,08 g de cloruro de éster isobutílico  
de carnitina en 30 ml de cloroformo. A la solución se añaden  
5,71 g de anhídrido nicotínico y 0,1 g de trietilamina y la  
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas.  
Después la materia insoluble se separa por filtración y se  
15 concentra el filtrado. El residuo oleoso se lava con 30 ml  
de éter etílico-acetona (3:1) y las aguas de lavado se sepa-  
ran por decantación (estas operaciones se repiten tres ve-  
ces). El residuo así obtenido se seca a presión reducida. Se  
obtienen 3,80 g de cloruro de éster isobutílico de nicoti-  
20 noilcarnitina en forma de aceite. Rm: -0,72.

Cromatografía en capa fina:

Rf: 0,68 [placa de gel de sílice, disolvente: clo-  
roformo-metanol-agua-isopropanol-ácido acético (60:40:15:10:10)].

#### EJEMPLO 9

25 Se añaden 21 g de cloruro de carnitinamida y 30 g de  
anhídrido nicotínico a una mezcla de 65 ml de dimetilformami-  
da y 10,8 g de trietilamina. La mezcla se agita fuertemente  
a 60-70°C durante una hora. Una vez terminada la reacción, la  
mezcla se evapora a presión reducida para separar el disolven-  
30 te. Se añaden 200 ml de agua de hielo al residuo y la mezcla



1 acuosa se filtra para separar el precipitado. Este último se  
lava con agua. El filtrado y las aguas de lavado combinados  
se lavan con acetato de etilo dos veces. La capa acuosa se  
trata con carbón activo y se concentra a presión reducida.  
8 El residuo se disuelve en etanol y la solución etanólica se  
concentra de nuevo para separar el disolvente. Se añade n-pro-  
panol al residuo así obtenido y la mezcla se deja en reposo  
en un frigorífico. El precipitado cristalino resultante se re-  
coge por filtración y después se recristaliza en etanol-n-pro-  
10 panol. Se obtienen 20,3 g de cloruro de nicotinoilcarnitinami-  
da en forma de prismas incoloros, p.f. 185-187°C. Rendimien-  
to: 63 %.

EJEMPLO 10

15 Se añaden 21 g de cloruro de carnitinamida y 30 g de  
anhídrido nicotínico a una mezcla de 65 ml de dimetilformami-  
da y 10,8 g de trietilamina, La mezcla se calienta gradualmen-  
te hasta una temperatura de 60-70°C y después se agita fuerte-  
mente a la misma temperatura durante una hora. Una vez termi-  
nada la reacción, la mezcla se evapora a presión reducida pa-  
20 ra separar el disolvente. Se añaden 200 ml de agua de hielo  
al residuo y la mezcla acuosa se filtra para separar el preci-  
pitado. Este último se lava con agua. El filtrado y las aguas  
de lavado combinados se lavan dos veces con acetato de etilo.  
Después de tratada con carbón activo, la capa acuosa se pasa  
25 por una columna de una resina cambiadora de ion [Amberlite  
IRA-400 (forma de ácido acético)]. La columna se lava con agua.  
El eluato y las aguas de lavado combinados se tratan con car-  
bón activo y después se concentran a 50°C a presión reducida.  
30 Así se obtiene acetato de nicotinoilcarnitinamida en forma de  
cristales crudos. Los cristales crudos se disuelven en etanol



1 y la solución etanólica se concentra a presión reducida (estas operaciones se repiten dos veces). El residuo se disuelve  
5 en 200 ml de etanol. Se añaden 85,7 g de etanol-ácido clorhídrico (10 % de HCl) a la solución. Después la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve  
de nuevo en 100 ml de etanol y se concentra la solución etanólica. El residuo así obtenido se disuelve en 100 ml de etanol con calentamiento. Después de enfriar, el precipitado  
10 cristalino se recoge por filtración, se lava con etanol y después se recrystaliza en metanol-acetona. Se obtienen 27,0 g de cloruro de nicotinoilcarnitinamida.HCl como cristales incoloros en pilares, p.f. 180-181°C. Rendimiento: 73 %.

EJEMPLO 11

15 Se disuelven 43 g de cloruro de carnitinamida en 500 ml de agua. La solución se pasa por una columna de 650 ml de una resina cambiadora de ion [Amberlite IRA-400 (forma de ácido acético)]. La columna se lava con 1 litro de agua. El eluato y las aguas de lavado combinados se concentran. El residuo obtenido se disuelve en 200 ml de dimetilformamida y la  
20 solución se evapora para separar el disolvente (estas operaciones se repiten una vez más). Así se obtiene acetato de carnitinamida en forma de aceite amarillo pálido. El acetato de carnitinamida se disuelve en 500 ml de dimetilformamida y se añaden 60 ml de piridina. Después se añaden a la solución  
25 75 g de anhídrido nicotínico, a la temperatura ambiente y agitando. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la reacción, la mezcla se evapora a presión reducida para separar el disolvente. Se añaden 500 ml de agua al residuo y la mezcla acuosa se filtra para separar  
30 el precipitado. Este último se lava con agua. El filtrado y

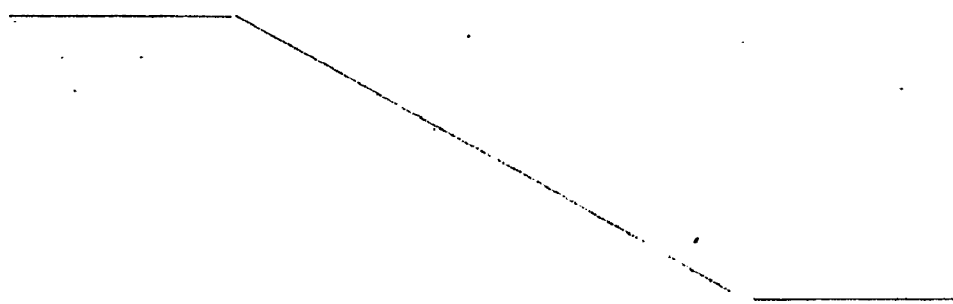


1 las aguas de lavado combinados se pasan por una columna de  
650 ml de una resina cambiadora de ion [Amberlite IRA-400  
(forma de ácido acético)]. La columna se lava con 1 litro de  
5 con carbón activo y después se concentran a presión reducida.  
El residuo se disuelve en 200 ml de etanol y la solución eta-  
nólica se concentra a presión reducida (estas operaciones se  
repiten una vez más). El residuo obtenido se disuelve en eta-  
10 nol. Se añaden a la solución 58,6 g de etanol-ácido clorhí-  
drico (30 % de HCl). Después la mezcla se concentra a pre-  
sión reducida. El residuo se disuelve de nuevo en 200 ml de  
etanol y se concentra la solución etanólica. El residuo oleo-  
so así obtenido se disuelve en 200 ml de etanol con calenta-  
15 miento. Después de enfriar, el precipitado cristalino se re-  
coge por filtración y después se recristaliza en metanol-ace-  
tona. Se obtienen 47,6 g de cloruro de nicotinoilcarnitinami-  
da.HCl, p.f. 180-181°C. Rendimiento: 64,5 %.

EXPERIMENTO I

20 Unos compuestos de ensayo se administran oralmente  
a grupos de 5 ratas (peso corporal: alrededor de 290 g) que  
se han mantenido en ayunas durante la noche. Se toman unas  
muestras de sangre de la vena de la cola a intervalos. Se de-  
terminan los ácidos grasos exentos de sangre, los triglicéridos  
del suero y el colesterol del suero, respectivamente. Los re-  
25 sultados se encuentran en la Tabla I.

30



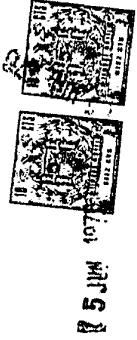


TABLA I

Compuestos de ensayo (dosis)	Acidos grasos exentos de sangre (micromoles/dl)					Triglicérido del suero (mg/dl)					Colesterol del suero (mg/dl)				
	Períodos de tiempo después de la administración oral (horas)														
	0	2	6	10	6	10	6	10	6	10					
A* (1 milimol/kg)	52 ± 6	27 ± 1	29 ± 3	65 ± 6	12 ± 3	16 ± 4	55 ± 8	50 ± 7							
Acido nicotínico (1 ml limol/kg)	38 ± 2	22 ± 2	60 ± 5	66 ± 12	22 ± 2	27 ± 3	74 ± 4	70 ± 4							
Control	38 ± 1	40 ± 3	49 ± 4	53 ± 7	24 ± 1	37 ± 3	75 ± 4	76 ± 4							

Nota: Todos los valores numéricos en la tabla indican los valores medios ± el error típico.  
 \* Nitrato de éster etílico de nicotinoilcarnitina.HNO<sub>3</sub>.

1

5

10

15

20

25

30



5 JUN 1971



TABLA I

<u>tiempo de tiempo después de</u>	<u>Triglicérido del</u>		<u>Colesterol del suero</u>		
	<u>de sangre (micromoles/dl)</u>	<u>suero (mg/dl)</u>	<u>(mg/dl)</u>	<u>(mg/dl)</u>	
<u>de la administración oral (horas)</u>					
<u>6</u>	<u>10</u>	<u>6</u>	<u>10</u>	<u>6</u>	<u>10</u>
29 ± 3	65 ± 6	12 ± 3	16 ± 4	55 ± 8	50 ± 7
60 ± 5	66 ± 12	22 ± 2	27 ± 3	74 ± 4	70 ± 4
49 ± 4	53 ± 7	24 ± 1	37 ± 3	75 ± 4	76 ± 4

la indican los valores medios ± el error típico.

nitina.HNO<sub>3</sub>.



1

EXPERIMENTO II

Se administran por vía oral los compuestos de ensayo a grupos de 5 ratas (peso corporal: alrededor de 170 g) mantenidas en ayunas durante la noche. Se recogen unas muestras de sangre de la vena de la cola a intervalos y se determina el triglicérido en suero. Los resultados se encuentran en la Tabla II.

5

TABLA II

Triglicérido en suero (mg/dl)

10

Periodo de tiempo después de la administración oral (horas)

Compuestos de ensayo (dosis)	Triglicérido en suero (mg/dl)	
	6	12
B** (1 milimol/kg)	13 ± 5	13 ± 4
C*** (1 milimol/kg)	10 ± 1	23 ± 3
Acido nicotínico (1 milimol/kg)		
+	28 ± 7	34 ± 5
Carnitina.HCl (1 milimol/kg)		
Control	21 ± 3	19 ± 7

15

20

Nota: Todos los valores numéricos en la tabla indican los valores medios ± error típico

\*\* Monohidrato de cloruro de éster etílico de nicotinoilcarnitina

\*\*\* Cloruro de éster bencílico de nicotinoilcarnitina.

25

EXPERIMENTO III

Los compuestos de ensayo se administran por vía oral a ratones macho ddY o ratas macho de la variedad SD. Setenta y dos horas después de la administración se estima la dosis letal al 50 % de los compuestos de ensayo de acuerdo con el método de Van der Waerden. Los resultados se encuentran en la Tabla III.

30

5 JUN



TABLA III

Toxicidad aguda, DL<sub>50</sub>, g/kg

5

ratones macho de la variedad ddY

5,9

>7,2

ratas macho de la variedad SD

6,9

>7,0

\*\* Monohidrato de cloruro de éster etílico de nicotinoilcarnitina

\*\*\*\* Cloruro de nicotinoilcarnitinamida.HCl.

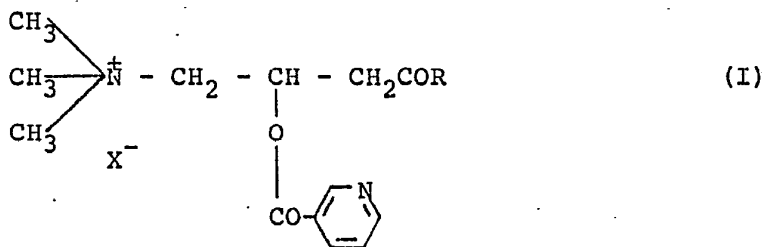
10

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nicotinoilcarnitina de fórmula:

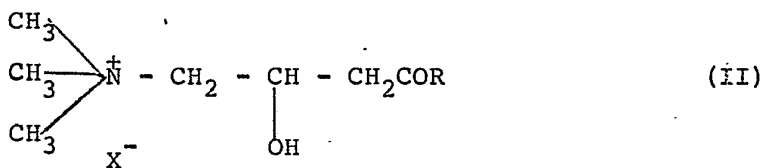
15



20

donde R es alcoxi inferior, benciloxi o amino y X es un resto aniónico de un ácido farmacéuticamente aceptable, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25



30

donde R y X son los definidos anteriormente, con ácido nicotínico o con un derivado funcional del mismo, y si es necesario,

1       convertir el producto en una sal de adición farmacéuticamente  
aceptable del mismo.

5       2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en-  
tre -10° y 70°C.

10       3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
la reacción del compuesto (II) con el derivado funcional del  
ácido nicotínico se lleva a cabo a una temperatura comprendida  
entre -10° y 70°C, en presencia de una base orgánica o inor-  
gánica.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
la reacción del compuesto (II) con ácido nicotínico se lleva  
a cabo a temperatura comprendida entre -10° y 70°C, en pre-  
sencia de un agente deshidratante.

15       5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
R es alcoxi inferior.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
R es benciloxi.

20       7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
R es metoxi, etoxi, butoxi o benciloxi.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
R es amino.

25       9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
R es metoxi, etoxi, butoxi o benciloxi y X' es un ion seleccio-  
nado entre el grupo formado por haluro, nitrato, sulfato,  
fosfato, clorato, bromato, alcano(inferior) monocarboxilato,  
alqueno(inferior) dicarboxilato, alcano(inferior) dicarboxila-  
to, alquil(inferior) sulfonato, bencenosulfonato y toluensul-  
fonato.

30       10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde



1 el compuesto obtenido es nitrato de éster etílico de nicotinoilcarnitina.HNO<sub>3</sub>.

3 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es fosfato de éster etílico de nicotinoilcarnitina.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es cloruro de éster etílico de nicotinoilcarnitina.

10 13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es hidrocloreuro de cloruro de éster etílico de nicotinoilcarnitina.

15 14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NICOTINOILCARNITINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 de Junio de 1976

BERNARDO JUNGRIJA

P.P.

20

25

30