(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 370 197**

(51) Int. CI.:
C07C 235/34 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **09722166 .7**
(96) Fecha de presentación: **06.03.2009**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2257523**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2010**

(54) Título: **PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE HIDROQUINONA-AMIDA CON PROPIEDADES ANTIOXIDANTES.**

(30) Prioridad:
07.03.2008 FR 0801246

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

(73) Titular/es:
Catalys Sas
99 Cours Gambetta
69446 Lyon Cedex 03

(72) Inventor/es:
ADRIAN, Guy y
BIGOT, Patrick

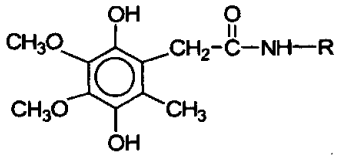
(74) Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación de compuestos de hidroquinona-amida con propiedades antioxidantes.

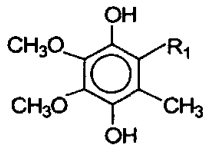
La presente invención se refiere a la preparación de compuestos hidroquinonas-amidas con propiedades antioxidantes derivados de un ácido arilacético que comprende por lo menos dos grupos hidroxi y aminas o amino-alcoholes que corresponden a la fórmula (I)



(I)

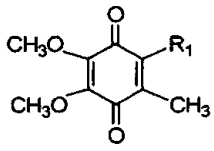
representando R = alquilo ($-C_nH_{2n+1}$)
o R = hidroxialquilo ($-C_nH_{2n+1}O$)
o R = dihidroxialquilo ($-C_nH_{2n+1}O_2$)
estando n comprendido entre 1 y 30.

Los compuestos (I) poseen la estructura aromática de las coenzimas Q reducidas o ubiquinoles de fórmula (II)

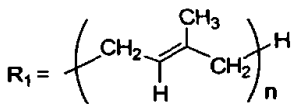


(II)

a su vez forma reducida de las coenzimas Q o ubiquinonas de fórmula (III) conocidas por sus propiedades antioxidantes e inhibidoras de radicales libres en el ser humano (B. Halliwell y J. Gutteridge - Free radicals in Biology and Medicine - 1998).



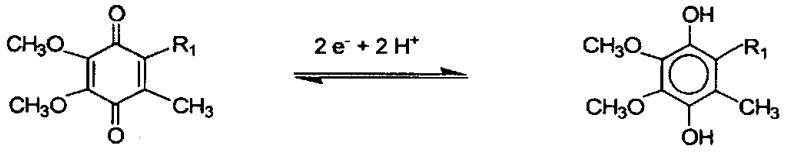
(III)



Las ubiquinonas o coenzimas Q_n en las que el número de unidades de isopreno en la cadena R_1 son unas moléculas lipófilas constituidas por una parte de benzoquinona y por una cadena poliisopreno-trans hidrófoba que asegura su estabilidad en medio orgánico.

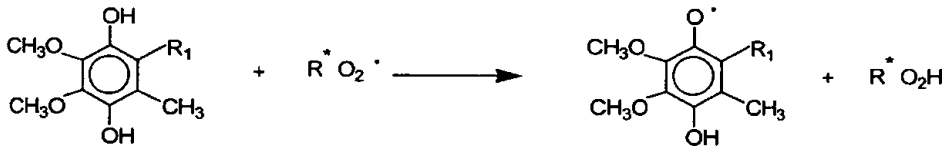
En el ser humano en particular, la coenzima Q_{10} de fórmula (III) con n = 10, después de la reducción "*in vivo*" en hidroquinona de fórmula (II) según la reacción reversible (1), está implicada en las mitocondrias durante la respiración celular, en la producción de adenosina trifosfato (ATP) y en la disminución del envejecimiento celular captando los radicales libres según la reacción (2).

(S. Yamashita - Detection of ubiquinol and ubiquinone as a marker of oxidative stress, Anal. Biochemistry, 1997, 250 p. 66).



(III) (II)

Reacción (1)



(II) (IV)

Reacción (2)

Los compuestos (III) se obtienen industrialmente mediante unos procedimientos de fermentación o de síntesis multi-etapas costosos que limitan su utilización a gran escala como antioxidante para la prevención de las enfermedades degenerativas y del envejecimiento humano: aspecto de la piel (arrugas), enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas y cánceres, captando eficazmente los radicales libres que degradan las membranas celulares y las lipoproteínas.

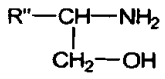
El objetivo de la invención es obtener unos compuestos antioxidantes dotados de las propiedades anteriores, estables y no tóxicos, miscibles en los medios lipídicos y en los medios acuosos, que permiten una penetración eficaz a nivel de los tejidos cutáneos.

La solicitud de patente WO 01/98258 da a conocer unos compuestos de tipo alquilamida de ácido 3,4-dihidroximandélico que se utilizan como antioxidantes en unas composiciones farmacéuticas y cosméticas.

Estos compuestos (I) presentan el núcleo aromático propio de los ubiquinoles (II) y se prestan a la reacción de oxidorreducción (1).

Se obtienen mediante amidación del ácido dihidroxi-2,5-dimetoxi-3,4-metil-5-bencenoacético (V) en forma de su derivado cíclico (VI), mediante condensación con una amina de fórmula RNH_2 en la que R representa:

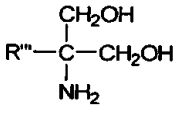
- o bien una cadena R' alquilo lineal o ramificada que comprende de 1 a 30 átomos de carbono: fórmula (Ia).
- o bien una cadena hidroxialquilo:



(VII)

en la que R" es un átomo de hidrógeno o una cadena alquilo lineal o ramificada de 1 a 28 átomos de carbono. Para las utilizaciones citadas anteriormente se prefiere el amino-2-dodecanol-1, siendo R" = decilo(n-$C_{10}H_{21}$): fórmula (Ib).

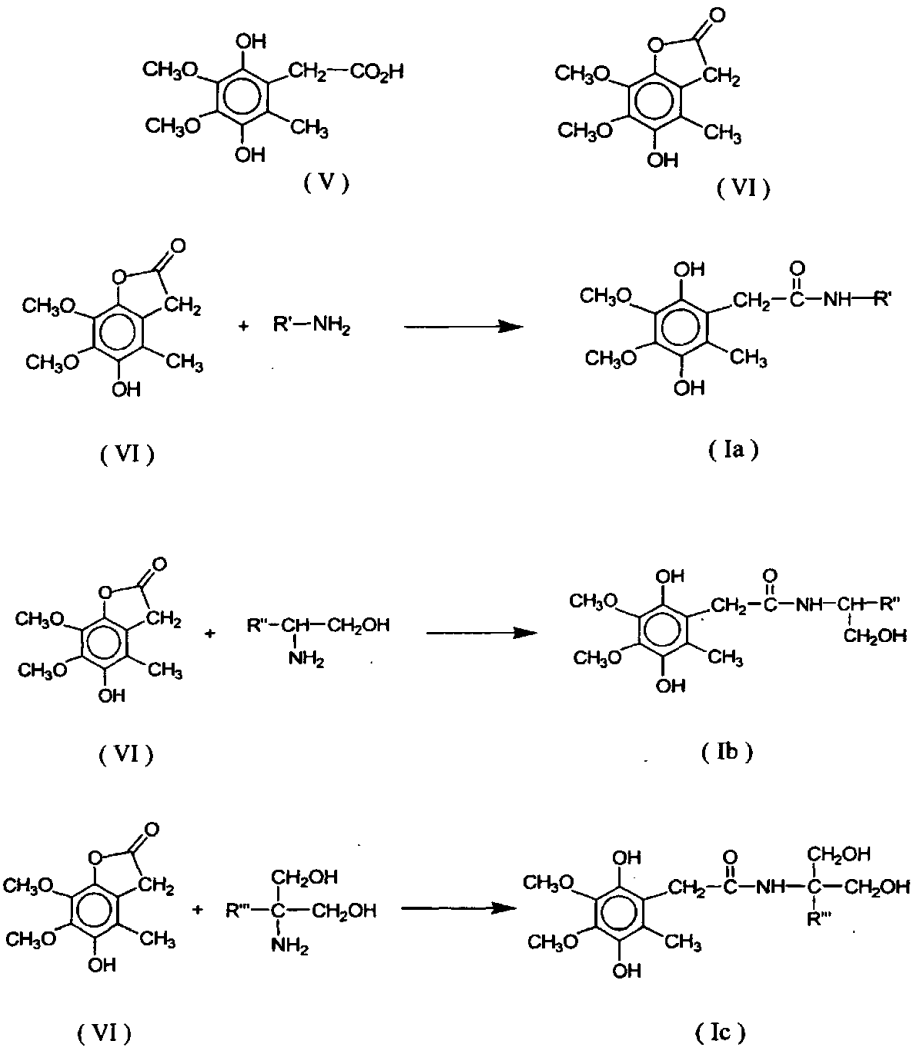
- o bien una cadena dihidroxialquilo:



(VIII)

en la que R"' es un átomo de hidrógeno o una cadena alquilo lineal o ramificada de 1 a 27 átomos de carbono. Para las utilizaciones citadas anteriormente se prefiere el amino-2-propano-diol-1,3, siendo R"' = H: fórmula (Ic).

La formación de las amidas (I) a partir de las aminas $R'NH_2$ o de los aminoalcanoles (VII) o (VIII), se efectúa mediante simple calentamiento, en ausencia de aire, de un equivalente molar de lactona fenol (VI) en medio disolvente: reacción (3).



Reacción (3)

El lactonafenol (VI) sólo se ha descrito una vez (V.G. Ramsey, Journal of the American Chemical Society 1966, p. 1553).

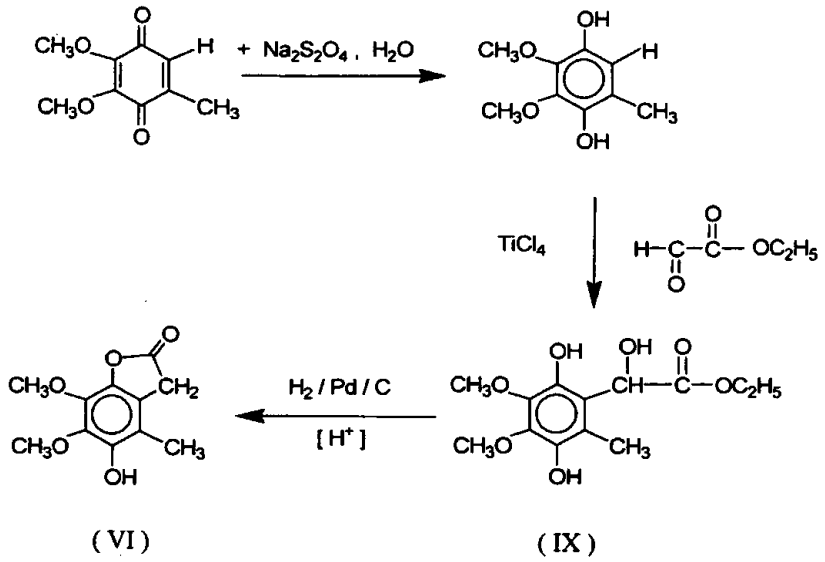
Se obtiene mediante ozonólisis de la coenzima Q_9 (fórmula (III) siendo n = 9), reducción mediante zinc, acetilación y después hidrólisis en medio ácido.

El coste elevado de la materia prima, así como el peligro relacionado con la utilización industrial del ozono, han llevado a desarrollar un método nuevo de síntesis del compuesto (VI), en 3 etapas, a partir de la coenzima Q_0 (fórmula (III) siendo n = 0), materia prima industrial de la coenzima Q_{10}, mediante reducción en hidroquinona de fórmula (II) en la que R_1 = H.

Esta reducción se efectúa mediante el ditionito de sodio en medio acuoso con un rendimiento cuantitativo.

La condensación con el glioxilato de etilo en presencia de un ácido de Lewis, en particular el tetracloruro de titanio entre -10ºC y 60ºC y en particular a 0ºC, permite obtener el nuevo compuesto (IX) con un rendimiento cuantitativo. (Synthesis 2004, p. 760).

La hidrogenación de (IX) en presencia de paladio sobre carbón en medio ácido tal como el ácido acético en presencia de un ácido fuerte y en particular en presencia de ácido sulfúrico entre 0ºC y 120ºC, preferentemente a 90ºC, conduce directamente a la lactona (VI) con un rendimiento aislado de 68% a partir de la coenzima Q_0: reacción (4):



(VI) (IX)

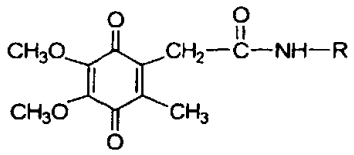
Reacción (4)

La lactona (VI), compuesto sólido, estable, se condensa de manera inesperada y ventajosa, directamente con las aminas RNH_2, sin activación ni protección de la función fenol libre, para conducir directamente a los compuestos (I).

La reacción de las aminas o de los aminoalcanoles con (VI) se efectúa mediante simple calentamiento entre 50ºC y 150ºC en un disolvente polar aprótico tal como la N-metilpirrolidona, la dimetilformamida o la piridina, en ausencia de oxígeno y preferentemente en presencia de un agente reductor tal como un sulfito alcalino y preferentemente la ditionita de sodio.

Después de la hidrólisis, las hidroquinonas-amidas (I) se aíslan según las técnicas apropiadas y se purifican mediante cristalización.

Los compuestos (I) estables en estado sólido se oxidan en presencia de oxígeno en disolución o en presencia de agentes oxidantes, para conducir a las quinonas-aminas (X).



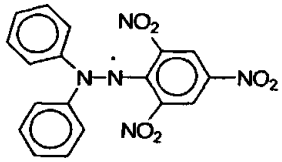
(X)

El agente oxidante preferido es el cloruro férrico en medio alcohol-agua, entre 0ºC y 80ºC, preferentemente en medio etanol-agua a 20ºC.

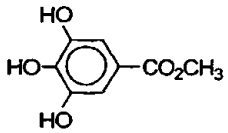
Las quinonas-amidas sólidas amarillas se purifican mediante cristalización.

El potencial antioxidante en disolución de los compuestos (I) se evalúa mediante medición de su reacción con el radical libre difenil-picrilhidrazida (XI) según C.T. Ho, S. Agric. Food Chem. 1999, p. 3975, tomando como referencia el galato de metilo (XII).

Los compuestos (I) en su conjunto presentan una actividad antioxidante parecida a la de referencia.



(XI)



(XII)

El solicitante ha puesto a punto un procedimiento de preparación de compuestos hidroquinona-amidas con propiedades antioxidantes.

Estos compuestos pueden ser conformados en comprimidos, cápsulas, o en mezcla en las preparaciones cosméticas o farmacéuticas según las técnica habituales.

Evidentemente, diversas modificaciones pueden ser aportadas por el experto en la materia a los dispositivos o procedimientos que acaban de ser descritos únicamente a título de ejemplo no limitativo, sin apartarse por ello del marco de la invención.

La invención se ilustra mediante los ejemplos 1 a 5 siguientes:

Ejemplo 1

Obtención de la lactona de fórmula (VI) a partir de dimetoxi-2,3-metil-5-benzoquinona-1,4 (coenzima Q_0):

Se prepara una disolución de 9,2 g (0,0505 moles) de dimetoxi-2,3-metil-5-benzoquinona-1,4 en 100 ml de acetato de etilo a 20ºC.

Se añade una disolución de 31 g (0,178 moles) de ditionita de sodio en 150 ml de agua y se agita durante 30 minutos.

El medio rojo se descolora en amarillo claro.

La fase orgánica se separa y se concentra al vacío para obtener 9,2 g de sólido beige.

F = 77ºC

Este sólido se disuelve en 70 ml de diclorometano, enfriado a 0ºC.

Después, se añade una disolución comercial de 10,7 g (0,0525 moles) de glioxilato de etilo al 50% en el tolueno, seguida de 5,5 ml (0,05 moles) de cloruro de titanio.

La mezcla violeta se agita durante 15 minutos a 0ºC y después se hidroliza mediante 100 ml de agua.

La fase orgánica inferior se concentra para obtener 16,5 g de un aceite marrón que se utiliza sin purificación.

Este compuesto (IX) bruto se disuelve en 140 ml de ácido acético y se dispone en una autoclave de 250 ml con 1,5 g de catalizador Palladium al 10% sobre carbono y 80 mg de ácido sulfúrico concentrado.

La mezcla se calienta a 90ºC bajo una presión de 6 bares de hidrógeno y se agita durante 3 horas.

Después del enfriamiento, la mezcla se filtra y se concentra a presión reducida.

El residuo se cristaliza en 30 ml de diisopropiléter, para obtener 8,3 g de sólido gris.

F = 140ºC

Rendimiento = 68% a partir de Q_0.

Ejemplo 2

Obtención de la amida (Ia) en la que R' = nC_8H_{17}

Se prepara una disolución de lactona (VI), obtenida según el ejemplo 1:

Se disponen 2 g (8,03 mmoles) en 20 ml de piridina, se añade 1,0 g (7,8 mmoles) de n-octilamina y 2,14 g (10,4 mmoles) de ditionita de sodio.

La mezcla heterogénea verde se calienta a 90ºC y se agita durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno y después se enfría, se hidroliza mediante 50 ml de agua y se extrae mediante 100 ml de cloroformo.

La fase orgánica se lava mediante 60 ml de ácido clorhídrico acuoso 5N y después se concentra al vacío, para conducir a un residuo que se cristaliza en 20 ml de diisopropiléter, para obtener 1,17 g de sólido blanco.

F = 92-93ºC.

Rendimiento = 36% a partir de la n-octilamina.

De la misma manera, la n-decilamina y la n-dodecilamina han sido condensadas con la lactona de fórmula (VI), para obtener los resultados siguientes:

Amina	F (°C)	Rendimiento aislado
R' = $nC_{10}H_{21}$	99-100	52%
R' = $nC_{12}H_{25}$	114	61%

Ejemplo 3

Obtención de la amida (Ib) en la que R" = $nC_{10}H_{21}$

El modo de realización del ejemplo 2 utilizando como amina el amino-2-dodecanol-1 ha conducido a la amida (Ib), con R" = $C_{10}H_{21}$.

F = 141-142ºC

Rendimiento = 55% a partir del amino-2-dodecanol-1.

Ejemplo 4

Obtención de la amida (Ic) en la que R"' = H

El modo de realización del ejemplo 2 utilizando como amina el amino-2-propanodiol-1,3 ha conducido a la amida (Ic), R"' = H, aislada después de la cromatografía sobre gel de sílice por medio de una mezcla de diclorometano-metanol 95/5 en forma de un aceite.

Título RMN ^1H = 93%

Rendimiento = 17% a partir del amino-2-propanodiol-1,3.

El efecto inhibidor de los radicales libres reivindicado para los compuestos (Ia) y (Ib) obtenidos en estado puro, se ha evaluado mediante la medición de sus absorbancias en espectrofotometría UV a 516 nanómetros en presencia de radical difenilpicrilhidrazida (XI).

Se han preparado unas disoluciones etanólicas que contienen 200 micromoles por litro de compuesto a ensayar y 100 micromoles por litro de radical (XI), agitadas durante 30 minutos a 20ºC y dispuestas en una cuba de 1 cm de longitud y se midieron las absorbancias.

a) Demostración del efecto inhibidor con respecto a la referencia:

	Galato de metilo	Amida (Ib)	(Ia) R' = $C_{12}H_{25}$	(Ia) R' = $C_{10}H_{21}$	(Ia) R' = C_8H_{17}
Absorbancia a 516 nm	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

b) Determinación de la actividad antiradicalaria de las amidas (Ia) y (Ib):

En las condiciones de medición de absorbancia a 516 nanómetros, se disponen en la célula UV 2 micromoles de referencia o de sustrato (Ia) y (Ib).

Se introduce una disolución de 200 micromoles de radical (XI), hasta la obtención de la coloración violeta característica del radical y se mide la absorbancia del medio:

	Galato de metilo	Amida (Ib)	(Ia) R' = $C_{12}H_{25}$	(Ia) R' = $C_{10}H_{21}$	(Ia) R' = C_8H_{17}
(XI) consumido	27,7 ml	14,1 ml	14,7 ml	14,3 ml	14,5 ml
Absorbancia a 516 nm	0,34	0,52	0,34	0,39	0,45

Los nuevos compuestos (Ia) y (Ib) presentan una actividad anti-radicales libres parecida, lo cual corresponde en equivalente molar a la mitad de la del galato de metilo considerado como referencia.

Ejemplo 5

Oxidación de las hidroquinona-amidas (I) en quinonas (X) en las que R' = nC_8H_{17}

Se prepara una disolución del compuesto (Ia) en la que R = nC_8H_{17} según el ejemplo 2:

Se disponen 60 mg (0,17 mmoles) en 4,5 ml de etanol y 0,5 ml de agua.

Se añaden 27,5 mg (0,17 mmoles) de cloruro férrico.

La mezcla se agita bajo corriente de aire durante 2 horas a 20ºC.

El medio se concentra al vacío, se vuelve a disolver en 20 ml de acetato de etilo y se lava mediante 10 ml de una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico.

La fase orgánica se concentra para obtener 57 mg de sólido amarillo.

F = 103-104ºC.

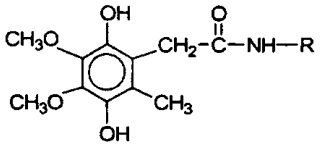
Rendimiento = 95% a partir de la hidroquinona-amida.

La misma técnica de oxidación aplicada a los compuestos hidroquinona-amidas (I) en los ejemplos 2, 3 y 4, conduce a los resultados siguientes:

		F (°C)	Rendimiento
Amida (Ia)	R' = $C_{10}H_{21}$	100-101	98
	R' = $C_{12}H_{25}$	108-109	97
Amida (Ib)	R'' = $C_{10}H_{21}$	134-135	95
Amida (Ic)	R''' = H	Aceite	98

REIVINDICACIONES

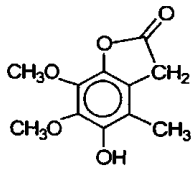
1. Compuestos de hidroquinona-amidas derivados de un ácido arilacético que comprende por lo menos dos grupos hidroxi y de aminas o aminoalcanoles que corresponden a la fórmula (I)



(I)

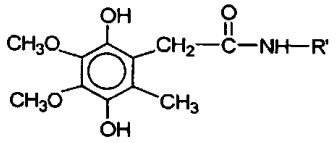
representando R = alquilo ($-C_nH_{2n+1}$)
o R = hidroxialquilo ($-C_nH_{2n+1}O$)
o R = dihidroxialquilo ($-C_nH_{2n+1}O_2$)
estando n comprendido entre 1 y 30.

2. Procedimiento de preparación de los compuestos hidroquinona-amidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido dihidroxi-2,5-dimetoxi-3,4-metil-6-bencenoacético en forma de lactona (VI) con una amina, un aminoalcanol o un aminoalcanodiol



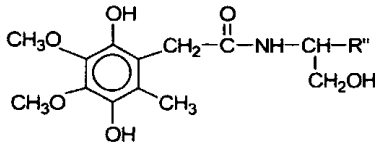
(VI)

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo R de la fórmula (I) está constituido por una cadena alquilo R' lineal o ramificada que contiene de 1 a 30 átomos de carbono, lo cual conduce a los compuestos (Ia)



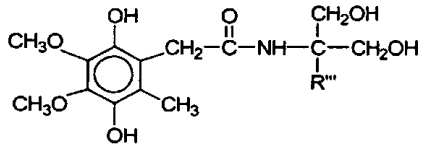
(Ia)

4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo R de la fórmula (I) está constituido por una cadena hidroxialquilo en la que el sustituyente R" es un átomo de hidrógeno o una cadena alquilo lineal o ramificada de 1 a 28 átomos de carbono, lo cual conduce a los compuestos (Ib)



(Ib)

5. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo R de la fórmula (I) está constituido por una cadena dihidroxialquilo en la que el sustituyente R"' es un átomo de hidrógeno o una cadena alquilo lineal o ramificada de 1 a 27 átomos de carbono, lo cual conduce a los compuestos (Ic)



(Ic)

6. Procedimiento de obtención y de purificación de los compuestos hidroquinona-amidas de fórmula (I) según la reivindicación 2, caracterizado porque los compuestos amina RNH_2 se condensan con el derivado lactona (VI) mediante calentamiento en un disolvente polar aprótico en presencia de un agente reductor, seguido de hidrólisis y de cristalización o cromatografía.

7. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 6, en el que la temperatura del medio de condensación está comprendida entre 50ºC y 150ºC.

8. Procedimiento según las reivindicaciones 2, 6 y 7, en el que la condensación se efectúa en presencia de un agente reductor del grupo de los sulfitos alcalinos.

9. Utilización de los derivados hidroquinona-amidas de fórmula (I) tales como los definidos según la reivindicación 1, para la fabricación de preparaciones cosméticas o farmacéuticas destinadas a la prevención de las degradaciones biológicas debidas a los radicales libres.