

201081

PATENTE DE INTRODUCCION

Cas. 5065/2 -JP -

201081



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

" Procedimiento para la obtención de rutina soluble "

SOLICITANTES: LES LABORATOIRES DAUSSE (Société Anonyme)
domiciliados en 4 Rue Aubriot, PARIS, Francia.

- La rutina o rutosida, es una glucoramosida del quercetol o pentahidroxi-3.5.7.3'.4' flavona, es un compuesto que se utiliza en la terapéutica, especialmente teniendo en cuenta su acción sobre la resistencia capilar. Ofrece el
5. inconveniente de ser muy poco soluble en el agua (0,5% en el agua hirviendo y 0,013% en el agua fría) de modo que ha sido necesario recurrir ,para su empleo, ya sea para administrarla por la vía digestiva, que es por donde se obtienen resultados menos satisfactorios, o ya sea por inyección de soluciones
 10. en disolventes que posean una actividad y una toxicidad



adecuadas, capaces de ejercer interferencia, lo más frecuente, con las de la rutina.

Gracias a la presencia de cuatro hidróxidos fenólicos en la molécula se puede solubilizar la rutina por medio de álcali, pero las soluciones obtenidas son muy oxidables y se alteran rápidamente dando un líquido castaño, a partir del cual ya no se puede, a la larga, regenerar la rutina.

Por último, se conocen derivados acetilados de la rutina, pero son insolubles en agua.

20. La presente invención tiene por objeto un procedimiento de fabricación de nuevos derivados de compuestos glucídicos de flavanolas, especialmente la rutina que ofrecen, en primer lugar, la ventaja de ser mucho más solubles en el agua que la rutina misma.

25. Dichos derivados son los éteres tres-amino-alcólicos de dichos compuestos, especialmente la rutina y más especialmente aún los éteres mono- β -tres-amino-etílicos de la rutina. Entre ellos, dos éteres son especialmente importantes, en este caso, un éter β -dietilolamino-etílico y un éter

30. β -morfolilo-etílico. Dichos compuestos son solubles en el agua en cualquier proporción y pueden de este modo ser inyectados en forma de solución relativamente concentrada (10% y aún más); además, a la vez que ejercen los mismos efectos que la rutina, se distinguen por una ausencia total de toxicidad a las dosis terapéuticas. Además, son solubles en el alcohol y en la acetona.

40. El procedimiento de preparación de dichos éteres fenólicos o procedimiento de solubilización de la rutina, que constituye el objeto del presente invento, consiste en que se hace reaccionar en medio acuoso, de preferencia



217475
alcalinizado, la rutina con un halogenuro de tres-amino-
alcoilo o un halógeno-hidrato de dicho halogenuro, ejecutándose
la reacción de preferencia al abrigo del oxígeno.

- Según la presente invención, se puede además
45. transformar dichos éteres fenólicos en sales, en particular
en clorhidratos, fosfatos y benzoatos, siendo los tres solu-
bles en agua.

- Para preparar tales sales, se puede hacer accionar
directamente el ácido sobre el éter en la proporción calculada,
50. trabajando en agua o en otro disolvente, apropiado, tal como
alcohol. Si las sales no se precipitan, se puede, para aislarlas,
evaporar el producto de la reacción o atomizarle. También se
pueden producir dichas sales por doble descomposición en medio
acuoso, alcohólico u otro, por ejemplo, entre el clorhidrato
55. del éter fenólico y una sal, soluble en dicho medio, del
ácido elegido.

Los ejemplos siguientes, no limitativos, permitirán
comprender con facilidad el modo en que la invención puede
ejecutarse.

60. EJEMPLO 1.

- En una solución de 8,3 partes en peso de clorhidrato
de cloruro de dietilamino-etilo en 50 partes de agua, se ponen
en suspensión 20 partes en peso de rutina, después se la añade
poco a poco, con agitación, una solución de 3,4 partes de sosa
65. cáustica o la cantidad equivalente de otro álcali en 150 partes
de agua. Se agita la mezcla evitando cuidadosamente el acceso
del aire a fin de impedir la oxidación de la rutina y pasa
entonces todo en solución. Todo lo más se puede presentar un
ligero residuo de impurezas de la rutina que se elimina, por
70. ejemplo, por filtración.



- Después se calienta la solución al baño María, durante una hora y media aproximadamente, después se extrae el agua por evaporación hasta la sequedad en vacío y por atomización. Se vuelve a echar el residuo en alcohol hirviendo que disuelve el mono-éter fenólico β -dietilamino-etílico de la rutina y se la separa del cloruro sódico formado.
- 75.

Se evapora la solución alcohólica y se obtiene de este modo, con un rendimiento de 45 a 50%, un polvo amarillo oro que funde a unos 170° y que es muy soluble en el agua.

80. EJEMPLO 2.

Se procede como en el Ejemplo 1, pero reemplazando el clorhidrato de cloruro de β -dietilamino-etilo por el de cloruro de β -morfolil-etilo, teniendo en cuenta el peso molecular de las sustancias utilizadas.

85. Se aísla del mismo modo la β -morfolilo-etilo rutina que funde a unos 135° y que se obtiene con un rendimiento de 35 a 40%.

N O T A

90. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

95. Patente de Introducción, por 10 años en España: "Procedimiento para la obtención de rutina soluble"; caracterizándose por lo siguiente:

100. 1º.- Procedimiento para la obtención de rutina soluble, caracterizado porque se realiza la solubilización de la rutina, haciendo reaccionar esta última con un halogenuro

201081

- 5 -



de β -tres amino-alcoilo , en particular un halogenuro de β -tres-amino-etilo, más especialmente un halogenuro de β -dietilamino-etilo o de β -morfolil-etilo, según el caso, en forma de halogeno-hidrato, trabajando en medio acuoso, de preferencia alcalinizado y, convenientemente al abrigo del oxígeno.

105. 2^a.= Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque se transforman los mono-ésteres así obtenidos en sales, especialmente en clorhidratos , fosfatos o benzoatos.

110. 3^a.= Procedimiento para la obtención de rutina soluble; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 DIC. 1951

LES LABORATOIRES D'USSE
(Société Anonyme)

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET