

P - 12.726.

RELA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

19171955

220624

220624



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHEMISCHE WERKE ALBERT, entidad alemana,
establecida en Wiesbaden-Biebrich, Alemania, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERI-
VADOS FACILMENTE ACUOSOLUBLES DE COMPUESTOS
DE OXIBENZOPIRONA BIOLOGICAMENTE ACTIVOS".

Numerosos derivados de la oxibenzopirona y de
sus glucósidos, que se encuentran en las plantas, como



220624

por ejemplo la quercetina, la rutina, la gosipetina, la hesperidina y la hesperetina, se caracterizan por la llamada actividad de vitamina P, es decir, que son capaces de disminuir la permeabilidad de los capilares sanguíneos para los componentes de la sangre coloidales y corpusculares. Provocan además una resistencia osmótica aumentada de los eritrocitos, tienen el poder de reprimir la hialuronidasa, y son eficaces como antioxidantes. Estas propiedades más o menos acusadas en los diversos cuerpos, han abierto a esta clase de cuerpos determinados campos de aplicación terapéutica. Ahora bien, la aplicación terapéutica de tales sustancias se ve limitada por su en parte muy escasa acuosolubilidad, debido a la cual no es posible, incorporar dosis eficaces de estas materias, a efectos de la aplicación parenteral, en un volumen de disolvente admisible para la práctica. Y precisamente en esta clase de cuerpos es de especial importancia la forma de aplicación por vía parenteral, puesto que se ha comprobado, que estas materias, al ser empleadas por vía oral, son destruidas en su mayoría en el estómago y en el trayecto intestinal por las bacterias existentes en éste.

Fácilmente solubles son, por ejemplo, las sales alcalinas y alcalino-térreas de estas sustancias; ahora bien, en su forma de fenolatos reaccionan en solución acuosa en forma fuertemente alcalina, de ma-



220624

nera que incluso la administración por vía intravenosa son frecuentemente mal soportadas.

5 Se ha descubierto ahora, que la acción del 1,2-epóxidos o de las halogenhidrinas sobre compuestos de oxibenzopirona biológicamente activos, en condiciones de una eterificación parcial, proporciona cuerpos fácilmente solubles. Estos siguen teniendo la reacción química característica de los cuerpos originales, como por ejemplo la reacción del cloruro de hierro y la reacción de la cianidina en los flavonoles, siendo biológicamente activos en el sentido más arriba descrito. En 10 contraposición a sus cuerpos originales, empero, son solubles en alto grado en agua, es decir, por encima de 10%.

15 Como materias de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento, sirven oxiflavonoles tales como la quercetina, la gosipetina, la quenetagetina, la morina o sus glucósidos, tales como la rutina, la quercetrina, gosipitrina. No obstante, se pueden emplear en lugar de éstos también oxiflavanonas como la 20 nagringenina, el eriodictyol y la hesperetina y sus glucósidos, como la naringina, la hesperidina.

Como 1,2-epóxidos se emplean preferentemente el óxido etilénico, el óxido propilénico y el glicida, y como halogenhidrinas, la clorhidrina etilénica, 25 la bromhidrina etilénica o la monoclorhidrina glicérfina.



J. M.

220624

Es ya conocido, el hacer actuar el óxido etilénico sobre compuestos orgánicos difícilmente solubles, que contengan grupos hidroxilo, para obtener oxi-éteres solubles. Así, por ejemplo, se producen de acuerdo con el procedimiento de la memoria de la patente alemana número 605.973, compuestos que contienen radicales de éter poliglicólico con al menos 4 grupos $-OC_2H_4$. En los compuestos obtenibles de acuerdo con el presente procedimiento, empero, existen en total menos de 4 grupos éter, presentes preponderantemente en forma de grupos éter individuales. Ello se desprende del resultado de la determinación de los grupos oxietilícos realizado con los productos de la reacción mediante ácido yodhídrico, de acuerdo con F.W. Morgan (Ind. Eng. Chem. 18 (1.946) páginas 500-504). Estos son absolutamente suficientes para facilitar la solubilidad.

Este efecto es sorprendente si se tiene en cuenta, que la quercetina, extremadamente difícil de disolver, sigue siendo muy difícilmente soluble en agua (aproximadamente 1 : 10.000) mediante glucosidificación, es decir, como rutina, mientras que la introducción de 2 - 3 grupos de oxietilícos en la quercetina o en la retina, proporciona ya productos solubles en agua con toda facilidad.



220624

Ejemplos.

Ejemplo 1: 6,2 g. de rutina se incorporan a una mezcla libertada mediante ebullición de oxígeno disuelto compuesta de 10 c.c. de NaOH ⁿ/1, 25 c.c. de agua y 200 c.c. de metanol, y se mezclan con 15 g. de óxido etilénico. Se deja reposar esta mezcla bajo exclusión de aire y a temperatura ambiente, hasta que tiene lugar una disolución completa (caso necesario, se deberá agregar todavía algo de óxido etilénico).

A continuación se neutraliza, y se extrae el disolvente en el grado más amplio posible, por medio de destilación a presión rebajada. El residuo es recibido en 20 c.c. de metanol y precipitado con éter. El precipitado se seca, y a efectos de extraer la sal común, se extrae por completo con alcohol absoluto. La solución alcohólica se concentra y se vuelve a precipitar con éter. Rendimiento: aproximadamente 6 gramos de un polvo amarillo canario, fácilmente soluble en agua. El resultado del análisis de este producto de acuerdo con F.W. Morgan, corresponde a la entrada de 2,5 grupos de éter glicólico por cada molécula de rutina.

Ejemplo 2: 6,2 gramos de rutina se disuelven en una mezcla libertada mediante ebullición de oxígeno disuelto, compuesta de 20 c.c. de NaOH ⁿ/1 y 180 c.c. de agua, agregándose a gotas en el transcurso de 30



220624

minutos al baño de vapor y bajo atmosfera de nitrógeno, una solución de 1,5 c.c. de glicerina-a-monoclorhidrina en 60 c.c. de metanol. Se deja todavía una hora la mezcla de la reacción sobre el baño de vapor, después de terminada la adición, después de lo cual se neutraliza con HCl, y se separa mediante filtración de una escasa cantidad de rutina sin transformar. El filtrado se concentra entonces al vacío en el grado más amplio posible, y el residuo se recibe en una mezcla de metanol y etanol, y se precipita el producto de la reacción con acetona y éter (1:1). El precipitado es separado por aspiración. Se obtienen alrededor de 5,0 gramos de una sustancia amarilla, fácilmente soluble en agua.

Ejemplo 3: En 180 c.c. de metanol se disuelven 3 gramos de quercetina y reciben la adición de una solución de metilato sódico, obtenida disolviendo 0,6 gramos de sodio metálico en 60 c.c. de metanol. La solución recibe la adición de 20 gramos de óxido etilénico, dejándose reposar durante 14 horas a temperatura ambiente en un recipiente cerrado. La mezcla se neutraliza entonces exactamente con HCl, extrayéndose la sal común precipitada, por medio de filtración. El filtrado se concentra al vacío a 10 -20 c.c., se vuelve a filtrar y se precipita vertiéndolo en alrededor de 200 c.c. de acetona. Después de una posible nueva precipitación, se obtienen aproximadamente 2,5 gramos de un polvo amorfo de



220624

color amarillo hasta anaranjado, que es fácilmente soluble en agua. El resultado del análisis de este producto de acuerdo con P.W. Morgan, corresponde a la entrada de 2,3 grupos de éter glicólico por cada molécula de quercetina.

Ejemplo 4: 3 gramos de quercetina se disuelven en 270 c.c. de metanol, mezclándose con 7,5 c.c. de piridina y 13 gramos de glicida. Se deja reposar la mezcla durante dos semanas a temperatura ambiente dentro de un recipiente cerrado. Transcurrido este tiempo se concentra al vacío la mezcla hasta alrededor de 30 c.c. y el producto de la reacción se precipita, vertiendo el concentrado en acetona en exceso. Después de volver a precipitar una o varias veces, se obtienen alrededor de 2 gramos de un polvo amorfo de color pardo rojizo, que es fácilmente soluble en agua.

Ejemplo 5: 3 gramos de quercetina se disuelven en una solución libertada por ebullición de oxígeno disuelto, compuesta de 0,05 moles de KOH en 100 c.c. de agua, y se calientan sobre el baño de vapor, mientras se hace pasar continuamente nitrógeno. En el transcurso de una hora se agrega a gotas a esta mezcla una solución de 5,5 gramos de glicerina-a-monoclorhidrina en 25 c.c. de metanol. Después de seguir calentando el baño de vapor durante una hora, se neutraliza la mezcla con HCl, se



220624

concentra a presión rebajada, y se precipita con éter. El precipitado secado al vacío, se extrae completamente con alcohol absoluto, con lo cual se separa el NaCl, y se vuelve a precipitar con éter. Se obtienen aproximadamente 2,5 gramos de un polvo amorfo, de color rojo anaranjado, que se disuelve fácilmente en agua.

Ejemplo 6: 6,1 gramos de hesperidina se disuelven en 50 c.c. de lejía sódica ⁿ/1 a la que mediante ebullición se ha liberado de oxígeno disuelto. Se calienta durante 2 horas al baño de vapor bajo refrigeración de reflujo, y se agrega a gotas, en el transcurso de una hora, una solución de 2,2 gramos de glicerina-a-monoclorhidrina en 25 c.c. de metanol, al mismo tiempo que se hace pasar continuamente una corriente de nitrógeno. A continuación se neutraliza con HCl, se mezcla con aproximadamente 125 gramos de agua, y se filtra. El filtrado es concentrado al vacío, se extrae el residuo con metanol, y se precipita el producto de la reacción con éter. El producto precipitado se extrae completamente con acetona, volviéndose a precipitar con éter.

Después de aspirado y secado en un secador, se obtienen alrededor de 4,5 gramos de un polvo amorfo blanquecino, que es fácilmente soluble en agua.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania el 17 de Abril de 1.954, bajo el número C. 9234 IVc/12q se acoge a los beneficios del ar-



220624

tículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

----- N O T A -----

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

1º.- Un procedimiento para la obtención de derivados de compuestos de oxibenzopirona fácilmente solubles en agua caracterizado por hacerse reaccionar estos últimos con 1,2-epóxidos o halogenhidrinas.

2º.- Un procedimiento para la obtención de derivados fácilmente acuosolubles de compuestos de oxibenzopirona biologicamente activos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines especificados.

La presente Memoria consta de nueve páginas escritas por una sola cara.

Madrid, 11 MAR 1935

F. A.
Alberto de Elzaburu
Por Poder