

3 02 880



302880

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BYK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH,
de nacionalidad alemana, domiciliada en
KONSTANZ/BODENSEE, ALEMANIA; por: "PROCE-
DIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUES-
TOS DE HIERRO DE GRAN VALOR FARMACOLOGICO
Y DE SUS DERIVADOS".

-----ooo000ooo-----

El presente invento tiene por objeto un procedimiento para la fabricación de compuestos de hierro de gran valor farmacológico, que consiste en que a sales ferrosas solubles y sales férricas solubles se las hace reaccionar en un disolvente polar con ácidos hidroxámicos de la fórmula general

5



en la que R. significa un resto de hidrocarburo eventualmente sustituido hasta 18 átomos de carbono, que contiene hasta 4 restos



6 AGO.
302880

básicos de nitrógeno que en caso dado pueden estar sustituidos en parte o todos ellos por restos alquilo o acilo hasta 18 átomos de carbono, y Me hidrógeno o un catión que promueve la solubilidad de los mencionados ácidos hidroxámicos, después de lo cual se oxida como de costumbre, en caso dado, el producto de la reacción.

Según el invento se emplean sales del hierro bivalente y trivalente con ácidos inorgánicos u orgánicos, que de preferencia son solubles en agua, en un alcohol o cetona miscible con agua o en mezclas de estos disolventes. Pero también se puede hacer uso de otros medios muy polares que puedan mezclarse con los citados disolventes, por ejemplo dimetilformamida o amidas inferiores N-alcoholadas de ácidos grasos. Los mismos medios sirven de disolvente para los mencionados ácidos hidroxámicos y de sus sales.

Si según la idea del invento se hace reaccionar 1 mol de una sal ferrosa con 1 mol de uno de los citados ácidos hidroxámicos a temperatura normal, se forman entonces soluciones más o menos incoloras, en las que los componentes existen en forma de enlace salino. El espectro infrarrojo de tales compuestos es poco característico, y denota solamente una estructura de amonio. Estas sales se disuelven bien en los disolventes utilizados, y pueden obtenerse en forma pura por eliminación del disolvente seguida de un tratamiento con un disolvente en el que dichas sales son insolubles, por ejemplo éter libre de peróxido. Todas las opera-

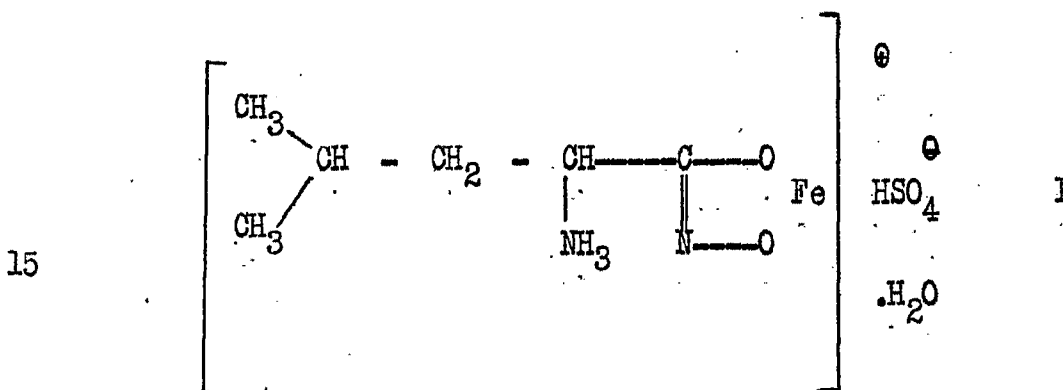
302880

- 6 AGO



5 ciones tienen que realizarse bajo una atmósfera protectora de gas inerte, ya que estos compuestos ferrosos salinos son susceptibles de oxidarse más o menos intensamente, y en el momento en que tiene lugar una entrada de aire se transforman rápidamente en com-
 puestos muy coloreados, en los que existe hierro trivalente. La susceptibilidad a la oxidación depende de la clase de ácido hidroxámico empleado, y de la solubilidad de los compuestos ferrosos, así como de la de los compuestos férricos resultantes.

10 Las sales ferrosas preparadas de esta manera, pueden ser exactamente formuladas, como se expone en la siguiente fórmula I para el bisulfato-monohidratado de L-leucinhidroxamato-ferroso preparado según se explica en el ejemplo 2 b):



Las soluciones acuosas preparadas de forma anaerobia tienen un valor pH de 3,0 a 3,5, que se consigue mediante el ion HSO_4^- .

20 El procedimiento sugerido por el invento es aplicable también al empleo de sales férricas, las cuales se hacen reaccionar en condiciones normales con 1,2 y 3 moles de los ácidos hidroxámicos mencionados por mol de sal férrica utilizada, en los

302880

6 AGO 1934



disolventes antes citados. Se obtienen así soluciones color vino, rojo oscuro o violeta, en las que el hierro trivalente existe en enlace complejo. Los espectros de absorción de semejantes compuestos complejos son característicos. Estos complejos férricos pueden separarse en forma sólida de las soluciones evaporando con precaución el disolvente y por tratamiento con un disolvente apropiado, por ejemplo éter. Algunas veces, sobre todo cuando se emplea agua como disolvente, estos compuestos complejos se separan en forma de precipitado debido a su poca solubilidad en agua, y pueden aislarse en forma pura sin ningún inconveniente.

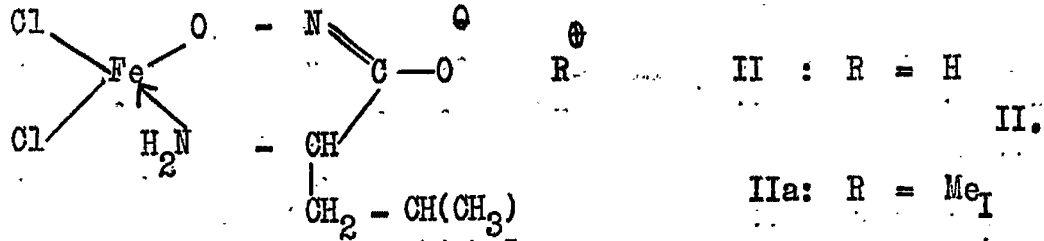
La susceptibilidad al oxígeno ya descrita de los hidroxamatos ferrosos sugeridos por el invento constituye una base útil para la preparación de los correspondientes compuestos férricos. Esta oxidación se realiza como de costumbre, por ejemplo, inyectando aire en soluciones de estos compuestos ferrosos preparadas haciendo uso de los disolventes mencionados, hasta que termina la reacción. Esto puede reconocerse fácilmente en que no se hace más intenso el color de la solución reaccionante. Este procedimiento queda incluido también dentro de la idea del presente invento.

Estos complejos férricos están exactamente definidos desde el punto de vista químico en estado sólido, como se muestra con la siguiente fórmula II para un complejo 1:1, tal como se prepara por ejemplo según se explica en el apartado 2 a) en forma



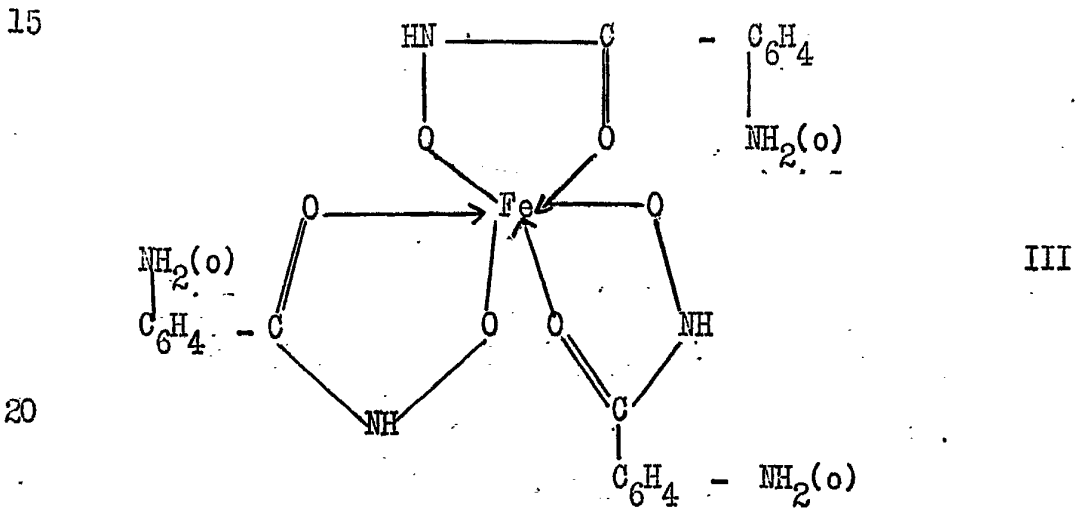
302880

de ácido bis-cloro-L-leucinhidroxamato-férrico:



5 Los compuestos de este tipo son fácilmente solubles en solventes polares, reaccionan limpiamente en solución acuosa y forman con álcalis sales de color intenso.

Si en la forma que sugiere el invento se hace reaccionar una sal férrica, por ejemplo cloruro férrico, con uno de los
 10 citados ácidos hidroxámicos en la relación molar 1:3, se obtienen asimismo sustancias de color intenso con espectros de absorción característicos. Estos complejos 1:3 también pueden formularse exactamente, como se muestra en la siguiente fórmula III para el tris-antranilhidroxamato férrico:





302880

Por lo regular existe de por sí la solubilidad de estos compuestos en disolventes polares, mientras que la solubilidad en agua depende en gran modo de la naturaleza del ácido hidroxámico empleado. Si estos complejos 1:3 se tratan con ácidos acuosos, por ejemplo con ácido clorhídrico, aparecen cambios de color claramente apreciables, lo cual es inherente a la formación de compuestos complejos en los que la relación molar Fe (III) + ácido hidroxámico es 1:2. Estos complejos existen con estructura cationica o betainica. Por tratamiento de los complejos 1:3 con álcalis acuosos, por ejemplo con lejía de sosa, se forman compuestos en los que la relación molar Fe(III):ácido hidroxámico es igualmente 1:2. Sin embargo este tipo de complejo es de naturaleza anionica. Si las soluciones de los complejos 1:2 obtenidas por ácido o por tratamiento con álcali, se neutralizan vuelven a aparecer entonces los compuestos complejos primitivos del tipo de la fórmula III.

Se conoce ya un gran número de compuestos de hierro bivalente y trivalente con ácidos inorgánicos u orgánicos, muchos de los cuales han sido propuestos para la terapia ferruginosa oral y parenteral. Para este fin se han preparado principalmente compuestos complejos del hierro trivalente con polisacaridos y ácidos polihidroxicarboxílicos en presencia de polialcoholes. También se han descrito oportunamente compuestos de hierro con ácidos aminocarboxílicos, que en parte representan sales auténticas, y en parte son de naturaleza compleja, y parecen estar indicados



302880

para la terapia ferruginosa. Hay que señalar además las conocidas reacciones de color utilizadas analíticamente que dan los iones férricos con ácidos hidroxámicos.

Por el contrario, según el presente invento se fabrican
5 compuestos nuevos y químicamente definidos del hierro con determinados ácidos hidroxámicos, cuyas valiosas propiedades farmacológicas consisten en esencia, en que estos compuestos se acumulan en los órganos que intervienen en la absorción de hierro y en la formación de hemoglobina y que son muy apropiados para el
10 tratamiento de los estados a falta de hierro.

A continuación se explica el invento con los siguientes ejemplos:

EJEMPLOS

1. Tris-antranilhidroxamato férrico (fórmula III)

15 En una solución de 114 g (0,6 moles) de antranilhidroxamato potásico [preparado a base de metilestes de ácido antranílico (punto de ebullición₁₄ 132°) comercial y de hidroxilamina en metanol.KOH a 4° (rendimiento 75 % del teórico, punto de descomposición 159 a 162°)] en 6 l de agua se introduce a gotas, removi-
20 viendo bien al mismo tiempo y a temperatura ambiente, una solución de 54 g (0,2 moles FeCl₃.6 H₂O) en 2 l de agua. El color violeta que aparece primeramente en el lugar de introducción de las gotas desaparece y se forma un precipitado de color pardo rojizo.

392880 56 AGO 1964

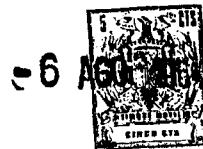
Se aspira este último, se lava con agua para dejarlo libre de iones cloro y a 20°/760 Torr se seca a través de P₄O₁₀. Rendimiento 94 g (88 %) en forma de hidrato de I.

5 FeC₂₁H₁₂N₆O₆ · 1.5 H₂O Calc. C 47.10 H 4.52 N 15.69 Fe 10.43
(536.1) Hall. 47.01 4.44 15.38 10.62

10 A 20°/12 Torr el complejo pierde a través de P₄H₁₀ el agua de cristalización. Es bien soluble en alcoholes inferiores (λ_{max} = 435, 330, 245 mμ en metanol) y en acetona; después con color violeta en ácidos acuosos (λ_{max} = 540, 335 mμ en 0,2n HCl) y con color pardo rojizo en lejías acuosas (λ_{max} = 440, 322, 242 mμ). Las soluciones son también estables en ebullición. La constante de deformación del complejo de I a pH 7 es con log K_s^{20°} > 15.

2. Acido [bis-cloro-L-leucinhidroxamato férrico] (fórmula II)

15 a) Con sal férrica: Una solución preparada en 5 l de metanol en ebullición de 4,9 g (1 equivalente molar) de ácido L-leucinhidroxámico [preparado según Th. Wieland y H. Fritz, Chem. Ber. 86, 1186 (1953); rendimiento 40 % del teórico, punto de fusión 180 a 182°] se introduce a gotas, a una temperatura de 20 40 a 50°, en una solución metanólica que contiene 1,9 g Fe (1 equivalente molar) de FeCl₃ anhidro (unos 14 mg FeCl₃/cm³). La solución de color vino oscuro se concentra hasta 100 cm³ al



302880

vacio, el complejo se precipita por adición de dietileter absoluto, se lava con eter y se seca a 20^o/1 Torr a través de P₄O₁₀. Rendimiento casi cuantitativo; momento magnético / μ_{eff} = 3.89 BM (cifra de coordinación 4)...

5	FeC ₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ (272.0)	Calculado	N 10.03	Cl 26.10	Fe 20.50
		Hallado	10.06	25.80	19.90

El complejo II es facilmente soluble en agua con reacción ácida (c = 0.005, pH 3.4), después en metanol, etanol y otros solventes polares (λ_{max} = 500, 320 μ en metanol).

10 Con la solución en alcalis diluidos se forman sales alcalinas (IIa) pardo violeta. En el campo eléctrico (electroforesis con papel en ln NaCl a 110 V, 1.4 mA), II se desplaza anódicamente.

15 b) Sobre el [L-leucinhidroxamato ferroso]-disulfato-monohidrato: (fórmula I).

20 Se disuelven 1,5 g (10 m moles) de ácido L-leucin-hidroxiámico en 1,5 l de metanol y, con exclusión de O₂ se des-líen lentamente con una solución de 2,8 g (10 m moles) FeSO₄·7 H₂O en 500 cm³ del mismo disolvente. De la solución concen-trada al vacío en CO₂ se precipita la sal ferrosa casi inco-lora con éter libre de peróxido. Rendimiento 3.0 g (96 %).



302880

$\text{FeC}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Calculado	C 22.77	H 5.11	N 8.88	S. 10.10
(361,1)	Hallado	22.81	5.33	9.92	9.97
	Calc.	Fe 17.70			
	Hall.	18.10			

5 En la solución de la anterior sal ferrosa en 2 l de me-
 tanol se introduce una corriente de aire hasta que no se vuelva más
 intenso el color vino. Luego se concentra al vacío hasta 50 cm³,
 el complejo férrico se precipita con éter y se seca como se expli-
 ca en a). Contiene un grupo sulfato en lugar de los dos enlazan-
 10 tes Cl de II.

3. Tris-nicotinhidroxiato férrico.

32,4 g (0,2 moles) de cloruro férrico (sublimado) en 50 ml
 de metanol absoluto se combinan poco a poco, a 20°C y bajo remo-
 ción simultánea, con 96,1 g (0,6 moles) de nicotinhidroxiato só-
 15 dico en 4 l de metanol. La solución oscura, de color pardo rojizo,
 que se forma al momento se concentra por evaporación con precau-
 ción a 37°C después del filtrado, y el residuo todavía húmedo se
 extrae 5 veces con 1 litro de alcohol isopropílico absoluto cada
 vez. La concentración por evaporación del extracto a 37°C (vapo-
 20 rizador rotatorio) suministra 72,4 g (78%) de sustancia amorfa de
 color pardo rojizo.- Bien soluble en alcoholes inferiores, se di-
 suelve con alguna dificultad en agua, es poco soluble en dimetil-
 formamida y tetrahidrofurano, y es insoluble en cloroformo, benzol,

26 AGO 1964

3 2880

éter, éter de petróleo y acetato de etilo.- La constante de estabilidad del complejo asciende a $\log K \approx 12,8$ a pH 6,3 y 20°C.

Análisis: $C_{18}H_{15}FeN_6O_6$

(467,2)

5

Calculado C 46,27 H 3,23 Fe 11,96 N 17,90

Hallado 45,48 3,21 11,74 17,41

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

10

1.- Procedimiento para la fabricación de compuestos de hierro de gran valor farmacológico y de sus derivados, caracterizado porque a sales solubles ferrosas o férricas se las hace reaccionar en un disolvente polar con ácidos hidroxámicos o sus sales solubles de la fórmula general



15

en la que R significa un hidrocarburo eventualmente sustituido hasta 18 átomos de hidrocarburo, que contiene hasta 4 restos básicos de nitrógeno que en caso dado pueden estar sustituidos en parte o todos ellos por restos alquilo o acilo hasta 18 átomos de carbono, y Me hidrógeno o un catión que promueve la solubilidad de los citados ácidos hidroxámicos, después de lo cual se oxida como de costumbre, en caso dado, el producto de la reacción.

20



302880

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hacen reaccionar cantidades correspondientes a la relación molar Fe: ácido hidroxámico de 1:1, 1:2 y 1:3.

5 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como disolventes se emplea agua, alcoholes o cetonas solubles en agua o mezclas de los mismos.

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS DE HIERRO DE GRAN VALOR FARMACOLOGICO Y DE SUS DERIVADOS.

10 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 0 AGO. 1964

Carretero