



300

321621

P.- 31.039

Pat Si/He

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 11 de Enero de 1.965, con el número 321.621

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

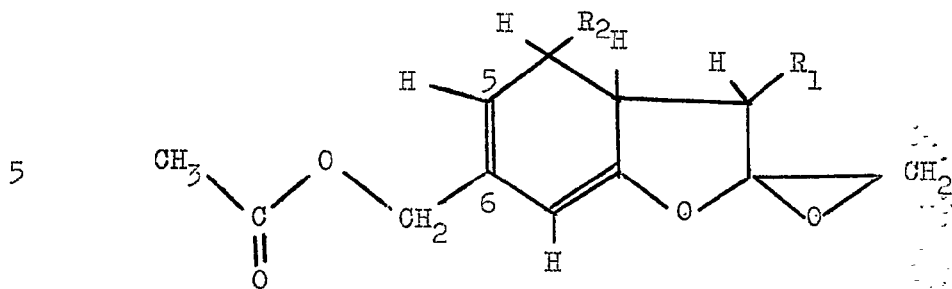
a nombre de KALI-CHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, establecida en Hans-Böckler-Allee 20, Hannover, República Federal Alemana, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DEL ACIDO ISOVALERIANICO, TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS"

=====

El objeto del invento es el aislamiento de dos ésteres del ácido isovalerianico terapéuticamente activos hasta ahora no descritos a partir de plantas de la familia de las valerianáceas. Los nuevos compuestos tienen la siguiente fórmula estructural común:

5



10 En el éster del ácido isovaleránico de fórmula empírica $C_{24}H_{32}O_{10}$, uno de ambos radicales R_1 y R_2 representa un grupo isovaleroxi y el otro un grupo acetoxi-isovaleroxi, mientras que en el éster del ácido isovaleránico de fórmula empírica $C_{22}H_{32}O_8$ la posición 5,6 está hidrogenada y ambos radicales R_1 y R_2 representan cada uno un grupo iso-

15 valeroxi. De la patente española 302407 ya se conoce el éster del ácido isovaleránico de fórmula empírica $C_{22}H_{30}O_8$, al que corresponde la misma fórmula estructural que al de fórmula empírica $C_{24}H_{32}O_{10}$, con la diferencia de que ambos radicales R_1 y R_2 representan cada uno un grupo

20 isovaleroxi.

El éster del ácido isovaleránico de fórmula empírica $C_{22}H_{32}O_8$ cristaliza en forma de agujas largas y blancas que funden entre 62 y 63°C. La rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$ es de -79° (en metanol), el máximo de UV está en

25 el metanol entre 214 y 216 m μ y es dependiente de la concentración. El espectro de infrarrojos y el espectro de resonancia en el núcleo están representados en las figuras 1 y 2.

El éster del ácido isovaleránico con la fórmula empírica $C_{24}H_{32}O_{10}$ tiene un punto de fusión de 83 a

30

321621 2MA



84°C y una rotación óptica $\alpha / \alpha_D^{24} = + 163,7^\circ$ (en metanol).

El máximo en ultravioleta está, en metanol, en 256 m μ con un coeficiente de extinción $\epsilon = 16.710$. El espectro infrarrojo y el espectro de resonancia en el núcleo están representados en las figuras 3 y 4.

Los ésteres del ácido isovalerianico antes citados aislados e identificados por primera vez, conjuntamente con el éster del ácido isovalerianico descrito en la patente española nº 302.407, son los portadores principales de la acción sedante de la valeriana, pero el valor terapéutico de los ésteres encontrados no se limita solo a la acción sedante.

Los ésteres del ácido isovalerianico descritos se obtienen extrayendo raíces o rizomas de plantas de la familia de las valerianáceas por debajo de 30°C por medio de disolventes lipófilos en presencia de sustancias que actúan de forma ácida en el margen de pH entre 3 y 7, según el procedimiento de la patente española nº 295.377, disolviéndose el extracto concentrado en ácidos carboxílicos, separándose de la solución primeramente, por tratamiento con disolvente lipófilo, aceites esenciales, grasas e hidrocarburos superiores y después de una dilución escalonada de la misma solución con agua, extrayendo los ésteres del ácido isovalerianico arriba descritos por medio de disolventes lipófilos. Según el procedimiento de la patente española 302.407 el éster del ácido isovalerianico de fórmula empírica $C_{22}H_{30}O_8$ es aislado por cromatografía en óxido de aluminio que había sido parcialmente inactivo por tratamiento con ácidos carboxílicos en un medio exento de agua.



Se ha encontrado ahora que según el mismo procedimiento cromatográfico a partir de extractos no acuosos de raíces o rizomas de plantas de la familia de las valerianáceas se pueden obtener los ésteres del ácido isovalerianico con las fórmulas empíricas $C_{22}H_{32}O_8$ y $C_{24}H_{32}O_{10}$, cuando la elución se continua después del aislamiento del éster del ácido isovalerianico $C_{22}H_{30}O_8$ con el mismo disolvente, eventualmente por adición de disolventes más fuertes en su acción eluyente. Según el siguiente ejemplo nº 1, para la elución del éster del ácido isovalerianico de fórmula empírica $C_{22}H_{32}O_8$ se puede utilizar hexano, mientras que para la elución del éster del ácido isovalerianico de fórmula empírica $C_{24}H_{32}O_{10}$ es precisa una adición de acetona al hexano.

En contraposición con el éster del ácido isovalerianico oleoso de fórmula empírica $C_{22}H_{30}O_8$, que ya constituye objeto de la patente española nº 302.407, ambos ésteres del ácido isovalerianico de fórmula empírica $C_{22}H_{32}O_8$ y $C_{24}H_{32}O_{10}$ pueden ser aislados también directamente a partir de los extractos obtenidos según el procedimiento de la patente española nº 295.377, por cristalización, si están presentes en concentración suficientemente grande. Tal como se describe en el siguiente ejemplo 2, el éster del ácido isovalerianico de fórmula empírica $C_{22}H_{32}O_8$ se separa por cristalización de la mezcla purificada de ésteres del ácido isovalerianico y se obtiene en forma pura por recristalización a partir de éter/hexano. Después de la separación del cristalizado de las aguas madres, éstas pueden ser cromatografiadas para la obtención hasta agotamiento de los ésteres del ácido isovalerianico de fórmulas



empíricas $C_{22}H_{32}O_8$ y $C_{24}H_{32}O_{10}$ según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 1

5 60 kg de raíces molidas de valeriana fueron percoladas con éster de ácido acético que contenía 1% de acético glacial, hasta que se obtuvieron 190 litros de percolado en total. Este fue lavado ahora en porciones con una solución al 3% de bicarbonato de sodio y una solución al
10 5% de sal común, fue clarificada con carbón, fue secada sobre sulfato de sodio y fue concentrada a 30°C hasta constancia de peso. El rendimiento en mezcla bruta de ésteres, coloreada de amarillo y altamente viscosa fue de 3,15 kg = 5,25%.

15 Para la separación de los ésteres del ácido isovalerianico de otras sustancias acompañantes indeseables se disolvieron a 10°C los 3,15 kg de mezcla bruta de ésteres en 18 litros de ácido acético al 90% y la solución fue extraída 3 veces cada vez con 5 litros de bencina saturada con ácido acético al 90%. Subsiguientemente la fase de ácido acético fue diluída con 1 1/2 veces su volumen en agua y fue extraída 6 veces cada vez con 15 litros
20 de bencina.

25 Las fases de bencina que contenían éster reunidas fueron lavadas hasta quedar exentas de ácido con una lejía de sosa al 0,25%, fueron secadas sobre sulfato de sodio, clarificadas con carbón y concentradas en vacío a 30°C hasta constancia de peso. El rendimiento en aceite de éster purificado y coloreado de amarillo claro fue de
30 0,7726 kg = 1,29%, referido a la droga seca.

321621 2MA



5 kg de óxido de aluminio después de su inactivación con una mezcla de acetona, monoacetato de glicerina y ácido propiónico, fueron cargados en una columna y lavados con hexano. Subsiguientemente 0,25 kg del aceite de éster coloreado de amarillo claro diluidos con 50 ml de hexano fueron añadidos a la columna. La elución se verificó con 20 litros de hexano en total. Los primeros 3 litros del eluato fueron desechados. En los siguientes 10 litros se encontraba el éster con la fórmula bruta $C_{22}H_{30}O_8$. Esta fracción fue concentrada, lavada hasta quedar exenta de ácido con lejía de sosa y agua, y fue secada sobre sulfato de sodio y carbón. Después de concentrar en vacío resultaron 0,0935 kg de éster puro $C_{22}H_{30}O_8$ (37,4% del aceite).

15 P.m. calc.: 422,46 C calc.: 62,54%; H calc.: 7,15%;
O calc.: 30,31%
P.m. enc.: 422,0 C enc.: 62,76%; H enc.: 7,32%;
O enc.: 29,92%

Crioscópicamente en benceno

20 $\kappa_{\max_1} = 204 \text{ m } \mu \quad \epsilon = 4000 \text{ (en metanol)}$

$\kappa_{\max_2} = 256 \text{ m } \mu \quad \epsilon = 16050 \text{ (en metanol)}$

$n_D^{20} = 1,4906$

25 $[\alpha]_D^{21} = + 172,2^\circ \text{ (en metanol)}$

A partir de la subsiguiente fracción, en total de 2 litros, según un tratamiento análogo tal como se describe arriba, se pudieron aislar 2,7 g del éster $C_{22}H_{32}O_8$, el cual después de recristalización a partir de éter/hexano dio los siguientes valores físicos:

321621

2 MAR



Punto de fusión 62-63°C (Kofler); $\alpha /_D^{20} = -79^\circ$ (en metanol)

P.m. calc.: 424,5; C calc.: 62,24%; H calc.: 7,59%;

O calc.: 30,17%

5 P.m. enc. : 413,0; C enc. : 62,21%; H enc. : 7,55%;

O enc. : 30,24%

\wedge Max. = 214-216 m μ (dependiente de la concentración)
(en metanol)

(Fig. 1 = espectro I.R. y Fig. 2 = espectro de R.M.N.)

10 Para la elución del éster $C_{24}H_{32}O_{10}$ se añadió acetona alhexano y el eluato obtenido fue concentrado en vacío hasta constancia de peso. Resultaron 30 g de un cristalizado, que después de recristalización a partir de éter/éter de petróleo tenía un punto de fusión = 83-84°C (Kofler).

15 P.m. calc.: 480,52 C calc.: 59,99%; H calc. 6,71%;

O calc.: 33,30%

P.m. enc. : 442,00 C enc. : 59,52%; H enc. 6,79%;

O enc. : 33,83%

20 $\wedge \alpha /_D^{24} = + 163,7$ (en metanol)

\wedge max₁ = 204 m μ ($\epsilon \leq 4000$) (en metanol)

\wedge max₂ = 256 m μ ($\epsilon = 16710$) (en metanol)

(Fig. 3 = espectro I.R. y Fig. 4 = espectro R.M.N.)

25

Ejemplo 2

A partir de rizomas de la "Valeriana wallichii D. C." con un contenido en promedio de 2,8% del éster

30 $C_{22}H_{32}O_8$ se pudo ejecutar el aislamiento del éster sin



cromatografía en columna como sigue:

60 kg de rizomas molidos fueron percolados con éster de ácido acético que contenía 1% de ácido isovale-
ránico. El percolado fue lavado hasta quedar exento de
5 ácido dos veces con solución de NaOH al 0,25%, fue secado
sobre sulfato de sodio, clarificado sobre carbón y concen-
trado en vacío a 30°C hasta constancia de peso. Se obtu-
vieron 4,602 g = 7,7% de aceite de éster bruto coloreado
de pardo claro.

10 Cada 2,3 kg de aceite de éster bruto fueron di-
sueltos en 13,8 litros de ácido acético al 90% y cada uno
fueron agitados una vez con 4 litros y dos veces con 3 li-
tros de bencina saturada con ácido acético al 90%. Las fa-
ses de ácido acético fueron mezcladas entonces con 1 1/2
15 veces su cantidad en volumen de agua helada y cada una
fue agitada 4 veces con 10 litros de bencina. Las fases
de bencina fueron lavadas hasta quedar exentas de ácido
cada una 4 veces con 10 litros de lejía de sosa al 0,25%,
que contenía 0,5% de sal común, fueron secadas sobre sul-
20 fato de sodio, clarificadas con carbón y concentradas has-
ta constancia de peso a 30°C.

Resultaron 1,463 kg de aceite de éster purifica-
do, correspondiente al 2,44% referido a la droga seca. El
aceite cristalizó después de un reposo de varios días.
25 Después de recristalizar a partir de éter/hexano se obtu-
vieron agujas blancas con un p. de f. = 58-62°C. Para el
análisis se recristalizó de nuevo una vez a partir de
éter/hexano. P. de f. = 62-63°C.

30 Los valores de análisis coincidieron con los del
ejemplo 1.

321621 2 MAR



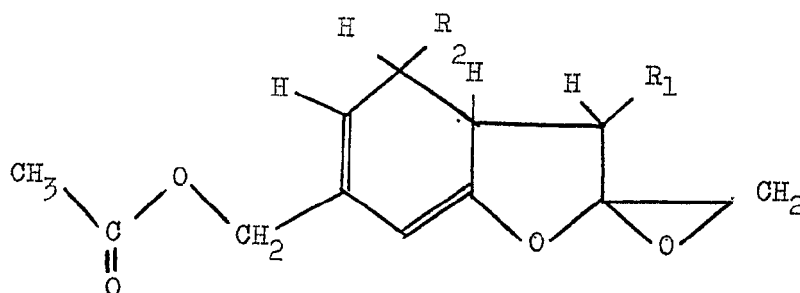
5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 15 de Enero de 1.965, bajo el número K 55025 IVa/30h, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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 en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Un procedimiento para la obtención de ésteres del ácido isovaleriano terapéuticamente activos de fórmulas empíricas $C_{22}H_{32}O_8$ y $C_{24}H_{32}O_{10}$ y con la fórmula estructural:



16 representando en el éster del ácido isovaleriano de fórmula empírica $C_{24}H_{32}O_{10}$ uno de ambos radicales R_1 y R_2 un grupo isovaleroxi y el otro un grupo acetoxi-isovaleroxi,

321621

2 MAR



5 mientras que en el éster del ácido isovalerianico de fórmula empírica $C_{22}H_{32}O_8$ la posición 5,6 está hidrogenada y ambos radicales R_1 y R_2 representan cada uno un grupo isovaleroxi, por extracción de raíces o de rizomas de plantas de la familia de las valerianáceas a temperaturas por debajo de $30^{\circ}C$ por medio de disolventes lipófilos en presencia de sustancias que actúan de forma ácida en el margen de pH entre 3 y 7 y eventualmente por cromatografía adicional en óxido de aluminio inactivado parcialmente

10 con ácidos carboxílicos en un medio exento de agua, caracterizado por la cristalización de los ésteres del ácido isovalerianico de fórmulas empíricas $C_{22}H_{32}O_8$ y $C_{24}H_{32}O_{10}$ a partir del extracto lipófilo y/o por elución continuada después de tener lugar la separación del éster del ácido

15 isovalerianico oleoso ya conocido $C_{22}H_{30}O_8$ con el mismo disolvente, eventualmente por adición de disolventes más fuertes en su acción eluyente.

2.- Un procedimiento para la obtención de ésteres del ácido isovalerianico, terapéuticamente activos.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

2 MAR 1966

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

G.D.S.

Ma



2

321621

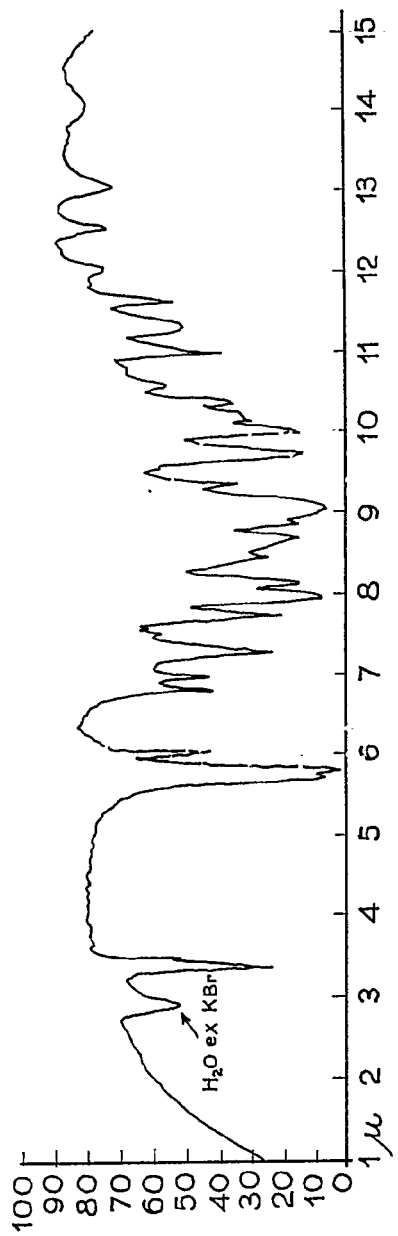


Fig: 1

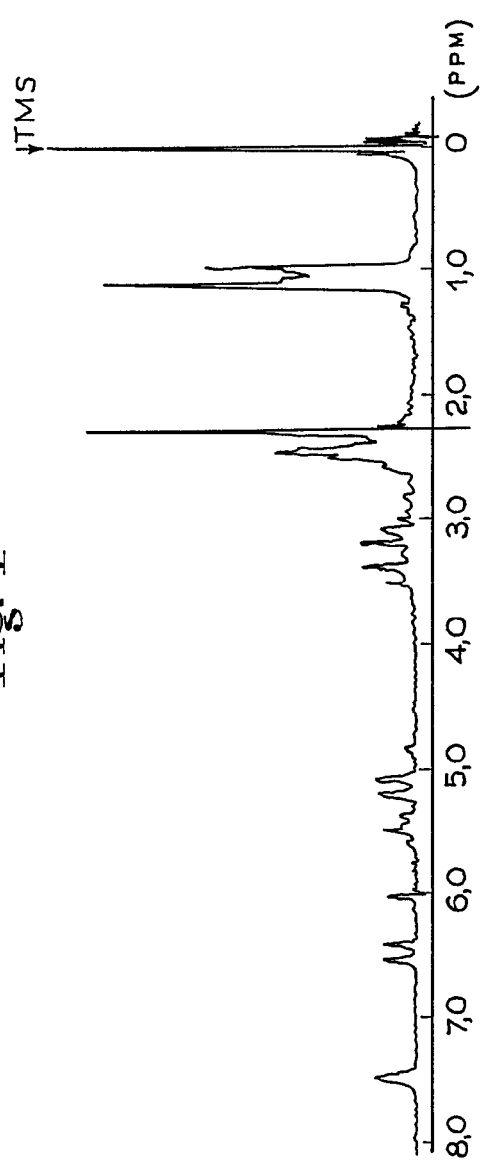


Fig: 2

Handwritten signature or initials.

321021

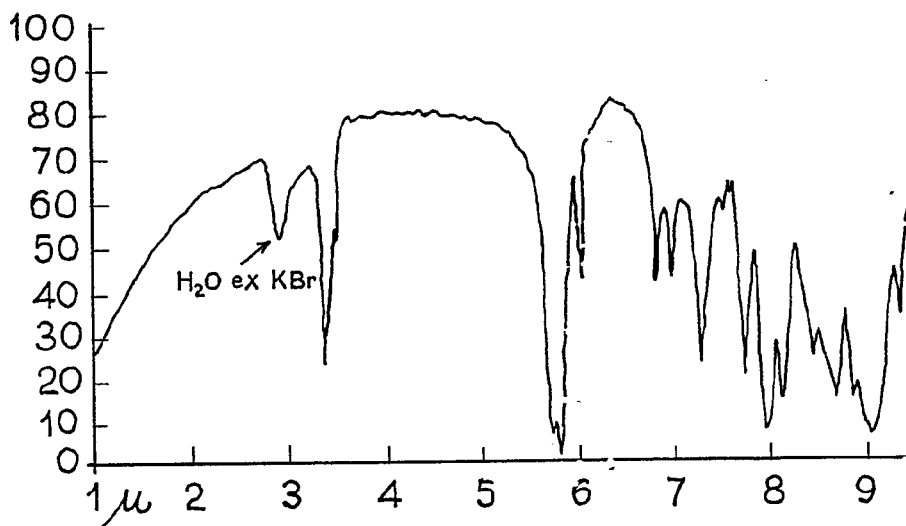


Fig: 1

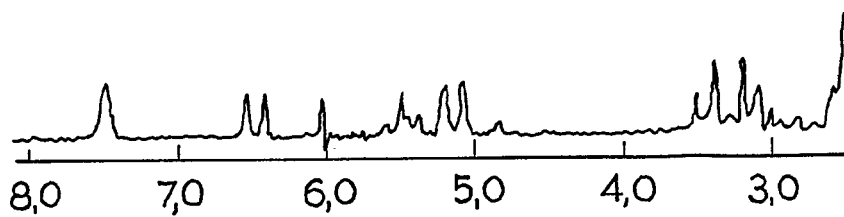


Fig: 2

ESCALA VARIABLE

321621

P-31-39

HOJA 1-2

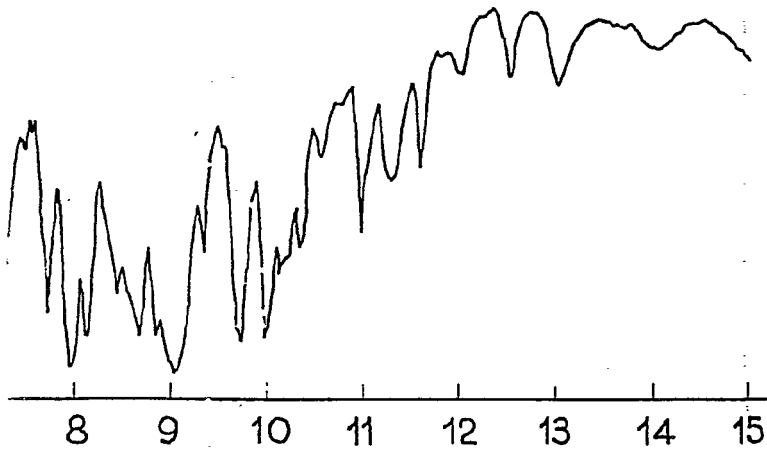


Fig: 1

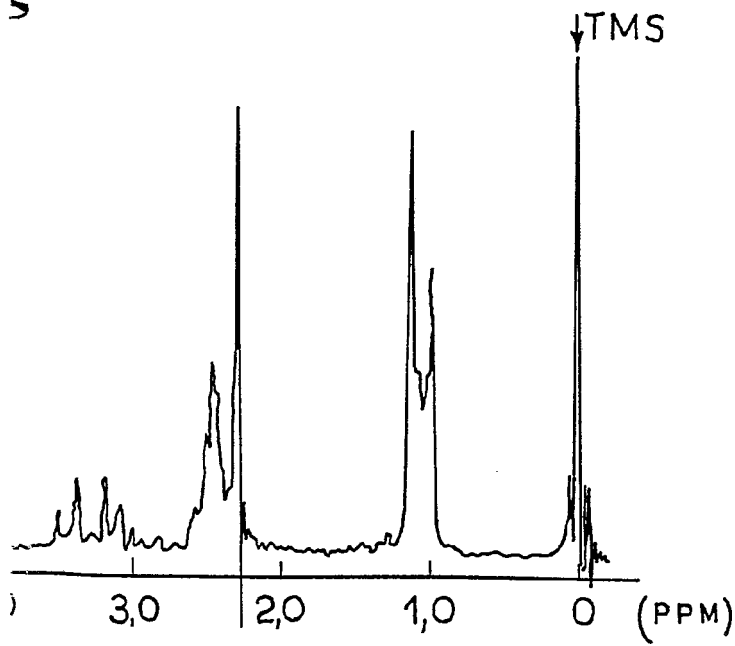


Fig: 2

Handwritten signature or initials.

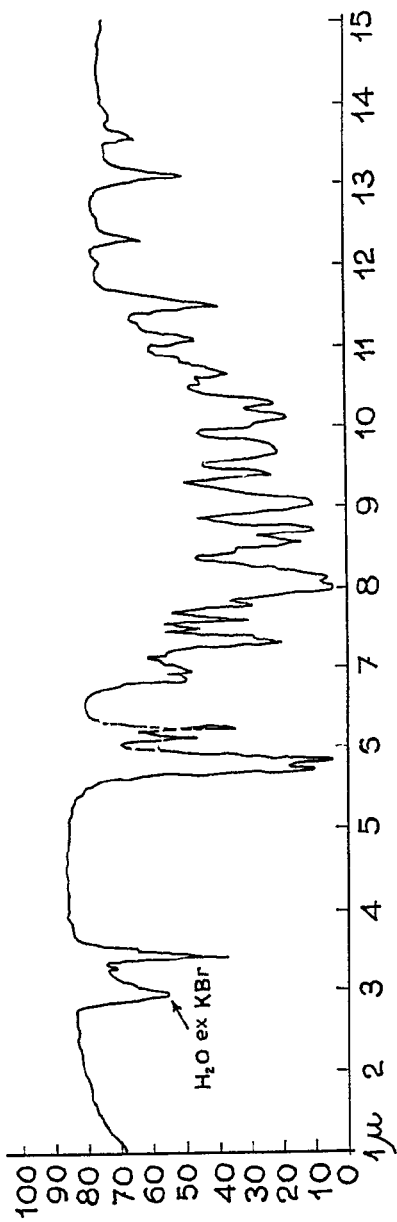


Fig: 3

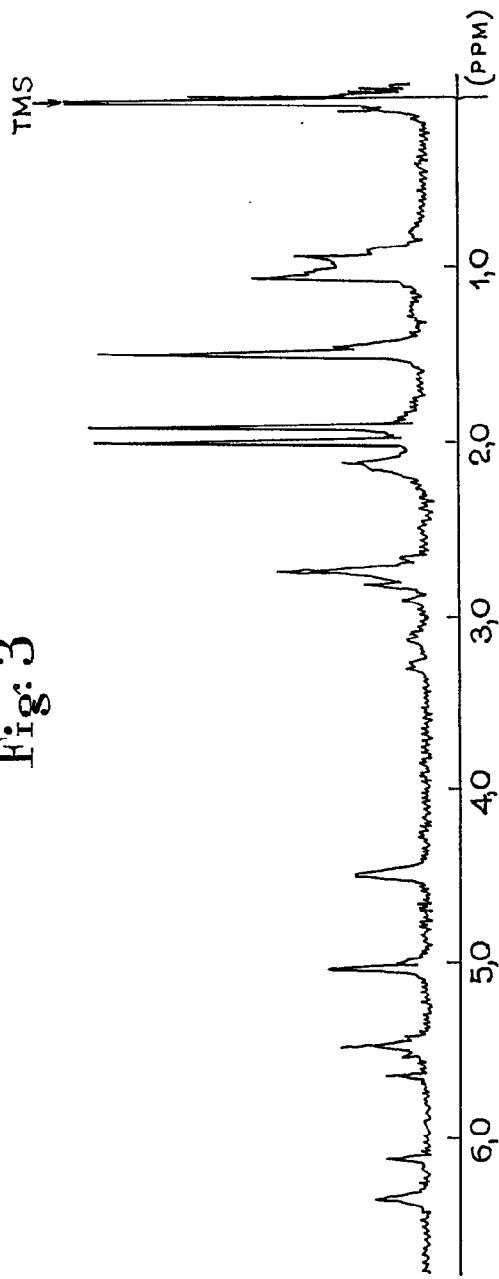


Fig: 4

ESCALA VARIABLE

Handwritten signature or initials

32.021

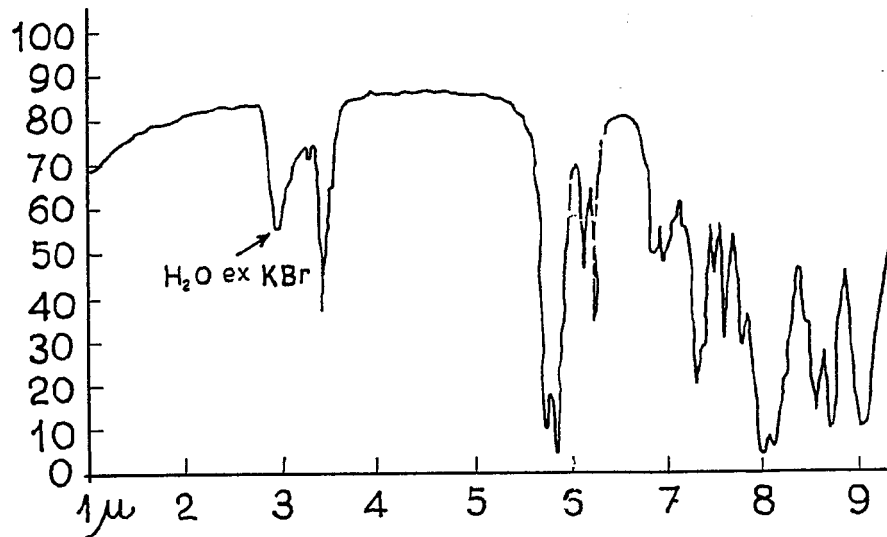


Fig: 3

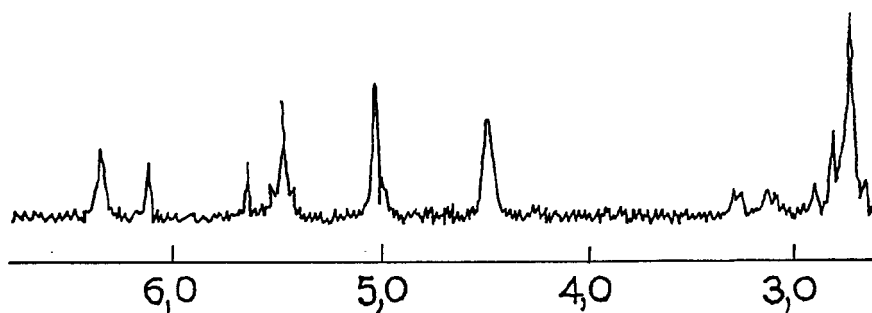


Fig: 4

ESCALA VARIABLE

321621

P-31034

HOJA 2-2

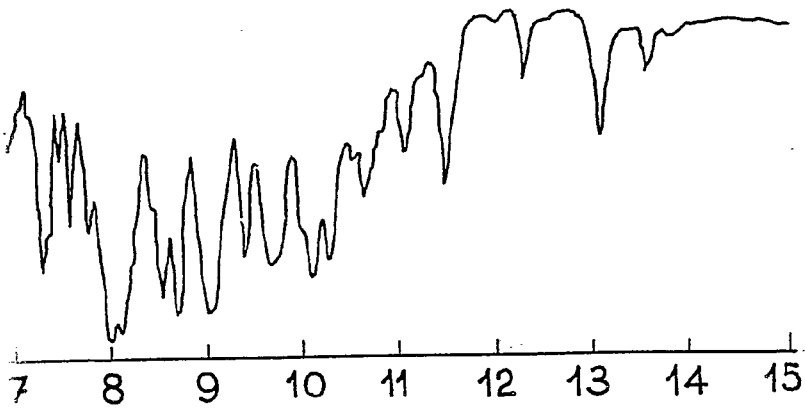


Fig: 3

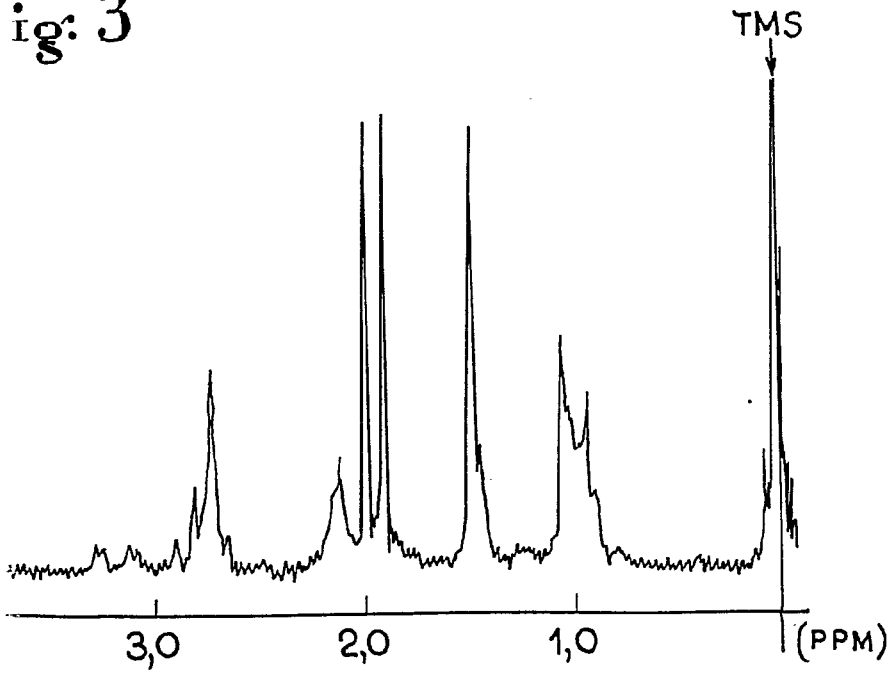


Fig: 4

Handwritten signature or initials.