



336390

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de :

LISAC, S.A.

entidad de nacionalidad española, domici-
liada en San Fausto de Campcentelles (Bar-
celona), calle Rosario, s/n., relativa a :

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES
OPTICAMENTE ACTIVAS DE LA VITAMINA K₃".

=====

Inventores : D. Antonio Luis Palomo Coll y
D. Antonio Vilarrodona Trias.



336390

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la obtención de sales ópticamente activas de la vitamina K₃. - - - - -

5. Los productos obtenidos según la presente invención son sustancias con actividad antihemorrágica, bacteri-
cida y antibiótica, siendo de aplicación algunas de ellas
como intermedios en la preparación de sales ópticamente ac-
tivas de elevado valor terapéutico, tanto en medicina y ve-
10. terinaria, siendo efectivas como preventivos y curativos de
enfermedades en el campo de la avicultura y ganadería. - -

15. Por la presente invención se describe un proceso
mediante el cual por primera vez ha sido posible aislar los
isómeros ópticamente activos del compuesto bisulfítico de
la 2-metil-1,4 naftoquinona, vitamina K₃ hidro, demostrando
se la presencia de un carbono asimétrico en su estructura
molecular, confiriendo a sus derivados propiedades valiosas.

20. Por reacción de las sales alcalinas, alcalinoté-
rreas u otras sales orgánicas, con bases ópticamente acti-
vas, son preparadas los diastereoisómeros, de la vitamina
K₃ hidro, por fraccionamiento en disolventes seleccionados,
ya sea mediante cristalización o cromatografía en general
son obtenidos aisladamente los dos diastereoisómeros y por



336390

doble descomposición con otras bases ópticamente activas se preparan las respectivas sales diastereoisoméricas. - -

5. Entre los productos preparados se destacan los diastereoisómeros de la vitama K_3 y tetraciclina, levo y dextro base del cloranfenicol y también las sales orgánicas de la dextro y levo vitamina K_3 con bases orgánicas heterocíclicas, habiendo sido preparadas por vez primera las sales de los antípodas del compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona, con propiedades de vitamina K, cuya sal sódica es conocida como vitamina K_3 hidrosoluble o menadiona-bisulfitosódica. - - - - -

10.

Ahora ha sido demostrado que la anterior sustancia es la sal sódica del ácido 1,2,3,4, tetrahidro, 2-metil-1,4-dioxo-2-naftelensulfónico como compuesto racémico, siendo objeto de la presente invención, no solamente la preparación de las sales diastereoisómeras sino también las sales racemas y sus enantiómeros. - - - - -

15.

Como propiedades físicas de estos nuevos compuestos que se destacan frente a las vitaminas K_3 conocidas, especialmente frente a la sal sódica compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona (vitamina K_3 hidro), son la mayor estabilidad en soluciones acuosas, al calor y pH, siendo utilizables en soluciones, emulsiones, aerosoles, mezclados en piensos o con materiales inactivos. - - - - -

20.

Los diastereoisómeros de las sales de tetraciclina del compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona

25.

336390

E 3 FEB.



na son indicados como vitamina antihemorrágica de gran potencia, coadyuvante en el tratamiento de enfermedades productoras de hemorragias y hemorragias en general, preservativo de alimentos por su amplio espectro bacteriano, siendo aplicada a concentraciones de 1 a 10 g por tonelada de pienso alimenticio o 50-100 g por tonelada de pienso terapéutico, o en soluciones al 0,5% diluídas en las aguas de bebida y abrevaderos. Las sales de 2,4 diamino-5-p clorofenil-6-etil-pirimidina han demostrado ser unas cinco veces más potente que la metadina-bisulfito sódico. - - - - -

El proceso de preparación de las sales diastereoisómeras de la vitamina K₃, esencialmente consiste en hacer reaccionar una sal de la vitamina K₃ con otra sal inorgánica de una base ópticamente activa en un medio alcohólico o mezcla de agua alcohol y aislar por concentración a presión reducida o insolubilización con agentes precipitantes como un líquido orgánico miscible en el que sea muy insoluble el compuesto deseado. Por fraccionamiento de los diastereoisómeros en disolventes seleccionados, como acetona, alcohol, mezclas alcohol acetona, alcohol-cloroformo y recristalización final son aislados puros las levo sales y dextro sales. En la obtención de sales, como las fenil y bencilpirimidinas caracterizadas por la gran insolubilidad de sus sales orgánicas, ya sean los clorhidratos o sulfatos en agua como sucede por ejemplo en el caso de la 2,4 diamino-5-p clorofenil-6-etil-pirimidina, resulta sumamente fácil y con excelentes rendimientos la preparación de la correspondiente sal de la vitamina K₃ empleando como disolvente el dimetilsulfóxido y una

336390



vez completada la reacción, lo cual sucede a los pocos minutos de conseguida la solución, siendo suficiente con enfriar para que se inicie la precipitación de la sal de vitamina K₃ y diluir con agua, procediendo luego a filtrar y lavar. En el caso de estos y otros compuestos dibásicos, se consigue introducir en la molécula de la sal, dos grupos de vitamina K₃, sin más que utilizar las cantidades estequiométricas. -

5. Para los fines de la presente invención son preferidas la sal sódica de la vitamina K₃ y sales de quinazolona obtenidas por precipitar en medio acuoso-alcohólico al reaccionar la sal de la vitamina K₃ con una sal inorgánica de una 3-amino-2 alquil 4 /3H) quinazolona, siguiendo el proceso anteriormente indicado. - - - - -

10. De las bases ópticamente activas adecuadas además de las ya citadas, son utilizables la brucina, cinchonina y otras, siendo preferida la brucina por su fácil recuperación y estabilidad, pudiendo ser reciclada en el proceso. - - - -

15. Como disolventes son preferentemente seleccionados el dimetil sulfónico, el metanol y dimetilformamida-acético en la obtención de los diastereoisómeros y sales orgánicas. - - - - -

20. Los agentes precipitantes utilizables por su economía comprenden los esteres tales como acetatos de alcoholes de bajo peso molecular y cetonas poseyendo indiferentemente grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono en cada enlace al carbonilo. - - - - -

25.

336390

8 FEB



- El máximo aprovechamiento de uno de los diastereoisómeros para su conversión en el otro, es fácilmente realizado mediante la recuperación de la 2-metil-1,4 naftoquinona a través de un tratamiento en medio acuoso con solución de carbonato sódico y extracción con cloroformo, por evaporación de la solución clorofórmica se aísla la 2-metil-1,4-naftoquinona utilizada nuevamente en la preparación de sales diastereoisómeras. De la solución acuosa basificando con hidróxido sódico u otra base fuerte es recuperada la base ópticamente activa, como la brucina, por precipitación y filtración. - - - - -
- 5.
- 10.

EJEMPLOS

Todos los puntos de fusión (F) han sido determinados en Kofler, presentando descomposición. - - - - -

15. Sales de Brucina. Se disuelven en 400 cc. de metanol con teniendo ácido clorhídrico, 24 g. de brucina y calentando a 40°C se le adicionan 19 g. de vitamina K₃ hidro (compues to bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona), agita du- rante unos minutos y se añaden 150 ml. de acetato de etilo,
20. enfría a 10°C y filtra, lava con acetato de etilo, y seca obteniendo 33,4 g. de sales de brucina con F = 157-9 (d). Los líquidos madres evaporados a presión reducida y el re- siduo mezclado con acetato de etilo, filtrados dejan otra porción de sales de brucina con un rendimiento total del
25. 98% y poder rotatorio que varía según la velocidad de se- paración siendo el máximo de - 11°. - - - - -

336390

3 FFF



Sales de Tetraciclina. Se suspende en 100 cc. de metanol, 10 g. de clorhidrato de tetraciclina y una vez se ha calentado a 40°C, se añaden 6,5 g. de vitamina K₃. A la solución resultante se le adicionan 100 cc. de acetona, enfría y filtra.

- 5. Los líquidos filtrados se tratan con 200 cc. de metil-isobutilcetona y evaporan a presión reducida a pequeño volumen. Se filtra el sólido amarillo claro, lava con acetato de etilo y seca obteniendo 18 g. de sal de tetraciclina con F = 180-4² (d) y $[\alpha]_D^{20} = - 119,2^2$ (C = 1,0% en metanol).
- 10. El poder rotatorio varía de acuerdo con la velocidad de precipitación del producto, alcanzando el valor de $[\alpha]_D^{20} = - 144,4^2$ (C = 1,0% metanol). - - - - -

Sal de oxitetraciclina, F = 181-4² (d) y $[\alpha]_D^{20} = - 93,8^2$ (C = 0,88% metanol). Con la misma técnica es obtenida la sal de clorotetraciclina. - - - - -

15.

Levo Sal de Brucina. A temperatura ambiente se disuelven 30 g. de sales de brucina en 600 cc. de acetona, se filtra y después de un reposo de 1 a 3 h. se aislan los cristales formados, pesando 15 g. Los líquidos se evaporan a presión reducida hasta sequedad, recogiendo 15 g. de dextro sal de brucina bruta. - - - - -

20.

Los 15 g. de levo sal se cristalizan disolviendo a temperatura moderada en 15 cc. de cloroformo, aún no siendo completa la solución, se adicionan 270 cc. de etanol de 96², transcurrida media hora, se filtra y el sólido se recristaliza en las mismas condiciones obteniendo 4,8 g. de levo sal de brucina en forma de placas pentagonales con F = 165-7 (d) y poder rotatorio $[\alpha]_D^{20} = - 38,8^2$ (C = 1,8% cloroformo)

25.



336390

3 FEB

- Los líquidos de filtración evaporados rinden 10 g. de sales de brucina con los que se repite el anterior ciclo operativo, aumentándose la cantidad de levo sal pura. El poder rotatorio cambia de signo en el metanol, $[\alpha]_D^{20} = + 26,5^\circ$ (C = 0,188% metanol). - - - - -
5. Dextro Sal de Brucina.- Se calientan a principio de ebullición 16,12 g. de dextro sal bruta aislada según se indicó anteriormente, en 200 cc. de acetona, enfria y filtra aislando 12,7 g. de sólido que se cristaliza disolviendo en 375-400 cc de metanol, dejando enfriar lentamente, son aislados por filtración 10,2 g. de dextro sal de brucina pura, agujas blancas con F = 168-70° (d) y poder rotatorio $[\alpha]_D^{20} = + 23,2^\circ$ (C = 1,720/100 ml, cloroformo) y $[\alpha]_D^{20} = + 75,1^\circ$ (C = 0,266/100 ml. metanol). - - - - -
10. Sales de Amino - Quinazolona. A 100 cc. de una mezcla agua-metanol al 50% se suspenden 0,1 mol de aminoquinazolona y se adiciona ácido clorhídrico hasta total disolución; a continuación y calentando a 40° se añade agitando 0,1 mol de vitamina K₃ hidro (compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona). La solución resultante se enfría, cristalizando la sal orgánica de la 3-amino-4 (34) quinazolona. 2 hidrógeno, F = 159-167° (d); 2-metil, F = 170-5° (d); 2-etil F = 168-170° (d); 2-propil, F = 178-181° (d) y 5-cloro F = 170-8° (d). Determinados los puntos de fusión rápidamente, varían de dos a cuatro grados por encima de los valores indicados. - - - - -
15. - - - - -
20. - - - - -
25. - - - - -

A una sal de amino quinazolona disuelta en dimetilsulfóxido-agua al 70% y a 60-70°C se le adiciona la cantidad

336390



equimolecular de dextro sal de brucina de la vitamina K₃, agitando hasta disolución y deja cristalizar, se aisla dextro sal de aminoquinazolona con $[\alpha]_D^{22} = + 30^{\circ}$ a $+ 40^{\circ}$ (C = 1,0% metanol). Con igual técnica es obtenida la levo sal de aminoquinazolona de la vitamina K₃. - - - - -

La técnica de preparación puede ser efectuada en forma general disolviendo 1 g. de aminoquinazolona en 15 cc. de metanol y 5 cc. de agua, adicionando ácido clorhídrico y luego la vitamina K₃ hidro aislándose las sales racémicas. -

10. Sales de 2-4-diamino-pirimidina. En 250 cc. de dimetilsulfóxido se disuelven calentando a 60°, 12,5 g. de 2-4-diamino-5-p clorofenil-6-etilpirimidina, seguidamente se adicionan 18 g. de vitamina K₃ hidro (sal sódica del compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona) y a la solución resultante se añaden 6 cc. de ácido clorhídrico concentrado. A continuación se vierten 300 cc. de agua, enfría a temperatura ambiente, se filtra el sólido blanco precipitado, lava con metanol y seca, obteniendo 24 g. de sal 2-4-diamino-5-p clorofenil-6-etilpirimidina del compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona, cristales granulares con F = 180-5° (d). La correspondiente disal, F = 187-8° (d) determinación rápida. Con la misma técnica es preparada la correspondiente sal de la 2,4 diamino- 5 (3', 4'dimetoxibencil) - pirimidina. - - -

25. Sal de la dextro vitamina K₃. En 4,5 ml. de dimetilsulfóxido se disuelven 0,680 g. de dextro sal de brucina de la vitamina K₃ a temperatura moderada, a continuación se añaden 0,340 g. de clorhidrato de 2-4-diamino-5-p-clorofenil-6-etilpirimidina y calienta a 65°C hasta disolución, se enfría y diluye

336390

3 FEB.



con 5,5 ml de agua, filtra, lava con agua y seca obteniendo 0,366 g. de sal clorhidrato 2-4-diamino-5-p-clorofenil-6-etilpirimidina del dextro compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona, cristaliza en prismas con $F = 154-6^{\circ}$ (d) (determinación rápida) y $[\alpha]_D^{20} = + 210,9^{\circ}$ (C = 0,1% en metanol); $[\alpha]_D^{20} = + 35,3^{\circ}$ (C = 1,274%, dimetilsulfóxido).

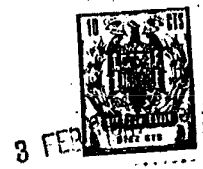
10. Sal de la levo Vitamina K₃. Siguiendo la técnica anterior utilizando levo sal de brucina de la vitamina K₃, es obtenida la sal clorhidrato 2-4-diamino-5-p-clorofenil-6-etilpirimidina del levo compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona, cristaliza en prismas con $F = 153-6^{\circ}$ (d) y $[\alpha]_D^{20} = + 133,4^{\circ}$ (C = 0,1% en metanol); $[\alpha]_D^{20} = - 35,8^{\circ}$ (C = 1,618%, dimetilsulfóxido).

15. Recuperación de 2-metil-1,4 naftoquinona. Se suspende 1 mol de diastereoisómeros, dextro o levo sal de la vitamina K₃ en 2.000 cc. de agua, se añaden 250 cc. de cloroformo y agitando a temperatura ambiente se añade una solución saturada de carbonato sódico, conteniendo 1,5 moles. Se decanta

20. la capa clorofórmica y repite la extracción hasta que los líquidos sean incoloros. Reunidos los extractos y secados con sulfato sódico anhidrido, se destilan a presión reducida, obteniéndose 0,96 mol de 2-metil-1,4 naftoquinona. Los líquidos acuosos basificados con hidróxido sódico, filtrado

25. y lavado el precipitado, se recuperan 0,95-0,99 mol de base ópticamente activa. Ambos productos son utilizados nuevamente en el ciclo de preparación del compuesto bisulfítico de

336390



la 2-metil-1,4 naftoquinona (vitamina K₃ hidro) y sus sales diastereoisómeros. - - - - -

N O T A

5. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1.- Procedimiento para la obtención de sales ópticamente activas de la vitamina K₃ (compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona), caracterizado por hacer reaccionar una sal inorgánica, orgánica o heterocíclica de la vitamina K₃ con una base ópticamente activa o su sal en un medio adecuado, aislando los diastereoisómeros formados mediante la adición de un agente precipitante o por concentración a presión reducida de la solución obtenida. Los diastereoisómeros resultantes fraccionados en un disolvente orgánico como la acetona y cloroformo, son recristalizados del alcohol y alcohol-cloroformo, rindiendo las dextro y levo sales diastereoisómeros puras de la vitamina K₃. - - - - -

20. 2.- Procedimiento para la obtención de sales ópticamente activas de la vitamina K₃ (compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona), según la anterior reivindicación, caracterizado por hacer reaccionar los dextro y levo diastereoisómeros puros con bases orgánicas y heterocíclicas o sus sales en un medio disolvente adecuado para obtener las dextro y levo sales enantiómeras de la vitamina K₃. - - - - -

25. 3.- Procedimiento para la obtención de sales ópti-

336390



5. camente activas de la vitamina K₃, según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales de la vitamina K₃ son sales racemas, preparadas por reacción de la sal sódica de la vitamina K₃ y una sal inorgánica de una base orgánica o heterocíclica en un disolvente adecuado. - - - - -

10. 4.- Procedimiento para la obtención de sales ópticamente activas de la vitamina K₃, según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar bases ópticamente activas como las tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina; dextro y levo bases de aminoalcoholes; bases ópticamente activas del grupo de los alcaloides; alfa-feniletilaminas y mentilaminas en disolventes adecuados. - - - - -

15. 5.- Procedimiento para la obtención de sales ópticamente activas de la vitamina K₃, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por ser empleados como medios adecuados el metanol, dimetilsulfóxido y dimetilformamida con ácidos acético o fórmico y agentes precipitantes como los esterres de ácidos grasos, cetonas con grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono, hidrocarburos aromáticos y halogenuros de alquilo como el tetracloruro de carbono. - - - - -

20. 6.- Procedimiento para la obtención de sales ópticamente activas de la vitamina K₃, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado por la preparación de las siguientes sales : - - - - -

25. 1^a) d(1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato-3-amino-2-alquil-4 (34) quinazolona. - - - - -
- 2^a) d(1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato 2,4 diamino-5-p-clorofenil-6-etilpirimidina.

336390

3 F



- 32) d(1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato 2,4 diamino-5- (3',4'dimetonibencil)-pirimidina. - - - - -
- 5. 42) d(1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato-(1)-tetraciclina. - - - - -
- 52) d- 1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato -(1)-tetraciclina. - - - - -
- 62) (1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato-2,4 diamino-5-p clorofenil-6-etilpirimidina. - -
- 10. 72) d-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato-2,4 diamino-5-p clorofenil-6-etilpirimidina. - -
- 82) (1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato- D (-) treo -1- p nitrofenil -2-amino-1,3 propanodiol. - - - - -
- 15. 92) d-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato - L (+) treo -1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol. - - - - -
- 102) (1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato - L - brucina. - - - - -
- 20. 112) d-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato - L - brucina. - - - - -
- 122) d-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4- dioxo-2-naftalensulfonato-d-cinconina. - - - - -
- 132) d-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato-d-cinconina. - - - - -
- 25. 142) d(1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato-piridoxina. - - - - -
- 152) d-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalensulfonato-piridoxina. - - - - -

336390



16ª) (1)-1,2,3,4 tetrahidro-2-metil-1,4 dioxo-2-naftalen-
sulfonato-piridoxina. - - - - -

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES OPTI-
CAMENTE ACTIVAS DE LA VITAMINA K₃. - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de catorce hojas, foliadas y me-
canografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 3 DE JUNIO DE 1954

A. CERRILLO GARCIA

Handwritten signature of A. Cerrillo Garcia.