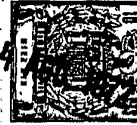


PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____



Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de mezclas terpenicas.

403793

Solicitante

BUSKINE S.A., entidad suiza, residente en Rue de Romont, 20,
FRIBOURG, Suiza.

Int. Cl.:	C07C//A61K
-----------	------------

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la producción de mezclas terpénicas, a partir de alfa- y beta- pineno, así como las mezclas obtenidas con dicho procedimiento.

5.

El empleo terapéutico, en particular en el cam



403793

5. po de las enfermedades agudas y crónicas del aparato respiratorio es conocido desde hace tiempo. Las mezclas terpénicas utilizadas en la técnica conocida anterior estaban constituidas por productos de oxidación de la esencia de trementina, normalmente obtenidos por acción del oxígeno contenido en el aire y con la acción concomitante de una fuente de irradiación (por ejemplo, la luz, los rayos ultravioletas). Los productos de oxidación se sometían sucesivamente a una separación, preferentemente por medio de destilación fraccionada, para aislar las sustancias activas con el fin de emplearlas.

10. En algunos de estos procedimientos, la fase de oxidación se efectúa en presencia de catalizadores de oxidación, en particular abietato de cobalto, y de eventuales promotores de oxidación, como derivados de metales y metaloides escogidos en el grupo que comprende el níquel, el vanadio, el tungsteno, el tantalio, el niobio, el renio, el selenio, el telurio.

15. No obstante, en estos procedimientos conocidos, a pesar de que la oxidación sea más bien profunda y tenga la finalidad no solamente de oxidar el alfa- y el beta-pineno, sino también de eliminar los hidroperóxidos indeseables, la conversión de alfa- y beta-pineno no es completa y se obtiene una única fracción útil que destila por debajo de 75°C a una presión reducida de 10 mm Hg. (Patente francesa Nº 505.921).

20. Se ha encontrado ahora, y esto es lo que constituye el objeto de la presente invención, un nuevo procedimiento para la oxidación de alfa- y beta-pineno, el cual no solamente permite obtener una conversión completa de los pinenos de partida, sino que da además lugar a cuatro fracciones separadas, dos de las cuales al menos muestran una especificidad terapéutica.

25. Para tal fin, el procedimiento según la presente invención se caracteriza por las operaciones de (a) someter a profunda
30.



403793

- oxidación con oxígeno una mezcla de alfa- y beta-pineno en presencia de un iniciador radioálar, a una temperatura comprendida entre 50 y 90°C, (b) efectuar una purificación de los productos de oxidación de los componentes de naturaleza ácida, y (c) someter los
5. productos de oxidación así purificados a una destilación fraccionada en vacío. En la forma de realización preferida de la presente invención la destilación fraccionada, llevada a cabo a 14 torr., se efectúa de tal modo que se aislen las fracciones que destilan a 40-60°C, 65-105°C, 108-115°C., y por encima de los 118°C, respectivamente.
10. Como se ha apuntado en la definición precedente, la oxidación a fondo se efectúa en una mezcla de alfa-pineno y beta-pineno. En particular se prefiere que la oxidación se efectúe en una mezcla que contenga del 70 al 90% de alfa-pineno.
15. Como catalizador puede utilizarse cualquier sustancia química capaz de proporcionar iniciadores radicálares en solución. En particular se escoge el catalizador se elige del grupo que comprende el peróxido de acetilciclohexan-sulfonilo, el peróxido de 2,4-diclorobenzoilo, el t-butilo perpivalato, el peróxido de lauroilo, el
20. peróxido de dioctanoilo, el peróxido de diacetilo, el peróxido de acetil-benzoilo, el peróxido de p-cloro-benzoilo, el 1,1 di-terc.butilperoxiciclohexano, t-butilo peracetato, 2,2-bis-(t-butil-peroxi)butano, el peróxido de di-cumilo, el peróxido de di-t-butilo, el 2,2'-azobis-(2,4-dimetilvaleronitrilo), el peróxido de di-benzoilo.
25. En efecto, se ha comprobado que en las condiciones de reacciones anteriormente apuntadas, el uso de un catalizador radicalar permite llevar a fondo la oxidación, de tal modo que en los productos finales, la concentración de alfa- y beta-pineno que no han reaccionado es despreciable, y de todas maneras muy inferior a la concentración de alfa- y beta-pineno sin reaccionar que permanecen después de
- 30.

403793



la oxidación con los procesos tradicionales de la técnica conocida anterior.

5. Por último, se debe observar que la oxidación tiene lugar en presencia de oxígeno. La fuente de oxígeno se prefiere que esté constituida por una corriente de aire comprimido que se introduce directamente en la mezola de reacción, mantenida bajo vigorosa agitación.

10. Al término de la reacción de oxidación, que tiene una duración de aproximadamente 30-50 horas, el producto de la reacción se somete a un tratamiento tal que elimine los componentes de función ácidz. En esto la presente invención se diferencia ulteriormente de la técnica conocida anterior, en la que dicha purificación tiene lugar en fase de destilación de los productos de oxidación, durante la cual, tanto los compuestos responsables de la acidez del crudo como
15. los hidrocarburos no oxidados en la primera fase del proceso, son eliminados en la fracción de cabeza, mientras que para el núcleo del primer fraccionamiento es preciso realizar una redestilación para obtener los productos deseados.

20. Por el contrario, según la presente invención, se ha encontrado que efectuando dicha purificación preventiva sobre los productos de oxidación, se puede realizar una sola destilación fraccionada con obtención de las cuatro fracciones anteriormente mencionadas sin eliminación de productos de cabeza indeseables o inutilizables.

25. Según el primer modo de realización de dicha purificación, los productos de la reacción de oxidación, son sometidos a una cromatografía en columna de Al_2O_3 (calidad 3) utilizando como eluente una mezcla de metanol-benzol (al 1% de metanol).

30. Después de evaporación del disolvente, se obtiene un producto oleoso que tiene un índice de acidez inferior a 1, mientras que

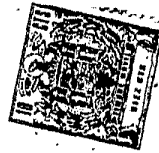


403793

los productos de oxidación tienen, en general, un índice de acidez que oscila alrededor de 21.

- Según otro modo de realización, la mezola obtenida de la reacción de oxidación se somete a un lavado alcalino, preferentemente con una solución acuosa diluida de NaOH. Después de agitación vigorosa, se separan dos capas, de la que se descarta la acuosa, mientras que la fase orgánica se recupera con éter etílico, para descargar cada fase acuosa residual, lavada con agua, secada en Na_2SO_4 anhidrido, evaporando finalmente el éter etílico.
5. El producto purificado así obtenido se somete después a destilación fraccionada bajo vacío, obteniendo las cuatro fracciones siguientes:
- Fracción 1 : destila a 40-60°C -
- Líquido limpio, incoloro, de olor similar al alcanfor y de sabor amargo.
15. Índice de acidez: 1-2
 $n_D^{21} = 1,46$
- Composición referida a los constituyentes principales :
- a) compuestos de función carbonílica (aldehído alcanfórico, con trazas de mirtenal y verbenona) 10-15%.
20. b) compuestos de función epoxidica (alfa pineno epóxido) 12-15%.
- c) compuestos de función alcohólica (verbenol, mirtenol, pinocarveol) 65-70%.
- d) compuestos no mejor identificados: complemento hasta el 100%.
25. Fracción 2 : destila a 65-105°C.
- Líquido limpio, pajizo, de olor alcanforáceo y sabor amargo.
- Índice de acidez : 3-4
 $n_D^{21} = 1,47$
30. Composición referida a los constituyentes principales :

403793



(las letras se refieren a los compuestos correspondientes indicados en la fracción 1).

- a) 20-30%
- b) 10-15%
- 5. c) 50-60%
- d) complemento hasta el 100%.

Fracción 3 : destila a 108-115° C. -

Líquido limpio, de color amarillo-verdusco, de olor alcanforáceo agudo y de sabor amargo.

- 10. Índice de acidez: 8-12

$$n_D^{21} = 1,48$$

Composición referida a los constituyentes principales:

- a) 45-50%
- b) 5-10%
- 15. c) 30-40%
- d) complemento hasta el 100%.

Fracción 4 : destila a partir de 118°C.

Líquido denso, amarillo, de olor alcanforáceo agudo y de sabor amargo caústico.

- 20. Índice de acidez : superior a 20.

$$n_D^{21} = 1,49$$

Composición referida a los constituyentes principales :

- a) superior al 50%.
- b) 3-5%
- 25. c) 20-30%
- d) complemento hasta el 100%

Ejemplo 1

En un reactor de 5 litros, dotado de agitador mecánico, de un tubo de insuflación de aire comprimido, de un serpentín refrigerador y de termómetro de control, se cargan 1500 g de una mezola de

30.

403793



alfa -y beta-pineno (80% de alfa-pineno) y se añade aproximadamente un 1% de peróxido de dibenzoilo. La suspensión se agita y se calienta hasta una temperatura comprendida entre los 75 y 85° C mientras se introduce el aire comprimido. Dicha insuflación, al igual que la agitación y el calentamiento, se mantiene durante 30-50 horas.

5.

El producto de oxidación (unos 1200 g) se presenta como líquido denso, oleoso, de color amarillo-naranja, con las características siguientes :

$$n_D^{21} = 1,4928$$

$$D_{20}^{21} = 0,9917$$

10.

Indice de acidez = 21

Indice de los peróxidos = 10

10 g del producto de oxidación se someten acto seguido a cromatografía en columna (diámetro de la columna = 6,4 cm; altura de la columna = 14,2 cm) empleando como absorbente sólido Al_2O_3 (calidad 3) (200 g) y eluyendo con una mezcla metanol-benzol (1% en metanol). Se hacen pasar a través de la columna 200 ml de eluyente que hay que eliminar y a continuación, con el paso de 3000 ml, se obtienen, después de evaporación del disolvente, 8 g de un aceite amarillo que tiene un indice de acidez inferior a 1.

15.

20.

50 g de este aceite son sometidos a destilación fraccionada bajo un vacío de 14 mm Hg, obteniendo las cuatro fracciones arriba indicadas en las siguientes producciones :

Fracción 1 : 5 g

" 2 : 15 g

" 3 : 10 g

" 4 : 3 g

25.

Ejemplo 2

Se repite el ejemplo 1, a excepción que la purificación en columna cromatográfica se ha sustituido con un lavado alcalino, del modo siguiente :

30.

403793



200 g del producto de oxidación son tratados con unos 150 ml de solución al 5% de NaOH en embudo separador.

Después de vigorosa agitación se dejan separar las dos fases, de las que se descarga la acuosa. Se recupera la fase orgánica con 300 ml de éter etílico, siempre en embudo separador, se descarga todo residuo de fase acuosa, se lava con agua la fase orgánica, se seca en Na_2SO_4 anhidrido y, por último, se evapora el éter dietílico a presión reducida.

5. El índice de acidez, que antes del tratamiento era 21, después de tal lavado desciende a 1. El lavado, además, vá acompañado por una disminución de peso respecto al peso inicial del 5-7%. Análogo tratamiento con solución de NaHCO_3 provoca una disminución porcentual de peso, respecto a la cantidad total inicial, del 4-6%.

10. Se han efectuado, y aún se están realizando, estudios farmacológicos y químicos, por lo que se refiere a las fracciones terpénicas.

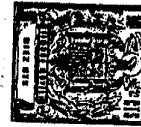
15. Fracción 1 - Por lo que a esta fracción se refiere, cuya toxicidad controlada en el ratón por vía intraperitoneal corresponde a una DL_{50} de 173 mg/Kg, se ha observado una actividad bacteriostática decididamente importante para sustancias de naturaleza terpénica. A título de confirmación se ha encontrado que la M.I.C. (concentración inhibidora mínima) sobre el Staphylococcus aureus es únicamente de 50 mcg/ml.

20. Por esta actividad suya, la fracción 1 puede ser utilizada sola o en asociación con otras sustancias activas, en particular con antibióticos, en la terapia de las enfermedades infecciosas, especialmente en las del aparato respiratorio, hacia el cual muestra un notable tropismo.

25. Fracción 2 - En cuanto a esta fracción, las pruebas clínicas y farmacológicas, ya muy avanzadas, han permitido comprobar dos propiedades muy interesantes desde el punto de vista de las aplicaciones terapéu

30.

403793



tlomas, a haber:

respirato

5. a) acción antibacteriana. La M.I.C. en el Staphylococcus aureus es de 750 mcg/ml. Por esta actividad bacteriostática suya y por la concomitante de eliminarse a través de las vías respiratorias, la fracción (2) desarrolla una enérgica actividad antiséptica-desinfectante sobre el aparato respiratorio.

b) acción sinérgica con los antibióticos

10. Investigaciones realizadas in vivo e in vitro han demostrado que, asociando esta fracción a antibióticos, en particular del tipo de las tetraciclinas, la actividad de los antibióticos resulta notablemente potenciada.

15. En efecto, empleando antibióticos "marcados" (radioactivados) se ha comprobado que la asociación con la fracción (2) favorece notablemente el paso de los mismos antibióticos a través de las membranas celulares.

En virtud de esta acción se aumenta la absorción intestinal de los antibióticos, su penetración en los tejidos, su fijación y penetración en el cuerpo bacteriano con evidentes ventajas en el plano terapéutico.

20. Al mismo tiempo, con la asociación a los antibióticos de la fracción (2) se ha observado una disminución en la resistencia bacteriana a los mismos antibióticos.

De las pruebas farmacológicas realizadas puede deducirse que :

25. - la DL_{50} en el ratón por vía intraperitoneal es de 443 mcg/kg,

30. - la fracción terpénica (2) actúa como citopermeabilizante transportador en cuanto a los antibióticos, tanto a nivel bacteriano como a nivel entérico y de algunos tejidos y esto es extremadamente interesante a nivel de los pulmones y del aparato genito-urinario,

403793



por la importancia de la terapia antibiótica en patología respiratoria, urológica y ginecológica.

- la administración crónica de la asociación no dá lugar a fenómenos tóxicos y la administración por vía venosa a altas dosis demuestra una excelente tolerabilidad.

5.

Desde el punto de vista clínico, la experimentación había tendido a valorar la eficacia de la asociación de la fracción (2) con la tetraciclina sobre enfermedades tales como la bronquitis crónica asmática, la bronconeumopatía obstructiva reagudizada, la bronquitis crónica reagudizada, la bronquitis aguda, la pleuropulmonía, la bronquitis asmática reagudizada, el enfisema pulmonar, la bronquitis crónica.

10.

En todos los casos se ha encontrado una excelente tolerabilidad de la asociación, por parte de los pacientes. Desde el punto de vista terapéutico, se ha observado una notable disminución de la expectoración, una mejoría de los datos espirométricos y una duración marcadamente reducida de la enfermedad.

15.

Por último, las pruebas clínicas se han ampliado a niños afectados de formas flogísticas agudas febriles del aparato respiratorio. También en este caso, la tolerancia en cuanto a la asociación ha sido óptima, con ausencia de síntomas de intolerancia gástrica, de enfermedades renales y modificaciones de la crisis hemática.

20.

Todos los pacientes se han curado en un tiempo muy breve y además ha desarrollado una beneficiosa acción sobre la sintomatología respiratoria, o sea, atenuación de la disnea, de la tos y de la secreción bronquial. La temperatura ha bajado rápidamente a los valores normales.

25.


Se observa finalmente que las ventajas arriba indicadas se han encontrado incluso con dosis mínimas de fracción terpénica (2), a saber, la décima parte de la concentración de antibiótico.

30.

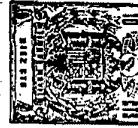
403793



- N O T A -

- 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. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 14 de Junio de 1.971, bajo el número 8623/71, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE MEZCLAS TERPENICAS; caracterizándose por lo siguiente:
5. 1.- Procedimiento para la obtención de mezclas terpenicas, caracterizado porque comprende oxidar con oxígeno mezclas de alfa- y beta-pineno en presencia de un iniciador radicalar, a una temperatura de 50-90°C, por un tiempo de 30-50 horas; purificándose el producto de oxidación de los compuestos de naturaleza ácida y a continuación se somete a una destilación fraccionada bajo vacío.
 10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque en la destilación fraccionada bajo vacío, efectuada a 14 torr., se aislan las fracciones que destilan respectivamente a 40-60, 65-105, 108-115°C y a la temperatura superior a 118°C.
 15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque la oxidación se efectúa con aire comprimido, bajo agitación vigorosa, y el iniciador radicalar se elige entre el acetil-ciclohexano, peróxido de sulfonilo, peróxido de 2,4-diclorobenzoino, t-butil-perpivalato, peróxido de lauroilo, peróxido de dioctanoilo, peróxido de diacetilo, peróxido de acetil-benzoino, peróxido de p-cloro-benzoino, 1,1-di-terc.butil-peroxi-ciclohexano, t-butil-peracetato, 2,2-bis (t-butil-peroxi)butano, peróxido de dicumilo, peróxido de di-t-butilo,
 20. 25. 30.
- 

403793



2,2'-azobis-(2,4-dimetilvaleronitrilo), peróxido de di-benzoilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de alfa- y beta-pineno de partida contiene el 70-90% de alfa-pineno.

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la purificación de los componentes de naturaleza ácida se efectúa por cromatografía en columna, con alúmina como absorbente y una mezcla de metanol-benzol, al 1: de metanol, como eluyente, del producto oleoso de oxidación, obteniéndose una variación del índice de acidez de 21 aproximadamente a 1.

10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de oxidación se somete a un lavado alcalino con una solución acuosa diluida de un álcali, con separación de una fase acuosa que se descarga y de una fase orgánica de la que se recupera el producto útil purificado.

15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque de la fase de destilación fraccionada se toman las siguientes fracciones:

- fracción 1 que destila a 40-60°C, tiene un índice de acidez de 1-2, un valor $n_D^{21} = 1,46$, y comprende el 10-15% de compuestos de función epoxídica y el 65-70% de compuestos de función alcohólica;

20. - fracción 2 que destila a 65-105°C, tiene un índice de acidez de 3-4, un valor $n_D^{21} = 1,47$, y comprende el 20-30% de compuestos de función carbonílica, el 10-15% de compuestos de función epoxídica y el 50-60% de compuestos de función alcohólica;

25. - fracción 3 que destila a 108-115°C, tiene un índice de acidez de 8-12, un valor $n_D^{21} = 1,48$, y comprende el 45-50% de compuestos de función carbonílica, el 5-10% de compuestos de función epoxídica y el 30-40%

30. de compuestos de función alcohólica; y

403793



- fracción 4 que destila a partir de 118°C, tiene un índice de acidez superior a 20, un valor $n_D^{21} = 1,49$, y comprende más del 50% de compuestos de función carbonílica, el 3-5% de compuestos de función epoxídica, y el 20-30% de compuestos de función alcohólica.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque los principales de dichos compuestos de función carbonílica están representados por aldehído alcanfórico, mirtenal y verbenona, - el principal de dichos compuestos de función epoxídica es alfa-pino no epoxidado, y los principales de dichos compuestos de función alcohólica son el verbenol- el mirtenol y el pinocarveol.

9.- Procedimiento para la obtención de mezclas terpénicas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 4 AGO. 1972

BUSKINE S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MOVET
c/ Es. Elmadro, L. Gasta Ferroldez