

201118

P.- 9569.-



24 DIC. 1951

201118

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN, entidad alemana, establecida en Ingelheim a. Rhein, Alemania, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BROMO-
BUTILATO DE ESCOPOLAMINA".

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de bromobutilato de escopolamina que posee notables propiedades terapéuticas.

De acuerdo con la invención, la preparación
5 de bromobutilato de escopolamina se realiza haciendo actuar bromuro n-butílico en exceso sobre la base de escopolamina que se ha disuelto en un solvente orgánico. Es conveniente utilizar un solvente orgánico de un carácter



fuertemente polar, tal como, por ejemplo, acetonitrilo. Otros solventes orgánicos que entran en consideración para la realización del procedimiento según el invento, son cloroforma, alcohol y acetona. Al utilizarse bromuro de butilo en exceso, puede trabajarse, dado el caso, también sin solventes.

El bromobutilato de escopolamina formado por el procedimiento, de acuerdo con esta invención, se cristaliza en forma relativamente lenta y, al operarse a temperaturas elevadas, por ejemplo, a 65°C., entra en consideración un tiempo de transformación de una semana y más. Al trabajarse a la temperatura del ambiente, el tiempo de transformación puede ser de hasta medio año y más. Sembrando cristales de bromobutilato de escopolamina en la mezcla de reacción, puede abreviarse el tiempo necesario hasta la iniciación de la cristalización.

En la Patente alemana Número 698.274 se describe un procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de escopolamina, mencionándose en la misma también la preparación de bromobutilato de escopolamina. Según se ha verificado, los datos contenidos en la citada patente alemana se basan en un error y, al procederse según las indicaciones operativas en ella mencionadas, no se obtienen sales cuaternarias de escopolamina y mucho menos el bromobutilato de escopolamina. También se basa en un error, el dato de que de la base de escopolamina y de los correspondientes ésteres alquílicos no pueden obtenerse



en forma usual sales cuaternarias de escopolamina.

En la Patente alemana Número 698.274, se indica, para el bromobutilato de escopolamina, un punto de fusión de 195-197°C. En realidad, según ha podido comprobarse con sustancias obtenidas con el procedimiento según esta invención, y preparados en forma pura, este compuesto tiene un punto de fusión de 142 - 144°C.

Tampoco está de acuerdo con los hechos la indicación contenida en la referida patente alemana, de que el bromobutilato de escopolamina actúa sobre el ojo de un conejo en una forma diez veces más que la escopolamina.

Realmente el efecto del bromobutilato de escopolamina es por lo menos doscientas veces más débil que aquél de la escopolamina y aproximadamente quinientas veces más débil que aquél de la atropina. Gracias a este comportamiento tan favorable y gracias a la circunstancia de que, en cuanto al bromobutilato de escopolamina se refiere, el efecto sobre el corazón es tan solo una trigésima parte de aquél de la atropina, mientras que el efecto sobre el estómago, los intestinos y la visícula biliar es aproximadamente usual a aquél de la atropina, como también gracias al carácter ampliamente tóxico, el bromobutilato de escopolamina es de una importancia muy extraordinaria como espasmolítico.

A continuación, se describirá la realización del procedimiento según esta invención, en base a dos ejemplos de ejecución.



Ejemplo 1.

1300 gramos de la base de escopolamina se calienta con 600 cms³ de acetonitrilo purificado y 350 gramos de bromuro n-butílico en un baño de aceite durante 160 horas a 65°C. con refrigeración por reflujo y bajo agitación repetida. Luego se permite que la capa oleosa formada se deposite y se decanta el líquido remanente. Ahora la capa oleosa se disuelve en caliente en alcohol metílico y se deja en reposo para la cristalización. Los cristales de bromobutilato de escopolamina se separan por succión y, dado el caso, vuelven a recristalizarse en alcohol metílico. En vista de que todavía contienen 1 mol de alcohol metílico cristalino, se los someten a un desecamiento al vacío a 80°C. hasta la constante de peso. El punto de fusión = 142-144°C., $[\alpha]_{D20} = -20,5^{\circ}$ a $-20,8^{\circ}$ (solución acuosa al 3%, tubo de 2 dm). El rendimiento en sustancia pura es de aproximadamente un 65% del rendimiento teórico.

Ejemplo 2.

1300 gramos de la base de escopolamina se disuelven en caliente en 900 cms³ de acetonitrilo y se mezclan con 2500 gramos de bromuro n-butílico. La mezcla se deja en reposo a la temperatura del ambiente durante aproximadamente seis meses, agitándola de vez en cuando. Después de uno a dos meses empieza la cristalización que puede acelerarse sembrando en la mezcla de reacción cristales



C. 1951

de bromobutilato de escopolamina. Terminada la transformación de los componentes de partida, los cristales formados se recristalizan en alcohol metílico. El rendimiento en material puro asciende a más de un 70% del rendimiento teórico.

De la lejía madre, por recristalización fraccionada, puede obtenerse una cantidad ulterior de bromobutilato de escopolamina.

Dado que, en general, en la preparación de sales cuaternarias, deben evitarse temperaturas elevadas, es recomendable trabajar, también en el procedimiento según esta invención, a temperaturas más bajas posibles, por ello, el rendimiento obtenido a 20°C., según el Ejemplo 2, es mejor que aquél logrado al trabajarse a 65°C., según el Ejemplo 1.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en ALEMANIA, el 27 de Diciembre de 1950, bajo el Número B 13 196 IVc/l2p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

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

Los puntos de invención propia y nueva que se

201118



1951

presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

5 1º. Procedimiento para la preparación de bromobutilato de escopolamina, caracterizado por que sobre la base de escopolamina que se disuelve en un solvente orgánico, se deja actuar bromuro n-butílico en exceso.

10 2º. El procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la transformación se realiza en solventes de un carácter fuertemente polar, tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

15 3º. El procedimiento, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que las substancias de partida se dejan actuar una sobre otra durante varios días a temperaturas elevadas o durante varios meses a la temperatura del ambiente.

4º. Procedimiento para la preparación de bromobutilato de escopolamina.

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

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

Madrid

24 DIC. 1951

P. A.

Alberto de Eiza

Carla