



PATENTE DE INVENCION

CIBA. CASE SU-107/1-3.

228307

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide"

=====

SOLICITANTE: C I B A, Sociéte Anonyme, entidad suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de un nuevo alcaloide llamado a continuación reserpoxidina, y sus sales, en forma pura, de extractos que se obtienen de materias vegetales reserpinosas, especialmente de plantas de la clase rauwolfia y sus raíces en especial, preferentemente de la rauwolfia vomitoria.

5.

De las plantas de rauwolfia ya se han aislado diferentes alcaloides, tales como la ajmalina, ajmalinina, ajmalicina, serpentina, serpentina, isoajmalina, neoajmalina, rauwolfina y reserpina.

10.



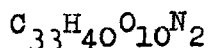
Se ha descubierto ahora que se puede obtener un nuevo alcaloide sedativo y reductor de la presión arterial o sus sales, en forma pura, si de los extractos que contienen los alcaloides ligeramente básicos y obtenidos del

15. material vegetal reserpinoso y del cual ya se ha extraído la mayor parte de la reserpina<sup>deserpina</sup> y resercinnamina existente, se aísla la reserpoxidina del punto de fusión 241-243° (desomposición) y del giro  $[\alpha]_D^{25} = -100 \pm 1^\circ$  (en cloroformo). Este producto es insoluble o se disuelve muy
20. difícilmente en agua, éter, petroléter y hexano; en acetona, metanol, benzol, ácido acético diluido e hidrocarbonos alifáticos halogenados, tales como cloruro metilénico, cloruro etilénico, tricloroetileno y cloroformo se disuelve bien y en éster acético solamente en forma
25. moderada. Su solubilidad es distinta a la de la reserpina, deserpina o rescinnamina; en metanol y en acetona se disuelve más que estos alcaloides y en benzol mejor que la rescinnamina. Se puede recristalizar, por ejemplo, de disolventes orgánicos acuosos, tales como metanol
30. acuoso o éster acético acuoso, o por ejemplo de acetona-hexano, éster acético o benzol. Su espectro ultravioleta (en metanol) posee máximas a 218  $m\mu$ , 267-271  $m\mu$  y 295-296  $m\mu$ . El espectro infrarrojo (en nujol) se caracteriza por las siguientes fuertes bandas: en 2889-
35. 2853, 1723, 1463, 1337, 1279, 1263, 1238, 1130,  $cm^{-1}$ ; bandas medias a fuertes en 1510, 1416, 1106  $cm^{-1}$ ; bandas medias en 3581, 3270-3190, 1634, 1592, 1373, 1186, 1173, 1158, 1148, 1063, 1040 1010, 1005, 984, 761  $cm^{-1}$ , bandas medianas a débiles en 865, 830, 819  $cm^{-1}$ ; bandas débiles en
40. 1660, 1082, 957, 941, 983, 806, 787, 734, 719 y 701  $cm^{-1}$  y



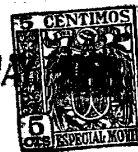
por escalones en 1439, 1361, 1214, 1116 y 991  $\text{cm}^{-1}$ .

De acuerdo con los experimentos efectuados el compuesto investigado tiene la fórmula



45. El nuevo alcaloide es una base débil [ $\text{pK}_a$  4,45 (40% de metanol acuoso) a 25 $^{\circ}$ ] y forma sales, como por ejemplo un hidrocloreto, un nitrato, un sulfato, un perclorato, un oxalato o un picrato. Se disuelve en exceso de ácido acético diluido formando el acetato.
50. Su cuadro farmacológico de eficacia se caracteriza por un efecto sedativo y reductor de la presión arterial. Puede utilizarse como medicamento, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos cuando exista demasiada presión o como sedante que contenga reserpoxidina pura
55. o sus sales en mezcla con un material vehículo orgánico y/o inorgánico adecuado para aplicación enteral o parenteral. Estos preparados se pueden administrar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, como tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, soluciones, emulsiones o suspensiones,
60. por ejemplo, en forma de solución inyectable en ampolla. Como vehículos entran en consideración materias o mezclas de materias que no reaccionen con reserpoxidina, como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos,
65. ácido ascórbico, goma, glicoles, como glicol propilénico o glicoles polialquilénicos, vaselina, colesterol, tragacanto, alcohol o cualquier otro vehículo medicinal conocido. Estos preparados contendrán por dosis individual ventajosamente de 0,1 a 100 mg. preferentemente sin
70. embargo de 0,2 a 20 mg. de materia activa. En caso dado

228307 MA



- estarán esterilizados y/o contendrán agentes auxiliares, tales como agentes de conservación, de estabilización, de dispersión o de emulsión, sales para la variación de la presión osmótica o esponjadores. También pueden contener otras
75. materias de valor terapéutico, tales como sustancias de efecto hipotensivo, por ejemplo bloqueadores de ganglios, por ejemplo N,N,N',N',3-pentametil-N,N'-dietilo-3-azapantileno-1,5-diamonio-dibromuro, hexametileno-bis-trimetilobromuro amónico, pentametileno-bis-metilopirrolidino-
80. ditartrato o 2-(2'-dimetiloaminoetilo)-4,5,6,7-tetraclorocloruro isoindolina dimetólica; antagonistas de la materia activa del sistema adrenergético, por ejemplo 2-(n'-p-tolilo-N'-m-hidrofeno-aminometilo)-imidazolina o derivados activos de los erotalcaloides; hidracinopiridacinas, por ejemplo 1,4-dihidracino-ftalacinas o 1-hidracino-ftalacinas; alcaloides rauwolfia en forma pura, por ejemplo reserpina o deserpidina; análogos de la reserpina, por ejemplo 3,4,5-trimetoxi-cinamilo-metilo-reserpato o acetilometilo-reserpato; análogos de la deserpidina, por ejemplo 3,4,5-trimetoxi-cinamilo-metilo-deserpidato
85. u otras sustancias de efecto sedativo, tales como barbituratos 3-etilo,3-fenilo-2,6-dioxo-piperidina, N-3'-dimetilaminopropilo)-3-cloro-pentiacina; estimulantes del sistema nervioso central tales como  $\alpha$ -piperidilo-(2)-fenilo-acido acético-éster metílico o dl- $\alpha$ -metilo-fenilo-etiloamina; parasimpaticolíticos, tales como fenilo-ciclohexil-óxi-acido acético-éster dietiloaminoetílico-bromometilato, atropina o 9-xanteno-acido carbónico-dietiloamino-etiloester - bromometilato; o antihistamínicos como
90. 2-bencilo-(2'-dimetiloaminoetilo)-amino-7-piridina. Los
95. 100.



preparados se obtienen de la manera usual.

Con respecto a los preparados vegetales de las clases de rauwolfia hasta ahora utilizados y desiguales, la presente invención tiene la gran ventaja de que para la

105. reserpoxidina se puede indicar la dosis necesaria para un efecto determinado. Además, los preparados de este nuevo alcaloide poseen un efecto unitario. Como la reserpoxidina es un alcaloide puro y cristalino se puede utilizar también en soluciones parenterales o intravenosas, lo
110. que no era posible con los extractos en bruto o polvo de raíces. La reserpoxidina es asimismo un valioso producto intermedio para la obtención de otros compuestos de utilización terapéutica y de efecto farmacológico. Así pues se puede transformar por ejemplo por hidratación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de platino o por tratamiento con cinc y ácido acético, en el conocido medicamento reserpina.
- 115.

Para aislar la reserpoxidina se utilizan métodos de extracción y de limpieza que se ajustan a las propiedades físicas y químicas del nuevo alcaloide. Así, pues, resulta ventajoso reaccionar los extractos con ácido nítrico diluido o agentes cedentes de ácido nítrico, separar los nitratos obtenidos y aislar de ellos la reserpoxidina pura o una sal.

- 120.
125. La reacción con ácido nítrico mencionada, se efectúa preferentemente en solución de un alcohol bajo, por ejemplo metanol, y el nitrato formado se separa por filtración. Este se puede limpiar, por ejemplo por esponjado en disolventes orgánicos, tales como metanol o cloruro metilénico o sus mezclas. Del nitrato se puede liberar la
- 130.



- base tratándole con agentes alcalinos, como carbonatos o hidróxidos alcalinos o alcalinoterrosos, preferentemente sin embargo, con una solución acuosa concentrada de amoniac. En forma especialmente favorable se puede obtener
135. la reserpoxidina si se esponja el nitrato en metanol o en una mezcla de metanol con cloruro metilénico y se trata después con amoniaco acuoso concentrado. La reserpoxidina se puede cristalizar directamente de las mezclas obtenidas, por ejemplo añadiendo suficiente agua para provocar la cristalización. El alcaloide se puede extraer tambien primero con un disolvente de parcial solubilidad en agua, por ejemplo con hidrocarbano alifático halogenado, preferentemente después de haber agregado
140. agua a la solución a extraer y cristalizando a continuación. De las bases obtenidas se pueden separar eventuales pequeños restos de reserpina, antes de cristalizar la reserpoxidina mediante cristalización de metanol. El nuevo alcaloide se puede recrystalizar de un disolvente orgánico como un alcohol bajo, tal como metanol o etanol,
145. sus ésteres acéticos, una cetona alifática baja, tal como acetona o cetona metiloética, o un hidrocarbano aromático tal como benzol, en caso dado de sus mezclas con agua o un hidrocarbano alifático tal como hexano. La cristalización se puede efectuar tambien después de una limpieza
150. prévia como por ejemplo un procedimiento de absorción, tal como cromatografía en óxido de aluminio, ácido silícico, tierra infusoria, tierra Fuller; aquí se puede disolver la reserpoxidina, por ejemplo de óxido de aluminio, preferentemente después de retirar las materias
155. acompañantes mediante hidrocarbano aromáticos, tales
- 160.



- raíces de plantas de la clase rauwolfia, especialmente, sin embargo de la rauwolfia vomitoria o uno de los extractos brutos de la misma, con un disolvente orgánico de solución parcial en agua y aislamiento de la reserpina del extracto sedante obtenido de esta manera. Para ello se parte preferentemente de un material de raíz que contenga por lo menos 25% de agua, en primer lugar de 35 a 100% calculado sobre el peso seco, que antes se ha tratado con disolvente lipóide como hexano. El contenido de agua deseado se puede graduar añadiendo suficiente agua al material de raíz secado al aire, que normalmente viene a contener aproximadamente un 15%. La reserpina se puede obtener de las lechías madres de cristalización o recristalización así obtenidas, según la patente española nº 223.848 (Case SU 85/1-4) por absorción en óxido de aluminio, ácido silícico, tierra infusoria o tierra Fuller y disolviendo con benzol que contenga preferentemente cantidades progresivas de un disolvente soluble en agua, como metanol o acetona. Pero también se puede separar por cristalización directa de la lechía madre obtenida durante la preparación de reserpina, por ejemplo de metanol, acetona o éster acético. La rescinnamina se puede separar en forma análoga por recristalización de un hidrocarburo aromático, preferentemente benzol.
195. El tratamiento descrito, según la presente invención, de un extracto que contiene los alcaloides ligeramente básicos y obtenido de un material vegetal que contiene reserpina y del cual se ha extraído la mayor parte de la reserpina, reserpina y rescinnamina originalmente contenidas, con ácido nítrico o agentes que despidan el mismo,
200. El tratamiento descrito, según la presente invención, de un extracto que contiene los alcaloides ligeramente básicos y obtenido de un material vegetal que contiene reserpina y del cual se ha extraído la mayor parte de la reserpina, reserpina y rescinnamina originalmente contenidas, con ácido nítrico o agentes que despidan el mismo,
205. El tratamiento descrito, según la presente invención, de un extracto que contiene los alcaloides ligeramente básicos y obtenido de un material vegetal que contiene reserpina y del cual se ha extraído la mayor parte de la reserpina, reserpina y rescinnamina originalmente contenidas, con ácido nítrico o agentes que despidan el mismo,
210. El tratamiento descrito, según la presente invención, de un extracto que contiene los alcaloides ligeramente básicos y obtenido de un material vegetal que contiene reserpina y del cual se ha extraído la mayor parte de la reserpina, reserpina y rescinnamina originalmente contenidas, con ácido nítrico o agentes que despidan el mismo,
215. El tratamiento descrito, según la presente invención, de un extracto que contiene los alcaloides ligeramente básicos y obtenido de un material vegetal que contiene reserpina y del cual se ha extraído la mayor parte de la reserpina, reserpina y rescinnamina originalmente contenidas, con ácido nítrico o agentes que despidan el mismo,
220. El tratamiento descrito, según la presente invención, de un extracto que contiene los alcaloides ligeramente básicos y obtenido de un material vegetal que contiene reserpina y del cual se ha extraído la mayor parte de la reserpina, reserpina y rescinnamina originalmente contenidas, con ácido nítrico o agentes que despidan el mismo,



y separación de las sales acidonítricas obtenidas no es solamente de importancia para la obtención de reserpoxidina, sino que también en general un procedimiento importante para enriquecer nuevas materias farmacológicamente valiosas con los extractos mencionados. La invención se describe con detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

225.

EJEMPLO 1 -

230.

45 g. de un extracto que contiene alcaloide ligeramente básico, obtenido de material vegetal de rauwolfia vomitoria y que ha sido liberado esencialmente de reserpina y rescinnamina, se disuelve en 65 cm<sup>3</sup> de metanol y se vierte lentamente agitando 20 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico diluido (1 parte de ácido nítrico concentrado por 3 partes de agua). Después de reposar durante dos horas a temperatura de ambiente se filtra el material amarillo oscuro y sólido precipitado y se lava con aproximadamente 10 cm<sup>3</sup> de metanol. El residuo se trata a temperatura ambiente con 50 cm<sup>3</sup> de metanol y se filtra de nuevo. De esta manera se obtiene un polvo amarillo claro que funde bajo descomposición a 243-248°. Este material se trata con 100 cm<sup>3</sup> de metanol caliente, se enfria y entonces se filtra, con lo que se obtiene un producto del punto de fusión 252-257° compuesto esencialmente de sal ácido nítrica de reserpoxidina. Esta sal se esponja con una mezcla de 50 cm<sup>3</sup> de metanol y 50 cm<sup>3</sup> de cloruro metilénico y se agregan 2,0 cm<sup>3</sup> de amoníaco acuoso concentrado. Se diluye con 50 cm<sup>3</sup> de agua y 50 cm<sup>3</sup> de cloruro metilénico, se agita y se separa la capa cloruro metilénica. La capa acuosa se extrae nuevamente con 50 cm<sup>3</sup> de cloruro metilénico.

235.

240.

245.

250.



- Los extractos de cloruro metilénico reunidos se lavan con 25 cm<sup>3</sup> de una solución de cloruro sódico al 10%, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza al vacío hasta formar una espuma sólida amarilla (rendimiento 14,75 g.). Esta
255. se disuelve en 88,5 cm<sup>3</sup> de metanol se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente y durante la noche a + 5° filtrándose entonces los cristales blancos y en forma de agujas. El filtrado se vaporiza hasta secar bajo presión reducida, se recibe el residuo en 100 cm<sup>3</sup> de benzol y se vierte
260. sobre una columna de 198 g. de óxido de aluminio activado (actividad Woelm I). Para lavar la columna se utiliza benzol y las siguientes mezclas de disolventes en fracciones de 300 cm<sup>3</sup> cada una: benzol, 7 fracciones; benzol que contenga 0,1% de metanol, 3 fracciones; benzol que contenga
265. 0,2 % de metanol, 8 fracciones; benzol que contenga 0,6% de metanol, 3 fracciones; benzol que contenga 1,0% de metanol, 2 fracciones. Estas últimas tres fracciones se vaporizan hasta secar con lo que se obtiene una espuma sólida de color amarillo claro. Este se disuelve en 5 cm<sup>3</sup> de metanol,
270. se diluye con aproximadamente 3 cm<sup>3</sup> de agua con lo que se obtienen prismas incoloros de reserpoxidina, que funden bajo descomposición a 238-241°.

Después de recristalizar de metanol acuoso la reserpoxidina funde a 240-242° (descomposición).

275. El extracto de material de planta de rauwolfia vomitoria utilizado como producto inicial se puede obtener de la siguiente manera:

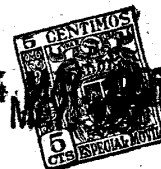
50 g. de material de raíces de rauwolfia vomitoria finamente molido y seco, se extraen, primeramente durante una hora con 200 l. después durante 45 minutos con 100 l.

280.



- y a continuación 2 veces durante 30 minutos con 100 l. de metanol hirviendo y los extractos se filtran cada vez en caliente. Se reducen los extractos reunidos en vacío hasta obtener 7,5 l. de una solución espesa y pastosa;
285. agitando bien se añaden 7,5 l. de metanol y 15 l. de un ácido acético al 15% y se extrae dos veces con 10 l. de hexano cada vez. Los extractos de hexano reunidos se extraen con 1,5 l. de ácido acético al 15% se reúnen los extractos ácido acéticos y se extraen 3 veces,
290. cada una con 7,5 l. y una vez con 5 l. de cloruro etilénico. Los tres primeros extractos se reúnen, se lavan con 6 l. de solución de 2-n carbonato de sodio y 6 l. de agua destilada y el cuarto extracto de cloruro etilénico se lava con las soluciones de lavado ya utilizadas. Los extractos de
295. cloruro etilénico reunidos, secados sobre sulfato de sodio y filtrados, se vaporizan en vacío hasta que tengan constancia en peso, se disuelve 0,1 kg. del residuo en 0,15 l. de metanol caliente y se deja reposar a 5° durante 18 horas. Entonces se filtran los cristales precipitados
300. que en su mayor parte se componen de reserpina.  
66,5 g. de este producto se disuelven en 0,8 l. de cloruro metilénico, se tratan con 5 g. de carbón activo donde, después de filtrar el carbón animal se lava con 0,2 l. de cloruro metilénico. Se destila el cloruro
305. metilénico y se sustituye este continuamente con 0,6 l. de metanol, continuándose la destilación hasta que se haya retirado todo el cloruro metilénico y quede un residuo de aproximadamente 0,2 l. de metanol. Se deja reposar durante la noche a -5°, se filtran los cristales de
310. reserpina obtenidos y se lava con 3 porciones de 25 cm<sup>3</sup>

228307-4



- 12 -

315. de metanol frío cada una. Las lejías madres y las coluciones de lavado se vaporizan bajo presión reducida hasta formar un residuo marrón sólido. 10l g. de este residuo se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de benzol y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después dos días a 5°. Se filtra el material cristalino y se lava con benzol frío con lo que se obtiene la rescinnamina en bruto. Las lejías madre se vaporizan en vacío hasta obtener un residuo marrón sólido.

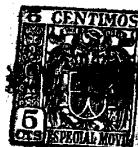
320. EJEMPLO 2 -

0,65<sup>g.</sup>/de un extracto ligeramente básico obtenido de material vegetal de rauwolfia vomitoria y que ya ha sido liberado en gran parte de la reserpina y rescinnamina, se disuelve en 2 cm<sup>3</sup> de metanol; se filtran las huellas de partículas en forma de cera y al filtrado se agregan 2 gotas de ácido nítrico diluido (1 parte en peso de ácido nítrico concentrado por 3 partes de agua). La sal ácido nítrica que se precipita se separa inmediatamente, se esponja en 25 cm<sup>3</sup> de metanol que contenga 10% de cloruro metilénico y se filtran los cristales: F 252-259 (bajo descomposición).

330. A un esponjamiento de la sal ácido nítrica de reserpoxidina así obtenida en 2 cm<sup>3</sup> de metanol se agregan 2 gotas de solución de amoníaco acuoso concentrado y la solución obtenida se diluye con agua hasta que empiece la cristalización. De esta manera se obtienen prismas incoloros de reserpoxidina que se pueden recristalizar de acetona-hexano. El extracto utilizado como material inicial se puede obtener de la forma siguiente:

340. 50 kg. de material de raíz de rauwolfia vomitoria

2283074



- 13 -

- finamente molido se extraen durante 1 hora con 200 l., después durante 45 minutos con 100 l. y a continuación 2 veces durante 30 minutos con 100 l. de metanol hirviendo y los extractos se filtran cada vez en caliente. Se reducen los extractos reunidos en vacío a 7,5 l. de una solución espesa en forma pastosa y mezclando bien se agregan 7,5 l. de metanol y 15 l. de ácido acético al 15% extrayéndose a continuación dos veces con 10 l. de hexano cada vez.
345. Los extractos de hexano reunidos se extraen con 1,5 l. de ácido acético al 15%, se reúnen los extractos ácido acéticos y se extraen estos tres veces, cada una con 7,5 l: y una vez con 5 l. de cloruro etilénico. Los tres primeros extractos se reúnen, se lavan con 6 l. de solución de 2-n carbonato sódico y entonces con 6 l. de agua destilada y el 4º extracto cloruro etilénico con las soluciones de lavado ya utilizadas. Se vaporizan los extractos cloruro etilénicos reunidos y secados sobre sulfato de sodio y filtrados, en vacío, hasta obtener una constancia en peso, se disuelven 100 g. del residuo en 150 cm<sup>3</sup> de metanol caliente y se deja reposar durante 18 horas a 5º. Después se filtran los cristales precipitados, que en gran parte se componen de reserpina, se disuelven 66,5 g. de ellos en 800 cm<sup>3</sup> de cloruro metilénico, se trata la solución obtenida con 5 g. de carbón activo, se filtra y el carbón se lava con 200 cm<sup>3</sup> de cloruro metilénico. Añadiendo continuamente 600 cm<sup>3</sup> de metanol se destila el cloruro metilénico y se continúa con esta destilación hasta que solamente quede un residuo de aproximadamente 200 cm<sup>3</sup> de solución metanólica. Entonces se deja reposar durante la noche a -5º, se filtra la reserpina
- 350.
- 355.
- 360.
- 365.
- 370.

228307 -4

- 14 -



obtenida y se lava tres veces, cada una con 25 cm<sup>3</sup> de metanol frio. Las lechias madres y soluciones de lavado se reunen y bajo presión reducida se vaporizan hasta obtener un residuo sólido de color marrón.

375. A 10 g. de este residuo, disuelto en 30 cm<sup>3</sup> de benzol, se agregan 5 g. de óxido de aluminio activado (Woelm, actividad I), se agita la mezcla, se lava y el óxido de aluminio se lava ulteriormente con 30 cm<sup>3</sup> de benzol. Se reunen el filtrado y la solución de lavado
380. y en vacío se vaporizan hasta obtener un residuo sólido, que después de recristalizar de 20 cm<sup>3</sup> de benzol y reposar durante la noche dá rescinnamina impura ( F.218 - 224<sup>o</sup>). Las lechias rescinnamínicas se vaporizan bajo presión reducida, el residuo se disuelve en 100 cm<sup>3</sup> de benzol y
385. se absorbe en una columna de 360 g. de óxido de aluminio activado (Woelm, Actividad I). Para la eluación se utilizan los siguientes disolventes o mezclas de disolventes en porciones de 700 cm<sup>3</sup> por fracción: benzol, 3 fracciones; benzol conteniendo 0,1% de metanol, 1 fracción; benzol conteniendo 0,2% de metanol, 2 fracciones; benzol conteniendo 0,3% de metanol, 5 fracciones; benzol conteniendo 0,6% de metanol, 3 fracciones; benzol conteniendo 1,5 % de metanol, 1 fracción. Esta última fracción dá, después de vaporizada en vacío , el extracto deseado en forma de
390. cuerpo sólido, espumoso de color ámbar.
- 395.

EJEMPLO 3 -

- La reserpoxidina se puede elaborar según los procedimientos usuales en preparados farmacéuticos para la aplicación oral o parenteral. Así, se pueden ,por
400. ejemplo, preparar tabletas de la siguiente composición:

228307



- 15 -

	1. Reserpoxidina	0,2 g.
	2. Lactosa	53,3 g.
	3. Gelatina	1,0 g.
	4. Almidón	40,0 g.
405.	5. Estearato de magnesio	0,3 g.
	6. Talco	<u>5,2 g.</u>
		100.0 g.

410. Para este objeto se prepara una mezcla homogénea de 1) y 2). Con una parte de 4) se prepara junto con 3) una pasta en la que se prepara la mezcla de 1) y 2) y el resto de 4) formando una masa homogénea húmeda. Esta se granula y se seca. A continuación se agrega 5) y 6) y el producto obtenido se prepara en tabletas de 100 mg. de peso.

415. Otras tabletas pueden presentar por ejemplo la siguiente composición:

	1. Reserpoxidina	0,50 g.
	2. Tragacanto BC	3,00 g.
	3. Lactosa	134,50 g.
	4. Fécula de trigo	3,75 g.
420.	5. Talco	7,50 g.
	6. Estearato de magnesio	<u>0,75 g.</u>
		150,00 g.

425. Para su preparación se mezcla la reserpoxidina y el tragacanto y se le agrega entonces la lactosa. La mezcla obtenida se granula con alcohol al 50% y se prensa a través de una criba. Después de secar bien se vuelve a cribar. Se mezcla entonces el granulado con el talco, fécula de trigo y estearato de magnesio y se prensa, después de un nuevo cribado, en pastillas de 150 mg. de peso.

430.



Una solución para la aplicación parenteral, puede tener, por ejemplo, la siguiente composición:

- |      |   |                        |
|------|---|------------------------|
|      | 1. Reserpoxidina                        | 0,125 g.               |
|      | 2. Acido cítrico, sin agua              | 0,125 g.               |
| 435. | 3. Alcohol bencílico                    | 1,000 cm3              |
|      | 4. Glicol polietilénico<br>300 especial | 5,000 cm3              |
|      | 5. Agua de inyección hasta completar    | 50,000 cm3 de solución |

- La solución para inyección se obtiene por ejemplo disolviendo la reserpoxidina en alcohol bencílico y agregando el ácido cítrico en 1 cm3 de agua esterilizada. Entonces se mezcla con el glicol polietilénico y se agrega lentamente el agua esterilizada hasta que se forme una solución de 50 cm3. Esta se filtra a través de un filtro de poros gruesos de cristal sinterizado y se llenan las ampollas de 1 cm3.
- 440.
- 445.

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 norteamericana presentada en 4 de mayo de 1955, señalada con el número de serie 506.077 y acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide"; caracterizándose por lo siguiente:
- 450.
- 455.
- 460.



1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide, en forma pura, o de sus sales, caracterizado porque de los extractos que contienen alcaloides ligeramente básicos, obtenidos de material vegetal reserpinoso y de los cuales se ha retirado la mayor parte de la reserpina, deserpidina y rescinnamina originalmente contenidas se aísla la reserpinina del punto de fusión 241-243° (descomposición) y del giro  $[\alpha]_D^{25} - 100 \pm 1^\circ$  (en cloroformo) y en caso dado se obtienen sus sales o se transforman las sales obtenidas en bases libres.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose porque el extracto mencionado se reacciona con ácido nítrico diluido o un agente que suelte ácido nítrico, se separan los nitratos obtenidos y de ellos se aísla la reserpoxidina o una sal de la misma.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizándose porque se utiliza una solución del mencionado extracto en un alcohol bajo.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, caracterizándose porque se utiliza una solución del mencionado extracto en metanol.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 4<sup>a</sup>, caracterizándose porque de los nitratos obtenidos se libera la base con agentes alcalinos.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 5<sup>a</sup>, caracterizándose porque de los nitratos obtenidos se libera la base con amoniaco concentrado acuoso.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 6<sup>a</sup>, caracterizándose porque de los nitratos obtenidos



se libera la base con amoniaco concentrado acuoso y se retiran las cantidades de reserpina aún existentes.

495.

8<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 7<sup>a</sup>, caracterizándose porque se parte de extractos de material vegetal de las clases de rauwolfia.

9<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 8<sup>a</sup>, caracterizándose porque se parte de extracto de raíces de las clases de rauwolfia.

500,

10<sup>a</sup>.- Procedimiento según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 9<sup>a</sup>, caracterizándose porque se parte de extractos de rauwolfia vomitoria.

505.

11<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 4 de mayo de 1956.

C I B A, Sociéte Anonyme.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI  
P.F.