

AÑO 1957

Expediente núm.



237284

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de **C.H. BOEHRINGER SOHN,**

....., de nacionalidad
alemana domiciliado en **Ingelheim am Rhein, Alemania**
calle de núm.

por:

**PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE UN NUEVO DERIVADO DEL
ACIDO RESERPINICO"**

Nº 3016

Agente Sr. **ELZABURU.**

- 3 FEB. 1954

P - 16.140

Rehecha I



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar **237234**
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN, entidad alemana, establecida en Ingelheim am Rhein, Alemania, por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO RESERPINICO".

El presente invento se refiere a un procedimiento para la elaboracion de un nuevo derivado del ácido reserpínico, la dihidrorescinaamina.

5 Las bases débiles Reserpina y Rescinaamina obtenidas de las numerosas drogas Rauwolfia se emplean extensamente, en la medicina como remedios sedantes y aminoradores de la presión sanguínea. Ambos alcaloides son ésteres los cuales, debido a su ligera saponificabilidad, son muy sensibles y poco estables.

10 Ha resultado, empero, que la dihidrorescinaamina, en la que se halla saturado el doble enlace existente en la rescinaamina de la parte de trimetoxicinamato, tiene propiedades particularmente valiosas. En tanto que la reserpina, lo mismo que la rescinaamina, además de su toxicidad nada insignificante, muestran intensos

237234



efectos secundarios sobre el intestino, esta nueva sustancia, que es activa con una acción sedante poco menor hasta incluso un efecto hipotensivo más fuerte, es mucho menos tóxica y está prácticamente libre de efectos secundarios no deseados.

5 La dihidrorescinamina tiene, además, una mayor estabilidad frente a los efectos saponificantes y se disuelve con mucha mayor facilidad que la reserpina y el cuerpo básico no saturado. Las soluciones en agua ligeramente ácida, por ejemplo empleando ácido acético, ácido fórmico o ácido tartárico, son estables y
10 no tienden a volver a precipitar la sustancia. Todas estas ventajas hacen de la dihidrorescinamina un remedio nuevo de gran valor.

Los preparados a base de dihidrorescinamina se administran por vía oral o parenteral. Las formas de inyección son: intrave-
15 nosa e intramuscular. La dosis es de 0,5 mg, tanto en tabletas como en ampollas. Dosis activa: límite inferior: 0,25 mg; límite superior: 0,75 mg.

La dihidrorescinamina tiene la fórmula aditiva $C_{35}H_{44}N_2O_9$ y funde a 176-177° con una tonalidad amarilla. Cristaliza en
20 agujas finas incoloras y se disuelve fácilmente en acetona y cloroformo y, difícilmente, en éter o isopropanol frío. En éter de petróleo o agua es insoluble. La rotación óptica en solución en cloroformo es $[\alpha]_D^{22} = -78^\circ$. En ácido sulfúrico concentrado, esta nueva sustancia se disuelve con color amarillo-naranja; lo
25 mismo que la rescinamina, con el reactivo de Fröhdes revela el viraje de color desde amarillo hasta azul pasando por verde y, calentándola con vanilina y ácido sulfúrico al 50%, un color rojo-violeta.

El espectro UV está caracterizado por las siguientes bandas:
30 λ max $m\mu$ $\epsilon = 6250$ $\log \epsilon = 3,796$

237234



λ_{\max} 297,5 m μ	$\epsilon = 6860$	$\log \epsilon = 3,837$
λ_{\min} 253 m μ	$\epsilon = 4650$	$\log \epsilon = 3,668$
λ_{\min} 282,5 m μ	$\epsilon = 4720$	$\log \epsilon = 3,674$

Con ácidos, la dihidrorescinamina forma sales estables

5 bien cristalizadas, como, por ejemplo, el hidrocloruro que, a partir de alcohol y éter cristaliza en bellas agujas de p. f. = 182 - 190° (previa espumación y descomposición), o el oxalato de p. f. = 222 - 223° (descomposición), el cual cristaliza a partir de metanol.

10 La elaboración de la dihidrorescinamina se hace de acuerdo con procedimientos en sí ya conocidos. Se la puede obtener a partir de rescinamina por hidrogenación del doble enlace. La rescinamina se hidrogena, de preferencia, por vía catalítica empleando catalizadores de metal precioso a temperatura normal,

15 o empleando níquel de Raney, a elevada temperatura. La hidrogenación puede tener lugar a presión corriente, si bien se hace preferentemente a presión elevada como, por ejemplo, 5 atm. la dihidrorescinamina es también accesible por vía parcialmente sintética, en cuyo caso se esterifica el metilester del ácido reserpínico con ácido dihidrotrimetoxicinámico de forma en sí ya conocida.

20 De preferencia, el metilester del ácido reserpínico se transforma con cloruro de 3,4,5-trimetoxifenilpropionilo en presencia de piridina anhidra. El cloruro de 3,4,5-trimetoxifenilpropionilo, a su vez, puede elaborarse como de costumbre a partir de ácido trimetoxicinámico por hidrogenación y conversión al cloruro ácido mediante

25 cloruro de tionilo.

Los ejemplos expuestos a continuación aclaran el invento, sin que limiten éste a los mismos.

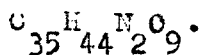
EJEMPLO I

30 50 g. de rescinamina se disuelven en 500 cm³ de metanol agregando 20 cm³ de ácido acético, y se les hidrogena en presencia de 1 g. de óxido platínico a 5 atm. y 20°. Al cabo de media hora había concluido la absorción de hidrógeno después de haber

237234



5 consumido 1 mol. la solución separada del catalizador fué trata-
da ulteriormente en forma acostumbrada. La base libre hidrogena-
da cristaliza a partir de metanol o isopropanol en forma de finas
agujas de p.f. = 176 - 177°. Rendimiento: 90% del teórico. Análi-
sis:



Calculado: C = 66,1%; H = 6,93%; N = 4,40%; CH O = 29,2%

Hallado: 65,45% 7,00% 4,20% 28,53%

EJEMPLO II

10 50 g de rescinamina fueron suspendidos en 500 cm³ de meta-
nol y se les hidrógenó a 5 atm. en presencia de níquel Raney a
50° C. La admisión de hidrógeno (1 mol) había concluido al cabo
de 30 minutos y toda la sustancia había pasado a solución. Des-
pués de separar el catalizador se obtuvo la dihidrorescinamina
15 por concentración a evaporación de la solución metanólica a se-
quead y cristalización a partir de isopropanol.

Rendimiento: 96% del teórico.

EJEMPLO III

20 Una solución de 5 g de metilester del ácido reserpínico en
150 cm³ de piridina anhidra fué mezclada con 15 g de cloruro de
3, 4, 5-trimetoxifenilpropionilo y agitada durante dos días.
Ato seguido, fué echada en 250 g de hielo, filtrada para separar-
la del insoluble y, el filtrado fué concentrado por evaporación
al vacío. El residuo fué disuelto en éster acético y lavado con
25 ácido clorhídrico al 2%, lejía de potasa al 2%, ácido clor-
hídrico al 2% y con agua, procediendo seguidamente a concentrar
la solución por evaporación. El residuo fué disuelto en benzol
y cromatografiado en óxido de aluminio básico en benzol y mez-
clas de benzol acetona. Después de la depuración por cristaliza-
30 ción a partir de isopropanol, se obtuvo la dihidrorescinamina

p.f. = 1754. Rendimiento: 92% del teórico.

EJEMPLO IV

237234



5 50 g de rescinnamina se suspenden en 1 litro de etanol y, en presencia de níquel de Raney, se hidrogenan por vía catalítica a 200 y 5 atm. Al cabo de 2 1/2 horas concluye la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno. Se calienta seguidamente la suspensión y se la separa del catalizador por filtración. El filtrado es concentrado y cristalizado. Rendimiento: 92% del teórico.

10 Para la separación se puede recristalizar la dihidrorescinnamina a partir de 6 partes de volumen de etanol.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania el 14 de Septiembre de 1.956, bajo el número B 41.767 IVb/12p se recoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-
15 ley sobre Propiedad Industrial.

NOTA

20 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:

1. - Procedimiento para la elaboración de un nuevo derivado del ácido reserpínico, la dihidrorescinnamina, caracterizado porque se hidrogena rescinnamina, o el metilester del ácido reserpínico es esterificado con ácido dihidrotrimetoxicinámico.
25

2. - Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la rescinnamina es hidrogenada por vía catalítica con el empleo de catalizadores de níquel precioso de preferencia a alta presión y a elevada temperatura.

237234



3º. - Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la rescinamina se hidrogena por vía catalítica con el empleo de níquel de Raney, de preferencia a elevada temperatura y a alta presión.

5 4º. - Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el metilester del ácido reserpínico se transforma con cloruro de 3, 4, 5-trimetoxifenilpropionilo.

5º. - Procedimiento según reivindicación 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en piridina anhidra.

10 6º. - Procedimiento para la elaboración de un nuevo derivado del ácido reserpínico.

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

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

Madrid,

F 3 FEB. 1950

P. A.

Alberto de Arburu