

AÑO 1959

Expediente número 251332



251332

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España

a favor de

J.R. Geigy, A.G., de nacionalidad

suiza domiciliado en BASILEA (Suiza)

calle de núm.

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ALCALOIDE DE ISOQUINU-
CLIDINA A BASE DE ESPECIES DE CONOPHARYNGIA"

Nº 16611

Agente Sr. DON JAIME ISERN MIRALLES



251332

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN ALCALOIDE DE ISO-
QUINUCLIDINA A BASE DE ESPECIES DE CONOPHARYNGIA", a favor
de la firma suiza J.R. GEIGY A.-G., residente en BASILEA
(Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la obtención de un alcaloide de isoquinuclidina a base
de especies de Conopharyngia.

5. Las plantas de la especie Conopharyngia (Apocynaceae)
se encuentran en la zona tropical de África; clases de esta
especie son por ejemplo Conopharyngia durissima, C. Chippii,
C. longiflora, C. Cuminsii, C. contorta, C. brachyantha, C.
penduliflora, C. Johnstonii y C. usambarensis. Hasta el pre-
sente eran principalmente de interés botánico. No existen in-
10. formes acerca del examen químico de sus substancias de conte-

251332



nido y, particularmente, del aislamiento de alcaloides puros de las plantas de esta naturaleza.

- Ahora bien, se ha encontrado sorprendentemente que se puede obtener a partir de plantas de la especie *Conopharyngia* una fracción amorfa de alcaloide, y a base de ésta, ulteriormente, un alcaloide cristalizable, si se procede de la manera siguiente: a) Se extrae de plantas de la especie *Conopharyngia*, preferiblemente de *Conopharyngia durissima* Stapf y, particularmente, de sus raíces y corteza, con metanol, y se concentra el extracto metanólico, por ejemplo aproximadamente de 1/7 a 1/10 de su volumen primitivo; b) se eliminan las sustancias sólidas, eventualmente precipitadas durante la concentración mediante filtración, centrifugado o decantación; c) se ajusta la solución clara remanente mediante adición de ácidos diluïdos, como por ejemplo ácidos minerales o ácidos grasos de bajo peso molecular, preferentemente ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico, particularmente ácido acético de 1-n a 3-n, a un pH de entre 2,5 a 4; d) se aclara nuevamente mediante filtración, centrifugado o decantación la solución ácida obtenida y, seguidamente, se extrae, primero e) con alcanos de bajo peso molecular, por ejemplo con éter de petróleo, y a continuación f) con un hidrocarburo halogenado alifático de bajo peso molecular, como por ejemplo cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tricloroetano, tricloroetileno o dicloroetileno, o con otro disolvente no miscible con agua, por ejemplo éter dietílico o acetato de etilo. El extracto citado en último lugar, obtenido según f) es g) concentrado, por ejemplo a aproximadamente 2/5 de su volumen primitivo, h) lavado con una solución alcalina acuosa, por ejemplo una solución de carbonato sódico, hidróxido sódico o amoníaco; i) evaporado a se-
5.
10.
15.
20.
25.
30.

251332



5. quedad; k) se extrae el residuo con benceno, o con una mezcla de benceno y, preferentemente, hasta un 50% de éter de petróleo; l) se filtra la solución obtenida a través de un adsorbente, preferiblemente a través de óxido de aluminio activado y m) se evapora a sequedad el filtrado, obteniendo como residuo la fracción de alcaloide antes mencionada, amorfa, pero purificada.

10. Para obtener a base de esta fracción un alcaloide cristalizado n) se calienta la misma en un medio alcalino, por ejemplo en una solución metanólica, etanólica o propanólica de un hidróxido alcalino, preferentemente de hidróxido sódico o potásico y o) se disuelve el residuo remanente después de la eliminación de un eventual alcohol de bajo peso molecular, por ejemplo al vacío, en tanto ácido mineral acuoso, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico,

15. para que se origine una solución que presente un pH inferior a 4, preferentemente un pH aproximado a 2; p) se calienta seguidamente la solución ácida a 30° hasta a lo sumo 100°, preferiblemente a 70-80°; q) se alcaliniza seguidamente la solución

20. mediante adición de una base, vg. amoníaco, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico o potásico; r) se separa la sustancia segregada mediante filtración o extracción con un disolvente no miscible con agua, orgánico, por ejemplo con benceno, éter dietílico, o acetato de etilo, y s) del material

25. de filtración, o bien del residuo de extracción es obtenido un alcaloide puro mediante cristalización de un alcohol de bajo peso molecular, preferentemente metanol, etanol, propanol o isopropanol.

30. Una forma de realización ventajosa, más sencilla, para la obtención de la fracción de alcaloide amorfa, purificada;

251332



- que substituye las fases de procedimiento f), g), h), i) y k) y que suministra una solución bencénica a utilizar en la fase de procedimiento l), consiste en ajustar la solución ácida acuosa, desengrasada y aclarada, obtenida según la fase de procedimiento e) antes mencionada, al pH 3, en extraerla seguidamente con benceno y en lavar el extracto bencénico con una solución alcalina, acuosa, por ejemplo una solución de carbonato sódico, en lavarla, secarla y en concentrarla por ejemplo a la mitad de su volumen primitivo.
- 5.
10. Según una forma de realización ulterior, particularmente ventajosa, del procedimiento para la obtención de una fracción de alcaloide amorfa, purificada, es extraída la solución ácida acuosa, obtenida según la fase de procedimiento e) antes reseñada, 1) con benceno, éter dietílico, o con una mezcla de la misma que contiene por ejemplo hasta un 50% de éter, 2) el extracto es evaporado a sequedad; 3) el residuo es disuelto en ácido acético diluído, preferentemente 1-n a 2-n; 4) la solución obtenida es saturada con un halogenuro alcalino, por ejemplo bromuro o yoduro de potasio; 5) un precipitado eventual es eliminado; 6) la solución clara es alcalinizada, por ejemplo con amoníaco, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico o potásico, y 7) la fracción de alcaloide amorfa, purificada, precipitada es separada por filtración, o recogida en un disolvente orgánico, por ejemplo benceno, éter dietílico, acetato de etilo, cloruro de metileno o cloroformo. Esta modificación de procedimiento, por consiguiente, substituye las fases f), g), h), i), k), l) y m) del procedimiento descrito en primer lugar.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Las operaciones indicadas en parte, una al lado de otra, en el procedimiento descrito y sus formas de realiza-



5. ción, de filtración, centrifugado y decantación, o bien del filtrado y de extracción, como ocurren por ejemplo en las fases de procedimiento b), d), r) y 7), pueden ser potestativamente cambiadas entre sí, sin perjudicar la posibilidad de llevar a cabo el procedimiento, o las propiedades de los productos de procedimiento.

10. El alcaloide obtenido en la cristalización según a) de la modificación de procedimiento, descrita en primer lugar, presenta la fórmula condensada $C_{20}H_{26}N_2O$ de acuerdo con la siguiente análisis:

	C	H	N
Calculado:	77,38	8,44	9,03
encontrado:	77,46	8,34	9,14

Se muestra idéntico con el alcaloide de isonuclidina, la tabernantina, como se aprecia en la confrontación de los datos físicos de ambas sustancias:

	Punto de fusión	$[\alpha]_D$	Espectro ultravioleta
Alcaloide puro a base de Conopharyngia durissima	205-207°	-41° (acetona)	máx. 227,5; 270; 299 $\mu\mu$ min. 225; 282,5 $\mu\mu$ (metanol)
Tabernantina 1)	209°	-40° (acetona)	máx. 270; 300 $\mu\mu$ min. 257,5; 280 $\mu\mu$

1) T.A. Henry, "The Plant Alkaloids", 4ª edición, J. & A. Churchill Ltd., Londres, 1949, pág. 768.

15. La fracción de alcaloide amorfa, purificada, obtenible según la invención, a base de plantas de la especie Conopharyn-



251332

5. *gia*, presenta actividad biológica. Posee, por ejemplo propiedades analgésicas, antiflogísticas y sedantes, y antagoniza los efectos de la serotonina. Esta fracción de alcaloide, no obstante, no puede ser llevada a cristalización, ni como tal, ni a partir de sus soluciones. El alcaloide cristalizado obtenible a base de la misma según las ulteriores fases de procedimiento con arreglo al invento, la tabernantina, ha sido aislada por vez primera a base de *Tabernanthe iboga* Bn., una especie del género *Tabernanthe*, y descrita por Delourme-Houdé, *Ann. pharm. franç.* 4, 30 (1946). Es valiosa farmacológicamente en virtud de su eficacia hipotensiva (Delourme-Houdé, l.c.) y debido a su efecto estimulante sobre el sistema nervioso central. Sin embargo se encontraba hasta el presente en la naturaleza sólo en cantidades tan insignificantes que no entraba en consideración un examen más a fondo y su empleo como terapéutico.
10. En virtud de la presente invención que incluye, aparte de un nuevo procedimiento, el hallazgo de un material vegetal particularmente apropiado para la obtención de la tabernantina, actualmente la tabernantina ha quedado esencialmente más fácilmente accesible.
15. 20.

Contrariamente al procedimiento técnicamente realizable según la invención, la aplicación de puros procedimientos de separación, por ejemplo de la cromatografía de adsorción repetida y/o cromatografía de distribución, esencialmente más costosos, no da la tabernantina obtenible según el invento en forma cristalizable.

25.

Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la realización del procedimiento según el invento, si bien no constituyen de modo alguno las únicas formas de realización del mismo. Las partes en ellos significan partes en peso; éstos se

30.

251332



comportan con respecto a las partes en volumen como el g al cc. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

5. 3000 partes de epidermis de la raíz molida de *Coropharyngia durissima* son extraídas con aproximadamente 30 000 partes en volumen de metanol. El extracto es concentrado a 1000 partes en volumen separado por filtración de aspiración de 40-45 partes de sustancias concomitantes no básicas, difícilmente solubles, y la solución metanólica remanente es amasada con 3000
10. partes en volumen de ácido acético 2-n. Después de la decantación de los componentes segregados, la solución ácida-acuosa es extraída tres veces con cada vez 1500 partes en volumen de éter de petróleo, siendo eliminadas al efecto 18-20 partes de sustancias concomitantes indeseables. La fase acuosa, ácida,
15. remanente del pH de más o menos 4, entonces es extraída en 5 porciones con 5000 partes en volumen de cloroformo, las soluciones clorofórmicas unidas después de su concentración a 2000 partes en volumen son lavadas con solución de carbonato sódico 2-n y después del subsiguiente secado, por ejemplo sobre sulfato sódico,
20. son evaporadas a sequedad. El residuo remanente de 28-30 partes es extraído con 2000-2500 partes en volumen de benceno y la solución bencénica es filtrada a través de 500-700 partes de óxido de aluminio neutro del escalón de actividad II según Brockmann. El filtrado bencénico es evaporado a
25. sequedad y deja remanente una fracción de alcaloide amorfa purificada de 3-6 partes, según la calidad del material vegetal utilizado.

E J E M P L O 2.

30. La fase ácida, acuosa, con un pH de más o menos 4, remanente según el ejemplo 1 después de la extracción con éter

251332



de petróleo, también puede ser elaborada ulteriormente de manera que es ajustada mediante ácido clorhídrico 5-n al pH de 3 y extraída con 3 porciones de cada vez 1500 partes de benceno.

Los extractos bencénicos unidos son lavados con solución de carbonato sódico 2-n, secados sobre sulfato sódico y concentrados a unas 2000 partes. La solución concentrada es filtrada según el ejemplo 1 a través de óxido de aluminio y evaporada, a cuyo efecto es obtenida la fracción de alcaloide amorfa, purificada en aproximadamente idéntico rendimiento.

5. EJEMPLO 3.

8500 partes de raíces molidas de *Conopharyngia durissima* Stapf son extraídas con 3 porciones de cada vez 10 000 partes en volumen de metanol, el residuo sólido es separado y los extractos unidos son concentrados al vacío a 4000 partes en

15. volumen. El concentrado es filtrado, a cuyo efecto son eliminadas 100-200 partes de sustancias insolubles. Entonces el filtrado es concentrado ulteriormente a unas 1000 partes en volumen, adicionándose seguidamente 3000 partes en volumen de ácido acético acuoso al 10% (% en volumen). La solución obtenida

20. es filtrada a través de una materia de filtración auxiliar, por ejemplo Hyflo, y el filtrado es ajustado mediante ácido clorhídrico 5-n a un pH de 3. Seguidamente es extraído dos veces con cada vez 1500 partes en volumen de éter de petróleo y, a continuación, con tres porciones de cada vez 2000

25. partes en volumen de benceno. Los extractos de éter de petróleo son desechados, en cambio los extractos de benceno unidos son evaporados a sequedad, quedando al efecto remanente un residuo de 20-30 partes. Éste es disuelto en 200 partes en volumen de ácido acético acuoso al 10% y la solución obtenida es mezclada con unas 200 partes en volumen de una solución de bromuro

30.

251332



de potasio acuosa saturada. La substancia precipitada es separada por filtración y el filtrado es conservado. El material de filtración es disuelto en unas 200 partes en volumen de ácido acético acuoso al 5%, otra vez precipitado mediante adición de 200 partes en volumen de solución de bromuro de potasio acuosa saturada, y separado por filtración. El filtrado es unido con el filtrado obtenido antes, mezclado con amoníaco hasta reacción alcalina a la fenolftaleína y la substancia básica, segregada al efecto, es separada por filtración. Después del lavado del material de filtración con agua y secado del mismo se obtiene unas 5-10 partes de la fracción de alcaloide amorfa, purificada.

E J E M P L O 4.

25 partes de una fracción de alcaloide amorfa, purificada, que ha sido obtenida según uno de los ejemplos 1 a 3, son calentadas durante 6 horas bajo reflujo en 400 partes en volumen de lejía potásica metanólica al 20% (% en volumen), siendo seguidamente el metanol en su mayor parte eliminado al vacío. El residuo es disuelto en tanto ácido clorhídrico acuoso que se logre un pH de 2 y la solución es calentada durante 3 horas a 80°. La solución ácida es decolorada en caliente sobre carbón animal y mezclada con amoníaco hasta reacción débilmente alcalina a la fenolftaleína. Las bases precipitadas al efecto son filtradas por aspiración y cristalizadas de metanol. Se obtiene 6-8 partes de tabernantina como cristales incoloros del punto de fusión 205-207°.



N O T A

251332

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 62 705, depositada el día 8 de Agosto de 1.958:

1. Procedimiento para la obtención de un alcaloide
5. de isoquinuclidina a base de especies de Conopharyngia, caracterizado porque a) se extrae con metanol partes de plantas de la especie citada, concentrando el extracto metanólico, b) porque se elimina mediante filtración, centrifugado, o decantación, eventuales sustancias sólidas segregadas al concentrar, c) porque se ajusta la solución clara remanente a un
10. pH entre 2,5 y 4, d) porque se aclara la solución ácida obtenida mediante filtración, centrifugado, o decantación, porque entonces, primero e) se extrae con alcanos de bajo peso molecular, y a continuación f) con un hidrocarburo halogenado,
15. alifático, de bajo peso molecular, o con otro disolvente no miscible con agua, porque g) se concentra al extracto obtenido según f), porque h) se lava el mismo con una solución alcalina acuosa, porque i) se evapora a sequedad, porque k) se extrae el residuo con benceno, o con una mezcla de benceno
20. con éter de petróleo, porque l) se filtra la solución obtenida a través de un adsorbente, porque m) se evapora el filtrado a sequedad, porque n) se calienta el residuo en un medio alcalino, y porque o) se disuelve después de eliminación de un residuo remanente de un alcohol de bajo peso molecular
25. eventual en tanto ácido mineral acuoso que se forma una solu-



251332

- ción de un pH por debajo de 4, porque p) se calienta a continuación la solución ácida a 30-100° y porque q) seguidamente se alcaliniza, porque r) se separa la sustancia segregada por filtración o extracción, y porque s) se obtiene del material de filtración, o bien del residuo de extracción, por cristalización de un alcohol de bajo peso molecular la tabernantina pura.
- 5.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se substituye las fases de procedimiento f), g), h), i) y k), ajustando al pH 3 la solución ácida obtenida según la fase de procedimiento e), extrayéndola seguidamente con benceno, lavando el extracto bencénico con una solución alcalina acuosa, secando y concentrándolo.
- 10.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene la fracción de alcaloide amorfa, purificada, 1) extrayendo la solución acuosa ácida obtenida según la fase de procedimiento e) de la reivindicación 1, con benceno, éter dietílico, o una mezcla de los mismos, 2) evaporando el extracto a sequedad, 3) disolviendo el residuo en ácido acético diluído, 4) saturando la solución obtenida con un halogenuro alcalino, 5) eliminando una precipitación eventual, 6) alcalinizando la solución clara y 7) separando por filtración la fracción de alcaloide precipitada, o recogiéndola en un disolvente orgánico.
- 15.
- 20.
- 25.
4. Procedimiento para la obtención de un alcaloide de isoquinuclidina a base de especies de Conopharyngia.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 12 páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.
- 30.

251332



Madrid, a 7 de Agosto de 1.959.

J. R. Geigy A.-C

p. a.

JUAN IGNACIO MIRALLES
P.P.

N:m.m.
M:mr.