



256271

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN NUEVO ALCALOIDE  
DE LA ISOQUINUCLIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY  
A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

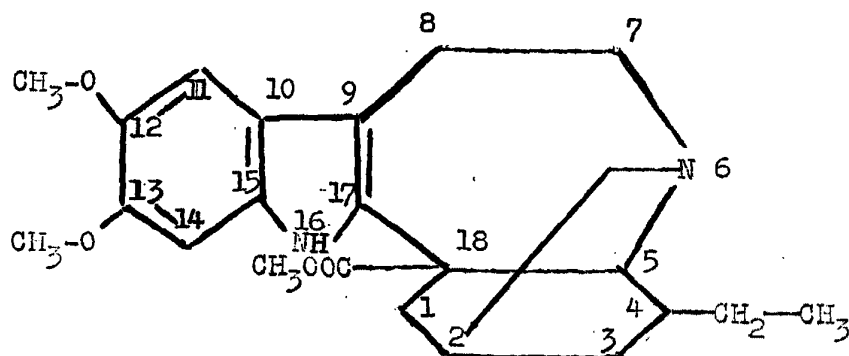
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide de isoquinuclidina con propiedades biológicas valiosas.

5. Se ha encontrado sorprendentemente que se puede aislar de la especie de la familia de Conopharyngia (Apocynaceae), particularmente de Conopharyngia durissima Stapf, un alcaloide de isoquinuclidina que hasta el presente no ha llegado a ser conocido, extrayendo partes de estas plantas, particularmente corteza de tronco, con un alcohol de bajo peso molecular, vg. metanol o etanol, distribuyendo el extracto después de su con-
- 10.



- centración entre una fase acuosa ácida y un disolvente orgánico no miscible con agua, liberando la fase orgánica, de componentes ácidos, mediante tratamiento con una fase acuosa que presenta reacción alcalina, adsorbiendo seguidamente el residuo de la fase orgánica a un agente adsorbente, y eluyendo el nuevo alcaloide de isoquinuclidina de composición  $C_{23}H_{30}O_4N_2$ . Con empleo de óxido de aluminio de la actividad I como adsorbente se encuentra en las fracciones bencénicas y cristaliza de metanol en poliedros bastos del punto de fusión  $141 - 143^{\circ}$ .
5.  $[\alpha]_D^{25} = -40,5$  (en cloroformo),  $\lambda_{max} 224,5 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,47$ ),  $\lambda_{max} 304 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,05$ ). Los máximos del espectro ultravioleta coinciden con los indicados por Neuss, Boaz y Forbes, J. Amer. Chem. Soc. 76, 2464 (1954) para 2,3-dimetil-5,6-dimetoxi-indol;  $227 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,41$ ) y  $304 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,92$ ). Por otra parte coinciden reacciones químicas de la nueva substancia, por ejemplo la descarbometoxilación mediante hidrólisis alcalina y calentamiento con ácidos, o en una fase mediante tratamiento con hidrato de hidrazina, con las de la coronaridina y otros alcaloides de isoquinuclidina aislados de apocináceas de la subtribu Tabernae-montaninae. Por consiguiente, se puede admitir como muy probable para la substancia nueva obtenida según el invento, la constitución siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.



De acuerdo con esta suposición se designa la nueva



substancia a continuación como 12,13-dimetoxi-coronaridina. Presenta eficacia analgésica y cierta eficacia excitadora central, pero posee, por otra parte, también un efecto propio catatónico. Además, eleva a la potencia el efecto de los analgésicos como la morfina y aminopirina, así como el efecto de bulbocapnina que produce catatónia.

El aislamiento según la invención del nuevo alcaloide de isoquinuclidina puede llevarse a cabo, por ejemplo, de modo que

5. a) se extrae partes de plantas, preferentemente cortezas de raíz y de tronco del género *Conopharyngia*, particularmente *Conopharyngia durissima* Stapf, con un alcohol de 1 a 3 átomos de carbono, preferiblemente con metanol, o bien con etanol, o propanol, y se concentra el extracto;
10. b) se amasa el extracto concentrado en una solución acuosa 1-3 normal de un ácido graso inferior de 1 - 3 átomos de carbono, preferiblemente, ácido acético, o bien ácido fórmico o ácido propiónico;
15. c) se separa por filtración del precipitado segregado, se centrifuga o se decanta;
20. d) se desengrasa la solución clara con alcanos inferiores, preferentemente éter de petróleo, y se extrae a continuación con un hidrocarburo alifático clorado del punto de ebullición 35-100°, preferentemente con cloroformo, o cloruro de metileno, o con dicloruro de etileno, tricloroetano, dicloroetileno, o tricloroetileno;
25. e) se concentra el extracto por evaporación y se disuelve el residuo en una solución acuosa de un ácido graso que contiene 1 - 3 átomos de carbono, preferentemente, en ácido acético 1-3-n;
30. f) se alcaliniza la solución ácida con una base, vg. amo-



279275

niaco, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico;

5. g) se extrae con un disolvente no miscible con agua con un punto de fusión inferior a 120°, como por ejemplo con un éter de bajo peso molecular, particularmente éter dietílico o éter dipropílico, un éster, por ejemplo etiléster acético, propiléster acético, isopropiléster acético, o etiléster propiónico, con un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno, o preferiblemente benceno, o con un hidrocarburo alifático clorado del punto de ebullición 35-100°, preferentemente con cloroformo, o cloruro de metileno, o con dicloruro de etileno, tricloroetano, dicloroetileno, o tricloroetileno;
10. h) se absorbe el residuo de evaporación del extracto antes obtenido a óxido de aluminio de la fase de actividad I

15. (según Brockmann);
- i) se eluye con benceno el nuevo alcaloide de isoquinuclidina,
- k) cristalizándolo de un alcohol que contiene 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente de metanol, o bien de una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo.
- 20.

Una modificación ventajosa del procedimiento según la invención consiste, por ejemplo, en

25. 1) ajustar el pH del filtrato acético claro obtenido según la fase c) antes descrita del procedimiento, a 6-12, preferiblemente a 8-10, por ejemplo con amoníaco o un carbonato o hidróxido alcalino,
- 2) extraer con un disolvente no miscible con agua, por ejemplo con uno de los indicados bajo la fase g) del procedimiento,
30. 3) extraer los componentes básicos de la fase orgánica



198271

mediante ácido diluido, por ejemplo ácido sulfúrico 1-2-n, o ácido clorhídrico, desestimando la fase orgánica,

4) ajustar el pH de la solución ácida acuosa a 7 - 12, preferiblemente a 8 - 10, por ejemplo con amoníaco o un carbonato o hidróxido alcalino.

5.

5) separar por filtración el precipitado formado,

6) someter éste a una distribución multiplicadora entre una sustancia tampón acuoso según Mc Ilvaine del pH 2,8 - 3,4, preferentemente 3,0 - 3,2 y una fase no miscible con agua, por

10.

ejemplo, preferiblemente benceno, éter, o mezclas de ello,

7) aislar el nuevo alcaloide de isoquinuclidina de las correspondientes fases de distribución que se encuentran cerca al centro de la curva de distribución, cristalizándolo por ejemplo de un alcohol con 1 a 3 átomos de carbono.

15.

La experiencia ha enseñado que según la procedencia del material vegetal utilizado, la composición del precipitado obtenido en la fase de procedimiento 5) antes descrita, especialmente en lo relativo a la presencia de materias concomitantes indeseables está sometida a fuertes oscilaciones. Si la concentración del nuevo alcaloide de isoquinuclidina en el precipitado antes mencionado ha sido influida desfavorablemente por la presencia de tales sustancias concomitantes, entonces es ventajoso someter este precipitado a una previa purificación ulterior, de la manera siguiente:

20.

25.

I) El precipitado es disuelto en un ácido graso diluido de bajo peso molecular, preferentemente ácido acético 1-2-n,

II) la solución es saturada con un halogenuro alcalino, preferentemente bromuro o yoduro sódico o potásico,

III) se separa por filtración del precipitado formado, se centrifuga, o se decanta.

30.

IV) la solución clara remanente es alcalinizada, por ejem-



250271

plo con amoníaco, carbonato o hidróxido alcalino.

5. V) el precipitado formado es separado, por ejemplo por filtración y sometido a continuación a la distribución multiplicadora, como ha sido descrito más detalladamente antes bajo la fase de procedimiento 6), después de lo cual el nuevo alcaloide de isoquinuclidina es aislado y cristalizado.

10. Como ulteriores especies de *Conopharyngia* entran en consideración para la obtención de la 12,13-dimetoxi-coronaridina: *C. brachyantha*, *C. pachypsiphon*, *C. Chippii*, *C. crassa*, *C. Cumminsii*, *C. longiflora*, *C. penduliflora*, *C. angolensis*, *C. elegans*, *C. Holstii*, *C. Johnstii* y *C. usambarensis*.

15. Los ejemplos siguientes dilucidarán más detalladamente el procedimiento según la invención, sin limitar la invención a los mismos. Las partes en ellos significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

20. 2.800 partes de corteza de tronco molida de *Conopharyngia durissima* Stapf (Apocinácea) son extraídas con 20.000 - 25.000 partes en volumen de metanol y el extracto concentrado a aproximadamente 1000 partes en volumen es amasado en 3000 partes en volumen de ácido acético al 10%. Se decanta de las resinas segregadas y la solución, desengrasada mediante extracción
25. con éter de petróleo, es extraída en 5 porciones con 10000 partes en volumen de cloroformo. El residuo de evaporación del extracto clorofórmico es recogido en 1000 partes en volumen de ácido acético al 10%, la solución acética es eventualmente filtrada, llevada mediante amoníaco al pH 10-12 y extraída con benceno. El residuo del extracto bencénico (7,5 partes en peso) es cromato-
- 30.



25527E

- grafiado en 225 partes en peso de óxido de aluminio de la actividad I. Después de revelado el cromatograma con 3000 partes en volumen de benceno-éter de petróleo (proporción de mezcla 1 : 1) son eluidas con benceno (1000 partes en volumen), primero unas 0,5 partes de una substancia del punto de fusión 155-156° (de metanol en forma de agujas). Las fracciones ulteriores de benceno contienen 1-1,5 partes de 12,13-dimetoxi-coronaridina:  $C_{23}H_{30}N_2O_4$ , de metanol poliedros toscos; punto de fusión 141-143°,  $[\alpha]_D^{25} = -40,5^\circ$  (en cloroformo),  $\lambda_{max}$  224,5 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,47$ ),  $\lambda_{max}$  304 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,05$ ).

EJEMPLO 2.

- 5.000 partes de corteza de tronco molida de Conopharyngia durissima Stapf son extraídas, agitando a fondo dos veces con cada vez 20.000 partes en volumen de metanol, el extracto es concentrado al vacío a unas 2000 partes en volumen, diluido con 3000 partes en volumen de ácido acético al 10% y la solución acuosa, ácida, después de separar mediante fultración el metanol restante, es decantada de las resinas segregadas. La solución acuosa es alcalinizada con amoníaco y dos veces sacudida con cada vez 1500 partes en volumen de benceno. Los extractos bencénicos unidos son extraídos dos veces con cada vez 1000 partes en volumen de ácido sulfúrico 2-n, la fase acuosa ácida es separada, las bases disueltas en la misma son liberadas con amoníaco y extraídas, sacudiendo dos veces con cada vez 1000 partes en volumen de éter. Los extractos étericos unidos son concentrados por evaporación a sequedad y el residuo de evaporación de unas 26 partes es sometido a una distribución según Craig de 26 fases entre cada vez 260 partes en volumen de ácido cítrico-tampón de fosfato del pH 3,0 y una mezcla a base de partes iguales de éter y benceno. Después de terminada



258271

la operación de distribución todas las fracciones individuales son alcalinizadas por adición de amoníaco, siendo otra vez sacudidas, y segregadas y desestimadas las fases acuosas. Las fases orgánicas son concentradas separadamente por evaporación a sequedad. El residuo de evaporación de las fracciones 5-13 suministra aproximadamente 3,0 partes de 12,13-dimetóxicoronaridina del punto de fusión 141-143; por cristalización de metanol.

5.

E J E M P L O 3.

10.

3100 partes de corteza de tronco molida de Conopharyngia durissima Stapf son extraídas según el ejemplo 2 con un total de 30.000 partes en volumen de metanol, los extractos son purificados después de la separación mediante centrifugado del material vegetal, concentrados al vacío a unas 1000 partes en volumen, separados del precipitado segregado por filtración y diluidos con 1500 partes en volumen de ácido acético 2-n.

15.

Después de la separación por destilación al vacío del metanol restante se decanta la solución acuosa ácida de resinas segregadas, adicionando amoníaco hasta reacción débilmente alcalina

20.

y se extrae agitando dos veces con cada vez 750 parte en volumen de benceno. Los extractos bencénicos unidos son agitados dos veces con cada vez 500 partes en volumen de ácido sulfúrico 2-n, la fase acuosa es segregada y las bases contenidas en la misma son precipitadas por adición de amoníaco y filtradas por aspiración. El residuo de filtración (A) de unas 3

25.

partes es disuelto en 30 partes en volumen de ácido acético al 10%, añadiendo a la solución 30 partes en volumen de una solución de bromuro potásico acuosa saturada. El precipitado formado es separado por filtración y se guarda el filtrado. El residuo

30.

de filtración es disuelto en unas 20 partes en volumen de ácido



256271

- acético al 5% bajo calentamiento, nuevamente precipitado con aproximadamente 20 partes en volumen de una solución de bromuro potásico acuosa saturada y el precipitado es separado por filtración. Los filtrados unidos son alcalinizados con amoníaco
5. las bases precipitadas en ello (unas 1,5 partes) son filtradas por aspiración y sometidas a una distribución según Craig de 24 fases entre cada vez 15 partes en volumen de ácido cítrico-tampón de fosfato del pH 3,2 y una mezcla de partes iguales de benceno y éter. Después de la terminación de la operación
10. de distribución se termina la elaboración del modo descrito en el ejemplo 2, obteniendo del residuo de evaporación de las fracciones 7-16 0,15 partes de dimetoxi-coronaridina del punto de fusión 141-143° (de metanol).

15. Aplicación directa de distribución de contracorriente en el residuo de filtración (A) antes mencionado en la forma de realización que acaba de describirse, da un rendimiento de solamente 0,08 partes de dimetoxicoronaridina.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

256271

Descrito el invento se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas Nos. 70.388 del 5 de marzo de 1.959 y 2011/60 del 23 de febrero de 1.960, existiendo en ambas unidad de invención.

5. 1. Procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide de la isoquinuclidina, caracterizado porque se toma como elemento base partes de plantas del género *Conopharyngia*, especialmente las cortezas de raíz y tronco del árbol de *Conopharyngia durissima* Stapf, que son extraídas con un alcohol inferior y el extracto es concentrado; el extracto concentrado es tratado con un ácido graso de bajo peso molecular, acuoso; el precipitado segregado es eliminado; la solución clara, acuoso-ácida, remanente es extraída con disolventes no miscibles con agua; el extracto es evaporado y el residuo es disuelto en ácido diluído; la solución acuoso-ácida es alcalinizada y extraída con un disolvente no miscible con agua siendo el extracto evaporado; el residuo es adsorbido a un adsorbente, siendo el nuevo alcaloide de la isoquinuclidina eluído y cristalizado.
- 10.
- 15.
20. 2. Procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide de la isoquinuclidina, caracterizado porque la solución clara, acuoso-ácida, obtenida en la fase de procedimiento en la que el precipitado segregado es eliminado, según reivindicación 1, a partir de plantas del género *Conopharyngia*, es alcalinizada; extraída con un disolvente no miscible con agua; de la fase orgánica son extraídas las porciones básicas mediante ácido diluído; la fase acuosa es alcalinizada; el precipitado formado es aislado; siendo sometido a una dispersión multi-
- 25.



256271

plicativa entre un cuerpo tampón acuoso del pH 2,8 y 3,4 y una fase orgánica; aislando el nuevo alcaloide de isoquinuclidina, y cristalizándolo.

5. 3. Procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide de la isoquinuclidina, caracterizado porque el precipitado aislado obtenido en la fase de procedimiento según reivindicación 2, es disuelto en un ácido graso inferior, diluido; la solución es saturada con un halogenuro alcalino, el precipitado es eliminado, y la solución clara remanente es alcalinizada;
10. se aísla el precipitado y se le somete a la dispersión multiplicativa según la reivindicación 2, aislando y cristalizando el nuevo alcaloide de la isoquinuclidina.

4. Procedimiento para la obtención de un nuevo alcaloide de la isoquinuclidina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de marzo de 1.960.

J.R. GEIGY A.G.

20.

p. a. JAIME IBERN MALLÉS  
P.F.

R/pp.