



279253

*Memoria Descriptiva*

*para*

una patente de Invención,  
en España por 20 años,  
*a favor de*  
dott. Inverni & Della Beffa, S.p.A.  
(sociedad italiana)

*residente en*

Via Ripamonti, 99  
Milano (Italia)

*por:*

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
DERIVADOS DE ACILO DE AJMALINA.

-----  
INVENTOR: Dr. Attilio Bonati,  
de nacionalidad italiana.  
-----

PRIORIDAD: Solicitud Patente británica nº  
45.345, del 18 diciembre de 1961  
-----



279253

5 El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos y útiles derivados de ajmalina. Es conocido que las plantas del género Rauwolfia contienen varios alcaloides que poseen propiedades farmacológicas que hacen posible el uso terapéutico de estos alcaloides a gran escala.

10 Uno de estos alcaloides es la ajmalina, por primera vez aislada en 1931 por Siddiqui y Siddiqui de las raíces de Rauwolfia Serpentina Benth.; sin embargo, su estructura se ha determinado definitivamente hace poco por Woodward.

15 Es una base terciaria de dihidroindola con un grupo secundario de alcohol y un grupo de aldehído latente enlazado al átomo de nitrógeno del anillo C. La ajmalina carece prácticamente de la acción sedativa presente en muchos otros alcaloides derivados de la Rauwolfia, y en los últimos años ha demostrado ser un medicamento con interesantes propiedades en la regulación del ritmo cardíaco.

20 Por un gran número de casos, en que la ajmalina ha sido empleada clínicamente se ha sabido que su actividad anti-arritmíca, aunque superior a la de otros medicamentos conocidos, no dura mucho tiempo y que por consiguiente es necesario administrar dosis muy altas para obtener resultados duraderos.

25 Se ha hallado por la solicitante que ciertos derivados de acilo de la ajmalina no solo poseen la acción

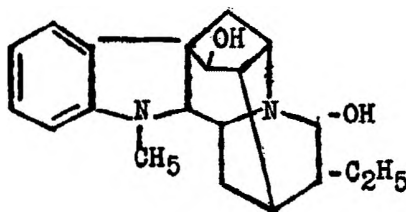


279253

beneficiosa de la ajmalina en la regulación del ritmo cardíaco, sino que también permanecen efectivos durante un periodo más largo después de la administración, que la ajmalina misma.

5

Estos derivados de acilo son derivados de acilo de ajmalina:



en que uno o ambos grupos de hidroxilo han sido esterificados con un ácido perteneciente a una de las siguientes clases:

10

- 1).- Ácidos saturados e insaturados alifáticos mono- o poli-carboxílicos de más de dos átomos de carbono;
- 2).- ácidos alifáticos halogenados saturados;
- 3).- ácidos halo-, nitro-, alcoxi- y aciloxibenzóicos; y sales de estos derivados.

15

Los ensayos farmacológicos demostraron que estos derivados tienen una acción reguladora sobre el ritmo cardíaco similar a la de la ajmalina y que su acción es de una duración considerablemente más prolongada. Los resultados obtenidos con algunos de estos derivados se muestran en la siguiente tabla.

20

(Sigue la Tabla:)



273253

DOSIFICACION NECESARIA PARA PRODUCIR ARRITMIA CARDIACA EN ANIMALES TRATADOS CON AJMALINA Y DERIVADOS DE LA MISMA.

	(1) Sustancias	(2) Hidrocloruro de aconitina. mg/kg.	(3) Número del ensayo.
5	Ajmalina	0,0891 ( $\pm$ 0,0275)	14
	Di-propionilajmalina	0,1016 ( $\pm$ 0,00343)	7
	Hemisuccinilajmalina	0,103 ( $\pm$ 0,0046)	6
	Di-butirrilajmalina	0,112 ( $\pm$ 0,00383)	5
10	Di-monocloroacetilajmalina	0,121 ( $\pm$ 0,0228)	7
	3,4,5-trimetoxibenzoilajmalina	0,105 ( $\pm$ 0,0238)	6
	o-clorobenzoilajmalina	0,0905 ( $\pm$ 0,017)	7
15	Di-carbometoxipropionilajmalina	0,115 ( $\pm$ 0,0316)	12
	Mono-monocloroacetilajmalina	0,0826 ( $\pm$ 0,0138)	6
	Metilioduro de di-monocloroacetilajmalina	0,0823 ( $\pm$ 0,0133)	5
20	Mono-dicloroacetilajmalina	0,0714 ( $\pm$ 0,0239)	5

La columna (1) muestra las diferentes sustancias ensayadas en el experimento. Estas sustancias fueron administradas en la vena yugular de cobayos anestesiados con uretano a un régimen de dosificación para los nuevos derivados de ajmalina equivalente a 1 mg de ajmalina por kg de peso del cuerpo. La columna (2) muestra los valores medios de la dosis de hidrocloruro de aconitina inyectadas en lenta



74  
279253

5 perfusión, comenzando 30 minutos después de la administración de la respectiva sustancia de ensayo, hasta que apareció la característica arritmia en el electrocardiograma. Las cifras entre paréntesis son los valores de la desviación standard del valor medio.

La toxicidad de los nuevos productos es menor que la de la ajmalina; se deduce por lo tanto que estos productos tienen un índice terapéutico más favorable que el de la ajmalina.

10 Estos nuevos productos se preparan tratando ajmalina con un agente esterificador capaz de convertir un grupo hidroxilo en un grupo esterificado de hidroxilo.

15 Un procedimiento consiste en hacer reaccionar la ajmalina con el ácido deseado, ventajosamente en la forma de un derivado funcional reactivo del mismo, especialmente un haluro o un anhídrido. La reacción se realiza ventajosamente a temperatura ambiente o a una temperatura aumentada, en presencia de un disolvente inerte. Puede estar presente un agente combinador de ácido tal como carbonato de álcali o un carbonato alcalino térreo o una fuerte base orgánica, tal como una amina terciaria. De acuerdo con el método de trabajo, los nuevos derivados de ajmalina se obtienen en la forma de sales o de bases libres.

25 Puede obtenerse de las bases libres, sales no tóxicas y terapéuticamente útiles, tales como por ejemplo las del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succi-



279253

5 nice, ácido málico, ácido tártrico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido metano-sulfúrico, ácido etano-sulfúrico, ácido hidroxietano-sulfúrico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido hidrosalicílico y ácido tolueno-sulfúrico, haciendo reaccionar las bases con tales ácidos.

10 De las bases libres pueden obtenerse sales no tóxicas y terapéuticamente útiles de amonio cuaternario por reacción con haluros de alquilo. Los nuevos compuestos, en forma, bien sea de bases libres, o de sales, pueden presentarse en preparaciones adecuadas para administración enteral, parenteral o intravenosa, es decir en forma de tabletas, ampollas o en otras formas de unidades de dosificación, solas o en unión con otros medicamentos, y con un adecuado excipiente inerte farmacéutico.

15 Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento:

EJEMPLO 1

20 5 g de ajmalina se disuelven en la cantidad mínima posible de benceno en ebullición y se añade 10 g de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se hierve durante una hora; después de enfriar, se separa el hidrocloreto de di-monocloroacetilajmalina en forma de polvo blanco. Punto de fusión 196-198°;  $[\alpha]_D^{20} = +25.15$  (c= 1, metanol); peso equivalente: Hallado 514,4 , calculado 515,86.

25 1 g de hidrocloreto de di-monocloroacetilajmalina se disuelve en el mínimo de metanol, a temperatura ambiente; se añade solución acuosa de amoníaco y se diluye con algo de agua. La di-monocloroacetilajmalina se separa en forma de polvo blanco.



279253

EJEMPLO 2.-

5 g de ajmalina se disu elven en la canti-  
dad mínima posible de dioxano y se añade 10 g de cloruro de  
cloroacetilo disuelto en dioxano conteniendo 5 ml de tri-  
etilamina. Se deja reposar a temperatura ambiente durante  
dos días y después de diluirse con agua, el polvo sólido  
que se separa se filtra y cristaliza desde isopropanol di-  
luido, obteniéndose así la di-monecloroacetilajmalina. Pun-  
to de fusión 196-200°  $[\alpha]_D^{20} = +28^{\circ}.55$  (c=1, etanol).

EJEMPLO 3.-

20 g de cloruro de propionilo se añaden a  
10 g de ajmalina disuelta a temperatura ambiente en 200 ml  
de cloroformo; la mezcla se hierve con reflujo durante 45  
minutos y después de enfriar se obtiene filtrando el cloro-  
hidrato de di-propionilajmalina. Punto de fusión 223-228°;  
 $[\alpha]_D^{20} = +27^{\circ}.03$  (c=1, etanol); peso equivalente: hallado  
472,5 , calculado 475,01.

EJEMPLO 4.-

7,5 g de ajmalina se disuelven a temperatu-  
ra ambiente en la cantidad mínima posible de benceno y se  
añade 16 g de cloruro de butirilo. Se calienta a 50 ° du-  
rante dos horas, el precipitado castaño pálido se filtra y  
después de cristalización desde etanol-éter se obtiene el  
clorhidrato de di-butirrilajmalina. Punto de fusión 210-215°;  
peso equivalente: hallado 502,8 , calculado 503,06.

EJEMPLO 5.-

4,99 g de ajmalina se disuelven a temperatu-



17253

ra ambiente en 300 ml de cloroformo, se añade 3 g de anhídrido succínico y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante tres días.

5 La solución se concentra en vacío y el residuo oleoso se trata con 30 ml de acetona. Después de enfriar con hielo durante algunas horas, se separa la hemisuccinilajmalina como polvo blanco y cristalino. Punto de fusión 199-203°;  $[\alpha]_D^{20} = +106^{\circ}.8$  (c = 1, etand); peso equivalente: Hallado 418,21 , calculado 426,49.

10 EJEMPLO 6.-

12 g de cloruro de di-cloroacetilo se agregan a 5 g de ajmalina disuelta en 50 ml de benceno caliente; después de hervir durante dos horas, se filtra el precipitado de hidrocioruro de mono-dicloroacetilajmalina. Punto de fusión 230-235°;  $[\alpha]_D^{20} = +44^{\circ}.65$  (c = 1, etanol); peso equivalente: Hallado 485,4 , calculado 473,82.

15 EJEMPLO 7.-

1 g de ajmalina se disuelve en tolueno y se agrega 2,5 g de cloruro de trimetoxibenzoilo también disuelto en tolueno. Se hierve a reflujo durante 30 minutos y después de enfriar, el precipitado formado se filtra. Después de cristalización desde etanol-éter se obtiene el hidrocioruro de 3,4,5 trimetoxibenzoilajmalina. Punto de fusión 216-217°; peso equivalente: Hallado 541,18 , calculado 557,17.

20 EJEMPLO 8.-

25 g de e-clorobenzoiloloruro, disueltos en 50 ml de cloroformo, se añade a 12,5 g de ajmalina disuelta en 125 ml de de cloroformo. Se hierve a reflujo durante



253

una hora, después de enfriar el precipitado resultante se filtra y después de cristalización desde etanol, el hidrocloreuro de o-clorobenzoilajmalina se funde a 264-268°;  $[\alpha]_D^{20} = +36^{\circ} \cdot 95$  (c = 1, etanol); peso equivalente: Hallado 497,3, calculado 501,44.

EJEMPLO 9.-

6,52 g de ajmalina se disuelven en 80 ml de cloruro de metileno; se añade 8 g de cloruro de carbometoxipropionilo. La mezcla se hierve durante tres horas. Después de enfriar, la solución se diluye con dietil-éter y se filtra el hidrocloreuro de carbometoxipropionilajmalina. Después de cristalización desde alcohol etílico, se obtiene el producto puro. Punto de fusión 212-218°;  $[\alpha]_D^{20} = +101^{\circ} \cdot 7$  (c = 1, etanol); q peso equivalente: Hallado 278,9, calculado 476,98.

La base libre se obtiene del clorhidrato por tratamiento con amoniaco acuoso. Punto de fusión 89-93°;  $[\alpha]_D^{20} = +92^{\circ} \cdot 5$  (c = 1, etanol); peso equivalente: Hallado 438,2, calculado 440,53.

EJEMPLO 10.-

10 g de ajmalina se disuelven por calentamiento en 100 ml de benceno; se añade 10 g de cloruro de n-valeroilo. La mezcla se hierve a reflujo durante una hora. Después de enfriar el clorhidrato de di-n-valeroil ajmalina se filtra; después de cristalización desde alcohol isopropílico se funde a 195-200°;  $[\alpha]_D^{20} = +20^{\circ}$  (c = 1, cloroformo); peso equivalente: Hallado 527,4, calculado 531,12.



14

253

EJEMPLO 11.-

5 10 g de ajmalina se disuelven en 120 ml de cloroformo y se añade 20 g de p-nitrobenzoilcloruro. La mezcla se hierve a reflujo durante dos horas. El precipitado amarillo pálido se filtra y después de cristalización desde alcohol metílico, se obtiene el clorhidrato de p-nitrobenzoilajmalina. Punto de fusión 205-210°; peso equivalente: Hallado 513,7 , calculado 511,9.

EJEMPLO 12.-

10 7,5 g de cloroacetilcloruro se añaden a 5 g de ajmalina disuelta en 75 ml de acetona. La mezcla se hierve a reflujo durante 30 minutos y después de enfriar, el precipitado blanco se filtra. Por cristalización desde alcohol isopropílico, se <sup>obtiene</sup> el clorhidrato de mono-monocloroacetilajmalina. Punto de fusión 236-240°;  $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$  (c = 1, cloroformo); peso equivalente: Hallado 435,7 , calculado 438,36.

EJEMPLO 13.-

20 4,5 g de di-monocloroacetilajmalina se disuelve en 30 ml de metilioduro. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y después de ello se concentra al vacío. El residuo se cristaliza desde acetona. Punto de fusión de 222-224° .  $[\alpha]_D^{20} = +137^\circ \cdot 5$  ; peso equivalente: Hallado 626,2 , calculado 621,35.

.....



N O T A  
.....

La presente patente de Invención consta de las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de acilo de ajmalina, caracterizado porque los derivados de acilo se preparan tratando ajmalina con un agente esterificador capaz de convertir un grupo de hidroxilo en un grupo de hidroxilo esterificado, representándose ventajosamente el agente esterificador por un ácido perteneciente a las clases siguientes; ácido monocarboxílico o policarboxílico opcionalmente saturado e insaturado alifático de más de dos átomos de carbono; ácido alifático halogenado; ácido halo-, nitro-, alcoxi- y aciloxibenzéico, en la forma de un derivado funcional reactivo, especialmente un haluro o anhídrido.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene di-propionilajmalina.

20 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene di-butirrilajmalina.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene di-n-valeroilajmalina.

25 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente



14

279253

esterificador y se obtiene di-monocloroacetilajmalina.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene mono-dicloroacetilajmalina.

5

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene hemisuccinilajmalina.

10

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene carbometoxipropionilajmalina.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene mono-monocloroacetilajmalina.

15

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene 3,4,5,-trimetoxibenzoilajmalina.

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene O-clorobenzoilajmalina.

20

12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene P-nitrobenzoilajmalina.

25

13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la ajmalina con un agente esterificador y se obtiene metilyoduro de di-monocloroacetilajmalina.

14.- Procedimiento para la preparación de derivados de acilo de ajmalina.



279253

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 14 JUL. 1962

CARLOS ROEB  
P. R.