



283982

283982

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Bibe
rach an der Riss (República Federal Alemana), por:

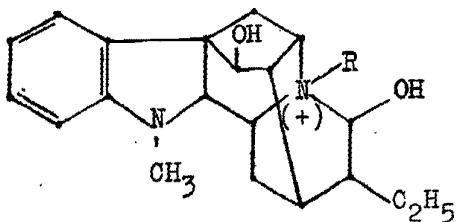
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA AJMALINA".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para la ob-
tención de nuevos derivados de la ajmalina de las fórmulas

5

I

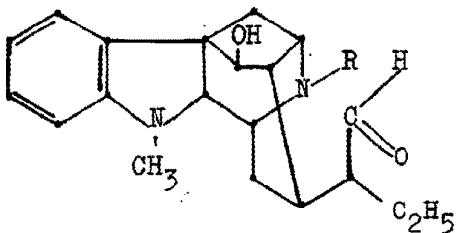


X (-)

10

Y

II



15



283982

donde R representa un resto de cadena recta o ramificada de alquilo, de alquenilo o de alquinilo con 3-5 átomos de carbono y X representa el anión de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente tolerable.

20 La obtención de los nuevos compuestos de la fórmula I se verifica por métodos en sí conocidos para la obtención de sales amónicas cuaternarias, habiendo dado resultados particularmente buenos la transformación de ajmalina con un compuesto de la fórmula RX, teniendo R el significado indicado y representando X un átomo de halógeno
25 o el anión de un ácido sulfónico aromático. Las materias primas son empleadas para ello, convenientemente, en cantidades equimolares, o bien con empleo de un exceso del compuesto RX. La reacción es ejecutada ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo, metanol, nitrometano, acetonitrilo, alcohol
30 bencílico, dimetilformamida, etc., a temperaturas comprendidas entre 0 y 100° C, y preferiblemente a la temperatura de ebullición del compuesto RX empleado. Como disolvente puede también emplearse, además, un mayor exceso del compuesto RX.

Si se adicionan los compuestos de la fórmula I con álcalis acuos, se obtienen, con ruptura del anillo, bases aldehídicas de la
35 fórmula II, que se dejan agotar con un disolvente inerte no miscible con agua. Estas bases pueden volver a ser transformadas en las sales amónicas cuaternarias de la fórmula I con hidrógeno halogenado, por lo cual existe entre los compuestos de las fórmulas I y II un equilibrio tautómero, cuya posición depende del vapor pH. Las bases aldehídicas de la fórmula II pueden también ser transformadas con otros ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables—por ejemplo
40 con ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, etc.— en las sales amónicas cuaternarias de la fórmula I, en cuyo caso X representa el anión del ácido correspondiente.
45



283982

Los nuevos compuestos de las fórmulas I y II revelan valiosas propiedades terapéuticas, poseyendo especialmente un excelente efecto antiarrítmico. Aun cuando se sabía ya que la ajmalina ejerce una acción antiarrítmica, se sabía también, sin embargo, que es muy tóxica. La N-metil-ajmalina, conocida por la literatura, no se distingue en su efecto de la ajmalina. Ahora bien, los nuevos compuestos tienen un efecto antiarrítmico considerablemente más intenso, lo que no deja de ser sorprendente, mientras que la toxicidad no aumenta en la misma medida, de modo que el índice terapéutico resulta mucho más favorable que el de los compuestos conocidos. Además, los nuevos compuestos revelan un efecto analgésico y antipirético. Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención.

Ejemplo 1

Se disuelve 1 g de ajmalina en 4 cm³ de cloroformo y se adiciona con 1 cm³ de bromuro de alilo. Después de dejar reposar durante 24 horas a temperatura ambiente, se enfría rápidamente la solución todavía clara a una temperatura inferior a 0^o C, verificándose en seguida cristalización.

Para la purificación del bromuro de N-alil-ajmalina que se ha formado, se puede recrystalizar el producto en bruto en una mezcla de metanol absoluto y de éter absoluto, obteniéndose cristales incoloros de p.f. = 252 - 254^o C.

Ejemplo 2

Se disuelven 8 g de ajmalina en 25 cm³ de cloroformo absoluto y se adicionan con 8 cm³ de bromuro n-propílico. Se calienta con reflujo esta solución durante 6 horas, precipitando un producto incoloro que se filtra por aspiración, se lava con cloroformo y éter y se seca. Para su ulterior purificación, se recrystaliza la sustancia en una mezcla de metanol absoluto y de éter absoluto, obtenien



283982

do cristales de p.f. = 273 - 275º C.

Se trabaja de la manera anteriormente indicada, pero empleando 50 cm³ de acetonitrilo en lugar de los 25 cm³ de cloroformo. Después de la filtración por aspiración, se lava con acetonitrilo y éter absoluto. Al purificar ulteriormente la sustancia, se obtiene el compuesto de un punto de fusión de 275 - 278º C. Si se agota este compuesto en solución alcalina con cloroformo, se obtiene una base aldehídica de la fórmula II, en la cual R representa el resto de n-propilo. La estructura fue asegurada con un espectro IR que revela una banda de carbonilo a 5,83 μ , así como con un espectro NMR (espectro de resonancia de núcleo) en el cual puede demostrarse un protón de aldehído a 9,5 ppm (tetrametilsilano = 0 ppm). Con ácido bromhídrico, se recupera bromuro de N-n-propil-ajmalinio de la base aldehídica.

90 Ejemplo 3

Se disuelve 1 g de ajmalina en 3 cm³ de cloroformo absoluto y se adiciona con 1 cm³ de yoduro de amilo secundario. Se calienta con reflujo esta solución durante 90 horas, separándose un precipitado. Se disuelve el producto en bruto en metanol absoluto, se hierve con to tiempo con carbón activo, se filtra y se adiciona con éter absoluto hasta el comienzo de la cristalización, obteniéndose cristales de p.f. = 238 - 240º C.

De la misma manera se obtuvieron los compuestos de la Tabla siguiente:

100

Ejemplo	R	X	Punto de fusión
4	-CH ₂ -C=CH	Cl ⁽⁻⁾	176 hasta 178ºC
5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Br ⁽⁻⁾	268 hasta 271ºC
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	J ⁽⁻⁾	248 hasta 250ºC



283982

Ejemplo 7

105 p-toluol-sulfonato de N(b)-propil-ajmalinio

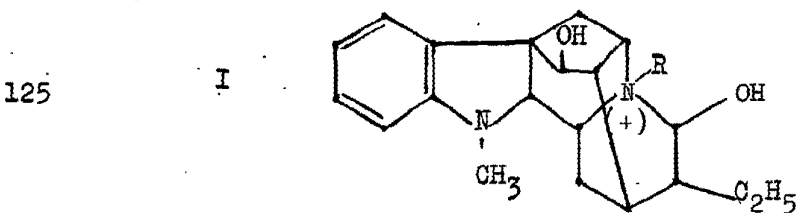
Se disuelven 5 g de ajmalina en 20 cm³ de acetonitrilo y se adic
cionan con 4 g de éster propílico de ácido p-toluolsulfónico. Se man
tiene esta solución con débil reflujo durante 60 horas y, a continua
ción, se concentra en el vacío hasta la sequedad, quedando como resi
110 duo una resina de color débil. Se adiciona esta resina con éter ab-
soluta, obteniendo de este modo un producto amorfo que se filtra por
aspiración y se seca en el desecador.

Para la purificación, se recristaliza reiteradamente el p-to
luol-sulfonato de N(b)-propil-ajmalinio, formandose cristales incol
115 ros de p.f. 129 - 133°.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el
10 de Enero de 1962, bajo el número T 21 400 IVd/12p, se acoge a los
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

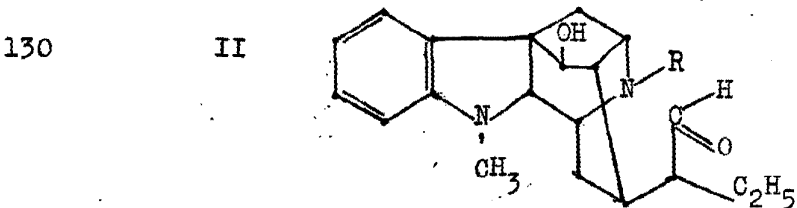
120 REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la ajmalina de las fórmulas



X (-)

y respectivamente





283982

135 donde R representa un resto de cadena recta o ramificada de alqui-
lo, de alquenilo o de alquinilo con 3 a 5 átomos de carbono y X re-
presenta el anión de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamen-
te tolerable, caracterizado por el hecho de transformarse la ajma-
lina con un compuesto de la fórmula RX - en la que R tiene el sig-
140 nificado indicado y X representa un átomo de halógeno o el anión
de un ácido sulfónico aromático - ventajosamente en presencia de un
disolvente orgánico inerte y ventajosamente a temperaturas de 0 a
100º C, y transformarse eventualmente a continuación las sales así
obtenidas de la fórmula I, en la cual X representa un átomo de ha-
145 lógeno o el anión de un ácido sulfónico aromático, mediante álca-
lis acuosos, en bases aldehídicas de la fórmula II, y transformar-
se eventualmente éstas, con un ácido inorgánico u orgánico fisioló-
gicamente tolerable, en sales cuaternarias de la fórmula I.

150 2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA AJMA-
LINA.

Esta Memoria consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid a, 7 de Enero de 1.963