



289408

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

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

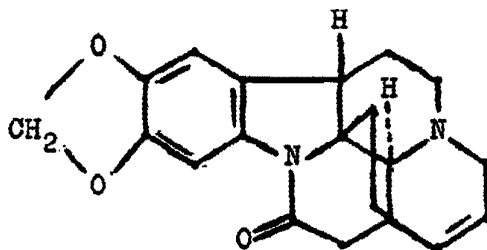
Este invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados de un nuevo alcaloide de la *Schizogygia caffaeoides* (Boj.) Baill., dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

5. De las partes vegetales, en particular raíces y cortezas, de la *Schizogygia caffaeoides* (Boj.) Baill., arbusto natural del Africa Oriental, se puede obtener con buen rendimiento una mezcla alcaloidea constituida principalmente por un alcaloide homogéneo y cristalizable, llamado schizogygina. Este alcaloide corresponde a la fórmula I siguiente:
- 10.



289408

5.



(I)

10.

y posee valiosas propiedades farmacológicas. Es particularmente notable en actividad antipirética y broncoespasmodílica; en la potenciación de los narcóticos y los analgésicos se manifiesta un componentes de acción sobre el sistema nervioso central. Por hidrogenación catalítica de su enlace doble no aromático se obtiene la dihidro-schizogyne, de propiedades semejantes.

15.

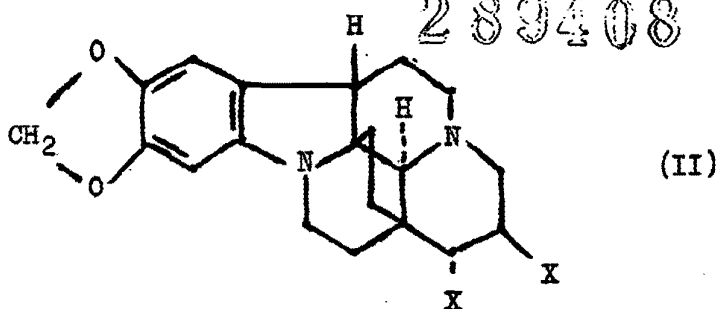
20.

Según se ha descubierto también, se obtienen materias con un espectro de actividad farmacológica modificado, pero igualmente valioso, si se reduce la schizogyne de la fórmula I o la dihidro-schizogyne, por medio de hidruro de litio y aluminio y en un disolvente orgánico que contenga oxígeno etéreo, para convertirlas en desoxo-schizogyne o respectivamente en desoxo-dihidro-schizogyne correspondientes a la fórmula general II

25.



289408



10. donde ambas X significan juntas un enlace adicional o, por sí solas, un átomo de hidrógeno cada una, y eventualmente se hidrogena catalíticamente a continuación la desoxo-schizozygina obtenida, para convertirla en desoxo-dihidro-schizozygina.

15. La desoxo-schizozygina obtenible según este invento muestra, con más o menos la misma toxicidad, una acción antipirética todavía acrecentada de modo notable, y por otra parte las propiedades de amortiguación del sistema nervioso central están todavía ligeramente perfeccionadas. La desoxo-dihidro-schizozygina posee propiedades farmacológicas semejantes.

20. La reducción según este invento por medio de hidruro de litio y aluminio se efectúa por ejemplo en tetrahydrofurano, éter dietílico, dioxano o N-etil-morfolina u otro disolvente orgánico que contenga oxígeno exclusivamente en forma de uno o varios grupos etéreos, a temperatura ambiente o temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente. Los compuestos desoxo de la fórmula general II obtenidos pueden purificarse, por ejemplo, mediante cristalización en éter.

25. La hidrogenación que eventualmente se hace seguir se realiza por ejemplo en presencia de óxido de platino según Adams, en ácido acético glacial, o de níquel Raney en

30.



289408

dioxano, y en tal caso la absorción de hidrógeno a presión normal y temperatura ambiente cesa después de absorbida la cantidad equimolar.

5. Con los ácidos inorgánicos y orgánico, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico, tanto la desoxo-schizozygina como la desoxo-dihidro-schizozygina forman sales monoácidas.
- 10.

15. Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con más detalle los procedimientos de este invento, pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades de realización del mismo. Se describen igualmente dos modificaciones de la obtención de la schizozygina, hasta ahora no conocida, en el ejemplo I, apartados a) y b), así como su hidrogenación para convertirla en dihidro-schizozygina, en el ejemplo II, apartado a). En estos ejemplos siguientes las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 20.



EJEMPLO I.

289408

5. a) 7000 partes de cortezas del tronco de la Schizozygina caffaeoides, molidas, se extraen a fondo con 30000 volúmenes de metanol. Se concentra el extracto en vacío hasta unos 2000 volúmenes, se le trata con unos 3000 volúmenes de ácido acético al 10% y se separa por destilación en vacío el metanol restante. La solución que queda se clarifica por filtración sobre kieselgur, se ajusta con amoníaco a un pH de 10 aproximadamente
10. te y se separa por succión de la mezcla alcaloidea precipitada (153 partes). Se lava esta mezcla con agua y se la recoge en metanol caliente. Cristalizan 77 partes de schizozygina, de punto de fusión 190-192°.
15. b) Según un procedimiento un poco modificado, la schizozygina se obtiene así:
20. 500 partes de cortezas de raíz de Schizozygina caffaeoides, finamente molidas, se extraen por tres veces con 200 volúmenes de metanol cada vez, agitando. El extracto metanólico se evapora en vacío hasta 100 volúmenes y a continuación se diluye hasta 1000 volúmenes con ácido acético 1-n. Se filtra la solución ácida sobre un poco de kieselgur, se la ajusta a pH 10 con amoníaco concentrado y se separa por filtración el precipitado. El material filtrado se lava con agua, se seca y se cristaliza
25. en 30 volúmenes de metanol, con lo que se obtienen 4 partes de schizozygina.
30. c) 1 parte de schizozygina se disuelve en 25 volúmenes de tetrahidrofurano (absoluto) y se instila una solución de 1 parte de hidruro de litio y aluminio en 30 volúmenes de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se hierve en reflujo



289408

- 4.
5. durante 2 horas, agitando, se enfría la solución y se insti-  
lan 50 volúmenes de éter húmedo. Se añaden luego 10 volúmenes  
de lejía sódica 2,5-n, se prosigue la agitación durante algu-  
nos minutos todavía, se separa la solución decantándola del  
hidróxido de aluminio precipitado y se lava el residuo varias  
veces con éter. Las soluciones etéreas combinadas se evaporan  
hasta sequedad y el residuo se cristaliza en éter. Se obtie-  
nen 0,45 partes de desoxo-schizozygina, de punto de fusión  
231-233° (con descomposición);  $[\alpha]_D^{26} + 82,9^\circ$  (en cloroformo);  
c = 1).
- 10.

15. Para preparar el clorhidrato, se disuelve 1 parte de  
desoxo-schizozygina en 10 volúmenes de acetona y se trata la  
solución con 3 volúmenes de ácido clorhídrico etéreo. El clor-  
hidrato precipitado se separa por filtración y se recristaliza  
en etanol/éter.

#### E J E M P L O II.

20. a) 4 partes de schizozygina se disuelven en 100 volúmenes  
de ácido acético glacial y se hidrogenan en presencia de 0,5  
partes de óxido de platino según Adams, a temperatura ambien-  
te (25°) y presión normal (746 Torr) hasta que cesa la absor-  
ción de hidrógeno. (Absorción de hidrógeno) 314 volúmenes.)  
Después de separar por filtración el catalizador y de lavar  
con un poco de agua, se diluye el filtrado con 200 volúmenes  
25. de agua, se le alcaliniza con amoníaco y se le extrae por tres  
veces con 100 volúmenes de éter cada vez. Se combinan los ex-  
tractos etéreos, se secan sobre sulfato sódico, se evaporan  
hasta sequedad y se cristaliza el residuo en éter. Se obtienen  
3,2 partes de dihidro-schizozygina, de punto de fusión 190-191°  
30.  $[\alpha]_D^{26} + 29,4^\circ$  (en cloroformo; c=1).



289408

b) En un matraz redondo, provisto de un dispositivo para extracción Soxhlet en cuyo cartucho se hallan 2 partes de dihidro-schizozygina, se calientan en reflujo 2 partes de hidruro de litio y aluminio en 100 volúmenes de tetrahidrofurano absoluto. Después de extraída del cartucho toda la dihidro-schizozygina, se hierve en reflujo la solución reaccional durante 2 horas todavía y a continuación se la enfría y, agitando, se la mezcla con 150 volúmenes de éter saturado con agua. Luego se agregan 10 volúmenes de lejía sódica 2-n, se prosigue la agitación durante algunos minutos, se decanta para separar del hidróxido de aluminio y por último se lava el residuo con éter. Las soluciones etéreas combinadas se evaporan hasta sequedad y el residuo se cristaliza en éter. Se obtienen 1,1 partes de desoxo-dihidro-schizozygina, de punto de fusión 188-189,5<sup>a</sup>.

Para preparar el lactato se disuelve 1 parte de desoxo-dihidro-schizozygina en 20 volúmenes de cloroformo y se la mezcla con una cantidad equivalente de solución alcohólica 1-molar de ácido láctico; luego se evapora la solución hasta sequedad.

### E J E M P L O III.

2,0 partes de desoxo-schizozygina se hidrogenan en 50 volúmenes de ácido acético glacial con 0,3 partes de óxido de platino según Adams, a temperatura ambiente y presión normal. A los 30 minutos queda terminada la absorción de hidrógeno, (101 volúmenes). Se separa el catalizador por filtración; se diluye el filtrado con 200 volúmenes de agua, se alcaliniza la solución acuosa de ácido acético con solución acuosa



289408

concentrada de amoníaco y se filtró el producto precipitado. El material filtrado se lava con agua, se seca y se recristaliza en éter. Se obtienen 1,6 partes de desoxo-dihidroschizozygina, de punto de fusión 188-189,5°.

= . =



285408

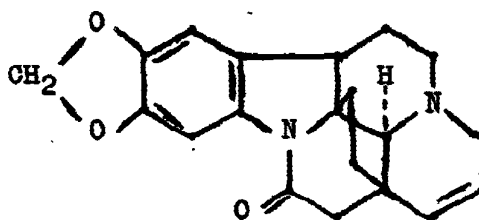
NOTA

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las patentes suizas núm. 7175/62, depositada el 14 de Junio de 1.962, y núm. 1774/63, depositada el 13 de Febrero de 1.963, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la obtención de derivados de un nuevo alcaloide, caracterizado por el hecho que la Schizozygina extraída de la planta Schizozygia, caffaeoides (Boj.) Baill., de la fórmula general I

10.



(I)

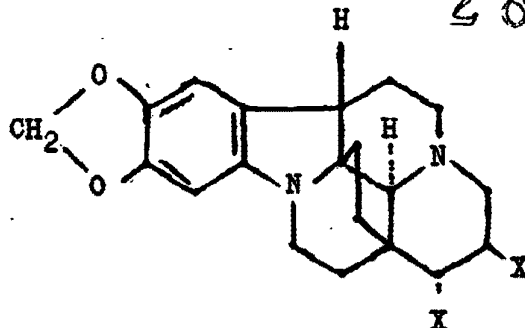
15.

o la dihidro-schizozygina obtenida por hidrogenación catalítica, se reduce mediante hidruro de aluminio y litio en un disolvente orgánico contenido un oxígeno etéreo, a desoxo-schizozygina o bien desoxo-dihidro-schizozygina de la fórmula general II

20.



289408



(II)

5. en la cual las X pueden significar un átomo de hidrógeno o bien formar una unión entre sí, eventualmente la desoxo-schizozygina se reduce catalíticamente y/o el producto final
10. obtenido de la fórmula general II se transforma en una sal, si se desea, con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la obtención de derivados de un nuevo alcaloide.

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

Barcelona, para Madrid, a 12 de Junio de 1.963

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAMIE ISERN

p. p.