

SECCION TECNICA  
\* APLICACION I. P. C.  
CLASE C 07  
SUBCLASE D

P-40.900

Case 1/315

364551

25 MAR. 1969

**Memoria descriptiva**



25 MAR. 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE (-)-NORESCOPOLAMINA Y SUS SALES" (Clase Internacional C 07d)

26 MAY



5 Es conocido que se puede desmetilizar (-)-escopolamina por oxidación con permanganato de potasio, si durante la oxidación se protege el grupo hidroxí alcóhólico primario del éster de ácido trópico, por ejemplo por acetilación (H. L. Schmidt, G. Werner y G. Kumpe, Liebigs Annalen 688 (1965) página 228). Según las consideraciones de los autores es necesaria, según las previsiones, la protección intermedia del grupo hidroxí.

10 Tal como se ha encontrado ahora, es sin embargo posible, de manera sorprendente, preparar (-)-norscopolamina por desmetilación oxidante de (-)-escopolamina sin protección del grupo hidroxí.

15 De acuerdo con el invento, se realiza la desmetilación haciendo reaccionar (-)-escopolamina, eventualmente en forma de una sal, por ejemplo del sulfato o bromhidrato, en solución acuosa, preferiblemente a aproximadamente 20-40°C y con un valor de pH preferiblemente de aproximadamente 6 a 7,5, con un permanganato, por ejemplo permanganato de potasio.

20 La reacción puede tener lugar también a temperaturas superiores e inferiores; sobre todo a temperaturas superiores se llega, sin embargo, a reacciones secundarias perturbadoras.

25 También una fuerte desviación desde el margen de pH antes indicado puede influir de manera desfavorable. Así, con una elevación del valor de pH por encima de aproximadamente 9 aparece en grado creciente saponificación, mientras que con valores de pH inferiores a 6, por ejemplo cuando se utiliza bromhidrato de (-)-escopolamina en calidad de sustancia de partida, puede tener

30

25 MAR



5 lugar la indeseable oxidación de iones de bromo a bromo. Además de esto, al reducir el pH y al aumentar por lo - tanto el potencial de oxidación, se favorece el ataque oxidante sobre el grupo hidroxilo del radical de ácido tró- pico.

El agente de oxidación es utilizado en la cantidad calculada o en un pequeño exceso.

10 En principio, la reacción puede realizarse también en un disolvente orgánico, que sea suficientemente inerte frente a la oxidación bajo las condiciones de acuerdo con el invento, por ejemplo en acetona.

15 Se ha de preferir el medio de reacción acuoso, ya que en él se puede mantener constante con mayor facilidad el valor de pH, y se puede lograr un mejor rendimiento.

La base que resulta en primer lugar es -- transformada en caso deseado, de manera usual, en sus - sales.

20 La (-)-norescopolamina y sus sales son valiosos productos intermedios para la preparación de compuestos susceptibles de ser utilizados terapéuticamente, y además pueden ser utilizados también por sí mismos terapéuticamente, por ejemplo, en calidad de espasmolíticos y sedantes.

25 La cantidad de sustancia activa de la dosis individual es para los adultos de 1 a 50 mg, preferiblemente de 5 a 15 mg.

30 La DL<sub>50</sub> de la (-)-norescopolamina o de sus sales es pequeña; en ratones subcutáneamente es de 350 mg/kg, peroralmente es de 3850 mg/kg, y en ratas peroral



25

mente es de 3200 mg/kg.

5 Para la aplicación terapéutica se transforman (-)-noscopolamina o sus sales fisiológicamente compatibles con las sustancias auxiliares y vehículos usuales en la farmacia galénica, para formar preparados usuales, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, soluciones para inyección.

Tabletas.

Composición:

10 5,0 mg de clorhidrato de (-)-noscopolamina  
35,4 mg de lactosa  
33,0 mg de fécula de maiz  
5,6 mg de ácido silícico coloidal  
0,6 mg de polivinilpirrolidona  
15 0,4 mg de estearato de magnesio  

---

80,0 mg

20 La sustancia activa es cuidadosamente mezclada con una parte de la fécula de maiz, del ácido silícico y de la lactosa, es humectada con una solución etanólica al 5% de la polivinilpirrolidona, y la mezcla es granulada. El granulado secado es mezclado con los restantes componentes y es comprimido para formar tabletas de 80,0 mg.



Solución para inyección

Composición:

10,0 mg de clorhidrato de (-)-norescopolamina

47,0 mg de dextrosa

5 0,012 mg de ácido tartárico

hasta 2,0 ml agua bidestilada.

10 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son disueltas en agua recientemente destilada, - son hechas pasar a través de un filtro estéril y son cargadas en ampollas bajo condiciones asépticas. A continuación, éstas fueron esterilizadas durante 20 minutos a 120°C.

El siguiente ejemplo explica el procedimiento de acuerdo con el invento.

15 Ejemplo:

Desmetilización de bromhidrato de (-)-escopolamina con permanganato de potasio.

20 Una solución de 43,8 g (0,1 moles) de bromhidrato de (-)-escopolamina.  $3H_2O$  en 350 ml de agua, es ajustada a pH = 7 (medidor de pH) con carbonato de sodio, y es calentada a 30°C. Manteniendo constante la temperatura y el valor de pH (por adición gota a gota de ácido sulfúrico 1N), se introduce con agitación en el espacio de 1 hora una solución de 37,9 g (0,24 moles) de perman



1969 j

ganato de potasio en 500 ml de agua.

5                    Después de reaccionar ulteriormente duran  
te una hora, se filtra con succión el dióxido de manga-  
neso precipitado durante la reacción, se lava con agua  
y se extrae con cloruro de metileno la solución de reac  
ción alcalinizada con carbonato de sodio. Después de se  
car la fase orgánica con sulfato de sodio y de separar  
por destilación, quedan como residuo 27,8 g de (-)-nores  
copolamina cristalina. Con cloruro de hidrógeno se ob-  
tiene de manera usual el clorhidrato de (-)-norescopo  
amina. A partir de metanol y éter, cristales blancos,  
punto de fusión 219°C (con descomposición);  $[\alpha]_D^{20} =$   
-32,22 (c = 2,0; en agua). Rendimiento: 25,2 g (77,3%  
de la teoría).

10  
15                    La presente solicitud que corresponde a  
la presentada en Austria, el 12 de Marzo de 1968, bajo  
el número A 2439/68 VI/30 1, se acoge a los beneficios  
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

b 20                    REIVINDICACIONES

=====

Los puntos de invención propia y nueva que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de  
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los

30 0



siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de (-)-norescopolamina y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar (-)-escopolamina o sus sales, en solución acuosa, con un valor de pH entre aproximadamente 6 y 9, preferiblemente entre aproximadamente 6 y 7,5, y a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 40°C, con un permanganato, por ejemplo, permanganato de potasio y la base obtenida en primer lugar se transforma, en caso deseado, de manera usual, en sales.

2.- Procedimiento para la preparación de (-)-norescopolamina y sus sales.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 Oct. 1970

Alberto de Bustos  
Fuder

27.10.70

-7-

MMP.