



ESPAÑA

10 ES	11 N.º 467763	10 A3
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

467763

PATENTE DE INTRODUCCION

17 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D
------------------------	--

54 TITULO DE LA INVENCIÓN "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL COMPUESTO metil(3a- etil-3a,4,6,11,12,13a-hexaidro-1H-indozolino(8,1-cd) carbazol-5-carboxilato).

66 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Experimentado en Estados Unidos, por J.E. POISSON

71 SOLICITANTE (ES) URBANIZACIONES Y CONSTRUCCIONES DE MENORCA, S.A.- URCOMESA

DOMICILIO DEL SOLICITANTE c/Abedul, s/n.- POZUELO DE ALARCON (Madrid)
--

72 INVENTOR (ES) X

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. José Ibáñez Verdugo
--

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente solicitud se refiere al proceso para obtener el compuesto metil (3a-etil-3a,4,6,11,12,13a-hexahidro-1H-indozolino (8,1-cd)carbazol-5-carboxilato) a partir de semillas de plantas tales como las apocináceas, concretamente del género voacanga, amsonia, estemadenia y tabernemontana y preferiblemente de las variedades "africana", "touarsii", "bracteate", "candiflora", "glabra" y "obtusa" de la voacanga; el procedimiento consiste esencialmente en la extracción sucesiva de las semillas de las plantas mediante disolventes de selectividad decreciente en relación con las cantidades de materias no alcaloides, materias grasas y otras sustancias indeseables en la materia prima vegetal de dichas semillas. Esta sucesión de disolventes permite a las distintas materias ser progresiva y rápidamente eliminadas de residuos, lo que sería muy dificultoso si tuviesen que ser combinadas en un sólo disolvente de alto poder de extracción.

A continuación se hará la descripción a título ilustrativo, del procedimiento para extraer el mencionado producto a partir de semillas de plantas de la familia de las apocináceas hasta que se aisle el alcaloide.

(A) Cosecha

Las semillas de voacanga se cosechan cuando el fruto ha madurado o un poco antes de la completa maduración;

25 concretamente, tan pronto como el fruto ha alcanzado su volumen normal.

En la práctica, las semillas se aislan y liberan de cuerpos extraños, fragmentos de pericardio u otros restos vegetales que formarían un residuo inútil y perjudicial para un rendimiento satisfactorio de extracción, o representarían una fuente molesta de clorofila durante la purificación.

Las semillas seleccionadas y completamente secas se trituran hasta una fina condición pulverulenta.

35 De una manera similar se cosechan, clasifican, secan y se trituran finamente en polvo, las semillas de otras apocináceas, como la amsonia, la estemadenia y la tabernemontana y la vinca.

(B) Extracción.

40 La extracción del metil (3a-etil-3a,4,6,11,12,13a-hexahidro-1H-indozolino(8,1-cd)carbazol-5-carboxilato) a partir de semillas molidas de voacanga tiene la ventaja de un excelente rendimiento; del orden de los 20 g. por kilo, conteniendo por término medio un 75 a 85% de producto puro.

45 El procedimiento utiliza características especiales inherentes a la naturaleza del producto buscado, que es una base débil y posee una frágil molécula, debiéndose otras características especiales a la inicial droga vegetal en polvo que contiene una alta proporción de materia grasa.

50 (C) Operación 1.

Las semillas molidas obtenidas según se ha descrito anteriormente, se tratan con éter de petróleo en un aparato de extracción (tipo Soxhlet); la operación se realiza en caliente. Alternativamente la extracción puede realizarse en frío en un aparato filtrador o lixiviador.

El éter de petróleo (disolvente N° 1) que contiene el extracto así obtenido se lava con ácido clorhídrico acuoso al 2%. Alternativamente, se pueden también utilizar tanto ácido acético al 5% como ácido sulfúrico al 1%. El precipitado cristalino que aparece durante el lavado se elimina mediante filtración.

La fase disolvente se separa por decantación después que el lavado ácido-acuoso recibe una nueva carga de polvo, mientras que los lavados ácido-acuosos de la operación 1 se almacenan.

65 (D) Operación 2.

El polvo tratado con el disolvente n° 1 en la operación 1 se trata entonces con éter-etílico (disolvente N° 2) y este éter-etílico es a su vez extraído mediante tratamiento con ácido clorhídrico acuoso al 2%. Alternativamente, pueden utilizarse ácido acético al 5% o ácido sulfúrico al 1%. Seguidamente, los lavados ácido-acuosos de la operación 2 se almacenan.

70 (E) Operación 3

75

Finalmente, el polvo sometido al tratamiento de las operaciones 1 y 2 es tratado con etanol acidificado mediante ácido acético al 5% (disolvente Nº 3) hasta que se obtenga una reacción Mayer negativa. Este disolvente nº 3 así obtenido, se concentra a baja presión para eliminar el alcohol y se diluye entonces con agua; un precipitado de diversos constituyentes perjudiciales aparece y es separado mediante filtración en tierra de diatoméas. El agua acidulada así obtenida, se separa por decantación.

80

Los lavados ácido-acuosos de los tres disolventes de extracción (operaciones 1, 2 y 3), se tratan separadamente.

85

La extracción también se realiza por métodos alternativos, por ejemplo el producto vegetal en polvo se alcaliniza mediante una solución de carbonato sódico o amónico y se extrae por aparato Soxhlet, o por lixiviación, o por maceración seguida de filtrado, mediante un solvente no miscible en agua, como el benceno, el éter etílico, el éter acético o un disolvente clorado como, por ejemplo, el cloruro de metileno o el cloroformo. El disolvente único de extracción es eliminado mediante ácido acuoso; este ácido puede ser tanto un ácido orgánico, acético o tartárico, o un ácido mineral, sulfúrico; la extracción mediante agua clorhídrica es más difícil debido a la solubilidad de los clorhidratos en los disolventes clorados, pero es apropiado si se utiliza un disolvente no clorado.

90

95

100 La droga vegetal molida no alcalinizada se trata también directamente con ácido clorhídrico acuoso, o ácido acético acuoso, dichos ácidos acuosos pueden contener o no una cierta proporción de etanol o metanol, por ejemplo 10-20%.

105 (F) Tratamiento de las aguas aciduladas

Los lavados ácido -acuoso originados por uno u otro de las métodos de extracción descritos anteriormente, se filtran después que el disolvente ha sido retirado en vacío; se lavan con éter y se decantan en ampollas, o mediante centrifugado, o en un aparato rotatorio separador de líquidos.

110 Los lavados así obtenidos se alcalinizan entonces en presencia de un disolvente inmiscible, cloroformo con amoníaco acuoso. También se puede utilizar una solución de carbonato sódico en vez de amoníaco.

115 Estas aguas alcalinas resultantes se extraen con el disolvente seleccionado, cloroformo, benceno, cloruro de metileno o acetato de etilo. El proceso se continúa hasta que no produzca una reacción Mayer positiva.

120 El disolvente de extracción se evapora a sequedad y deja un residuo de bases totales que representa del 1,8 al 2,2% en peso del polvo vegetal utilizado.

(G) Purificación.

Las bases totales obtenidas en la operación 3 se

125 disuelven en una cantidad de metanol que contenga ácido clorhídrico en la proporción en peso de 1 molécula-gramo de ácido por 340 moléculas-gramo de bases.

La solución de clorhidratos así obtenida se diluye en éter-sulfúrico que rápidamente ocasiona la aparición
130 de cristales clorhídricos que se separan por filtración.

Una segunda cristalización se realiza volviendo de nuevo a la base y realizando otra vez el tratamiento descrito anteriormente.

El rendimiento de la base doblemente purificada corresponde aproximadamente al 75% en peso de las bases totales,
135 1,4 a 1,55% en peso del producto inicial.

Ejemplo

300 gramos de semillas de "voacanga africana" se pulverizaron en una trituradora de martillos teniendo un paso de trama de 0,8 mm.
140

El polvo de las semillas no alcalinizado fué extraído mediante éter de petróleo en un aparato Soxhlet.

El extracto así obtenido se agitó con ácido clorhídrico acuoso al 2%, realizándose tres lavados: 250 ml., 100 ml. y 100 ml. Un abundante precipitado cristalino se formó en la superficie delimitadora de los dos líquidos y se separó por filtración.
145

La fase ácida se alcalinizó con amoníaco acuoso y se extrajo mediante 250, 100 y 100 ml. de éter-etílico. Los

150 éteres se juntaron y fueron lavados con agua, secados y evaporados; el residuo pesó 1,28 gramos.

El polvo que había sido tratado con éter de petróleo fué extraído en una segunda operación mediante éter-etílico y el disolvente fué también extraído con ácido clorhídrico acuoso. No se formaron más cristales en la superficie delimitadora entre las dos fases. Los lavados ácidos fueron alcalinizados y las bases fueron extraídas de ellos mediante éter; después de la evaporación se obtuvieron 1,34 gramos de bases.

160 En una tercera operación, se trató el mismo polvo con etanol que contenía un 5% de ácido acético hasta que el efluente mostró una reacción Mayer negativa. El filtrado se concentró a baja presión para expulsar el etanol; 250 ml. de agua se añadieron al concentrado acético. La filtración se realizó con diatomita y el lavado con éter(100 ml.dos veces), posteriormente se realizó alcalinización con amoniaco en presencia de cloruro de metileno y la fase acuosa alcalina fué extraída mediante dicho solvente. La evaporación se llevó hasta sequedad rindiendo 0,139 gramos de bases.

170 Las bases obtenidas en esas tres operaciones fueron disueltas en una pequeña cantidad de metanol conteniendo la cantidad exáctamente calculada de ácido clorhídrico necesario para formar sus clorhidratos, utilizándose para el cálculo el peso molecular de 340.

175

Mediante la adición cuidadosa de éter-etílico, aparecieron rápidamente cristales que fueron secados en una placa porosa y recristalizados mediante paso a base y repetición de la operación de cristalización en presencia de éter.

180

Los cristales obtenidos se almacenaron en un lugar seco protegido de la luz.

La base obtenida de las semillas de "voacanga africana" fué identificada como metil(3a-etil-3a,4,6,11,12,13a-hexaidro-1H-indozolino(8,1-cd)carbazol-5-carboxilato) por sus propiedades fisicoquímicas.

185

Análisis:

Fórmula: $C_{21}H_{25}N_2O_2ClOH_2$; Cálculo en porcentaje: C 64,52; H 6,96; N 7,16. Encontrado en porcentaje: C 65,18; H 6,73; N 6,68.

Los espectros de masa, infrarrojo y ultravioleta podrían superponerse a los de una muestra de referencia.

190

N O T A

Descrito suficientemente el objeto de esta solicitud se declaran de novedad en España las siguientes:

REIVINDICACIONES

195 14.- Procedimiento para la obtención del compuesto
metil (3a-etil-3a,4,6;11,12,13a-hexahidro-1H-indozolino(8,1-
cd)carbazol-5-carboxilato) a partir de plantas del género de
la voacanga, caracterizado por consistir esencialmente en las
siguientes fases: (a) Cosecha de la semilla de la planta voa-
canga, liberando las semillas de cuerpos extraños, y tritu-
200 rando las semillas resultantes hasta polvo; (b) Extracción
parcial del alcaloide a partir de las semillas molidas obte-
nidas en la fase anterior con un primer disolvente seleccio-
nado entre el grupo que contenga éter de petróleo y tetra-
cloruro de carbono, y separación de este primer disolvente
205 del polvo así tratado; (c) Una segunda extracción parcial
del alcaloide a partir del polvo de semillas separado y tra-
tado según la fase precedente con un segundo disolvente que
contenga éter-etílico, y separación de dicho segundo disol-
vente del polvo de semillas así tratado; (d) Una tercera ex-
210 tracción del polvo de semillas separado y tratado según la
fase anterior con un tercer disolvente compuesto de etanol
que contenga aproximadamente entre el 1 y el 5% de ácido,
y separación de dicho tercer disolvente del polvo de semi-
llas así tratado;(e) Purificación del tercer disolvente eta-
215 nol acidulado después de la separación del polvo en la fase
anterior mediante eliminación del etanol y filtración, segui-
da de lavado con un disolvente orgánico inmiscible, haciendo

seguidamente alcalina la fase acuosa separada y retirando
el agua de la misma para proporcionar el deseado producto
220 seco.

225 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado por componerse esencialmente de las siguientes
fases: (a) Igual que en la reivindicación anterior, pero
utilizando preferiblemente la variedad "africana" de la plan-
ta voacanga; (b) Extracción del polvo de la fase anterior
con éter de petróleo y lavado del extracto del mismo con
ácido clorhídrico acuoso diluido, separando seguidamente el
precipitado cristalino que forma, y haciendo alcalina me-
diante amoníaco la fase ácido-acuosa que permanece y lavado
230 de la misma con éter-etílico, separando a continuación la
fase éter y recuperando el residuo sólido de la misma; (c)
Extracción del polvo resultante según las fases del proce-
dimiento descritas anteriormente, utilizando éter-etílico
en lugar de éter de petróleo, separando el polvo así producido
235 y combinando el residuo sólido obtenido de la fase éter fi-
nal con el residuo sólido de la fase precedente; (d) Trata-
miento, del polvo obtenido de la separación del disolvente
éter-etílico en la fase anterior, con etanol que contenga
aproximadamente entre el 1 y el 5% de ácido acético acuoso
240 diluido y separación de dicho disolvente éter del polvo así
tratado, retirando el etanol del mismo, haciendo alcalino
el disolvente resultante con amoníaco acuoso diluido en clo-

ruro de metileno y extrayendo la fase alcalino-acuosa con
cloruro de metileno, separando a continuación el residuo
245 sólido del disolvente cloruro de metileno; (e) Combinación
de los residuos sólidos obtenidos en las tres fases anterio-
res y disolución de los mismos en metanol que contenga áci-
do clorhídrico, añadiendo seguidamente un disolvente éter-
etílico repetidamente a la combinación hasta que todos los
250 productos sólidos, cristalicen, reuniendo mediante elimina-
ción del disolvente el alcaloide deseado.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones an-
teriores, caracterizado porque consta esencialmente de las
siguientes fases: (a) Como en las reivindicaciones 1ª y 2ª;
255 (b) Extracción, en una primera operación, de las semillas
molturadas mediante un primer disolvente según la reivindi-
cación primera, cuyo disolvente está adaptado para retirar
no solamente las grasas sino también un porcentaje sustancial
en peso del alcaloide deseado; (c) Extracción de las semi-
260 llas molidas hasta polvo, en una segunda operación, mediante
tratamiento con un segundo disolvente desengrasante consti-
tuido esencialmente por éter-etílico, cuyo disolvente conti-
núa la extracción iniciada mediante el primer disolvente de-
sengrasante; (d) Extracción adicional de las semillas en pol-
265 vo para el tratamiento final, en una tercera operación, por
un tercer disolvente desengrasante esencialmente constituido
por etanol que contenga entre 1 y 5% de ácido; (e) Separa-

ción del alcaloide buscado de los disolventes después de la extracción en las tres fases anteriores y su recuperación de los mismos.

270

4ª.- Procedimiento para la obtención del compuesto metil (3a-etil-3a,4,6,11,12,13a-hexaidro-1H-indozolino (8,1-cd)carbazol-5-carboxilato).

275

Todo tal y como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de doce hojas mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, a diez de Marzo de mil novecientos setenta y ocho.

URBANIZACIONES Y CONSTRUCCIONES DE MENORCA, S.A.- URCOMESA

P. a.



270
275
276
277
278
279
280