

F.C. 27-V-75

16



P.- 54.359
05200-67/PF/szf

414801

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D 11A 61B

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

entidad húngara

con domicilio en 21, Gyömrői ut, Budapest X, Hungría

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE EBURNA
MONINA RACEMICA U OPTICAMENTE ACTIVA"

(Clase Internacional C07d)

14.5.73

- 1 -

414801

16 MAY

P.-54.359
05200-67/PP/szf



Este invento se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de eburnamonina en formas racémica u ópticamente activas (dextro-rotatoria o levo-rotatoria).

5 La eburnamonina dextro-rotatoria, un alcaloide de Hunteria eburnea, y sus derivados, así como la eburnamonina levo-rotatoria (vincamona) y sus derivados (tales como el vincanol) son compuestos de valiosas propiedades fisiológicas (Chimica Therapeutica 6, 221 /1971/).

10 De acuerdo con un método conocido por la síntesis de la eburnamonina levo-rotatoria (vincamona), el grupo carbometoxi de la posición 14 se hace reaccionar con hidrazina, la hidrazida obtenida se pone en contacto con ácido nítrico, y la azida formada se somete a una descomposición de Curtius para proporcionar el producto buscado (Patente Hun-
15 gara Nº 151.295). Aunque este método para la eliminación del grupo carboxi proporciona con un rendimiento relativamente bueno el compuesto 14-oxo deseado, surgen dificultades importantes, debidas al hecho, de que la síntesis es en varias etapas, y la vincamona se prepara por la complicada reacción
20 de formación de azida, que requiere una alta experiencia operacional.

También es conocido que el ácido vincamínico, obtenido mediante la hidrólisis de la vincamina, puede oxidarse con trióxido de cromo en medio piridínico para dar vincamona con un rendimiento del 10,8%. La vincamona puede tam-
25

414801

16



5 bién prepararse por escisión reductora de la vincamina empleando hidruro de litio y aluminio; este procedimiento transcurre con un rendimiento del 10,2% (Trojanek: Coll. Czech. Chem. Comm. 29, 433 /1964/). La desventaja común de estos procedimientos es sus rendimientos muy bajos.

10 La eburnamonina racémica puede también sintetizarse como se ha descrito por E. Wenckert (J. Am. Chem. Soc. 87, 1580 /1965/). De acuerdo con este procedimiento el perclorato de 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidroindol[2,3-a]quinolinio se copula con ácido yodoacético, el producto obtenido se reduce, y finalmente se trata con un álcali para proporcionar la eburnamonina racémica. La desventaja de este procedimiento es, sin embargo, que proporciona una mezcla racémica con un rendimiento muy bajo en una síntesis compli-
15 cada.

La síntesis de la eburnamonina dextro-rotatoria no ha sido descrita en la bibliografía hasta ahora.

20 Este invento proporciona un procedimiento comercial sencillo y económico para la preparación de eburnamonina, exento de las desventajas de la síntesis conocidas, produciendo eburnamonina con rendimientos más elevados y opcionalmente en la forma de los isómeros ópticos puros,

25 Se ha encontrado que cuando una solución orgánica de ácido vincamínico racémico u ópticamente activo (dextro-rotatorio o levo-rotatorio), preparada opcionalmente

7.5.73

414801



mediante la hidrólisis de vincamina racémica ópticamente activa (dextro-rotatoria o levo-rotatoria), se hace reaccionar a temperaturas elevadas con un agente oxidante que tiene una solubilidad baja en dicho disolvente orgánico, se forma eburnamonina racémica u ópticamente activa (dextro-rotatoria o levo-rotatoria) con un rendimiento elevado).

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de eburnamonina racémica u ópticamente activa (dextro-rotatoria o levo-rotatoria) a través de la oxidación del ácido vincamínico, preparado opcionalmente mediante la hidrólisis de vincamina, en el cual el ácido vincamínico se oxida en el seno de un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente con un agente oxidante que tiene poca solubilidad en dicho medio disolvente.

De acuerdo con el procedimiento del invento el ácido vincamínico racémico u ópticamente activo (dextro-rotatorio) o levo-rotatorio se disuelve en un disolvente orgánico y se hace reaccionar a temperaturas elevadas con un agente oxidante que tiene una solubilidad baja en dicho medio disolvente, tal como carbonato de plata, óxido de plata, óxido de manganeso, et. La reacción puede efectuarse a una temperatura de 80 a 200°C, preferiblemente de 110 a 160°C. Dependiendo de la temperatura, la reacción termina dentro de un periodo de 10 minutos a 20 horas, preferiblemente dentro de 1 a 3

414801



horas.

5 Cuando la oxidación es completa, se elimina el agente oxidante, y el producto se aísla de la mezcla de reacción por evaporación parcial o total. El producto aislado se recristaliza si es necesario.

10 De acuerdo con un método preferido del invento, se emplea como disolvente un hidrocarburo alifático o aromático, preferiblemente xileno, y en calidad de agente oxidante se emplea carbonato de plata, preferiblemente depositado sobre un soporte, tal como un sistema de carbonato de plata/Celite. La reacción se efectúa preferiblemente a la temperatura del punto de ebullición del disolvente.

15 De acuerdo con una variante del nuevo procedimiento la vincamina dextro-rotatoria, un compuesto que también se presenta en la naturaleza se usa como sustancia de partida. Este compuesto se convierte en ácido vincamínico levorotatorio por métodos conocidos, y esta última sustancia se hace reaccionar como se ha descrito anteriormente para proporcionar eburnamonina levorotatoria (vincamona).

20 La vincamina racémica, formada en la síntesis de la vincamina puede también emplearse en calidad de sustancia de partida. Este compuesto se hidroliza para proporcionar ácido vincamínico racémico, el cual a su vez, se convierte en eburnamonina racémica.

25 De acuerdo con una variante del procedimiento adi

414801



5 cional del método, también puede emplearse en calidad de
sustancia de partida vincamina levo-rotatoria obtenida por
resolución de vincamina racémica. Este compuesto se somete
a hidrólisis, y el ácido vincamínico dextro-rotatorio obte
nido se oxida a eburnamonina dextrorotatoria, un compuesto
que también se presenta en la naturaleza.

Las principales ventajas del procedimiento del in
vento son las siguientes:

10 las eburnamoninas racémica y ópticamente activas
(dextro-rotatoria o levo-rotatoria) pueden ser sintetiza-
das por un procedimiento comercial fácil y económico con
rendimientos excelentes;

15 la eburnamonina ópticamente activa (dextro-rotato
ria o levo-rotatoria) se obtiene con un grado de pureza ele
vado, exento de impurezas y sustancias estereoisómeras;

la cristalización de los productos brutos propor
ciona sustancias cromatográficamente uniformes de puntos
de fusión definidos.

20 El invento se ilustra adicionalmente mediante los
siguientes Ejemplos no limitativos:

Ejemplo 1

Eburnamonina racémica

25 a) 2,0 g de vincamina racémica se disolvieron en



10 ml de etanol al 95%, y la solución se hirvió durante una hora en presencia de 0,5 g de hidróxido de sodio. La solución homogénea se evaporó hasta sequedad bajo vacío, y el residuo se disolvió en 20 ml de agua. El valor del pH de esta solución se ajustó a 7 con ácido acético diluido. El ácido vincamínico racémico separado se separó por filtración y se lavó sucesivamente con agua y acetona. Rendimiento: 1,8 g (94%), p. de f.: 252°C.

b) 1,0 g de ácido vincamínico racémico se disolvió en 40 ml de xileno seco, y a la solución se añadieron 0,5 g de carbonato de plata depositado sobre 0,5 g de Celite, y la mezcla se hirvió durante 1,5 horas bajo nitrógeno con agitación constante. La mezcla de reacción, se filtró, y el filtrado se lavó con solución acuosa de carbonato de sodio al 5%. La fase orgánica se separó, se secó y evaporó bajo vacío. El residuo aceitoso se trituró con 4 ml de metanol. Los cristales separados se recogieron y se lavaron con metanol. Se obtuvieron 0,63 g (73%) de eburnamonina racémica; p. de f.: 201-202°C.

20

Ejemplo 2

Eburnamonina dextro-rotatoria

a) 8,0 g de vincamina levo-rotatoria (p. de f.:

25

414801



215-216°C) se disolvieron en 40 ml de etanol al 95%, y la solución resultante se hirvió durante una hora en presencia de 1,76 g de hidróxido de sodio. Después de ello se procedió como se ha descrito en el Ejemplo 1, a). Se obtuvieron 7,05 g (92%) de ácido vincamínico dextro-rotatorio; p. de f.: 255-258°C.

b) Una suspensión de 7,00 g de ácido vincamínico dextro-rotatorio y 7,0 g de carbonato de plata depositado sobre 7,0 g de Celite en 280 ml de xileno seco se hirvió durante dos horas. La mezcla se filtró, el filtrado se lavó tres veces con porciones de 30 ml de solución acuosa de carbonato de sodio al 5%; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó bajo vacío. Los 5,6 g obtenidos de residuo se trituraron con 20 ml de metanol. Se obtuvieron 5,1 g (85%) de eburnamonina dextro-rotatoria; p. de f.: 164°C.

Ejemplo 3

Eburnamonina levo-rotatoria

a) 1,0 g de vincamina dextro-rotatoria se disolvió en 5 ml de etanol al 95%, y la solución se hirvió en presencia de 0,22 g de hidróxido de sodio. Después de ello se procedió como se ha descrito en el Ejemplo 1, a). Se obtuvieron 0,91 g (94%) de ácido vincamínico levo-rotatorio; p. de f.: 256-258°C.



b) el ácido vincamínico levo-rotatorio se hizo reaccionar como se ha descrito en el Ejemplo 2, b) para obtener eburnamonina levo-rotatoria con un rendimiento de 77%. p. de f.: 174°C.

5 Ejemplo 4

Eburnamonina racémica

1,0 g de ácido vincamínico racémico (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, párrafo a), se disolvió en 200 ml de xileno anhidro, y a la solución se añadieron 1,5 g de dióxido de manganeso depositado sobre 2,5 g de Celite, y la mezcla se hirvió durante 1,5 horas bajo nitrógeno con agitación constante. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se agitó dos veces con solución acuosa de ácido sulfúrico al 1,5% (25 ml cada vez). La fase orgánica se deshechó, las fases acuosas unificadas se ajustaron a un pH = 9 con solución/acuosa de amoníaco. El precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 0,80 g (92,2%) de eburnamonina racémica; p. de f.: 201-202°C.

10
15
20

Ejemplo 5

Eburnamonina dextro-rotatoria

En 200 ml de xileno anhidro se disolvieron 1,0 g

25

414801



de ácido vincamínico dextro-rotatorio (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, párrafo a), y la solución se trató del mismo modo que se ha descrito en el Ejemplo 4. Se obtuvo eburnamonina dextro-rotatoria con un rendimiento de 91,5%; p. de f.: 173-174°C.

Ejemplo 6

Eburnamonina levo-rotatoria

En 200 ml de xileno anhidro se disolvió 1,0 g de ácido vincamínico levo-rotatorio (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 3, párrafo a), y la solución se trató del mismo modo que se ha descrito en el Ejemplo 4. Se obtuvo eburnamonina levo-rotatoria con un rendimiento de 93,5%; p. de f.: 173-174°C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Hungría, el 17 de Mayo de 1972, bajo el Nº RI-466, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

14.5.73

REIVINDICACIONES

5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de eburnamonina racémica u ópticamente activa (dextro-rotatoria o levo-rotatoria) por oxidación de ácido vincamínico, que comprende hacer reaccionar ácido vincamínico en el seno de un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes con un agente oxidante que tiene baja solubilidad en dicho medio disolvente.

15

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el agente oxidante es carbonato de plata.

20

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el agente oxidante es dióxido de manganeso.

25

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el disolvente orgánico es un hi

14.5.73

414801

16



drocarburo alifático o aromático preferiblemente xileno.

5 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual la oxidación se efectúa a una temperatura de 80 a 200°C, preferiblemente de 110 a 160°C durante un período de 10 minutos a 20 horas, preferiblemente de 1 a 3 horas.

10 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual se oxida ácido vincamínico racémico u ópticamente activo (dextro-rotatorio o levorotatorio).

15 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual se oxida ácido vincamínico preparado a partir de vincamina racémica u ópticamente activa (dextro-rotatoria o levorotatoria).

8ª.- Un procedimiento para la preparación de eburnamonina racémica u ópticamente activa.

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

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

Madrid, 16 MAYO 1973

P.A.

25

15.5.73
MCM

- 12 -