

PATENTE DE INVENCION

FILE Nº 37879

440.120

Cl. CO7D//A61K

Memoria Descriptiva

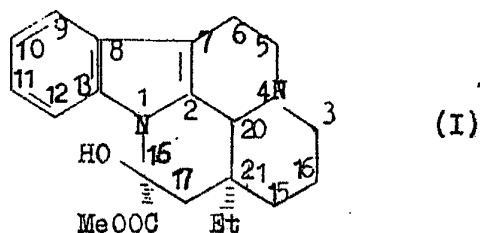
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE VINCAMINA Y ALCALOIDES
INDOLICOS AFINES

Solicitante: BUSKINE, S. A., entidad suiza, residente en 20, Rue
de Romont, FRIBOURG, Suiza.

El objeto de la presente invención es la preparación
de vincamina y alcaloides afines, aptos para ser transformados
fácilmente en esta substancia.

La vincamina, cuya fórmula es:



5

es un alcaloide que ha sido aislado de la Vinca minor, y de la cual se extrae todavía comunmente, aparte de otras plantas.

10

Este grupo de alcaloides, en particular la vincamina, está dotado de interesantes propiedades farmacológicas, en particular de tipo hipotensor y sedante, que lo hacen idóneo para un eficaz tratamiento de enfermedades del aparato circulatorio y del sistema nervioso central.

15

Anteriormente ya han sido propuestos diversos métodos de síntesis, parcial o total, tanto de la vincamina como de otros alcaloides de la misma familia.

20

Para síntesis total se entiende la preparación de la sustancia a partir de compuestos de estructura simple: a título de ejemplo se puede citar la síntesis fundamental realizada por Kühne (USP 3.454.583) a partir de triptamina y de 4-etil-formildimetil pimelato con formación de una lactama que a su vez, se transforma en tiolactama por acción de pentasulfuro de fósforo, desulfurado de aminoésteres el cual se transforma en dl-vincamina por oxidación o hidrólisis ácida. Sobre esta síntesis se basan los otros métodos de preparación mediante síntesis total conocidos hasta ahora, (patentes francesas 2.081.593, 2.104.959, 2190.113, 2143.657 y 2.178.024), sin comportando diversas modificaciones, sea como reactivos que participan en la reacción sea como condiciones en las

25

30

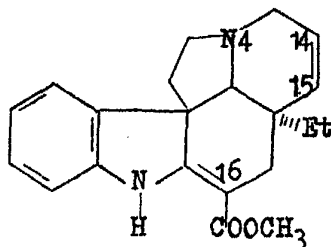
cuales se desarrollan las reacciones propiamente dichas.

Los métodos que se pueden considerar la síntesis parcial prevén, en cambio, la transformación de otros alcaloides indólicos,

5 Para mencionar solo algunos entre los más importantes de estos métodos, se pueden citar:

a) La patente francesa nº 2.108.947 que prevé una transposición reductora en presencia de zinc de 1-tabersonina cuya fórmula es:

10



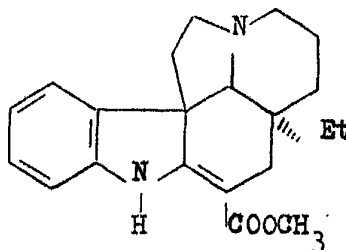
(II)

15 de aminoésteres; la posterior oxidación con acetato mercúrico a sal de amonio; reducción con boro-hidruro alcalino a d-aminoésteres y conversión final mediante oxidación e hidrólisis en d-vincamina, subordinadamente a la reducción, en un estadio cualquiera del proceso, del doble enlace (14-15) de la tabersonina.

20

b) En las patentes belgas nº 761.628 y 765.730 se prevé la hidrogenación catalítica de tabersonina en vincadiformina, o bien, 14-15 dihidro tabersonina, cuya fórmula es:

25



la cual es posteriormente oxidada con perácidos en más estadios en N-oxi-16-hidroxi-vincadiformina. Esta, por reducción

30

y transposición en medio ácido se transforma en vincamina obtenida en mezcla con epi-16-vincamina y apovincamina. Sobre esta mezcla, mediante cromatografía y posterior cristalización se separa la vincamina. Según una variante se prevé la preparación de vincamina desde 16-hidroxiderivado de la vincadiformina obtenido mediante oxidación catalítica de vincadiformina o tabersonina, empleando a tal objeto PtO_2 como catalizador para la preparación en fase heterogénea del mismo 16-hidroxivincadiformina; en la preparación de otros derivados de oxidación se vienen usando peróxidos u óxidos orgánicos o sales u óxidos de metales pesados.

c) De la patente belga nº 765.795 se ha descrito la preparación de enantiómeros de la vincamina con un método análogo al descrito anteriormente en b).

d) La patente francesa nº 2.123.521 describe un método llamado de epimerización, o sea transformación de la 16-epinvincamina en vincamina.

Queriendo describir sucintamente los inconvenientes y problemas principales conexos a la técnica anterior, estos pueden ser así resumidos brevemente:

1) Los métodos extractivos, además de estar sujetos a las disponibilidades del material vegetal, tienen una producción notablemente bajo la vincamina y comportan operaciones más bien complejas de aislamiento y purificación de la vincamina del extracto total.

2) Los métodos de síntesis total prevén una pluralidad de operaciones que, aparte de la dificultad objetiva de las mismas, determinan con seguridad una fuerte rebaja del producto.

3) Los métodos de síntesis parcial están todavía basados en un considerable número de estados (por lo menos tres,

si se considera el aislamiento de los productos intermedios de reacción).

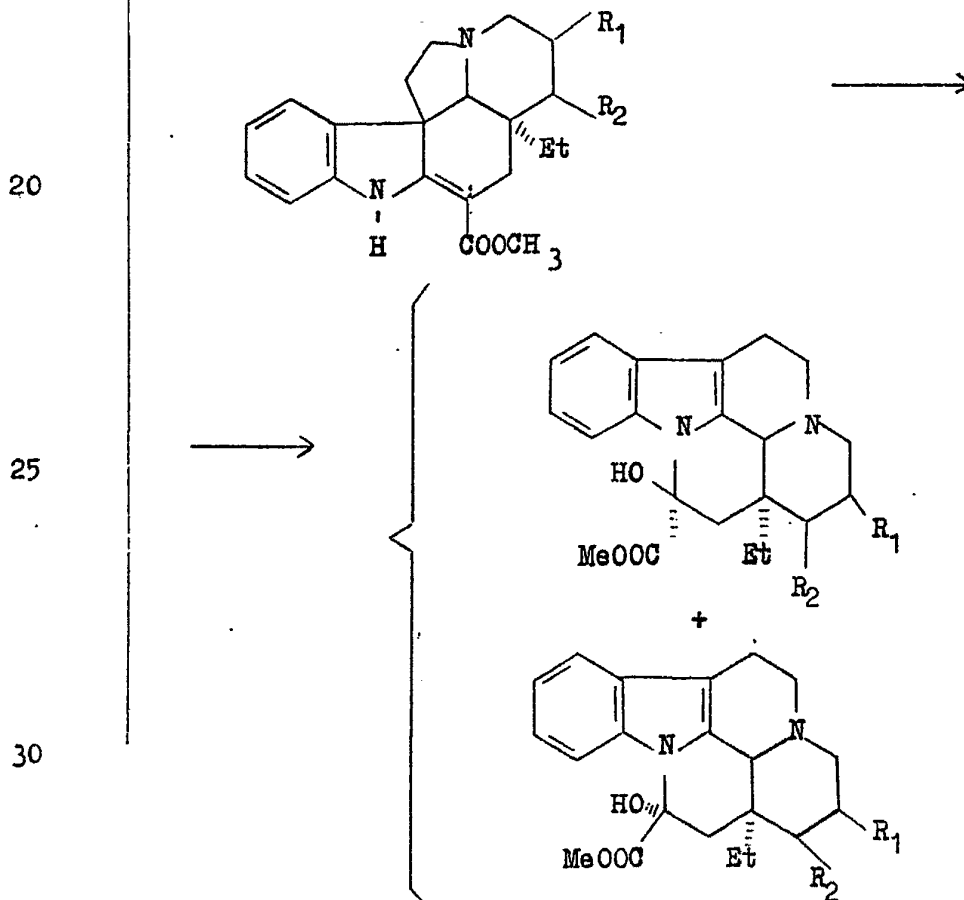
Objeto principal de la presente invención es el de proporcionar un método de síntesis parcial de la vincamina que, a partir de compuestos fácilmente obtenibles, o sea la tabersonina y la vincadiformina ya identificadas anteriormente, permitan la obtención del producto deseado en un menor número de estadios y con producciones industrialmente ventajosas.

Vale la pena en este punto observar que la tabersonina y la vincadiformina son alcaloides indólicos muy difusos, presentes en diversas partes de las plantas, pero sobre todo en las semillas de las especies botánicas pertenecientes a la familia de las Apocináceas:

- 15 - *Amsonia Tabernaemontana*
- *Amsonia* sps
- *Catharanthus* sps
- *Conopharingia* sps
- *Crioceras* sps
- 20 - *Schizozygia coffaeoides*
- *Tabernaemontana* sps
- *Vinca* sps
- *Voacanga obtusa*
- *Voacanga africana*
- 25 - *Voacanga lutescens*
- *Voacanga thouarsii*
- *Voacanga chalotiana*
- *Voacanga schweifurtii*
- *Voacanga* sps
- 30 - *Rhazya stricta*

Ahora se ha encontrado que el objeto ya mencionado se
obtiene según la presente invención con un método para la pre-
paración de vincamina y alcaloides afines que, a partir de la
tabersonina y/o de la vincadiformina, permite conseguir la
5 transformación deseada en un único estadio y en fase homogénea
y se caracteriza por el hecho de que el compuesto de partida,
en solución en un disolvente polar es adicionado en la propor-
ción 1:1 - 1:5 del peso del alcaloide de partida con una sal
orgánica o inorgánica soluble en el medio de reacción de un
10 metal elegido entre Cu, Fe y Co, encontrándose tal metal en su
más alto estado de valencia, habiéndose producido la reacción
preferentemente en ambiente ácido en presencia de oxígeno, a
temperatura comprendida entre +10 y +50° C y para un tiempo
comprendido entre 5 y 15 días.

15 La reacción del método según la presente invención
se puede esquematizar de la forma siguiente:



donde R_1 , R_2 representan respectivamente hidrógeno o bien, juntos un doble enlace.

Del esquema precedente está claro que, cuando $R_1 = R_2 = H$, el compuesto de partida es vincadiformina y se obtiene una mezcla de vincamina y epi-vincamina; en cambio, cuando R_1 y R_2 representan juntos un doble enlace, el compuesto de partida es la tabersonina y los compuestos obtenidos son Δ^{14} -vincamina y Δ^{14} -epivincamina, cuya reducción catalítica a los compuestos correspondientes es de inmediata y rápida ejecución.

Como ya señalado, la reacción según la presente invención se realiza con la intervención de una sal de un metal elegido entre Cu^{++} , Fe^{+++} , Co^{++} , con ácidos orgánicos o inorgánicos. Se han demostrado particularmente útiles en la presente invención el sulfato de cobre $CuSO_4$, el cloruro férrico $FeCl_3$, el estearato de cobalto.

En lo que se refiere al disolvente de reacción, se elige preferentemente entre alcohol, mezclas hidroalcohólicas, acrilonitrilo, dimetiformamida y hexametilenfosfortriamida.

En fin, para establecer el ambiente ácido de reacción, si bien ya es suficiente el uso, como compuesto de partida del clorhidrato de tabersonina o vincadiformina, resulta más ventajosa la adición de un ácido, de preferencia un ácido inorgánico en solución acuosa. Si bien el mecanismo de la reacción de la presente invención no ha sido todavía aclarado, parece plausible que las condiciones de reacción permiten la formación, en la mezcla de reacción, del 16-hidroxi-derivado sin que, no obstante, haya ataque oxidante sobre el átomo de nitrógeno en 4, o sea, sin formación del N-oxi-16-hidroxi-compuesto, a través del cual pasan sustancialmente las síntesis

parciales conocidas hasta ahora. Dicho 16-hidroxis derivado se transforma, a su vez, directamente, sin aislamiento y a medida que se forma, en compuestos finales anteriormente indicados.

5 De este modo la reacción puede ocurrir en un único estadio y con obtención de vincamina Δ^{14} -vincamina satisfactoria. Permanece en cambio desconocido y sorprendente la naturaleza de la acción explicada de la sal metálica, en consideración al hecho de que la misma se adiciona en cantidad
10 grandemente superior a la que ordinariamente se usa para los catalizadores.

La reacción puede ser conducida bajo agitación o dejándola en corriente de aire o, de preferencia, de oxígeno por un periodo de tiempo variable entre 5 y 15 días, a temperatura comprendida entre +10 y +50° C.

15 Al término de la reacción se añade agua amoniacal hasta neutralizar y se extrae con cloroformo. El residuo cloroformico se cromatografía sobre gel de sílice diluyendo con cloroformo y cantidades crecientes de MeOH.

20 Los ejemplos que siguen ilustran la invención, pero sin que constituyan una limitación.

EJEMPLO 1

25 11,4 g ($3 \cdot 10^2$ volúmenes aproximadamente) de (-) vincadiformina-clorhidrato se disuelven bajo agitación a 50° en 240 volúmenes de alcohol etílico. A la solución resultante se adiciona una mezcla constituida por 240 volúmenes de H₂O, 60 volúmenes de HCl al 10% y 2,5 g de CuSO₄ · 5H₂O y se deja en corriente de O₂ a 50° por unos 8 días. La conversión en vincamina epi-vincamina se realiza sobre TLC usando como adsorbente
30 gel de sílice 2,5% NaOH y como diluyente una mezcla de cloro-

formo/metanol = 96/4. Las manchas se revelan rociando la placa con el reactivo al cerio-sulfato de amonio (C.A.S.) (Stahl reag nº 34) y se ponen de manifiesto a la luz de Wood y a la luz normal.

5 En particular, la vincadiformina se identifica con una mancha azul intensa a la vista, mientras que la vincamina y la epi-vincamina con manchas más polarizadas fuertemente fluorescentes $\lambda=366$ nm. La mezcla de reacción se alcaliniza a pH 8 por adición en frío de 300 volúmenes aproximadamente de solución NH_4OH al 10% y posteriormente extraída con 10 3 x 500 volúmenes porciones de CHCl_3 . Las fases orgánicas se separan, reúnen, se lavan con agua y se desecan sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución es luego filtrada y evaporada a 40° C bajo presión reducida hasta residuo seco. Se obtienen unos 9 15 g de residuo en bruto que se vuelven a tomar con 20 volúmenes de una mezcla acetona/cloruro de metileno/metanol=5/4,9/0,1 y se cromatografían en columna, usando como adsorbente gel de sílice y como diluyente la mezcla disolvente misma.

Los primeros 3000 volúmenes de producto se descartan, 20 en tanto que los siguientes 1500 volúmenes aproximadamente proporcionan después de la evaporación del disolvente (-) vincadiformina (unos 0,9 g = 10%) P.f. 96° C de metanol $M^+ = 338$. La vincadiformina recuperada se vuelve a poner en ciclo. Otros 5000 volúmenes de producto se desechan para obtener 25 en fin dos series de fracciones, la primera de las cuales suministra, después de evaporación del disolvente (+) vincamina (2,7 g = 30%). P.f. 230-232° C de MeOH, $(\alpha)_D^{20} = +41$ (CHCl_3 , $C = 1$), $M^+ = 354$ I.R. (nujol) bandas a 1756, 1074, 747, 727 (en cm^{-1}) y 16 -epivincamina (1,35 g = 15%) 30 P.F. 190-192° de acetona

$$M^+ = 354$$

$$(\alpha)_D^{20} = -39^\circ \text{ (CHCl}_3, c = 1).$$

EJEMPLO 2

5 6,70 g ($2 \cdot 10^{-2}$ volúmenes) de tabersonina base se disuelven en 200 volúmenes de etanol. La solución se adiciona luego con 4 volúmenes de HCl al 10%, y 5 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ disueltos previamente en una mezcla de 160 volúmenes de H_2O y 40 volúmenes de HCl al 10% y se deja después en corriente de O_2 en baño con termostato a 50°C por 10-12 días.

10 La conversión de la tabersonina en Δ^{14} -vincamina y Δ^{14-16} -epivincamina se hace sobre TLC usando como absorbente gel de sílice y como diluyente una mezcla acetona/metileno cloruro/metanol = 20/80/0,5. Las manchas se revelan salpicando la placa con el C.A.S. y se hacen evidentes a la luz U.V. ($\lambda = 366 \text{ nm}$). Al final de la reacción la solución se vuelve alcalina por la adición de NH_4OH al 10% en frío y repetidamente extraída con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavan en neutro con H_2O , desecadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y en fin concentradas $\geq 40^\circ \text{C}$ bajo presión reducida a residuo seco.

15 Se obtienen 5,6 g de producto en bruto que se vuelve a tomar con 15 volúmenes de mezcla acetona/metileno cloruro/2/8 y se cromatografía sobre columna de gel de sílice (250 g). El diluido acetona(CH_2Cl_2) comprende una primera serie de fracciones que contienen Δ^{14} -vincamina (20%) P.F. 218°C de metanol

25 $M^+ = 352$

$$(\alpha)_D^{20} = +115 \text{ (CHCl}_3, c = 1)$$

$$U.V. (\text{MeOH}) \lambda = 223 (4,50), 271(3,95), 278(3,90), 288(3,70)$$

$\lambda = (\text{nm}) (\log \epsilon)$
30 mientras el diluido $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95/5$ de una segunda serie de fracciones que contienen la Δ^{14-16} -epivincamina (10%)

P.f. 184^o de acetona

$\alpha_D^{20} = +31$ (CHCl₃, c = 1)

M^r = 352

U.V.(EtOH) $\lambda_{nm}(\log E) = 224(4,30), 270(3,85), 280(3,79),$
291(3,60).

5

EJEMPLO 3

3,38 g de vincadiformina base (10^{-2} volúmenes) se tratan con 80 volúmenes de H₂O, 20 volúmenes de HCl al 10%, 100 volúmenes de etanol y 2,71 g de FeCl₃ a 50^o C sobre baño con termostato en atmósfera de O₂. La Conversión de la vincadiformina en vincamina y 16-epivincamina se realiza sobre TLC en las mismas condiciones del ejemplo 1.

10

Después de unos 10 días de tratamiento, la mezcla de reacción se vuelve alcalina por adición de NH₄OH al 10% y extraída repetidamente con CHCl₃.

15

Las soluciones orgánicas se separan, se lavan con H₂O, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran a residuo seco a 40^o C bajo presión reducida. Se obtienen 2,5 g de residuo que se vuelven a tomar en 5 volúmenes de CHCl₃ y se cromatografían sobre columna de gel de sílice en las condiciones indicadas en el Ejemplo 1. La cantidad de vincamina recuperada de la concentración de las fracciones útiles es igual a g 0,8 (30%).

20

EJEMPLO 4

6,60 g de vincadiformina ($2 \cdot 10^{-2}$ m) se disuelven en 500 volúmenes de etanol. A la solución se añaden 10 volúmenes de H₂O, 50 volúmenes de dimetilformamida (DMF) y 1,5 g de CuSO₄·5H₂O. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente en burbujeo de O₂ por un periodo de unos 8 días.

25

30

La conversión en vincamina y 16-epivincamina se

realiza sobre TLC, usando el sistema diluyente del Ejemplo 1.

La solución se concentra después a pequeño volumen bajo presión reducida, luego se adicionan 300 volúmenes de H₂O, se lleva a pH 9 con NH₄OH al 10% y se extrae con CHCl₃. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan con H₂O, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a residuo seco bajo vacío intenso.

Se obtienen unos 3 g de residuo que se vuelve a tomar con 20 volúmenes de CHCl₃ y se cromatografía sobre columna en las condiciones del Ejemplo 1, consiguiéndose una recuperación de vincamina y de 16-epivincamina iguales al 8,4% y al 12% respectivamente.

EJEMPLO 5

10 g de tabersonina HCl se disuelven en 100 volúmenes de alcohol metílico. La solución resultante se adiciona con 1 g de estearato de cobalto y se deja en reposo al aire por 15 días. La conversión se realiza sobre TLC usando como adsorbente gel de sílice 2,5% NaOH y como diluyente una mezcla cloroformo/metanol = 96/4. A la desaparición de la tabersonina, se neutraliza la solución con NH₄OH 5% en frío, diluida con 100 volúmenes H₂O y extraída con 3 x 100 volúmenes de cloroformo.

Los extractos reunidos se anhidrifican con K₂CO₃ y la solución clorofórmica se concentra a presión reducida a 30-40° C hasta residuo constante. Se obtienen 9 g de residuo que se vuelven a tomar con 20 volúmenes de CHCl₃ y se cargan en una columna cromatográfica equilibrada con 250 g de gel de sílice.

El diluido clorofórmico comprende una primera serie de fracciones que contienen Δ^{14} -vincamina (g 2) P.f. 218° C de

metanol.

$$\alpha_D^{20} = + 115 \text{ (CHCl}_3 \text{ : C = 1)}$$

$$M^+ = 352$$

U.V. = MeOH λ = 223 (4,50), 271(3,95), 278(3,90), 288(3,70)

5 mientras que el diluido cloroformo/MeOH = 95/5 suministra una segunda serie de fracciones la Δ^{14} -epivincamina (g3) P.f. 184° de acetona.

$$\alpha_D^{20} = + 31 \text{ (CHCl}_3 \text{ C=1)}$$

$$M^+ = 352$$

10 U.V. = EtOH λ = 224(4,30), 270(3,85), 280(3,79), 291(3,60).

EJEMPLO 6

10 g de vincadiformina HCl se disuelven en 100 vols. de metanol. La solución resultante se adiciona con 1 g de estearato de cobalto y se deja en reposo al aire por 15 días.

15 La conversión se realiza sobre TLC, usando como adsorbente gel de sílice al 2,5% NaCl y como diluyente una mezcla CHCl₃/MeOH = 96/4.

20 A desaparición de la vincadiformina, la solución se neutraliza con NH₄OH al 5% en frío, diluida con 100 volúmenes de H₂O y extraída con 3 x 100 volúmenes de CHCl₃. Los extractos reunidos se anhidrifican con K₂CO₃ y la solución clorofórmica se concentra a presión reducida a 30-40° C hasta residuo constante.

25 Se obtienen 7,5-7,8 g de residuo que se vuelven a tomar con 20-25 volúmenes de CHCl₃ y cargados en una columna cromatográfica equilibrada con 250 g de gel sílice. El diluido clorofórmico comprende una primera serie de fracciones que contiene vincamina (g 1,9) P.f. = 230-232° C de MeOH

$$\alpha_D^{20} = +41 \text{ (CHCl}_3 \text{ C=1)}$$

30 $M^+ = 354$

mientras el diluido $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 93/7$ suministra una segunda serie de fracciones que contiene la 16-epi-vincamina (unos 2,5 g).

P.f. 190-192° C de acetona

5 $\alpha_D^{20} = -39$ (CHCl_3 C= 1)

$M^r = 354$.

N O T A

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, con el nº 10940/74 de 9 de Agosto de 1.974; acogiendo por 15 lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE VINCAMINA Y ALCALOIDES INDOLICOS AFINES; caracterizándose por lo siguiente:

20 1.- Procedimiento para la preparación de vincamina y alcaloides indólicos afines, a partir de la tabersonina o vincadiformina, caracterizado por que el compuesto de partida en solución en un disolvente polar se adiciona, en la 25 proporción 1:1 - 1:5 en peso del alcaloide de partida, con una sal orgánica o inorgánica soluble en el medio de reacción de un metal elegido entre Cu, Fe y Co, encontrándose dicho metal en su estado de valencia más alto, produciendo la reacción de preferencia en ambiente ácido en presencia de oxígeno, 30 a temperatura comprendida entre 10 y 50° C y para un tiempo

comprendido entre 5 y 15 días.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la sal metálica es sulfato cúprico.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal metálica es cloruro férrico.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal metálica es una sal de cobalto de un ácido monocarbosílico.

10 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ambiente ácido se obtiene por adición medio de reacción de un ácido mineral en solución acuosa.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ambiente ácido se obtiene usando como compuesto de partida el clorhidrato del alcaloide de partida.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente polar se elige entre los de tipo alcohólico, hidroalcohólico, acrilonitrilo, dimetilformamida y hexametilfosfortriamida.

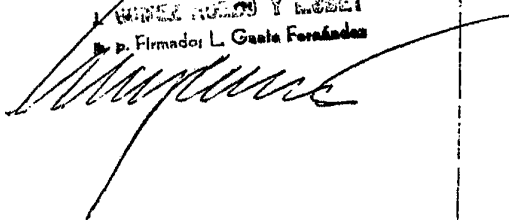
20 8.- Procedimiento para la preparación de vincamina y alcaloides indólicos afines, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

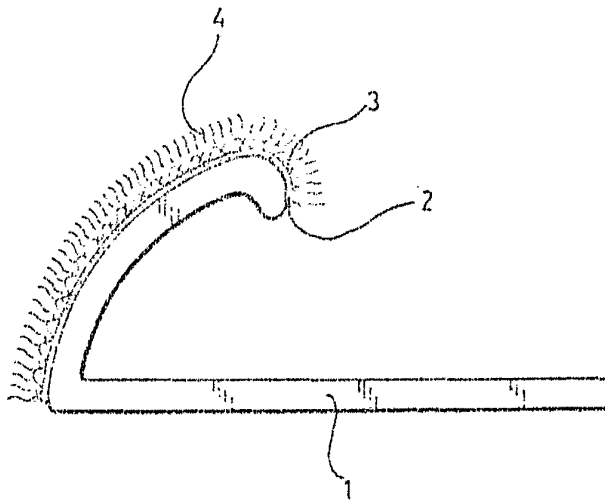
Madrid, 24 NOV. 1975

BUSKINE, S.A.

25
L. GARCÍA RUIZ Y LÓPEZ
p. Firmados L. García Fernández



**ESCALA
VARIABLE**



Madrid 28 NOV. 1975

J. GOMEZ ACEVEDO Y MODEI

p. Firmador: L. Costa Fernández