

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

458134

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A3
(21)		
(22)	(23) FECHA DE PRESENTACION	
	23 Abril 1977	

PATENTE DE INTRODUCCION ✓

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL
	B01D 11/00, C07D 519/04

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL ESTER METILICO DEL ACIDO 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridin(3,2,1,-ij)(1,5)naftitidin-12-oico, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS"

(56) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION

Conocido en Francia por la firma ANVAR, de Puteaux

(71) SOLICITANTE (S)

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

POZUELO DE ALARCON (Madrid), c/Abedul, s/n

(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. José Ibañez Verdugo

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a una PATENTE DE INTRODUCCION, por diez años, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ESTER METILICO DEL ACIDO 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS, que se solicita a favor de URBANIZACIONES Y CONSTRUCCIONES DE MENORCA, S.A. - URCOMESA, de nacionalidad española, residente en POZUELO DE ALARCON (Madrid), calle Abedul, s/n.

- - - oOo - - -

5.- La invención se refiere a un procedimiento que permite especialmente la fabricación del ester metílico del ácido 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico que en adelante se denominará producto, compuesto, o alcaloide buscado, con rendimientos netamente mejorados, a partir de compuestos alcalóidicos conexos, obtenidos por extracción de la planta denominada "Crioceras longiflorus".

10.- El producto buscado es un alcaloide indólico conocido, de fórmula abreviada $C_{21}H_{26}N_2O_3$, con punto de fusión: F= 232-233°C. El único medio de que se dispone ahora para fabricarlo, es un proceso de extracción a partir de la pervinca menor.

15.- Se conocían ya hace tiempo las propiedades hipotensivas del extracto total de la pervinca menor y se ha puesto de manifiesto más recientemente el gran interés de que el producto buscado pueda ser aislado, como hipotensor, por una parte, pero sobre todo como agente activo contra la senectud de los tejidos, de otra parte, proporcionando una mejora de la microcirculación cerebral. A este fin terapéutico han aparecido recientemente medicamentos en el mercado.

20.- De todos modos, la fabricación industrial de esos nuevos medicamentos está actualmente limitada, ya que la extracción del alcaloide buscado a partir de la pervinca no es suficiente para satisfacer las necesidades del mercado. Así, la recolección de las hojas de pervinca se realiza una vez por año y, en las mejores especies de pervincas, el rendimiento de extracción de alcaloides totales no es más que del 0'5 al 0'7 %, es decir, de 5 a 7 gramos por kilo de hojas, lo que

25.- representa de 0'2 a 0'4 gramos de alcaloide por kilo.

30.-

Resulta, por tanto, extremadamente importante encontrar una nueva fuente de extracción.

La invención tiene por objeto un procedimiento que conduzca al alcaloide buscado partiendo de una nueva planta, la "Crioceras longiflorus".

35.-

Más precisamente, la invención tiene por objetos:

- Un procedimiento de extracción de los alcaloides contenidos en los órganos vegetales de la "Crioceras longiflorus",
- 40.- - Un procedimiento para aislar fracciones de dicho extracto, especialmente una fracción que contiene un nuevo compuesto conexo al alcaloide buscado, el 17-18 dehidrocompuesto, y otra fracción conteniendo otro nuevo compuesto conexo, el epímero del anterior en el C-14.
- 45.- - Un procedimiento para la obtención del ester metílico del ácido 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico, por hidrogenación catalítica del 14-15 dehidrocompuesto.
- 50.- - Un procedimiento para la obtención del epímero C-14 del compuesto por hidrogenación catalítica del epímero C-14 del 17-18 dehidrocompuesto.
- 55.- - Un procedimiento para la obtención de ester metílico del ácido 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico a partir de la "Crioceras longiflorus" con rendimientos netamente mejorados con referencia a los hasta ahora existentes.
- 60.- La invención se refiere a un procedimiento para la extracción de los alcaloides de la "Crioceras longiflorus", caracterizado porque se ponen en íntimo contacto los órganos vegetales de dicha planta, después de previa trituración y alcalinización, con por lo menos un disolvente orgánico de extracción usual para los alcaloides, y porque se recuperan seguidamente los alcaloides totales por lavado de la fase orgánica en medio ácido acuoso, extracción de la fase ácida, después alcalinización, y evaporación de esta última dejando un residuo de
- 65.- alcaloides totales.

Las operaciones puestas en práctica son clásicas para la extracción de alcaloides. El presente procedimiento constituye, por tanto, un proceso por analogía. Se indicarán a continuación, a título puramente ilustrativo, las condiciones de puesta en práctica que han dado los mejores rendimientos.

70.-

Resulta ventajoso partir de raíces o cortezas de raíces de la "*Crioceras longiflorus*" reducidas a polvo. Podrían igualmente ser tratadas las partes aéreas de dicha planta, pero los rendimientos en alcaloides totales son menos elevados que con las raíces.

75.-

Para la alcalinización se puede utilizar un hidróxido o un carbonato alcalino o amoníaco. El disolvente orgánico de extracción es escogido entre los hidrocarburos, en particular entre los hidrocarburos clorados, tales como el cloruro de metileno y el cloroformo. Los hidrocarburos aromáticos simples, como por ejemplo el benceno, son los menos interesantes. Para el tratamiento de la fase orgánica, se realiza un lavado a presión con agua, después acidificación. Para la extracción final de la fase ácida, se utiliza un disolvente orgánico, por ejemplo un hidrocarburo clorado, como el cloroformo o el cloruro de metileno, después de haber alcalinizado dicha fase con la ayuda de un agente alcalino, por ejemplo amoníaco.

80.-

85.-

En conjunto se obtiene así un rendimiento en alcaloides totales del 1,5 al 1,6 % por lo menos, es decir, de 15 a 16 gramos de extracto total por cada kilo de raíces.

90.-

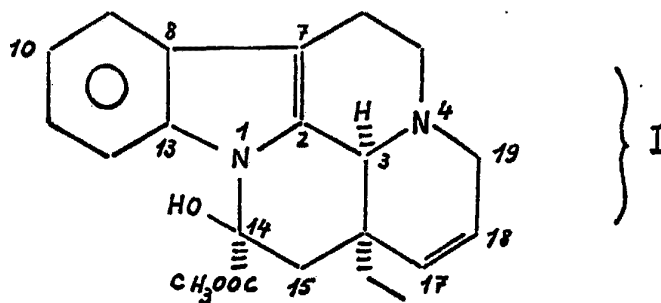
De una forma convencional, se pueden separar los alcaloides del extracto total sometiendo este último a una cromatografía y después a eluciones sucesivas con disolventes o mezclas de disolventes orgánicos.

95.- Se aisla así, después de elución con benceno, una primera fracción de producto poco polar, constituida por una mezcla de compuestos alcalóidicos.

100.- Se aisla, seguidamente, por elución con benceno y con la mezcla benceno-cloruro de metileno, una fracción que cristaliza en acetona bajo la forma de un alcaloide "A", que será descrito posteriormente en detalle. Y por elución con cloruro de metileno se aisla una fracción que cristaliza en la acetona bajo la forma de un alcaloide "B", que también será descrito posteriormente.

105.- Finalmente, se aisla por elución con la mezcla de cloruro de metileno-metanol y con metanol, un producto más polar constituido de una mezcla de alcaloides. Como variante, para obtener los alcaloides A y B, aisladamente o en mezcla, a partir del extracto total, se puede operar por cristalización directa a partir de los alcaloides totales en el seno de un disolvente o mezcla de disolventes en los que cristalicen los alcaloides "A" y/o "B", por ejemplo en disolventes tales como la acetona o el benceno.

115.- El alcaloide "A" se ha revelado como el 17-18 dehidro-compuesto, de fórmula abreviada $C_{21}H_{24}N_2O_3$, que puede ser representado por la fórmula esquemática desarrollada "I".



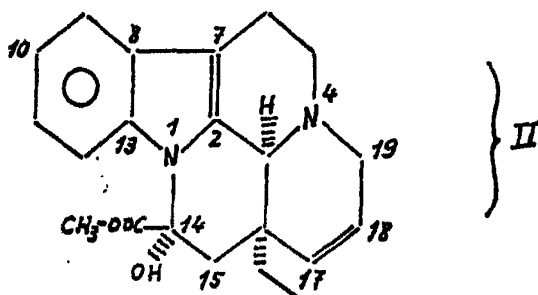
Las características físicas de este alcaloide (también llamado alcaloide "A" en la presente descripción) son las siguientes:

120.-

F = 202° C

$(\alpha)_D^{20} = + 116^\circ$ (CH Cl₃ c = 0,75)

El alcaloide "B" se ha revelado como el epímero C-14, de fórmula abreviada C₂₁ H₂₄ N₂ O₃, que puede ser representado por la fórmula esquemática desarrollada "II".



125.-

Las características físicas de este alcaloide (o alcaloide B) son las siguientes:

F = 185° C.

Según una característica esencial de la presente invención, el alcaloide A puede ser transformado en el producto

130.-

buscado por hidrogenación catalítica en las condiciones clásicas.

En esta reacción, se utiliza el alcaloide A o una de sus sales cristalizadas, por ejemplo el tartrato, y se hace actuar el hidrógeno en un medio disolvente en presencia de un catalizador de hidrogenación a base de platino o paladio. Se han obtenido resultados perfectamente satisfactorios utilizando el óxido de platino en condiciones normales de temperatura y presión. El rendimiento es cuantitativo. En las mismas condiciones,

135.-

140.- la hidrogenación catalítica del alcaloide conduce al epímero -14 del compuesto con un rendimiento cuantitativo.

145.- La invención proporciona, por tanto, un medio de obtener el producto buscado en condiciones netamente mejoradas con referencia a los procedimientos actuales. En efecto, el rendimiento de extracción en alcaloides totales de la "Crioceras longiflorus" es, por ejemplo, de 16 gramos/kilo de polvo de raíces. Sobre esta cantidad se aislan alrededor del 30 % en peso de alcaloide A y el 30 % en peso de alcaloide B, a partir de los cuales se obtienen cuantitativamente el producto buscado y el epímero C-14, respectivamente.

150.- La invención será ilustrada, sin ser limitada, por los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1

Obtención del extracto total de la "Crioceras longiflorus".

155.- 1.000 g. de polvo de raíces son alcalinizados por 800 ml. de amoníaco a la mitad y extraídos en el soxhlet con un cloruro de metileno durante 12 horas. La solución clorometilénica es seguidamente concentrada hasta un volumen de 500 ml. y diluida mediante 1 l. de éter etílico.

160.- La fase orgánica es seguidamente eliminada por 2x500 ml. de ClH N, después por 5x200 ml. de ClH N. Las fases ácidas reunidas son extraídas por el cloruro de metileno después de alcalinización con amoníaco. Las fases clorometilénicas son lavadas con agua, después secadas sobre sulfato de sodio seco y destiladas. Dejan un residuo de 16 g. de alcaloides totales.

165.- EJEMPLO 2

Obtención de fracciones de alcaloides por separación de la mezcla de alcaloides totales.

- Se cromatografía el residuo de 16 g. de alcaloides totales, obtenidos en el ejemplo 1, sobre 30 veces el peso en alúmina y se somete sucesivamente a elución con:
- 170.-
- Benceno: 4 g. de producto poco polar.
 - Benceno y con la mezcla de benceno- CH_2Cl_2 : 5 g. de producto que cristaliza en acetona dando el alcaloide "A".
- 175.-
- Cloruro de metileno: 5 g. de un producto que cristaliza en la acetona dando el alcaloide "B".
 - La mezcla $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ -metanol y con metanol: 2 g. de producto constituido por los alcaloides más polares.
- Se identifica el alcaloide "A" que posee las características citadas anteriormente, y el alcaloide "B" también caracterizado anteriormente.
- 180.-

EJEMPLO 3

- Obtención del ester metílico del ácido 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico" a partir del alcaloide "A".
- 185.-

- Se hace burbujear una corriente de hidrógeno en una solución metanólica que contenga 40 mg. del alcaloide "A", bajo forma de su sal con el ácido tartárico, en presencia de platino "Adams" durante una hora. Se obtiene, después de extracción con cloruro de metileno, después de disolución en agua y alcalinización por amoníaco, 40 mg. de un producto identificado como el producto buscado:
- 190.-

- (1) - por su punto de fusión.
 - (2) - por cromatografía en capa delgada con referencia a una muestra patrón.
 - (3) - por su espectro infrarrojo.
- 195.-

El rendimiento de la hidrogenación es cuantitativo.

EJEMPLO 4

Obtención del epímero G-14 del compuesto a partir del alcaloide "B".

200.-

En las mismas condiciones que en el ejemplo 3, se ha hidrogenado el alcaloide "B" aislado en el ejemplo 1, Se ha obtenido con un rendimiento cuantitativo un producto identificado como el epímero G-14 del compuesto buscado.

205.-

N O T A

Descrito suficientemente el objeto de esta solicitud se declaran de novedad y propiedad las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

210.-

1ª.- Procedimiento para la obtención del ester metílico del ácido 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico, caracterizado porque se someten a extracción los órganos vegetales de la planta "Crioceras longiflorus", por puesta en contacto de dichos órganos, después de trituración y alcalinización, con por lo menos un disolvente orgánico de extracción usual para los alcaloides, y porque se recuperan seguidamente los alcaloides totales por lavado en medio acuoso ácido de la fase orgánica, extracción de la fase ácida, seguida de alcalinización por un disolvente orgánico no miscible, y evaporación de este último, dejando un residuo de alcaloides totales.

215.-

220.-

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los órganos vegetales de la "Crioceras longiflorus" que se tratan, son las raíces o las cortezas de esas raíces.



225.- 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque a título de disolventes de extracción se utilizan el cloruro de metileno o el cloroformo.

230.- 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se somete la mezcla de alcaloides totales a cromatografía y después a eluciones sucesivas con disolventes orgánicos.

235.- 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque después de haber cromatografiado los alcaloides totales sobre alúmina, se aísla después de elución con benceno, una primera fracción de producto poco polar constituida por una mezcla de compuestos alcalóidicos, se aísla seguidamente por elución con benceno y con la mezcla benceno-cloruro de metileno, una segunda fracción que cristaliza en la acetona bajo la forma de un primer alcaloide constituido por el dehidro 17-18 compuesto, se aísla seguidamente por elución con cloruro de metileno una fracción que cristaliza en la acetona bajo la forma

240.- de un segundo alcaloide constituido por el epímero C-14 del anterior y se aísla, finalmente, por elución con la mezcla cloruro de metileno-metanol y con metanol un producto más polar constituido por una mezcla de alcaloides.

245.-

250.- 6ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se somete la mezcla de alcaloides totales a una cristalización en el seno de disolventes o de mezclas de disolventes, tales como la acetona o el benceno.

7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se extraen los alcaloides totales de la planta "Crioceras longiflorus", porque se separan por cris-



255.- talización o por cromatografía y eluciones sucesivas, las fracciones alcalóidicas, porque se aísla la fracción constituida por el dehidro 17-18 compuesto y porque se efectúa la hidrogenación catalítica de este último compuesto dando lugar al ester metílico del ácido 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico.

260.- 8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque aislada la fracción constituida por el epímero C-14 del dehidro-compuesto, se efectúa la hidrogenación catalítica de ese compuesto, dando lugar al epímero C-14 del ester metílico del ácido 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico.

265.- 9ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ESTER METILICO DEL ACIDO 13a-etil-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahidro-12-hidroxi-1H-indolo-(3,2,1-de)piridín(3,2,1-ij)(1,5)naftiridín-12-oico Y PRODUCTOS INTERMEDIOS.

270.- Todo tal y como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de 11 hojas.

Madrid, a veintitrés de Abril de mil novecientos setenta y siete.

URBANIZACIONES Y CONSTRUCCIONES DE MENORCA, S.A.

URCOMESA

P. a.
JOSE LUIS REZ
Agencia de Patentes

