

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



22 FEB. 1978

|       |                          |    |         |        |
|-------|--------------------------|----|---------|--------|
| 18 ES | 11 NUMERO                | 21 | 459.424 | 10 A 1 |
|       | 22 FECHA DE PRESENTACION |    | 2-6-77  |        |

PATENTÉ DE INVENCION

|                 |                    |         |
|-----------------|--------------------|---------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA           | 33 PAIS |
| 31 NUMERO       |                    |         |
| 7041/76         | 3 de Junio de 1976 | Suiza   |

|                        |                                |                                      |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|                        | G07D / A61K                    |                                      |

|   |
|---|
| 64 TITULO DE LA INVENCION                                     |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA VINCAMINA. |

|                    |
|--------------------|
| 71 SOLICITANTE (S) |
| ENRICO CORVI MORA. |

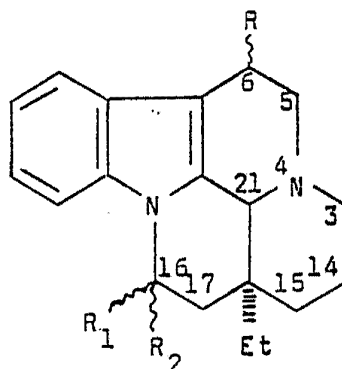
|  |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE                  |
| Via Scalabrini 49, 29100 PIACENZA, Italia. |

|                      |
|----------------------|
| 72 INVENTOR (ES)     |
| DAVIDE VEGEZZI, Ing. |

|                 |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|                 |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 74 REPRESENTANTE                    |
| D. José Miguel Gómez-Acebo y Madet. |

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de la vincamina con la fórmula:



5 en la que R representa -OH, =O, R<sub>1</sub> es OH o bien no existe y R<sub>2</sub> es COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, con la presencia de un doble enlace  $\Delta^{16-17}$  cuando R<sub>1</sub> falta o bien con R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> = O. La presente invención se refiere igualmente a los métodos para la preparación de dichos compuestos.

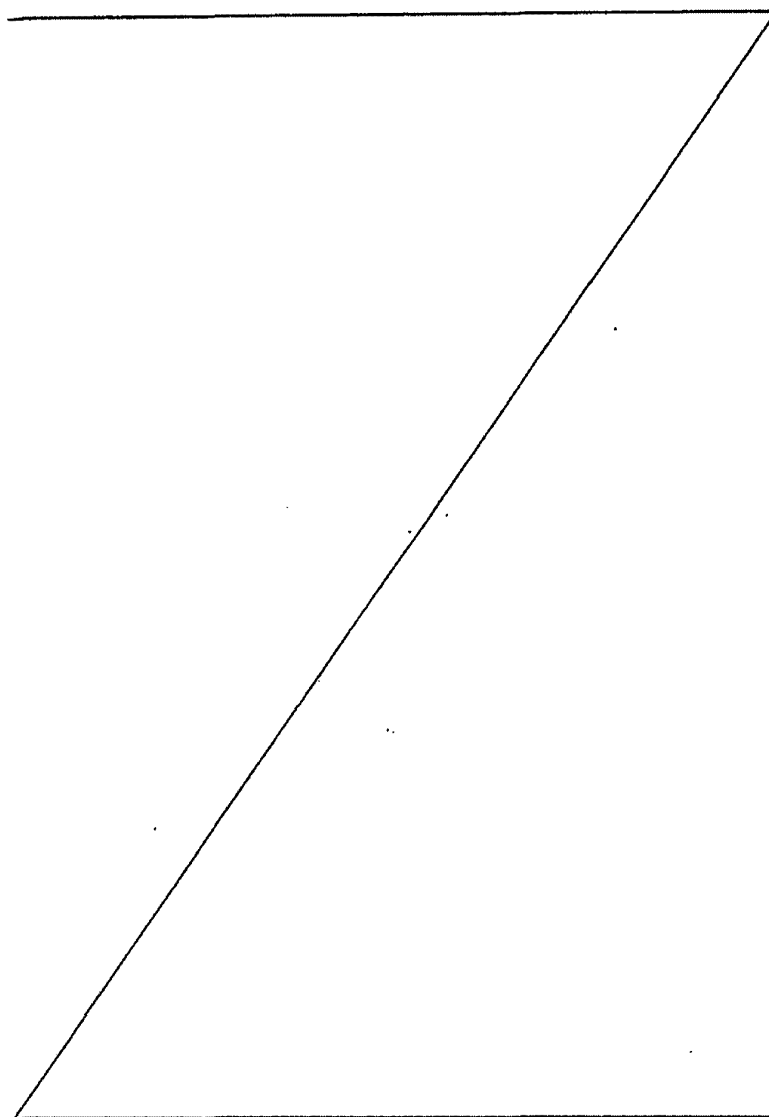
10 Mas particularmente, los compuestos de la presente invención que responden a la fórmula general anterior, consisten en la 6-hidroxivincamina, 6-cetovincamina, 6-ceto-vincaminol, 6-ceto-apovincamina, 6-ceto-16-epivincamina y 6-ceto-vincamona.

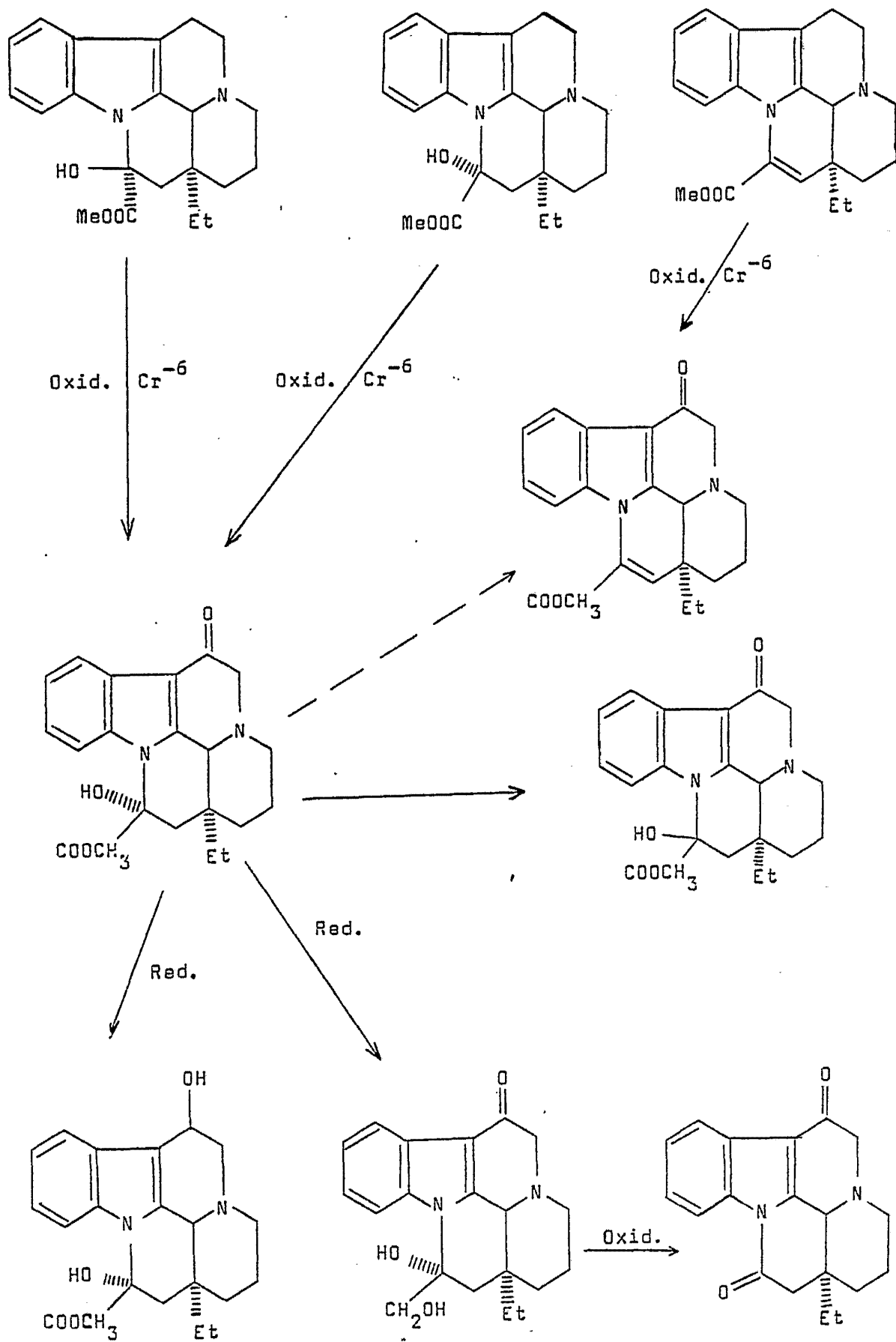
15 Por lo que se refiere al procedimiento según la presente invención, hay que observar ante todo que hasta ahora la acción de los agentes oxidantes sobre la vincamina ha proporcionado productos del tipo  $\Delta^{4,21}$ -vincamina o bien N-óxidos de la misma.

20 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los compuestos objeto de la presente invención pueden ser preparados a partir de vincamina, epivincamina, o apovincamina, según el producto final deseado, mediante un procedimiento de

3.

oxidación que se caracteriza sustancialmente por el hecho de emplear como oxidante compuestos de cromo hexavalentes. Los procedimientos según la presente invención se comprenderán me jor por el esquema resumido que sigue:





En este esquema aparece claramente que, con el procedimiento según la presente invención, el empleo de compuestos de cromo hexavalentes oxidantes lleva selectivamente a la oxidación en  $C_6$  con formación de 6-ceto-derivados, cuyas estructuras quedan inequívocamente demostradas por la investigación espectrométrica de masa.

Es sorprendente la obtención de la 6-ceto-vincamina a partir de la epivincamina, porque en la reacción con ácido crómico se obtiene simultáneamente la oxidación del carbono 6 y la inversión estereoquímica en  $C_{16}$ . La 6-ceto-16-epivincamina, por lo tanto, no sólo se obtiene de la 16-epivincamina, sino que también se puede preparar a través de una epimerización de la 6-cetovincamina por tratamiento de esta última con bases fuertes.

La 6-hidroxivincamina y el 6-ceto-vincaminol se preparan por reducción química de la 6-cetovincamina en condiciones particulares, mientras que la 6-cetovincamina se prepara convenientemente por oxidación del 6-ceto-vincaminol.

Los aspectos y ventajas de la presente invención, tanto por lo que se refiere a los compuestos como por lo que se refiere a la preparación correspondiente aparecerán en los ejemplos que siguen, que se dan a título ilustrativo y no limitativo.

#### EJEMPLO 1

##### 5-ceto-vincamina.

En un matraz adecuado, dotado de refrigerante, termómetro, agitador y embudo gota a gota, se prepara una solución de 20 g. de vincamina base en una mezcla de 50 ml. de ácido sulfúrico al 50 % y de 1.000 ml. de acetona destilada

en  $\text{CrO}_3$ , seca.

5                   Bajo agitación y a temperatura ambiente se añaden, gota a gota al contenido del matraz 35 ml. de solución de ácido crómico en acetona (8 N - reactivo de Jones). Terminada la adición, se deja en reposo durante una noche. La conversión se controla mediante cromatografía en capa delgada (TLC), utilizando como adsorbente gel de sílice (GF<sub>254</sub> Merck a la sosa (2,5 %) y como eluyente una mezcla de  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (96 : 4).

10                   El cromatograma se observa a la luz ultravioleta a  $\lambda = 254 \text{ nm}$ .

15                   Cuando la mancha correspondiente a la vincamina desaparece, se descompone el exceso de oxidante con isopropanol, se filtra, se diluye con agua (volumen/volumen) la mezcla de reacción, se alcaliniza en frío con  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado hasta un pH de 9 y se extrae repetidas veces con  $\text{CHCl}_3$  hasta que se agotan las aguas.

20                   Las soluciones orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y el  $\text{CHCl}_3$  se evapora a presión reducida hasta residuo seco. Se obtienen 9 g. de producto sólido bruto que puede ser recristalizado con etanol y acetona.

25                   La 6-ceto-vincamina se presenta como un sólido blanco cristalino que tiene las siguientes características:  
Temperatura de fusión: 240 - 241° C.

En el análisis: para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$       M = 368,41

calculado: C = 68,46 %; H = 6,5 %; N = 7,60 %

hallado: C = 68,31 %; H = 6,6 %; N = 7,52 %

Espectro UV en MeOH:

$\lambda_{1\max} = 241 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{2\max} = 265 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{3\max} = 295 \text{ nm}$ .

Espectro IR (nujol), bandas en:

3400  $\text{cm}^{-1}$   $\gamma$ -OH ensanchada

1740  $\text{cm}^{-1}$   $\gamma$ C=O de  $-\text{COOCH}_3$  (éster)

1640  $\text{cm}^{-1}$   $\gamma$ C=O de  $>\text{C}=\text{O}$  conjugado

Espectro de masa: ión molecular  $\text{M}^+ = 368 \text{ m/e}$

otros picos en m/e 339 ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$ )

309 ( $\text{M}-\text{COOCH}_3$ )

298 ( $\text{M}-70$ )

La preparación de la 6-ceto-vincamina puede también efectuarse a partir de la 16-apivincamina.

Se repiten las condiciones experimentales citadas en las que la 16-epivincamina sufre tanto la oxidación a nivel del metileno  $\text{C}_6$ , como la inversión estereoquímica al nivel de los sustituyentes en el  $\text{C}_{16}$ .

#### EJEMPLO 2

6-ceto-apovincamina.

Con las modalidades del ejemplo 1 se efectúa la oxidación en 10 g. de apovincamina. Al término del proceso se obtienen 4 g. de producto bruto que se somete a cromatografía en columna de gel de sílica utilizando como diluyente una mezcla de  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (98 : 2).

De la concentración de las primeras fracciones se obtienen 1,2 g. de 6-ceto-apovincamina que se presenta como una sustancia amorfa que tiene una masa igual a 350 m/e.

EJEMPLO 36-ceto-vincaminol.

Se disuelven 1,5 g. de 6-ceto-vincamina en 300 ml. de tetrahidrofurano (THF) que contenga el 5 % de agua. A la solución se le añade 250 mg. de  $\text{NaBH}_4$  y se deja a temperatura ambiente bajo agitación durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añaden otros 250 mg. de  $\text{NaBH}_4$  y después de 30 minutos se controla en TLC (gel de sílice, benceno/acetona/etanol = 75/15/10, vapores de yodo) la desaparición de la 6-ceto-vincamina. Terminada la reducción, se trata la mezcla con 800 ml. de agua y una cantidad de ácido clorhídrico diluido a fin de llevar el pH a aproximadamente 1. Se procede a una primera extracción con 3 x 300 ml. de éter dietílico, acto seguido se alcaliniza la fase acuosa con  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 % y se extrae con 3 x 300 ml. de  $\text{CHCl}_3$  agotando finalmente con 3 x 200 ml. de mezcla EtOH/ $\text{CHCl}_3$  (2 : 3).

Los extractos de las aguas básicas se reúnen, se secan en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran, se concentran hasta residuo.

Se obtiene 1 g. aproximadamente de producto que se purifica a través de dos cromatografías en columna.

De la primera cromatografía (gel de sílice, benceno/acetona/EtOH = 75/15/10) se obtienen 750 mg. de una mezcla enriquecida del componente que tiene  $R_f = 0,26$ , y 150 mg. de producto puro, identificable como la 6-hidroxivincamina, mientras que en la segunda cromatografía (efectuada en aparato para cromatografía líquida a baja presión del tipo Merck, columnas standard, eluyente  $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}/\text{EtOH} = 20/20/5$ ), después de concentración de las fracciones útiles, se obtienen 500 mg. de producto puro en TLC.

El 6-ceto-vincaminol recristalizado con etanol

presenta las siguientes características químico-físicas:

Punto de fusión = 220° C. con descomposición.

Espectro IR (KBr) bandas a:

3300  $\text{cm}^{-1}$  ensanchada  $\vee$  O-H

5 1625  $\text{cm}^{-1}$   $\vee$  C=O conjugado

Espectro UV (MeOH):

$\lambda_{1\text{max}}$  = 243 nm,  $\lambda_{2\text{max}}$  = 266 nm,  $\lambda_{3\text{max}}$  = 302 nm.

En análisis: para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  (M = 340)

calculado: C = 70,56 %; H = 7,11 %; N = 8,23 %

10 hallado: C = 70,31 %; H = 7,05 %; N = 8,28 %

Espectro de masa: ión molecular a 340 m/e.

#### EJEMPLO 4

##### 6-hidroxi-vincamina.

15 A una solución de 3,68 g. de 6-ceto-vincamina preparada según el ejemplo 1 en 1.000 ml. de metanol, se añaden bajo agitación 1 g. de  $\text{NaBH}_4$  a porciones de 200 mg. por vuelta durante un tiempo aproximado de 30 minutos.

Terminada la adición, la mezcla se mantiene durante una hora aproximadamente a la temperatura ambiente y ag 20 to seguido se trata con ácido clorhídrico diluído en frío hasta un pH 6 - 7. Posteriormente la solución se lleva a un pH alcalino añadiendo  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 20 % en frío, diluída con agua y se extrae con  $\text{CHCl}_3$ .

25 Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua hasta la neutralidad, se secan en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran en volumen pequeño.

La solución restante se cromatografía en columna, usando como adsorbente gel de sílice y como aluyente una

mezcla constituida con benceno/acetona/etanol en relaciones 75/15/10 (eluyente A). Se recogen las fracciones útiles, que comprenden los productos que tienen un Rf comprendido entre 0,15 y 0,30 (TLC: gel de sílice G, eluyente A, detección con cerio amonio sulfato en luz ultravioleta a 366 nm) y estas fracciones, adecuadamente reunidas y concentradas, se someten a una segunda purificación por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de  $\text{CHCl}_3$ /acetona/MeOH = 70/20/8 (eluyente B).

La 6-hidroxi-vincamina obtenida de la concentración de las fracciones que tienen un Rf 0,20 (eluyente A), y se presenta como un producto amorfo con las características espectroscópicas siguientes:

Espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) bandas a:

3400-3500  $\text{cm}^{-1}$  ensanchada  $\text{OH}$   
 1730  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C=O}$  de  $-\text{COOCH}_3$

Espectro UV (en MeOH):

$\lambda_{1\text{max}} = 222 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{2\text{max}} = 276 \text{ nm}$ .

Espectro de masa: ión molecular  $\text{M}^+ = 370 \text{ m/e}$

otros picos en m/e 351 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{H}$ )  
 m/e 352 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ )  
 m/e 323 ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{H}_2\text{O}$ )  
 m/e 300 ( $\text{M}-70$ )  
 m/e 282 ( $\text{M}-70-\text{H}_2\text{O}$ )

25

#### EJEMPLO 5

6-ceto-16-epivincamina.

3 g. de 6-ceto-vincamina se disuelven en 370 ml.

de tetrahidrofurano absoluto y a la solución se añaden 4,15 g. de  $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$  manteniendo la temperatura a  $20^\circ\text{C}$ . Se deja bajo agitación durante tres horas y a continuación se trata la mezcla con cuidado con 20 ml. de agua y por último se vierte todo en 1.000 ml. de agua. Se filtra en celita y se lava bien en filtro con  $\text{CHCl}_3$ .

El filtrado se alcaliniza, se extrae y se agota con  $\text{CHCl}_3$  y los extractos orgánicos reunidos se secan en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y concentran en seco a presión reducida.

Se obtienen 2 g. de residuo que se recuperan con 100 ml. de acetona caliente, después de lo cual la mezcla se lleva a ebullición y el volumen se eleva a 50 ml.

Después de refrigeración se obtienen 1,2 g. de sustancia sólida cristalina cuyas características químico-físicas corresponden a las de la 6-ceto-vincamina de partida.

El filtrado acetónico concentrado en seco proporciona 800 mg. de una mezcla de 6-ceto-vincamina y un producto que tiene un  $R_f$  mas bajo (eluyente  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 96/4$ ; adsorbente: gel de sílice  $\text{GF}_{254}$ ). El residuo acetónico se cromatografía en columna de gel de sílice y se diluye con una mezcla de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9 : 1$ .

De las primeras fracciones se recuperan 250 mg. de 6-ceto-vincamina, mientras que las posteriores proporcionan, después de evaporación del solvente, 200 mg. del isómero 6-ceto-16-epivincamina.

El isómero se diferencia de la 6-ceto-vincamina sólo por el valor del  $R_f$ , presentando en efecto los mismos espectro IR y de fragmentación en la masa.

EJEMPLO 66-ceto-vincamina.

3 g. de 6-ceto-vincaminol se disuelven en 60 ml. de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se le añade gota a gota, una mezcla constituida por 2,1 g. de  $H_5JO_6$  en 120 ml. de THF, manteniendo la temperatura ambiente y bajo agitación durante 3 horas.

Para completar la reacción se añaden otros 500 mg. de  $H_5JO_6$ , después de ello se deja en condiciones normales durante una noche.

La mezcla se vierte, acto seguido, en 250 ml. de agua, se alcaliniza con  $NH_4OH$  al 10 % hasta un pH de 8 y se extrae con  $CHCl_3$ .

Las soluciones clorofórmicas reunidas se secan en  $Na_2SO_4$ , se filtran y se concentran en residuo seco bajo presión reducida.

El residuo se recupera con acetona, se lleva a seco y el producto se recristaliza con etanol.

Se obtienen 2 g, de sustancia cristalina que tiene las siguientes características químico-físicas:

P.f. 197 - 199° C.

Para  $C_{19}H_{20}N_2O_2$  calculado: C = 73,9 %; H = 6,5 %; N = 9,08 %  
hallado: C = 72,8 %; H = 6,44 %; N = 8,9 %

MS  $M^+ = 308$  m/e

IR bandas a  $1725\text{ cm}^{-1}$   $\gamma$ CO

$1675\text{ cm}^{-1}$   $\gamma$ CO conjugado

La Vincamina y la Apovincamina son sustancias ya conocidas, empleadas en la terapia de la arteriosclerosis cerebral, gracias a su eficaz acción vasodilatadora a nivel cerebral como también a su capacidad para activar el metabolismo

mo de las células nerviosas.

No obstante, su acción terapéutica en las diversas vías de administración se caracteriza por una breve duración, debido a su rápida eliminación, por lo que se hace necesaria administraciones repetidas a lo largo de las 24 horas.

Se ha encontrado ahora, que constituye otro objeto de la presente invención que los derivados de la vincamina y de la apovincamina de la presente invención tienen la propiedad de poseer análoga actividad terapéutica asociada a un efecto prolongado en el tiempo, es decir, del tipo denominado acción prolongada.

Los nuevos derivados según la presente invención han sido objetos de una investigación farmacológica, en el curso de la cual han sido examinados particularmente los aspectos siguientes, capaces de poner en relieve no sólo la actividad farmacológica a nivel cerebral, sino también pruebas de farmacocinética para demostrar una absorción y distribución retardadas.

Las propiedades objetos de la investigación han sido las siguientes:

- Toxicidad aguda por vía intraperitoneal
- niveles hemáticos  
en diversos tiempos desde el tratamiento por vía oral
- Variación del flujo hemático en la arteria vertebral por administración endovenosa.

#### A.- TOXICIDAD AGUDA.

La toxicidad aguda se ha determinado en el ratón de la estirpe Swiss de peso medio de 20 g. y de sexo masculino, utilizando grupos de 5 animales cada uno, con el método de Litchfield y Wilcoxon (tiempo de observación días). Los

compuestos se han administrado en suspensión de carboximetilcelulosa al 1 %.

5 La toxicidad aguda ha resultado baja para todos los compuestos examinados, según se desprende de la Tabla adjunta en la que se dan también las de la vincamina (HCl) y la de la apovincamina.

10 Los resultados demuestran por tanto que son escasamente tóxicos administrados por vía parenteral. En efecto, en todos los compuestos, la toxicidad evaluada según el método de Gleason pueden clasificarse como moderada, leve o mínima.

#### B.- ABSORCION.

15 Todos los compuestos han sido suministrados por vía oral en dosis de 100 mg/kg expresados como vincamina y apovincamina, en suspensión en una solución de carboximetilcelulosa al 5 %.

20 La absorción se determinó evaluando los niveles hemáticos en los siguientes tiempos: 10', 20', 60', 120', 240', 480', 10 h y 12 h, en correspondencia con los cuales se ha podido determinar el tiempo, contado desde la administración, en el cual se tiene la máxima concentración hemática.

25 Para la evaluación de la acción de retardo se han seguido los criterios siguientes: se consideran derivados con acción de retardo, los derivados que después de 120' presentan niveles hemáticos superiores a los obtenidos con vincamina.

30 Es evidente en la Tabla que los compuestos de la invención determinan máximos niveles hemáticos en tiempos netamente superiores respecto a los de la vincamina clorhidrato, explicando ésto su efecto de tipo de acción retardada.

### C.- FLUJO HEMATICO.

La actividad vasodilatadora cerebral se ha estudiado en el perro bajo anestesia, midiendo por medio de flujómetros electromagnéticos periarteriales Statham el flujo hemático a nivel de la arteria vertebral que, en esta especie animal constituye la principal aportación de sangre al cerebro.

Los compuestos inyectados de la vena femoral a dosis correspondientes a 5 mg/kg han provocado aumentos del flujo hemático dirigido al cerebro similares, y a veces incluso superiores a los de la vincamina.

Los resultados se dan en la Tabla, que indica las variaciones porcentuales del flujo encontradas a nivel de la arteria vertebral izquierda después de la administración de los diversos compuestos en examen, a grupos de 4 animales por cada compuesto. Los resultados demuestran que los compuestos realizados se caracterizan todos por una acción vasodilatadora a nivel de la circulación cerebral.

Esta acción es, para algunos de los compuestos bastante mas marcada que la de la vincamina y la apovincamina.

### D.- RESPIRACION DE LAS PLAQUETAS.

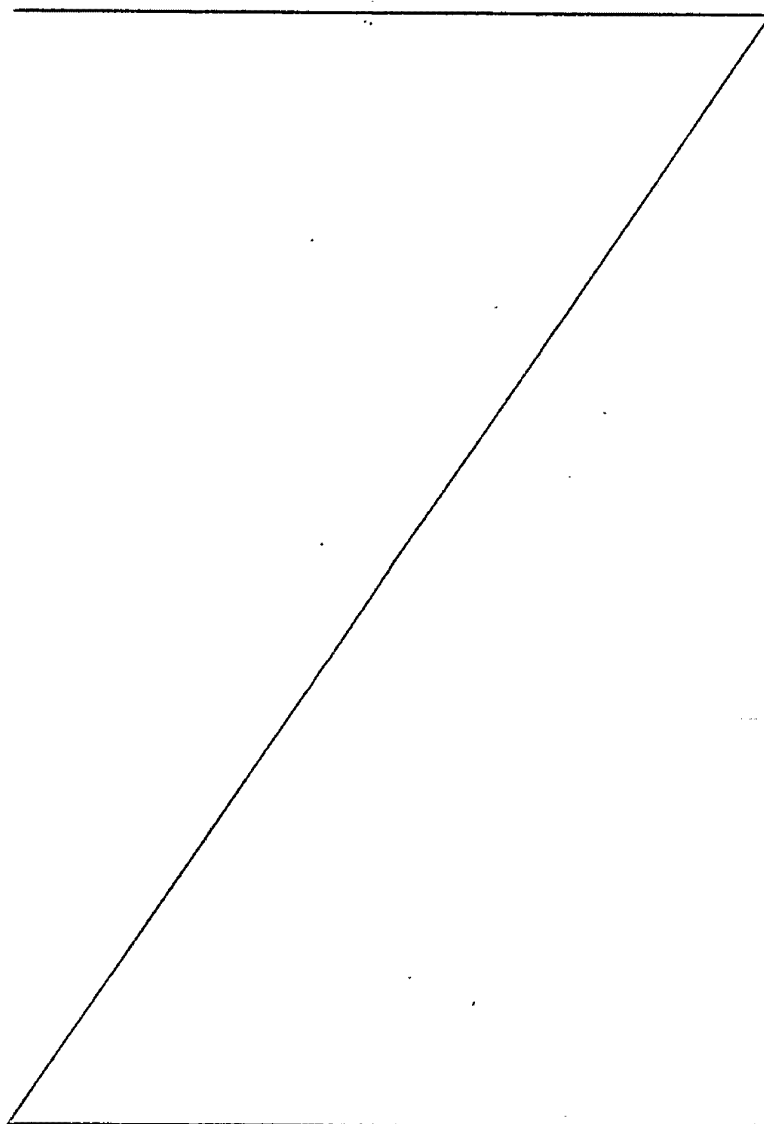
Según pruebas efectuadas "in vivo" en el conejo, se ha comprobado que estos compuestos pueden incrementar los parámetros respiratorios de las plaquetas.

Basándonos en las consideraciones tanto de orden toxicológicos, como farmacocinético como farmacodinámico, se puede afirmar que los compuestos objeto de esta investigación pueden utilizarse tanto por vía oral como por vía parenteral a fin de obtener un efecto farmacológico de tipo de acción retardada.

Es importante subrayar que, con la administra-

ción de estos compuestos, se puede reducir la posología de vincamina, manteniendo o incluso mejorando la acción terapéutica.

Posología diaria propuesta: 40 - 160 mg.



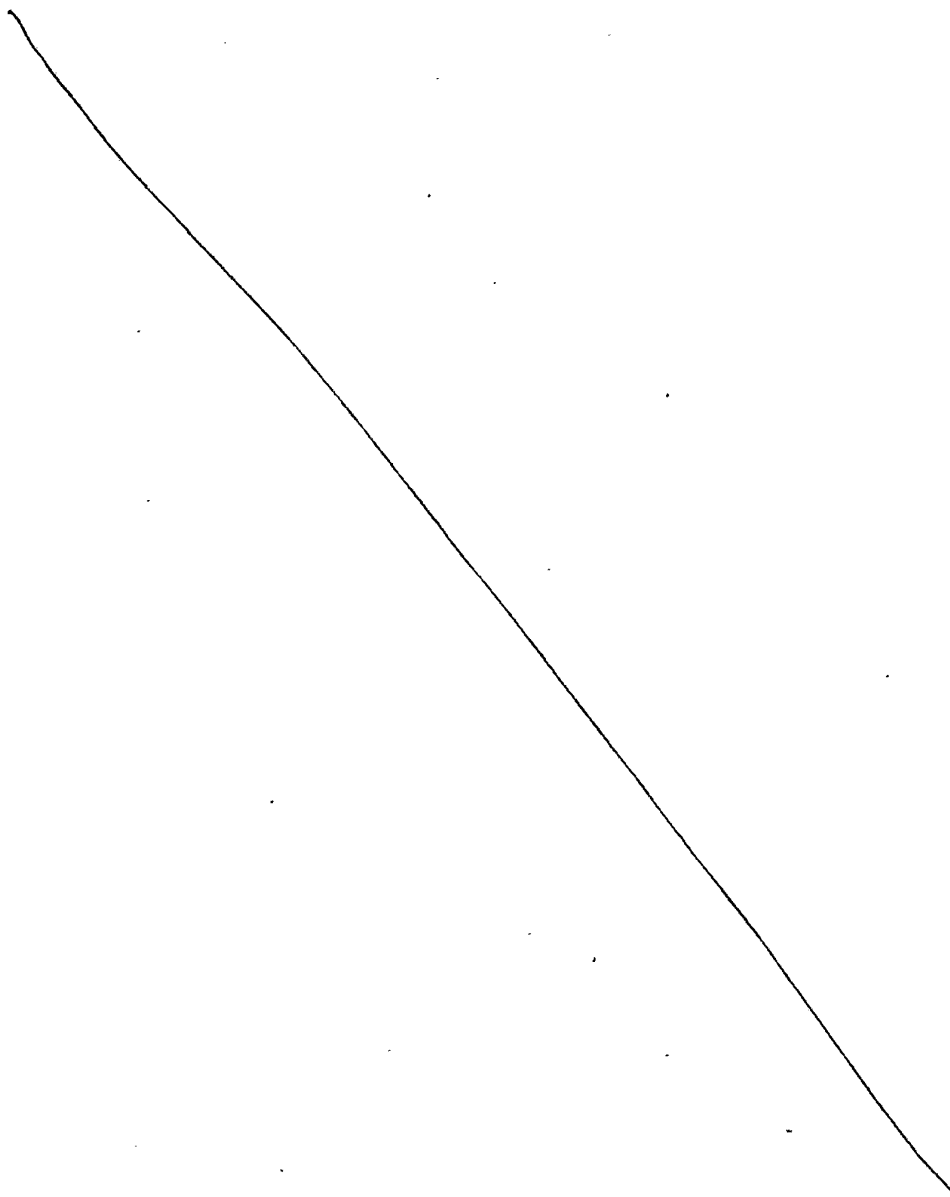
TABLA

|                        | Ejemplo<br>No.<br>ratón | DL <sub>50</sub> mg/kg<br>i.p. | Tipo de<br>toxicidad | Tiempo<br>máximo | Variaciones<br>% * |
|------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------|--------------------|
| Vincamina HCl          | -                       | 800                            | moderada             | 20'              | + 24,1             |
| Apovincamina           | -                       | 2000                           | mínima               | 60'              | + 25,6             |
| 6-ceto-vincamina       | 1                       | 2000                           | mínima               | 60'              | + 28,4             |
| 6-ceto-apovincamina    | 2                       | 2000                           | mínima               | 60'              | + 29,2             |
| 6-ceto-vincaminol      | 3                       | 1500                           | leve                 | 120'             | + 30,2             |
| 6-hidroxivincamina     | 4                       | 900                            | moderada             | 60'              | + 33,4             |
| 6-ceto-16-epivincamina | 5                       | 2000                           | mínima               | 240'             | + 35,7             |
| 6-ceto-vincamona       | 6                       | 2000                           | mínima               | 240'             | + 30,2             |

\* Variaciones en % del flujo hemático en la arteria vertebral por administración i.v. en perro.

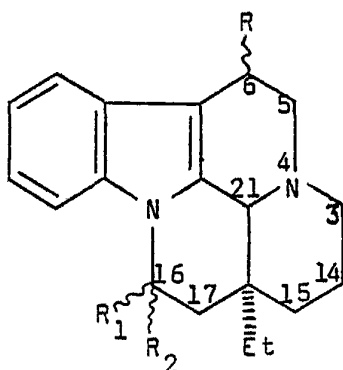
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento para la obtención de derivados de la vincamina, de fórmula general:



5 en la que R representa -OH, =O; R<sub>1</sub> es OH o bien está ausente, y R<sub>2</sub> es COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, estando presente un doble enlace

10  $\Delta^{16-17}$  cuando R<sub>1</sub> falta, o bien con R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> = O, caracterizado porque se oxida la vincamina, epivincamina o apovincamina, respectivamente, por medio de un compuesto de cromo hexavalente.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del 6-ceto-vincamina, caracterizado porque comprende oxidar la vincamina y/o de la epivincamina con ácido crómico en medio ácido.

15 3a.- Procedimiento para la preparación del 6-hidroxi-vincamina según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el producto de oxidación se somete a reducción con hidruros metálicos en ambiente anhidro.

20 4a.- Procedimiento para la preparación del 6-ceto-vincaminol, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el 6-cetovincamina viene sometida a reducción con

121

hidruros metálicos en solución homogénea heretoacuosa.

5 5ª.- Procedimiento para la preparación de 6-cetovincamona, según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque el 6-ceto-vincaminol se somete a oxidación con ácido periódico.

6ª.- Procedimiento para la preparación del 6-ceto-apovincamina, según la reivindicación 1, caracterizado por que la epovincamina se somete a oxidación con ácido crómico en medio ácido.

10 7ª.- Procedimiento para la preparación del 6-ceto-16-epivincamina según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la 6-cetovincamina se somete a epimerización con  $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ .

15 8ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la vincamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 17 JUL 1977

ENRICO CORVI MORA.

