

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11	NUMERO	469178
22	FECHA DE PRESENTACION	26 ABR. 1978

AI

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	77 13209		2 Mayo 1977		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D491/12//A61K31/47		- - -

64	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento de preparación de alcaloides"

71	SOLICITANTE (ES)
	PIERRE FABRE S.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	125, rue de la Faisanderie, 75116 Paris, Francia

72	INVENTOR (ES)
	Daniel Beziat y Philippe Hatinguais

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Suffol

330 001
EX-FR

BAD ORIGINAL

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

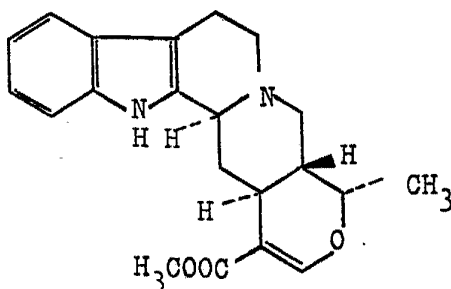
por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de PIERRE FABRE S.A., de nacionalidad francesa, domiciliada en 125, rue de la Faisanderie, 75116 París, Francia, por "Procedimiento de preparación de alcaloides", con prioridad de la solicitud francesa 77 13209 de fecha 2 Mayo 1977. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de extracción que permite obtener la raubasina a escala industrial con excelentes rendimientos. - - - - -

Este alcaloide llamado también ajmalicina, delta-yohimbina, tetrahidroserpentina, vincina o vincaina, es un alcaloide indólico que responde a la fórmula: - - - - -



5. Este alcaloide se utiliza en terapéutica por sus propiedades adrenolíticas, antihipertensivas y vasodilatadoras cerebrales. La raubasina entra por tanto en la composición de diversos medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades humanas y/o animales. - - - - -

10. Las técnicas inicialmente utilizadas para la fabricación de la raubasina pasaban en principio por el aislamiento intermedio de la base anhidronio, es decir de la serpentina, obtenida a partir de extractos de sustancias vegetales de las especies de la Rauwolfia. Este aislamiento presentaba numerosas dificultades prácticas y se efectuaba con pérdidas considerables. - - - - -

15. Ulteriormente, se ha propuesto un procedimiento que, a partir de las especies Rauwolfia o de sus extractos, consiste en eliminar por extracción líquido-líquido, los alcaloides base secundarios o terciarios (fase orgánica) y que permitía así obtener una mezcla de bases anhidronio en fase acuosa. La reducción de estas bases anhidronio conducía a un producto que se purificaba por numerosos tratamientos líquido-líquido y por cromatografía en columna. Un procedimiento de este tipo constituye por tanto una mejora con respecto a la técnica anterior previamente citada, pero provoca sin embargo la pérdida sistemática de toda la raubasina preexistente en la planta, cuando tiene lugar la eliminación de las bases terciarias.

25. Se ha propuesto finalmente extraer el Catharanthus

roseus con ácido acético diluido, después de efectuar una purificación líquido-líquido directa que permite recuperar la raubasina original de la planta. Un procedimiento de este tipo conduce a un bajo rendimiento en razón de la ausencia de una etapa de reducción de la serpentina presente en la planta. - - - - -

La presente invención tiene pues por objeto un procedimiento de preparación de raubasina a partir de especies vegetales de la familia de las Apocinaceas, que permite evitar los inconvenientes de la técnica anterior y conduce por tanto a unos rendimientos industriales muy elevados. Este procedimiento se caracteriza porque se efectúan las diversas operaciones sucesivas siguientes: - - - - -

- 15. - extracción alcohólica o hidroalcohólica directa de las especies vegetales de la familia de las Apocinaceas; - - - - -
- concentración al extracto alcohólico obtenido; -
- reducción completa de la totalidad de dicho extracto alcohólico concentrado obtenido; - - - - -
- 20. - separación y purificación de la raubasina bruta así obtenida, y después aislamiento de la raubasina pura. - - - - -

Según otra característica de la presente invención,

la extracción se efectúa por medio de un solvente elegido entre los alcoholes alifáticos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y sus mezclas con agua en proporciones que van sensiblemente de 0 a 50%. - - - - -

5. Según otra característica de la presente invención, la reducción completa de la totalidad del extracto alcohólico concentrado se efectúa por medio de borohidruro de un metal alcalino, en particular de sodio o de potasio. - - - - -

10. Según otra característica de la presente invención, dicha reducción por el borohidruro de metal alcalino se conduce en presencia de butanol o de isobutanol y en presencia de agua, siendo el pH de la solución de extracto llevado a un valor sensiblemente comprendido entre 10 y 12 con ayuda de un agente alcalino. - - - - -

15. Según otra característica de la presente invención, después de acabado completo de la operación de reducción, se concentra el medio de reacción de manera que se elimine el metanol, el etanol o el propanol eventualmente presente, con el fin de provocar la precipitación de la raubasina bruta. - - -

20. El procedimiento objeto de la presente invención utiliza por tanto la reducción de la serpentina directamente sobre el extracto bruto de diversas Apocinaceas desde la primera fase de la extracción, sin recurrir a cualquier purificación. En efecto, en numerosos casos, el contenido en raubasin

na nativa en el vegetal puede aproximarse a la serpentina, lo que hace el procedimiento objeto de la presente invención infinitamente preferible a los que utilizan una separación previa de una fracción de bases anhidronio, así como a los que desdeñan puramente y simplemente esta fracción. De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, la raubasina total que proviene de la serpentina y de la raubasina nativa se halla por tanto tratada globalmente. - - - - -

El procedimiento objeto de la presente invención puede por tanto ser subdividido en las tres etapas esenciales siguientes: - - - - -

1ª etapa : extracción del vegetal

Esta primera etapa consiste en una extracción directa de la planta por alcoholes alifáticos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono o por sus mezclas con agua en proporciones que van sensiblemente de 0 a 50%. Semajante extracción puede efectuarse a partir de las raíces y/o de las cortezas de las raíces y/o de los tallos de Apocinaceas. Las especies vegetales de la familia de las Apocinaceas, que son susceptibles de ser tratadas por el procedimiento objeto de la presente invención, se eligen entre las especies Vinca o Catharanthus, en particular del tipo rosea o lancea, y las especies Rauwolfia, en particular del tipo canescens, vomitoria, serpentina y análogas. - - - - -

De acuerdo con el procedimiento de la invención, es ta etapa de extracción puede por ejemplo efectuarse de forma ventajosa con metanol y/o etanol sin tener que recurrir a nin guna operación de desengrasado previo por un solvente apolar del tipo hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, tricloroetile no, etc. En la práctica, además del metanol y el etanol, es también posible obtener una extracción completa de la serpen tina y de la raubasina con butanol, isobutanol y propanol en ebullición. Conviene además notar que unas soluciones alcohó- licas de estos solventes que contienen de 0 a 50% aproximada mente de agua conducen también a excelentes rendimientos de extracción. - - - - -

2ª etapa : reducción del extracto alcohólico total concentrado

Esta etapa de reducción se ha realizado, por ejemplo, de forma ventajosa por medio de un borohidruo de un metal al calino, en particular del borohidruo de sodio o de potasio, en un solvente tal como el metanol. En este caso particular de reducción por el borohidruo, es indispensable, cuando el extracto alcohólico a reducir se ha realizado con metanol, etanol o propanol, adicionar butanol o isobutanol, agua así como un agente alcalino tal como la sosa y la potasa, de ma nera que se lleve el pH a una zona sensiblemente comprendida entre 10 y 12. - - - - -

Si, en el caso de la reducción por el borohidruo, estas condiciones no se respetan, es decir si la reducción se

realiza directamente sobre el concentrado alcohólico sin adición de butanol o de isobutanol y sin modificación del pH, la formación de espuma es tal que la velocidad de adición del borohidruro resulta extremadamente limitada y el reactor no puede trabajar más que con una productividad muy reducida. Conviene notar aquí que el fin de la reacción de reducción puede ser seguido por unas técnicas muy simples y sensibles, tales como la cromatografía en capa delgada. - - - - -

5.

Después de haber verificado que la reducción es completa, el medio de reacción es concentrado de forma que se elimine el metanol, el etanol y/o el propanol eventualmente presente. El extracto hidrogenado se encuentra entonces en fase heterogénea, de la cual la raubasina ha precipitado a medida que tiene lugar la concentración. La recuperación, efectuada por ejemplo por escurrido del precipitado, conduce así a una raubasina bruta que titula entre 40 y 75%. - - - - -

10.

15.

Se notará que la transformación de la serpentina en raubasina puede también efectuarse por reducción catalítica, por ejemplo con la ayuda de níquel Raney (ver patentes alemana nº 966.024) o incluso con la ayuda de óxido de platino (ver Bader y Schwarz 1952). - - - - -

20.

3ª etapa : purificación

La primera purificación de la raubasina bruta consiste en una operación de cristalización en butanol o isobu-

- tanol. A pesar de la complejidad del medio y la presencia de numerosos productos coloreados, se constata que esta operación es cuantitativa y conduce a un producto cristalino altamente purificado. Se ha constatado a continuación que una solución clorofórmica o clorometilénica de la raubasina obtenida precedentemente es destacablemente decolorada por un agente adsorbente tal como la sílice, siendo retenidas las impurezas en superficie mientras que la raubasina permanece en solución. Esta propiedad ha sido aprovechada para efectuar una segunda etapa de purificación de la raubasina. - - - - -
- 5.
- 10.

- En efecto, después de solubilización en cloroformo o cloruro de metileno de los cristales obtenidos del butanol o del isobutanol se procede a una filtración sobre una capa de sílice. Conviene aquí notar una variante de esta etapa del procedimiento, que consiste en poner simplemente la sílice en suspensión en la solución clorofórmica, y después proceder a una operación de escurrido. Queda claro que un proceso de este tipo es netamente más rápido y más fácil de transportar a la escala industrial que los procedimientos conocidos anteriormente a la presente invención, los cuales necesitaban una cromatografía en columna. - - - - -
- 15.
- 20.

- A partir de las soluciones obtenidas después de filtración con sílice, la raubasina es aislada por concentración y precipitación con la ayuda de un solvente poco polar tal como el hexano, el éter de petróleo, el éter isopropílico, el benceno, el tolueno, etc., o por concentración sobre butanol
- 25.

o isobutanol de donde recristaliza. Después de secado bajo vacío a 110°C se obtiene un polvo cristalino blanco de raubasina pura. - - - - -

5. Comparativamente con las técnicas de extracción de raubasina anteriormente conocidas, el procedimiento objeto de la presente invención presenta las ventajas determinantes siguientes: - - - - -

- inutilidad de efectuar un desengrasado previo de la planta; - - - - -

10. - reducción directa del extracto, lo que evita las pérdidas inherentes a eventuales tratamientos intermedios destinados, por ejemplo, a obtener una fracción de bases anhidro nio; - - - - -

15. - empleo de dos a cuatro solventes para el conjunto del procedimiento; - - - - -

- supresión de las técnicas de extracción líquido-líquido que conducen a emulsiones y a pérdidas inevitables. -

20. - supresión de las técnicas de purificación por cromatografía en columna que utilizan grandes cantidades de solventes, de absorbentes y que son largas y costosas, y finalmente - - - - -

- obtención de una raubasina de gran pureza de la que todas las propiedades fisicoquímicas corresponden a la definición del alcaloide. - - - - -

5. El procedimiento objeto de la presente invención será descrito más en detalle a propósito de los ejemplos no limitativos siguientes: - - - - -

I - Extracción del vegetal

I-1) ejemplo tipo

10. 10 kg de raíces de Vinca rosea que titulan 0,5% en raubasina total (raubasina + serpentina), convenientemente molidas, se extraen con 70 litros de metanol en ebullición durante aproximadamente 3 horas. Después de separación del extracto, se efectúan una segunda y una tercera extracciones en las mismas condiciones, siendo la tercera extracción reciclada para la operación siguiente. - - - - -

15. Los extractos alcohólicos son entonces concentrados a presión atmosférica hasta un pequeño volumen de aproximadamente 2 a 4 litros. - - - - -

I-2) primera variante

20. Una variante del ejemplo I-1) consiste en una extracción por isobutanol en Soxhlet durante aproximadamente 6

horas, efectuándose la concentración eventual del extracto en las mismas condiciones que las indicadas precedentemente. - -

I-3) segunda variante

5. Otra variante del ejemplo I-1) consiste en tres extracciones sucesivas con butanol saturado de agua en ebullición, de aproximadamente 3 horas cada una, y en las proporciones indicadas en el ejemplo I-1). El tercer extracto hidroalcohólico es también reciclado con vistas a la operación siguiente. Los dos primeros extractos hidroalcohólicos son reagrupados y concentrados a un volumen de aproximadamente 4 litros. - - - - -

10.

I-4) tercera variante

La extracción puede también efectuarse como se ha indicado en el ejemplo I-3) con isobutanol saturado de agua. Se obtiene de una manera semejante al ejemplo I-1) un concentrado isobutanólico. - - - - -

15.

II - Etapas de reducción

II-1) ejemplo tipo

20. El concentrado metílico obtenido en el ejemplo I-1) se diluye con 20% de agua y 40% de butanol y pH de la solución se ajusta a un valor aproximadamente igual a 11 por adición de lejía de sosa. Se adiciona entonces lentamente y en tres

- fracciones una solución de 53 g de borohidruro de potasio en 0,424 litros de agua hecha básica por 20 ml de lejía de soda. Después de 2 horas de agitación, el fin de la reacción es muy fácilmente controlado por cromatografía en capa delgada por ejemplo. El pH es entonces llevado a un valor aproximadamente igual a 8, por ejemplo por medio de una solución de ácido fólico al 5%, y después el metanol es evaporado. La raubasina bruta que precipita se separa entonces por escurrido. - - - -
- 5.

II-2) primera variante

- El concentrado obtenido en el ejemplo I-1) se diluye con 20% de agua, 20% de butanol, ajustado a un pH igual a 12 con la ayuda de lejía de soda, y se le adiciona la solución de borohidruro, como anteriormente en el ejemplo II-1). Después de neutralización y concentración la raubasina bruta precipita. Se procede a la separación por escurrido. - - - - -
- 10.
- 15.

II-3) segunda variante

- El concentrado butanólico obtenido en el ejemplo I-3) se diluye con la ayuda de metanol (20%) y agua (20%) y la solución se ajusta a un pH igual a 10. La reducción se efectúa como anteriormente (ver ejemplo II-1) por adición de la solución de borohidruro de potasio. Después de concentración y enfriamiento a 5°C la raubasina bruta precipita. - - - - -
- 20.

II-4) tercera variante

La reducción se efectúa como en el ejemplo II-3), pero a partir del concentrado isobutanólico obtenido en el ejemplo I-4). - - - - -

III - Etapas de purificación

9. III-1) ejemplo tipo

III-1-a) crystalización en butanol o isobutanol:

10. La raubasina bruta obtenida en el ejemplo II-1) se seca, y después se pone en suspensión en 0,6 litros de butanol en ebullición. El producto es a continuación dejado 3 horas a 50°, y después escurrido. Los cristales obtenidos están constituidos por la raubasina purificada. - - - - -

III-1-b) filtración sobre sílice y precipitación de la raubasina pura:

15. La raubasina obtenida anteriormente (ejemplo III-1-a) se solubiliza en dos litros de cloroformo. Se decolora esta solución por filtración sobre 25 g de sílice. La solución incolora obtenida es concentrada a bajo volumen, y después adicionada con exceso de hexano hasta precipitación completa. El precipitado de raubasina pura es escurrido, lavado con hexano y secado. - - - - -

20.

Peso obtenido : 37 g - rendimiento con respecto a la planta 70%

Punto de fusión : 264-265°C

Título peralórico : 99,6%

5. Espectro infrarrojo : conforme

COM : monomancha

Alfa_D : -60° (C = 2 en CHCl₂)

III-2) primera variante

10. La cristalización en butanol (ejemplo III-1-a) puede ser reemplazada por una cristalización en isobutanol efectuada en condiciones rigurosamente idénticas. El rendimiento y la calidad de los productos son totalmente comparables. La continuación del procedimiento permanece igual. - - - - -

III-3) segunda variante

15. Las raubasinas brutas obtenidas en los ejemplos II-1), II-2), II-3) ó II-4) son recristalizadas del butanol o del isobutanol como en los ejemplos III-1-a) ó III-2). - - -

20. Estas raubasinas pueden ser solubilizadas en cloroformo y filtradas sobre sílice como anteriormente en el ejemplo III-1-b). - - - - -

Después de concentración del solvente a aproximadamente 0,1 litros se adicionan aproximadamente 0,5 litros de butanol y se destila el resto del cloroformo. - - - - -

Se deja cristalizar una hora a aproximadamente 5°C, se escurre el cristalizado y se lava con 0,05 litros de butanol, y después se seca a peso constante. - - - - -

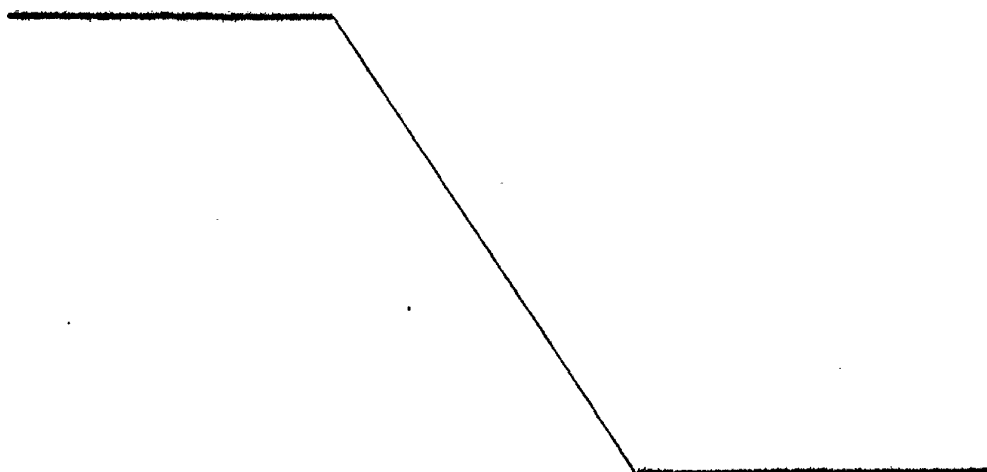
La raubasina obtenida es microcristalina y blanca.-

5. El rendimiento es de 69% y la calidad semejante a la de la raubasina obtenida en el ejemplo III-1-b). - - - - -

Desde luego, la presente invención no se limita a los modos de realización precedentemente descritos, sino que es perfectamente posible, sin salir por ello del marco de la invención, imaginar diversas variantes de este procedimiento de extracción de la raubasina. - - - - -

10.

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento de preparación de alcaloides y, más particularmente, de raubasina, a partir de especies vegetales de la familia de las Apocinaceas, caracterizado porque se efectúan las diversas operaciones sucesivas siguientes: -
- extracción alcohólica o hidroalcohólica directa de dichas especies vegetales; - - - - -
 - concentración del extracto alcohólico obtenido; -
 - reducción completa de la totalidad de dicho extracto alcohólico concentrado obtenido; - - - - -
 - separación y purificación de la raubasina bruta así obtenida, y después aislamiento de la raubasina pura. - -
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la extracción alcohólica o hidroalcohólica se aplica directamente a unas raíces y/o unas cortezas de raíces y/o a unos tallos de Apocinaceas. - - - - -
15. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque las especies vegetales de la familia de las Apocinaceas tratadas se eligen entre las especies Vinca o Catharanthus, en particular de tipo rosea o lancea, y las especies Rauwolfia, en particular de tipo canag
- 20.

cens, vomitoria, serpentina y análogas. - - - - -

5.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la extracción se efectúa por medio de un solvente elegido de entre los alcoholes alifáticos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y sus mezclas con agua en proporciones de aproximadamente 0 a 50%. - - - - -

10.

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reducción completa de la totalidad del extracto alcohólico concentrado se efectúa por medio de borohidruro de un metal alcalino, en particular de sodio o de potasio. - - - - -

15.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha reducción por el borohidruro de metal alcalino se conduce en presencia de butanol o de isobutanol y en presencia de agua, siendo el pH de la solución de extracto alcohólico llevado a un valor sensiblemente comprendido entre 10 y 12 con ayuda de un agente alcalino. - - - - -

20.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque después de acabado completo de la operación de reducción se concentra el medio de reacción de forma que se elimine el metanol, el etanol y/o el propanol eventualmente presentes, con el fin de provocar la precipitación de la raubasina bruta. - - - - -

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, caracterizado porque después de acabado completo de la operación de reducción se regula el pH a un valor aproximadamente igual a 8. - - - - -

5. 9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reducción completa de la totalidad del extracto alcohólico concentrado es de tipo catalítico, siendo el catalizador preferentemente elegido entre el níquel Raney y el óxido de platino. - - - - -

10. 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la purificación de la raubasina bruta se efectúa por cristalización en butanol o isobutanol. - - - - -

15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la operación de cristalización en butanol o isobutanol es seguida por un tratamiento en solución cloroformica o clorometilénica por una sustancia adsorbente, preferentemente sílice, con el fin de obtener una solución decolorada de raubasina pura. - - - - -

20. 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la solución decolorada así obtenida es concentrada a un pequeño volumen, y después adicionada con un solvente poco polar que provoca la precipitación de la raubasina pura con el fin de su recuperación. - - - - -

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque el solvente poco polar se elige entre el hexano, el éter de petróleo, el éter isopropílico, el benceno y el tolueno. - - - - -

5.

14.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el aislamiento de la raubasina pura se obtiene por recristalización en butanol o isobutanol. - - - - -

10.

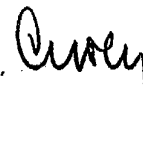
15.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado porque el precipitado de raubasina pura se seca bajo vacío a una temperatura del orden de 110°C. - - - - -

16.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ALCALOIDES".-

15.

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecinueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 26 ABR. 1978
P. A. M. CURELL SUÑOL



mcm.