



ESPAÑA

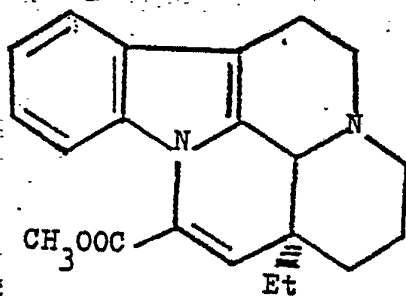
05 FEB 1978
Concedido a *[firma]* con los requisitos de la Ley de Patentes y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	472469	(10) A1
FECHA DE PRESENTACION	10 AGO. 1978	

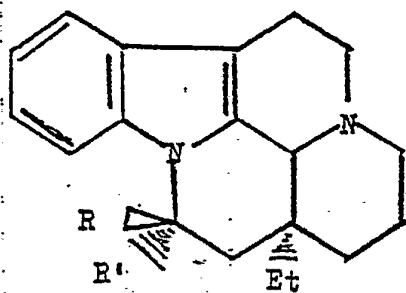
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
009824/77	10.8.77	SUIZA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD//AGAK	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE APOVINCAMINA.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
ENRICO CORVI MORA		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Scalabrini 49, Piacenza, Italia.		
(72) INVENTOR (ES)		
el mismo solicitante.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

La presente invención se relaciona con la preparación de apovincamina, de fórmula (I), a partir de vincamina (fórmula IIa) y de su isómero epivincamina (fórmula IIb):



[I]



[II]

5 IIa : R = -OH; R' = -COOCH₃ (vincamina)

IIb : R = -COOCH₃; R' = -OH (epivincamina)

10 La apovincamina es un alcaloide indólico, presente naturalmente en Tabernaemontana rigida y en Vinca erecta, que fue descrito por primera vez por J. Trojane et al., Tetrahedron Letters, 1961,702.

15 La apovincamina y sus derivados, tal y como se preparan por métodos de síntesis parcial, constituyen una clase de sustancias de gran interés desde el punto de vista de su empleo en terapia como agentes vasodilatadores cerebrales. En la solicitud francesa No. 2.023.918 de Gedeon Richter, la apovincamina se obtiene por medio del tratamiento de vincamina con H₂SO₄ concen

trado en CH_2Cl_2 .

En este caso, la acción del disolvente clorado, junto con el medio altamente ácido, da lugar a soluciones coloreadas y promueve la formación de subproductos.

5 Estos mismos inconvenientes se presentan cuando se emplea el método descrito en la patente francesa No. 219.894 de Synthelabo, la cual proporciona el tratamiento de vincamina con ácido fórmico concentrado a la temperatura de ebullición y durante intervalos de tiempo prolongados.

10 En adición, y de forma similar a los métodos anteriormente descritos, J. Mokry (Chem. Zvesti, 16,140 (1962)), describe un método para la conversión de vincamina en apovincamina mediante ácidos minerales fuertes y a continuación (Tetrah. Lett. 27, 1917 (1963)), describe un método según el cual se
15 hace reaccionar una solución metanólica de vincamina con ácido clorhídrico gaseoso.

 En la solicitud de patente francesa No. 2.178.027 de SANDOZ, se describe un método de síntesis total de vincamina y en las patentes belgas Nos. 761.628 y 763.730, así como en
20 la patente alemana No. 2.201.795, a nombre de Omnium Chimique, se describen métodos para la síntesis parcial de vincamina a partir de tabersonina.

 En este último caso, la apovincamina se considera como un subproducto indeseado y, por otra parte, se aísla en
25 rendimientos muy bajos.

 En la patente francesa No. 2.211.004, a nombre de

Synthelabo, se describe un método para la preparación de vincamina y sus esteroisómeros. De acuerdo con la etapa 2 de este método, la apovincamina se obtiene a partir de apovincaldehído por medio de la oxidación con MnO_2 de la correspondiente cianohidrina, en un rendimiento del 80%, mientras que en la etapa 5 la apovincamina se prepara a partir de epivincamina por tratamiento con ácido fórmico concentrado en ebullición, siendo el rendimiento del 80%.

De acuerdo con J. Trojanek, Tetrah. Letters, 20, 702 (1961), la apovincamina se puede preparar calentando vincamina a 220°C así como por tratamiento de vincamina con anhídrido acético hirviendo.

Por último, en la patente húngara número 151.295 a nombre de Gedeon Richter, se indican, entre otros, dos ejemplos para la preparación de la apovincamina por deshidratación de vincamina, el primero con $POCl_3$ (rendimiento 42%) y el segundo con anhídrido acético en presencia de ácido p-toluenosulfónico (rendimiento 30%).

El método de la presente invención proporciona un avance técnico relevante con respecto a la técnica anterior, permitiendo la conversión de vincamina y de epivincamina bajo condiciones operativas que son extremadamente ventajosas y selectivas con respecto a los reactivos, disolventes y temperaturas, y permitiendo la obtención de la apovincamina en rendimientos muy elevados y con un grado de pureza también muy elevado.

De hecho, se ha encontrado que por tratamiento de

una solución de vincamina o epivincamina en un disolvente orgánico anhidro, tal como metanol y benceno, con ácidos de Lewis, preferiblemente elegidos entre SnCl_4 , PBr_3 , BF_3 , a una temperatura entre 20 y 80°C, y durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y 4 horas, siendo la relación molar entre vincamina o epivincamina y el ácido de Lewis del orden de 1 : 1 a 1 : 1,5, la apovincamina se obtiene en rendimientos óptimos y con una elevada pureza.

Ciertos ejemplos a continuación indicados ilustran el método de la presente invención, no teniendo estos ejemplos ningún significado limitativo de la invención.

EJEMPLO 1

Se suspenden 5g de vincamina en 500 ml de benceno anhidro y se calienta con agitación a 60 - 70°C hasta obtener una solución clara.

Se añaden 5 ml de una solución al 45% de éterato de trifluoruro de boro y se continua el calentamiento bajo agitación hasta terminar la reacción (aproximadamente 1 hora).

El final de la reacción viene indicado por la desaparición, tal y como se controla por cromatografía de capa fina (TLC), de la mancha perteneciente a la vincamina y por la aparición de una mancha que tiene un mayor valor R_f (adsorbente: Gel de sílice GF₂₅₄ - eluyente: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95/5$).

La mezcla de reacción se enfría, se añaden a la misma 100 ml de hidróxido amónico al 10%, se agita durante 10 minutos y se diluye luego con agua.

Las fases se separan y la fase orgánica se agota mediante varias extracciones con benceno; las soluciones bencénicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato sódico anhidro.

5 Después de filtrar y concentrar bajo presión reducida, la apovincamina en bruto se recrystaliza en MeOH, siendo el rendimiento de 4,4 gramos (92% aproximadamente).

EJEMPLO 2

10 Se repite el ejemplo 1, excepto que la vincamina se sustituye por epivincamina.

En este caso, la apovincamina se obtiene en un rendimiento del 78%.

EJEMPLO 3

15 Se disuelve un gramo de vincamina en 300 ml de metanol caliente bajo agitación. Se añaden 0,4 ml de PBr_3 y la reacción se controla por TLC. Al final de la reacción, se repiten las etapas del ejemplo 1. Se obtienen 7,12 g de apovincamina pura (rendimiento 75%).

EJEMPLO 4

20 Se repite el ejemplo 3 excepto que la vincamina se sustituye por epivincamina.

El rendimiento de la conversión a apovincamina es del 65%.

EJEMPLO 5

5 Se disuelve un gramo de vincamina en 300 ml de benceno caliente anhidro. Se añaden 0,4 ml de PBr_3 bajo agitación y se termina la reacción. Después de tratar la mezcla de reacción de acuerdo con las etapas del ejemplo 1, se obtienen 0,85 g de apovincamina pura (rendimiento 90%).

EJEMPLO 6

10 Se repite la misma reacción del ejemplo 5 con epivincamina, siendo del 85% aproximadamente el rendimiento de conversión a apovincamina.

EJEMPLO 7

Se disuelve un gramo de vincamina, bajo agitación en 300 ml de benceno anhidro caliente.

15 Se añaden 0,5 g de $SnCl_4$ y la mezcla se mantiene bajo ebullición hasta que se controla por TLC la desaparición de la mancha correspondiente a la vincamina. Después de tratar la mezcla de reacción según el ejemplo 1 y tras la recristalización del producto en bruto, se obtienen 0,76 g de apovincamina pura.

20 EJEMPLO 8.

Se repite la misma reacción del ejemplo 7 con epivincamina, obteniéndose apovincamina en un rendimiento del 80% aproximadamente.

25 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.

REIVINDICACIONES

5 1.- Procedimiento para la preparación de apovincamina, a partir de vincamina o de su isómero epivincamina, caracterizado porque se hace reaccionar el alcaloide de partida, en forma de una solución en un disolvente orgánico anhidro, a la temperatura de ebullición de dicho disolvente, con un ácido de Lewis, siendo la relación molar entre el alcaloide de partida y el ácido de Lewis del orden de 1 : 1 a 1 : 1,5.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente se utiliza metanol y benceno anhidros.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura de reacción es de 65 a 80°C.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido de Lewis se elige entre tetracloruro de estaño, tribromuro de fósforo y eterato de trifluoruro de boro.

20 5.- Procedimiento para la preparación de apovincamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 AGO 1978

ENRICO CORVI MORA

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

