

3
A
PATENTE DE INVENCION
438736
1er. CERTIFICADO DE ADICION
(ET) 9254/60

CO7D

Memoria Descriptiva

sobre:

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 434.304, presentada el 31 de enero de 1975, por PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DEL ACIDO DIHIDRO-16,17 APO-VINCAMINICO.

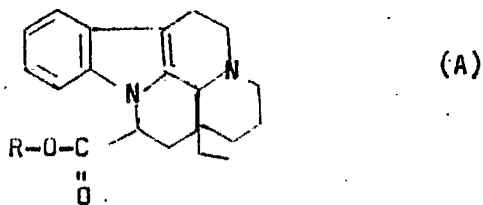
Solicitante: SYNTHELABU, entidad francesa, residente en 1 avenue de Villars, PARIS, Francia.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de desoxivincaminatos de hidroxí-2 alquilo.

En la solicitud de patente Nº 434.304 del 31.1.75 se han descrito ésteres del ácido dihidro-16,17 apovincamini

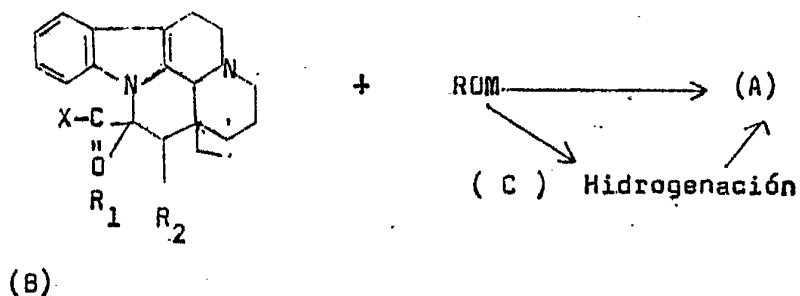
5

co (ó desoxivincamínico) que responde a la fórmula:



5 en la que R representa el radical de un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, que contenga de 2 a 6 átomos de carbono y que puede portar 1 ó 2 substituyentes elegidos del grupo constituido por el radical hidroxilo y los radicales alcoxi de cadena lineal o ramificada, que contenga de 1 a 6 átomos de carbono, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos farmacéu-
10 ticamente aceptables.

Estos ésteres se preparan por aplicación de procedimientos conocidos, en particular, según el esquema reaccional siguiente:



15 En la fórmula (B), X representa un radical hidroxilo o un átomo de halógeno y R₁ y R₂ representan:
-bien cada uno un átomo de hidrógeno (en este caso (B) es el ácido hidroapovincamínico o uno de sus halogenuros)
-bien, en conjunto, un enlace suplementario (en es-

ta caso (B) es el ácido arovincamínico o uno de sus halogenu-
ros).

En la fórmula (C), R tiene el mismo significado que
en la fórmula (A) y M representa un átomo de hidrógeno o un
átomo de metal alcalino.

5

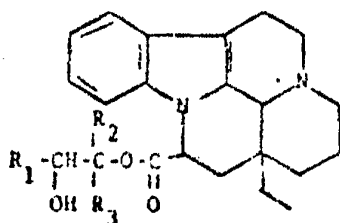
Cuando R_1 y R_2 representan cada uno un átomo de hi-
drógeno, se obtiene directamente el compuesto de fórmula (A);
en el caso de que, en conjunto, representen un enlace suple-
mentario, el procedimiento comprende la etapa ulterior de una
reducción del doble enlace para obtener (A).

10

Igualmente se puede hacer reaccionar una sal de me-
tal alcalino del ácido desoxivincamínico con un compuesto XR
(X = halógeno).

La presente invención tiene por objeto un nuevo pro-
cedimiento para la preparación de ésteres hidroxi-2 alquílicos
del ácido desoxivindamínico de fórmula general (I).

15



en la que

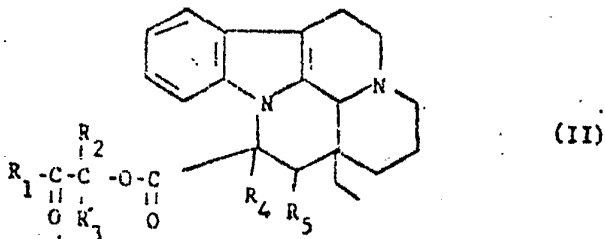
R_1 representa un alquilo inferior que contenga de 1
a 4 átomos de carbono,

20

R_2 y R_3 representan, independientemente el uno del otro,
un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Este nuevo método se caracteriza porque se efectúa
una hidrogenación química o catalítica de los compuestos de

fórmula general (II)



en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula general (I),

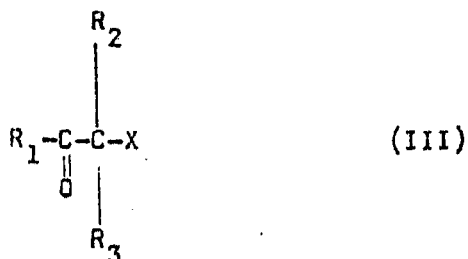
R_4 y R_5 representan: -bien cada uno un átomo de hidrógeno, bien en conjunto, un enlace suplementario entre los dos átomos de carbono que las portan.

La hidrogenación química se efectúa por medio de un hidruro alcalino, preferentemente el borohidruro potásico, bajo agitación durante al menos 12 horas en el seno de un alcohol como el metanol.

La hidrogenación catalítica se efectúa preferentemente por medio de rodio sobre alúmina, bajo presión que va de 50 a 100 Kg y a una temperatura que va de 20°C a 150°C, en el seno de un alcohol como el etanol.

La ventaja del nuevo método, según la presente invención, reside en sus rendimientos elevados, su economía así como su manejabilidad.

Los compuestos de fórmula general (II) están descritos en la solicitud de patente Nº 74.21581 del 21 de junio de 1974 a nombre de la solicitante. Pueden prepararse por métodos de esterificación habituales, haciendo reaccionar el ácido desoxivincamínico o apovincamínico o uno de sus derivados funcionales con un derivado cetónico correspondiente de fórmula (III)



en la que R_1, R_2 y R_3 tienen los mismo significados que en las fórmulas (I) y (II) anteriores y X representa un grupo OH o un átomo de halógeno, preferentemente de cloro.

5 Esta reacción se efectua preferentemente a una temperatura de 75°C a 120°C en un disolvente apolar, tal como un éter, un hidrocarburo, un hidrocarburo clorado, la dimetilformamida, etc...

10 El ejemplo siguiente ilustra la realización de la invención.

EJEMPLO

Preparación de desoxivincaminato de hidroxí-2 propilo

[fórmula (I) : $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H$]

a - A partir de desoxivincaminato de propanona-2

15 [fórmula (II) $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$]

20 A una solución de 11 g (0,02 moles) de desoxivincaminato de propanona-2 en 100 ml de metanol refrigerado a 0°C, se añaden poco a poco agitando 3 g de borohidruo potásico. Se continua agitando la mezcla reaccional durante una noche, se
25 evaporan las tres cuartas partes aproximadamente del disolvente, y se añaden 150 ml de agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. Se obtienen así 5 g (Rendimiento = 45 %) de desoxivincaminato de hidroxí-2 propilo, en forma de una resina cromatograficamente pura.

b - A partir de apovincaminato de propanona-2

/ fórmula (II) $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$, R_4 y $R_5 =$
doble enlace /

5 En un autoclave de 250 ml, se introducen una solución
de 15 g (0,0397 moles) de apovincaminato de propanona-2 en
150 ml de etanol absoluto y 1 g de Rh al 5 % en alúmina.

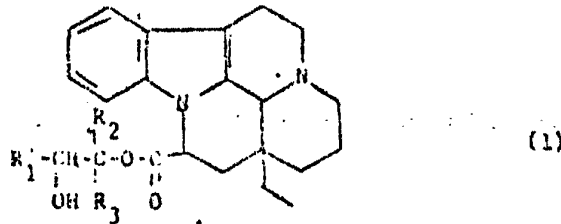
10 La hidrogenación se conduce bajo 90 kg de presión a
80°C durante 15 horas. Se filtre la solución obtenida y des-
pués se evapora a sequedad. Se obtienen de este modo 12 g (Ren-
dimiento = 80 %) de desoxivincaminato de hidroxí-2 propilo en
forma de una resina.

NOTA

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
principio fundamental; también se hace constar que el invento
20 corresponde a una mejora introducida en el objeto de la paten-
te principal nº 434.304, presentada en Francia, bajo el número
74.21502, de fecha de 21 de junio de 1.974, acogiéndose por lo
tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internaciona-
les en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido
invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20
años en España, sobre: "Mejoras introducidas en el objeto de
25 la patente principal nº 434.304, presentada el 31 de enero de
1975, por PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DEL ACIDO DIHI-
DRO-16,17 APOVINCAMINICO"; caracterizándose por lo siguiente:

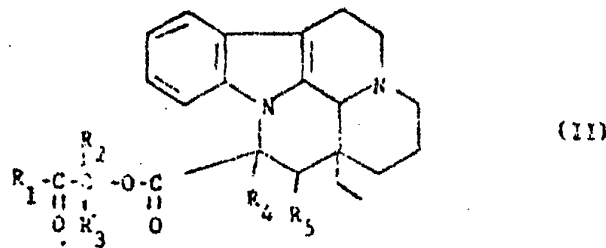
30 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente
principal nº 434.304, presentada el 31 de enero de 1975, por
procedimiento para preparar ésteres del ácido dihidro-16,17

apovincaminico, un especial para la preparación de ésteres hidroxí-2 alquílicos del ácido desoxivincaminico de fórmula:



en la que

- 5 R_1 representa un alquilo inferior que contenga de 1 a 4 átomos de carbono,
 R_2 y R_3 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
caracterizadas porque se efectua una hidrogenación química o
10 catalítica de los compuestos de fórmula general (II)



en la que

- R_1, R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula ge-
(I),
15 R_4 y R_5 representan bien cada uno un átomo de hidrógeno, bien en conjunto, un enlace suplementario entre los dos átomos de carbono que les portan.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la hidrogenación química se efectua por medio de

un hidruro alcalino en el seno de un alcohol.


3.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizadas porque el hidruro alcalino es el borohidruro potásico y el disolvente es el metanol.

5

4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la hidrogenación catalítica se efectua bajo presión que va de 50 a 100 kg y a una temperatura de 80°C a 150°C en el seno de un alcohol.

10

5.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizadas porque el catalizador es el rodio al 5 % sobre alúmina y el disolvente utilizado es el etanol.



5 6.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 434.304, presentada el 31 de enero de 1975, por procedimiento para preparar ésteres del ácido dihidro-16,17 apovincaminico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

7.- Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20 JUN. 1975

Madrid,

SYNTHELABU.

L. ROMEZ ACELLO Y MONEF
p. Firmador: L. Goeta Fernández

