



ESPAÑA

26 ABR. 1978

ES 11  
21  
22

NUMERO	- 455.426
FECHA DE PRESENTACION	

10 A1

**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
12153/74	6.9.74	SUIZA
7118/75	3.6.75	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D AGAK	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION  
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 14-DIOXI-VINCANOL.

71 SOLICITANTE (S)  
SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Basilea, Suiza.

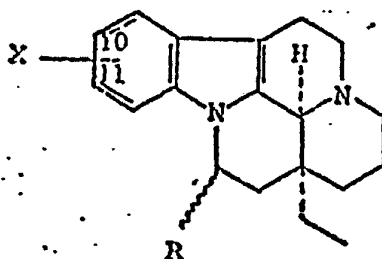
72 INVENTOR (ES)  
Paul Pfaffli

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos orgánicos preparados de acuerdo con el procedimiento b) descrito más adelante.

De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula I,



en donde X es hidrógeno o halógeno con un número atómico de 9 a 35 en la posición 10 u 11, y R es un radical de la serie  $OR_1$ ,  $SR_2$ ,  $NR_3R_4$ , en donde  $R_1$  y  $R_2$  son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo o aminoalquilo de 2 a 4 átomos de carbono, y en donde los grupos hidroxilo y amino están en una posición que no sea la posición  $\alpha$  con respecto a los átomos O ó S; fenilo o fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono con la totalidad del mismo, y  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente, son hidrógeno alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono en la totalidad del mismo, X especialmente significa hidrógeno, flúor o bromo. Cuando X es flúor, se encuentra preferentemente en la posición 10; cuando X es bromo, se encuentra preferentemente en la posición 11. R preferentemente significa  $SR_2$ .

Cuando  $R_1$  o  $R_2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entonces significa especialmente metilo o etilo,

preferentemente metilo.

Cuando  $R_1$  o  $R_2$  es hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de carbono, entonces significa preferentemente 2-hidroxietilo.

5                    Cuando  $R_1$  o  $R_2$  es aminoalquilo de 2 a 4 átomos de carbono, entonces significa preferentemente 2-aminoetilo.

10                   Cuando  $R_1$  o  $R_2$  es fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, entonces significa preferentemente bencilo o 2-feniletilo.

$R_1$  especialmente significa metilo.  $R_2$  especialmente significa metilo o 2-hidroxietilo.

15                   Cuando  $R_3$  o  $R_4$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entonces significa especialmente metilo o etilo, preferentemente metilo.

Cuando  $R_3$  o  $R_4$  es fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, entonces preferentemente significa bencilo o 2-feniletilo.

20                   En el hidroxialquilo, aminoalquilo o fenilalquilo, el radical hidroxilo, amino o fenilo respectivo se encuentra convenientemente en la posición omega de la mitad alquilo.

25                   Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se reacciona un compuesto de fórmula II,

HR'

II

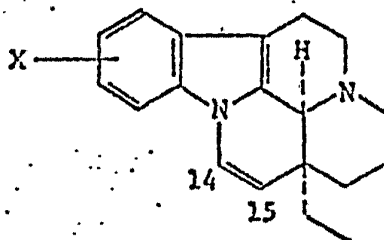
en donde R' es un radical OR<sub>1</sub> o SR<sub>2</sub>,

en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los signifi-

cados previamente indicados,

5

con un compuesto de fórmula III,

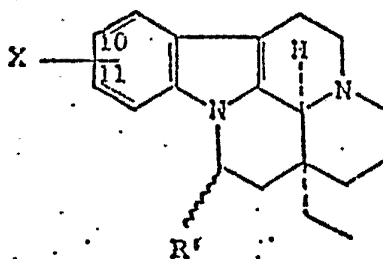


III

en donde X tiene el significado previamente  
indicado,

10

para producir un compuesto de fórmula Ia,

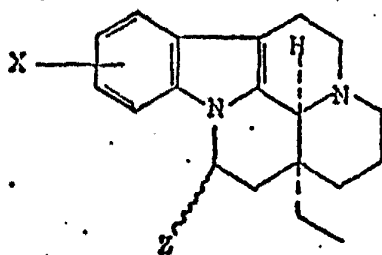


Ia

en donde R' y X tienen los significados  
previamente indicados,

o b) se reemplaza el radical Z por el radical R en un  
compuesto de fórmula IV,

15



IV

en donde X tiene el significado previamente  
indicado, y

Z es un radical capaz de ser cambiado  
por el radical R.

5

Los procedimientos a) y b) pueden llevarse a  
cabo de acuerdo con métodos conocidos.

El procedimiento a) es una reacción de adi-  
ción. Esta se efectúa bajo condiciones ácidas, con-  
venientemente en ausencia de agua. Pueden usarse, p.ej.,  
1,0 a 2,0 moléculas-gramo de ácido, p.ej. ácido  
sulfúrico o ácido metanosulfónico, por cada molécula-  
gramo del compuesto III.

10

La reacción puede efectuarse en un disolvente  
inerte, p.ej. cloroformo, o en un exceso del compuesto  
de fórmula II. La temperatura de reacción puede variar;  
por lo general se efectúa la reacción convenientemente  
a temperatura ambiente o preferentemente a una tempera-  
tura elevada, p.ej. entre 40° y 80°C.

15

El procedimiento b) es una reacción de sub-  
stitución nucleofílica que puede efectuarse, p.ej.,

20

reaccionando un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V,

MR

V

en donde M es hidrógeno o un metal alcalino, y

5

R tiene el significado previamente indicado.

Z en los compuestos de fórmula V puede significar, p.ej., halógeno, p.ej. bromo o cloro. M en los compuestos de fórmula V puede significar, p.ej., sodio, litio, potasio o hidrógeno.

10

Los compuestos de fórmula V, en donde Z es halógeno, son productos de adición de haluro de hidrógeno de los compuestos de fórmula III. Estos son inestables. Cuando estos compuestos se reaccionan con un compuesto de fórmula II o una sal de metal alcalino del mismo, es conveniente usar una temperatura de reacción inferior a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

15

Puede emplearse como disolvente, p.ej., un exceso del compuesto de fórmula II usado, cuando éste es líquido a la temperatura de reacción, o la reacción puede efectuarse con un agente de suspensión o un disolvente inerte que aún sea líquido a la temperatura de reacción, tal como hexano.

20

Las reacciones de acuerdo con el procedimiento a) o b) proporcionan una mezcla de compuestos de fórmula I, en donde R se encuentra en una posición trans con relación al átomo de hidrógeno en la posición  $C_3$

25

(derivados de epivincanol), y compuestos de fórmula I, en donde R se encuentra en una posición cis con relación al átomo de hidrógeno en la posición C<sub>3</sub> (derivados de vincanol). Estos compuestos pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos, p.ej. mediante cristallización fraccionada o cromatografía.

Los compuestos de fórmula I obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la invención pueden existir en forma de base libre o en formas de sal de adición de ácido. Las formas de sal de adición de ácido, p.ej. el hidrogenfumarato o el p-toluenosulfonato, pueden producirse a partir de las formas de base libre en la forma usual, y viceversa.

Los materiales iniciales son conocidos o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

Deberá apreciarse que cuando se separa un isómero, el otro isómero en la posición 14 también puede obtenerse de la porción residual en la forma usual.

-----  
-----  
-----  
-----  
-----

EJEMPLO 1: 14-Deoxi-14-(2-hidroxi-etiltio)vincanol  
[procedimiento a)]

13,92 g (50 milimoléculas-gramo) de  
(3S,16S)-eburnamenina y 4,69 g (60 milimoléculas-gramo)  
5 de mercapto-etanol se disuelven en 60 cc de una solu-  
ción 1 molar de ácido metanosulfónico en cloroformo, y  
la solución se deja reposar a 20° durante 2 horas. Des-  
pués de distribuir entre 50 cc de amoníaco acuoso 2 nor-  
10 mal y cloruro de metileno, de secar y de concentrar me-  
diante evaporación, se obtiene un residuo resinoso. La  
cristalización a partir de 2-propanol a 0° proporciona  
el compuesto del título con un P.F. de 175°.

EJEMPLO 2: O-metil-vincanol y O-metil-epivincanol

15 27,84 g (100 milimoléculas-gramo) de  
(3S,16S)-eburnamenina se disuelven en 100 cc de ácido  
sulfúrico metanólico absoluto 1 molar y la solución se  
hierva durante 30 minutos bajo nitrógeno. Después de  
distribuir entre 200 cc de amoníaco 2 normal y cloruro  
20 de metileno, de secar y de concentrar mediante evapora-  
ción, se obtiene un material amorfo que consiste de una  
mezcla de las dos bases epiméricas. La cristalización  
fraccionada de los hidrogenfumaratos a partir de 2-  
propanol a 0°, proporciona primero cristales de  
25 hidrogenfumarato de O-metil-vincanol, P.F. 161°

(descomp.), y luego cristales de hidrogenfumarato de O-metil-epivincanol, P.F. 110° (descomp.).

Las bases se liberan distribuyendo entre amoníaco acuoso 2 normal y cloruro de metileno. La cristalización de los residuos aceitosos resultantes a partir de 2-propanol proporciona

5 O-metil-vincanol, con un P.F. de 106°, o

O-metil-epivincanol, con un P.F. de 163°.

EJEMPLO 3: 14-Deoxi-14-metiltio-vincanol

10 [procedimiento b)]

a) Producción del producto de adición de haluro de hidrógeno de (3S,16S)-eburnamenina

Se pasa gas de bromuro de hidrógeno absoluto a través de 27,84 g de (3S,16S)-eburnamenina a -78°, con agitación, y se condensa hasta que se forma una solución de color amarillo claro a un volumen de 100 cc.

15 Mientras la solución se encuentra aún en el baño de hielo seco, se concentra a un vacío de 200 mm de Hg, con agitación, hasta que se obtiene una masa que se solidifica, y el residuo se seca a continuación a -78° y

20 20 mm de Hg, sin agitación, durante 16 horas. Después de llenar el vacío con nitrógeno, se pulveriza el residuo quebradizo a -78°.

b) 14-Deoxi-14-metiltio-vincanol

100 cc de metanotiol se añaden al residuo pulverizado a  $-78^{\circ}$ , con agitación, la mezcla se deja calentar hasta  $0^{\circ}$  mientras se agita durante una hora, y se agita durante una hora más a  $0^{\circ}$ . La mezcla de la reacción se distribuye luego entre 500 cc de amoníaco 2 normal y 200 cc de cloruro de metileno, la solución de cloruro de metileno se concentra mediante evaporación y el compuesto del título se cristaliza de metanol. P.F.  $199^{\circ}$ .

Los compuestos siguientes de fórmula Ia también pueden obtenerse en forma análoga al Ejemplo 1, usando los compuestos correspondientes de fórmulas II y III:

Ejemplo	Compuestos de fórmula Ia		
	R'	X	P.F.
4	---SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	$95^{\circ}$
5	---S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	del p-tolueno-sulfonato: $167^{\circ}$
6	---SCH <sub>3</sub>	H	$199^{\circ}$
7	---SCH <sub>3</sub>	10-F	$155^{\circ}$

Los compuestos siguientes de fórmula I pueden obtenerse en forma análoga al Ejemplo 3, usando los materiales iniciales correspondientes de fórmula IV en donde Z es bromo:

Ejemplo	Compuestos de fórmula I			usando compuestos de fórmula V
	R	X	M.P.	
8	$\text{---N(CH}_3)_2$	H	134°	$\text{HN(CH}_3)_2$
9	$\text{---S(CH}_2)_2\text{OH}$	H	175°	$\text{HS(CH}_2)_2\text{OH}$
10	$\text{---OCH}_3$	H	106°	} $\text{NaOCH}_3$
	$\text{---OCH}_3$	H	163°	
11	$\text{---SCH(CH}_3)_2$	H	95°	$\text{HSCH(CH}_3)_2$
12	$\text{---S(CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	del p-tolueno-sulfonato: 167°	$\text{HS(CH}_2)_3\text{CH}_3$
13	$\text{---O(CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	84°	$\text{NaO(CH}_2)_3\text{CH}_3$
14	$\text{---SCH}_3$	IO-F	155°	$\text{HSCH}_3$
15	$\text{---NH}_2$	H	123°	$\text{NH}_3$

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos exhiben particularmente una actividad psicoestimulante, como puede comprobarse en los ensayos standard. P.ej., en un ensayo standard los compuestos se aplican s.c. a ratones. El aumento de la excitabilidad en ratones se observa luego durante un periodo de p.ej. 2 horas.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como psicoestimulantes.

Además, los compuestos exhiben una actividad aumentadora de la vigilancia, como puede comprobarse en los ensayos standard. P.ej., en un ensayo de acuerdo con el método descrito en H. Depoortere y D. Loew en The Nature of Sleep, Int. Symp. pp. 101-104, 1973, Fischer, Stuttgart, y H. Depoortere, First European Congress on Sleep Research, Basilea, 1972, pp. 360-364, Karger, Basilea, 1973, los compuestos se aplican a ratas que tienen electrodos implantados crónicamente en el cerebro. El aumento de la fase de vigilia y la disminución de las fases del sueño paradójico y clásico se determinan en la forma usual usando el electroencefalógrafo.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes aumentadores de la vigilancia.

Para estos usos una dosificación diaria indicada es de aprox. 1 a aprox. 500 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 0,25 a aprox. 250 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma convencional. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden formularse en la forma usual y pueden presentarse, p.ej., como solución o como tabletas.

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 3 exhiben una actividad particularmente interesante.

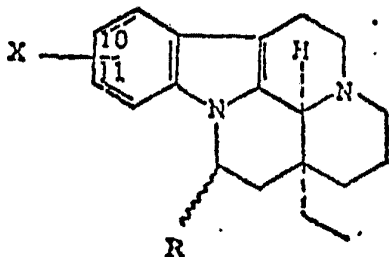
En un grupo de compuestos X es hidrógeno.  
En un subgrupo R es alcoxi, alquiltio o dialquilamino.  
En otro subgrupo R es metoxi, isopropiltio, n-butiltio o 2-hidroxietiltio.

En un grupo de compuestos X se encuentra en la posición 10.

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.

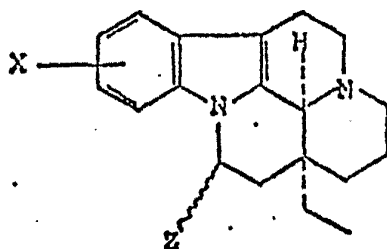
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 14-dioxi-vincanol, de fórmula I,



I

5 en donde X es hidrógeno o halógeno con un número atómico de 9 a 35 en la posición 10 u 11, y R es un radical de la serie  $OR_1$ ,  $SR_2$ ,  $NR_3R_4$ , en donde  $R_1$  y  $R_2$  son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo o aminoalquilo de 2 a 4 átomos de carbono y en donde los grupos hidroxilo y amino  
10 están en una posición que no sea la posición con respecto a los átomos O ó S; fenilo o fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono en la totalidad del mismo, y  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente, son hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono  
15 en la totalidad del mismo, se reemplaza el radical Z por el radical R en un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde X tiene el significado previamente indicado, y Z es un radical capaz de ser cambiado por el radical R.

5 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de 14-dioxi-vincanol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 MAR. 1978  
SANDOZ, A.G.

J.M.C.

