

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

21

NUMERO
465.512
FECHA DE PRESENTACION
11 SET. 1978

A1

22

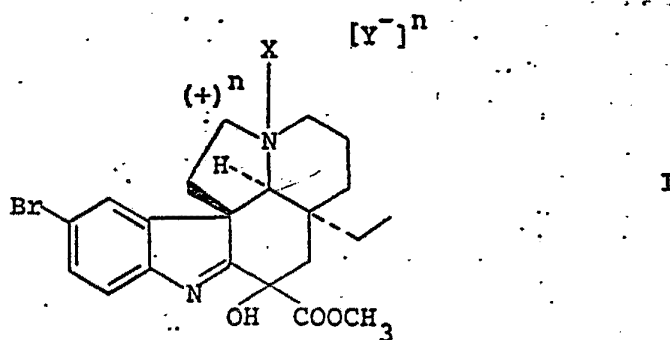
5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 10-EROMOVINCAMINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Paul Pfäffli., Erwin Waldvogel.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO y POMBO.		

La presente invención proporciona 10-bromovincamina, ópticamente activa o racémica, especialmente en forma pura, es decir en sumo grado libre de 11-bromovincamina.

5 La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de 10-bromovincamina, ópticamente activa o racémica, caracterizado porque se transpone un compuesto ópticamente activo o racémico de fórmula I,

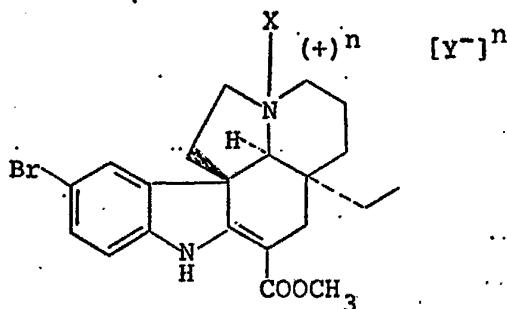


10 en donde n es 0 y X es oxígeno,
 n es 1, X es hidrógeno é Y es un
 anión,

en presencia de un agente reductor cuando n es 0, y
 porque se aísla la 10-bromovincamina pura, ópticamente
 15 activa o racémica.

El procedimiento puede efectuarse en forma de por sí conocida para la transposición de compuestos de fórmula I análogos que conduce a vincaminas. Por ejemplo, puede efectuarse la reacción bajo condiciones ácidas. Cuando n es 0, es conveniente que el agente reductor sea trifenilfosfina. Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de 0 a 150°C. Cuando n es 1 entonces la selección del anión Y no es crítica, pero es conveniente que dicho anión sea trifluoroacetato, tricloroacetato o acetato. Puede aislarse 10-epi-bromovincamina como producto lateral y puede ser convertida en 10-bromovincamina en forma de por sí conocida, por ej. en xileno hirviendo en presencia de acetato de plata o acetato de mercurio (I).

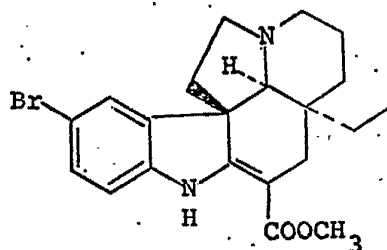
Un compuesto de fórmula I puede prepararse mediante oxidación de un compuesto ópticamente activo o racémico de fórmula II,



en donde n , X é Y tienen los significados previamente indicados,

por ej. usando un perácido tal como ácido meta-cloroperbenzoico, ácido para-nitroperbenzoico, ácido per-
 5 fórmico o ácido peracético. Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de 0 a 50°C.

Un compuesto de fórmula II puede ser producido mediante el tratamiento de 15-bromovincadiformina ópticamente activa o racémica de fórmula III,



III

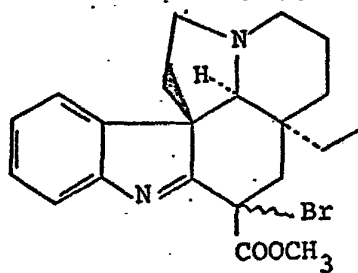
10 ya sea con un perácido para producir un compuesto de fórmula II, en donde n es 0, o con un ácido de fórmula HY para producir un compuesto de fórmula II, en donde n es 1.

15 La reacción puede efectuarse cuando n es 0 bajo las mismas condiciones como para la conversión de un compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula I. Cuando n es 1, la reacción puede efectuarse a una

temperatura de 0 a 20°C.

No es necesario que los compuestos de fórmula II sean aislados como compuestos puros. Por ejemplo, un compuesto de fórmula III puede ser tratado con por lo menos dos moles de un perácido, lo que da por resultado la formación directa de un compuesto de fórmula I, en donde n es 0. Alternativamente, puede tratarse un compuesto de fórmula III primero con un ácido que no sea un perácido y luego con un perácido, lo que da por resultado la formación directa de un compuesto de fórmula I, en donde n es 1.

Un compuesto de fórmula III puede ser producido mediante la transposición de un compuesto ópticamente activo, o racémico de fórmula IV,



IV

con gas de cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. Un disolvente adecuado es el cloroformo. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 10° a 30°C.

Un compuesto de fórmula IV puede ser producido mediante bromación de vincadiformina ópticamente activa o racémica, por ej. con un equivalente molar de bromo a -30° a -10°C .

5 Un compuesto de fórmula III puede producirse con preferencia directamente mediante reacción de vincadiformina con un equivalente molar de bromo en presencia de cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno a 10° a 30°C .

10 Deberá apreciarse que cuando se emplean materiales de partida ópticamente activos, se producen los productos ópticamente activos correspondientes. Los materiales de partida son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida.

15 La forma de base libre de 10-bromovincamina puede ser convertida en formas de sal de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa. Un ácido adecuado es el ácido fumárico.

20 En los ejemplos siguientes todas las temperaturas son sin corregir y están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: (-)-15-bromovincadiformina
(compuesto de fórmula III)

a) Procedimiento directo

Una solución de 20 g de base de (-)-vinca-
5 diformina en 200 cc de cloroformo se satura con gas
de Cl₂ a 20°. Se añade por gotas una solución de 9,92
g de bromo en 40 cc de cloroformo en el transcurso de
25 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, la
mezcla de la reacción se vierte sobre 500 cc de hielo
10 y 10 g de carbonato de sodio. La fase orgánica se se-
para, se lava y se seca. La fase orgánica secada puede
seguirse elaborando para obtener (-)-15-bromovinca-
diformina [hidrogenfumarato P.F. 200°-201° $[\alpha]_D^{20} = -445^\circ$
(c = 1 en acetona)].

15 b) Mediante el aislamiento de un compuesto de fórmula
IV

Una solución de 2,36 g de bromo en 20 cc de
cloroformo se añade a una solución de 5 g de (-)-
vincadiformina en 20 cc de cloroformo que se mantiene
20 a -20°C. La mezcla de la reacción se vierte sobre
hielo y bicarbonato de sodio. La fase orgánica se se-
para, se lava, se seca, se evapora a 50°C y se cromato-
grafía para obtener, al eluir con cloroformo y 5 % de
acetona, el éster metílico del ácido 3-bromo-1,2-

dideshidroaspidospermidin-3-carboxílico. P.F. a partir
de 95°C(descomp.).

El éster metílico se trata inmediatamente
a 20°C con gas de bromuro de hidrógeno en cloroformo,
5 con lo cual se obtiene (-)-15-bromovincadiformina des-
pués de la elaboración posterior.

EJEMPLO 2: 9-óxido de éster metílico de ácido 15-
bromo-1,2-dideshidro-3-hidroxi-aspido-
spermidin-3-carboxílico

10 (compuesto de fórmula I, en donde n es 0)

La fase orgánica secada, obtenida del Ejem-
plo la se trata, en porciones a 20°, con 20,4 g de
ácido m-cloroperbenzoico al 82,5 % y se deja reposar du-
rante 30 minutos. La mezcla se lava con solución de
15 carbonato sódico al 5% (peso/volumen), se seca sobre
sulfato de sodio y se concentra en un vacío a 50°. El
residuo se trata con 200 cc de acetona para obtener
cristales del compuesto del título, P.F. (de acetona/
cloroformo) 202°-205°(descomp.).

20 EJEMPLO 3: (+)-[(3S, 14S, 16S)]-10-bromovincamina

Una solución de 20 g del 9-óxido obtenido

en el ejemplo 2, 400 cc de ácido acético, 40 cc de agua y 17,4 g de trifenilfosfina se agita durante 4 horas a 50°. La mezcla de la reacción se concentra en un vacío y el residuo se trata con solución de hidróxido de sodio. La base así formada se recoge en cloroformo y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo la base de (+)-10-bromovincamina con cloroformo conteniendo 3 % de metanol. P.F. 202°-205°; $[\alpha]_D^{20} = +35,2^\circ$ (c = 1 en CHCl₃). Una fracción más polar proporciona [(3S, 14R, 16S)]-10-bromoepivincamina, P.F. 195-196°; $[\alpha]_D^{20} = -8,6^\circ$ (c = 1 en CHCl₃), la que puede convertirse en (+)-10-bromovincamina en forma de por sí conocida.

EJEMPLO 4: (+)-[(3S, 14S, 16S)]-10-bromovincamina

Una solución de 4,17 g de (-)-15-bromovincadiformina en 100 cc de tolueno se trata a 5° con 1,15 g de ácido trifluoacético. La mezcla conteniendo un compuesto de fórmula II en donde n es 1 e Y es trifluoroacetato, se mantiene a 5° y se añaden, en porciones, 2,00 g de ácido para-nitroperbenzoico. La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente, se mantiene durante 15 horas y luego se evapora hasta sequedad. El residuo conteniendo un compuesto de fórmula I en

donde n es 1 e Y ès trifluoroacetato, se recoge en 45 cc de ácido acético glacial y 5 cc de agua. La mezcla se agita durante dos horas a temperatura ambiente, luego se ajusta el pH a 9 mediante la adición de

5 hidróxido de sodio, y se extrae tres veces con diclorometano. El lavado con agua, el secado sobre sulfato de sodio, la evaporación y la cromatografía en forma análoga al ejemplo 3, proporcionan el compuesto del título y [(3S, 14R, 16S)]-10-bromoepivincamina.

10 La 10-bromovincamina ópticamente activa y racémica exhibe una actividad farmacológica que es más provechosa de lo que podría esperarse para tal compuesto. Particularmente exhibe una actividad aumentadora de la vigilia y psicoestimulante, como lo demuestra el

15 notable aumento de la excitabilidad de duración significativa, observado en ratones al aplicarse el compuesto por vía p.o. y s.c. a razón de 10 a 100 mg/kg de peso corporal del animal, y además el notable aumento de la vigilia observado en el electroencefalograma al aplicarse el compuesto por vía i.p. ó p.o. a razón de

20 10 mg/kg de peso corporal.

Por lo tanto, el uso del compuesto está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cerebral.

La [(3S, 14S, 16S)]-10-bromovincamina es el compuesto preferido.

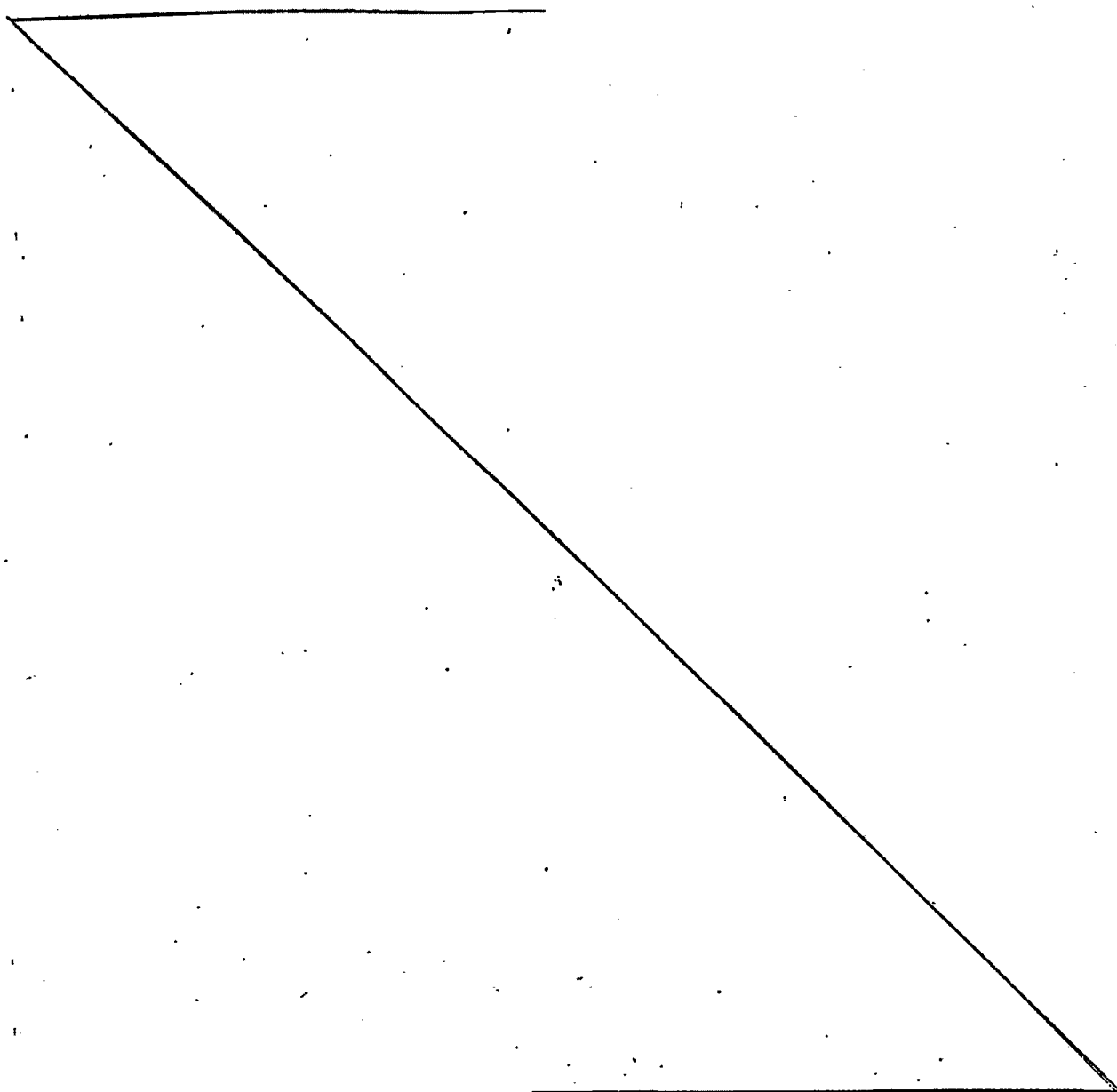
Los compuestos de fórmula I en donde Y es un anión farmacológicamente tolerable también están indicados para usarse en el tratamiento de la insuficiencia cerebral en virtud de su actividad en los ensayos antes indicados.

Para este uso una dosificación diaria indicada es de aprox. 10 a aprox. 50 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 2 a aprox. 25 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

La 10-bromovincamina puede administrarse en forma cristalina, por ej. en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo grado de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en forma de por sí conocida. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene 10-bromovincamina, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o un compuesto de fórmula I, tal como definido con anterioridad, en forma farmacéuticamente

aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico.

Tales composiciones pueden presentarse, por ejemplo, en forma de una solución o de una tableta. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 11 SET. 1978
SANDOZ A.G.

J. M. GOMEZ ACEZO Y POMBO
p. p. Firmado: Alejandro Calle López