

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES 11 21 22 10 A1
NÚMERO 469477
FECHA DE PRESENTACION 05 MAY 1978

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

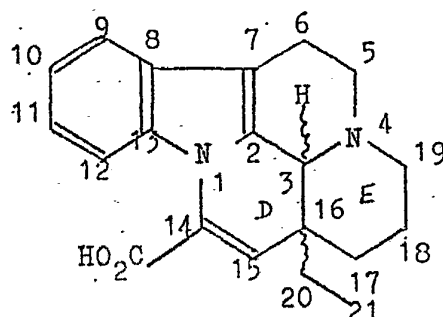
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NÚMERO 77-13863		52 FECHA 6-5-77	53 PAIS Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CORD	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PRODUCTOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS PENTACICLICOS, DEL GRUPO DEL ACIDO APOVINCAMINICO".			
71 SOLICITANTE (S) ROUSSEL-UCLAF (1795/E)			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 35, Bd des Invalides, 75007 París, Francia			
72 INVENTOR (ES) Julien Warnant, André Farcilli & Italo Medici.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.690)			

MCS/.

POOR
QUALITY

La invención se refiere a un procedimiento para preparar productos pentacíclicos de fórmula general I:



I

Entre los productos representados por la fórmula I, los productos en los que la unión de los ciclos D y E es cis, es decir, los productos en los que el hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 están en cis uno respecto al otro, corresponden al ácido apovincamínico y a su isómero óptico, constituyendo su mezcla el ácido apovincamínico racémico.

El producto de fórmula I en el que el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 están, ambos, en posición \wedge , corresponde al ácido apovincamínico de la serie natural.

El ácido apovincamínico ha sido descrito por numerosos autores. Ha sido preparado a partir de la (+)-vincamina aislada de varias especies del género vinca. Esta preparación consiste primero en deshidratar la vincamina para obtener la apovincamina, y saponificar luego la apovincamina obtenida, por los métodos usuales, para obtener el ácido apovincamínico.

La apovincamina posee propiedades interesantes

en el campo de los vasodilatadores periféricos (Europ.J. Med.Chem., 1972, 7, 235).

El ácido apovincamínico no parece poseer por sí mismo propiedades farmacológicas interesantes.

5 Por el contrario, el ácido apovincamínico es intermedio en la síntesis del apovincaminato de etilo, cuya preparación e interesantes propiedades farmacológicas están descritas en Arzneimittel Forschung, 26, 10a, 1976, así como de la apovincamina, como se describe más adelante.

10 La fuente de ácido apovincamínico era hasta ahora, por tanto, únicamente de origen vegetal. En consecuencia, tenía gran interés poder disponer de una fuente de ácido apovincamínico a partir de productos obtenidos por síntesis.

15 La presente invención tiene por objeto, por tanto, presentar un procedimiento que permite la obtención en una sola etapa y con buenos rendimientos, de ácido apovincamínico, y como consecuencia de productos a los que permite acceder, a partir de compuestos obtenidos por síntesis.

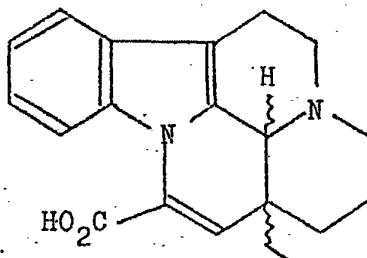
20 Estos compuestos no necesitan materia prima de origen vegetal cuyo aprovisionamiento es a menudo costoso y aleatorio.

25 La presente solicitud tiene por objeto, por tanto, un procedimiento para preparar productos racémicos u ópticamente activos, pentacíclicos, del grupo del ácido apovincamínico, de fórmula I:

30

24048

5

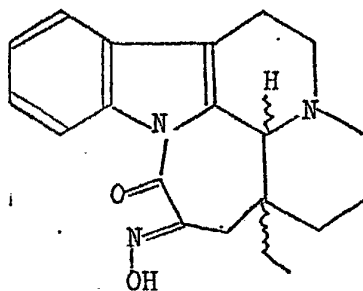


I

10

y sus sales, caracterizado porque se trata con un ácido fuerte un producto de fórmula II, racémico u ópticamente activo.

15



II

20

o una sal de este producto, para obtener la sal correspondiente al ácido fuerte utilizado del producto racémico u ópticamente activo de fórmula I, que se trata en su caso con una base, para obtener el producto de fórmula I correspondiente.

25

Las sales de los productos de fórmula II utilizadas eventualmente como partida del procedimiento pueden ser, por ejemplo, el sulfato, clorhidrato o fosfato. Los ácidos fuertes que se pueden utilizar son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

30

La acción eventual de una base para obtener el producto de fórmula I a partir de la sal de ácido fuerte se efectúa de tal manera que se llegue a una neutralización del medio. Por tanto, se emplea una solución estequiométrica de base. Un ejemplo de tal neutralización se da más adelante, en la parte experimental.

La transformación de los productos de fórmula II a productos de fórmula I no afecta a la conformación de la molécula. Así, sucede que si se parte de un producto de fórmula II de configuración cis (unión de los ciclos D y E) se obtiene un producto I de configuración cis.

Igualmente, si se parte de un producto II ópticamente activo se obtiene un producto de fórmula I ópticamente activo.

La presente solicitud tiene más particularmente por objeto el procedimiento antes descrito, que conduce al ácido apovincamínico y a sus sales, y caracterizado por que se utiliza como producto de fórmula II el 14-oxo-15-hidroxi-3 α ,16 α (20)E-homo-eburnano o una de sus sales.

La presente solicitud tiene más particularmente por objeto el procedimiento según se ha descrito antes, caracterizado porque el ácido fuerte utilizado para transformar el producto de fórmula II a producto de fórmula I es el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, porque la base que se utiliza eventualmente para obtener el producto de fórmula I a partir de la sal de ácido fuerte del producto de fórmula I es sosa o potasa, y porque el tratamiento con ácido fuerte se realiza en caliente.

En efecto, este tratamiento se realiza de for-

ma ventajosa a una temperatura del orden de 85°C.

Entre las bases que se pueden utilizar se pueden citar igualmente el acetato sódico, la trietilamina o un tampón débilmente básico.

5 La invención tiene más especialmente por objeto un procedimiento de preparación de ácido apovincamínico y su clorhidrato, caracterizado porque se trata en caliente el clorhidrato de 14-oxo-15-hidroxiimino-3 α ,16 α -(20)E-homo-eburnano con ácido clorhídrico, para obtener el
10 clorhidrato de ácido apovincamínico, que se trata en su caso con una cantidad estequiométrica de sosa o potasa para obtener el ácido apovincamínico, y un procedimiento de preparación del clorhidrato de ácido apovincamínico, caracterizado porque se trata en caliente el clorhidrato de 14-
15 -oxo-15-hidroximino-3 α ,16 α -(20)E-homo-eburnano con ácido clorhídrico.

La transformación de los productos de fórmula II a sales de productos de fórmula I, en una sola etapa, por la sola acción de un ácido fuerte, no es evidente.

20 En efecto, es inesperado que la acción de un reactivo tan simple como un ácido fuerte pueda dar lugar, con buenos rendimientos y sin aislar productos intermedios, a las sales de los productos de fórmula I, y ello sin que se modifique la configuración de la unión de los ciclos D
25 y E.

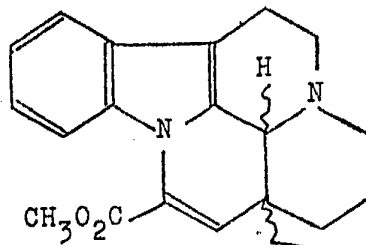
Esta transformación se realiza, además, bajo condiciones particularmente ventajosas.

30 Como se ha indicado precedentemente, el ácido apovincamínico es un compuesto intermedio en la síntesis de la apovincamina. Más generalmente, los productos de fórm

mula I según se ha definido antes, y sus sales de ácidos fuertes, son útiles como intermedios en la preparación de los productos pentacíclicos, del grupo de la apovincamina, de fórmula III:

5

10



III

15 racémicos u ópticamente activos, según un procedimiento que consiste en someter los productos de fórmula I, o sus sales de ácidos fuertes, a la acción de un reactivo de formación de los ésteres metílicos, y, en el caso de que se utilice una sal de un producto de fórmula I, a la acción
20 de una base, para obtener los productos de fórmula III

Así sucede, sobre todo, en la preparación de la (+)-apovincamina, según un procedimiento que consiste en tratar el clorhidrato del ácido apovincamínico con diazometano en presencia de potasa.
25

Esta reacción está descrita en la patente francesa nº 2.158.229.

Los productos de fórmula II utilizados como partida del procedimiento han sido descritos por la solicitante en las patentes francesas 2.081.593 y 2.104.959.
30

24048

Las sales de los productos de fórmula II, eventualmente utilizadas como partida del procedimiento, se pueden preparar según los métodos usuales, a partir de los productos de fórmula II.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla, sin embargo.

Ejemplo 1: Clorhidrato de ácido apovincamínico

Se ponen 50 g de clorhidrato de 14-oxo-15-hidroxi-3 α ,16 α (20)E-homo-eburnano en 250 cm³ de agua desmineralizada y 250 cm³ de ácido clorhídrico de 22°Bé. Se calienta a 85°C. Tras 25 minutos el medio se solubiliza, y luego recristaliza. Se deja en total 1 hora a 85°C bajo agitación.

Se enfría a 20-25°C y luego se agita 30 minutos a esa temperatura. Se filtra con succión, y se lava dos veces con 25 cm³ de agua a 20-25°C. Se seca a 80°C y se obtienen 41,6 g del producto esperado. F = 280-300°C.

Espectro ultravioleta en etanol

máx :	224 nm	$E_1^1 = 814$	
máx :	264 nm	$E_1^1 = 365$	$\epsilon = 13100$
inflexión	303 nm	$E_1^1 = 177$	
máx :	312 nm	$E_1^1 = 210$	$\epsilon = 7500$
En etanol, ácido clorhídrico N/10			
máx :	222 nm	$E_1^1 = 928$	
máx :	267 nm	$E_1^1 = 350$	
inflexión	304 nm	$E_1^1 = 168$	
máx :	313 nm	$E_1^1 = 206$	$\epsilon = 7400$

El clorhidrato de 14-oxo-15-hidroxi-3 α ,16 α (20)E-homo-eburnano, utilizado como partida del ejem-

—plo 1, ha sido preparado como sigue:

A una solución de 208,8 g de 14-oxo-15-hidroxi-3 α ,16 α -(20)E-homo-eburnano en 500 cm³ de tolueno se añaden 2 litros de acetona, y luego se introducen bajo agitación y bajo argón, en 10 a 15 minutos, y a una temperatura de 20-21°C:

58 cm³ de ácido clorhídrico de 22°Bé (o sea 42,8 g de ácido clorhídrico por 100 cm³), lo que equivale a introducir 24,8 g de ácido puro.

Desde el principio cristaliza el clorhidrato. Al final de la adición se tiene una suspensión amarilla. Se agita una hora a 20°C, se filtra con succión, se lava empastando 2 veces seguidas con, cada vez, 150 cm³ de acetona. Se seca a 40°C en estufa bajo vacío, durante 16 horas.

Se obtiene 219,8 g del clorhidrato esperado, o sea un rendimiento de 95%.

(α)_D (c = 1% en piridina) = +77° \pm 2°.

Ejemplo 2: Acido apovincamínico

Se ponen 3,58 g de clorhidrato de ácido apovincamínico, obtenido según el ejemplo 1, en una mezcla de 20 cm³ de agua y 20 cm³ de sosa normal. Se observa una solubilización progresiva. Se añaden 10 cm³ de ácido clorhídrico normal, y el producto esperado precipita.

Tras una noche de reposo se filtra con succión, se lava y se obtienen 2,6 g del ácido libre esperado.

El análisis del producto revela ausencia de cloro, y un índice de ácido igual al índice teórico, o sea 174.

Aplicación a la preparación de la apovincamina

Se preparan 40 cm³ de una solución acuosa de potasa con 200 g por 100 cm³, o sea 8 g de potasa, y luego se añaden 40 cm³ de cloruro de metileno. Se enfría bajo
5 agitación a entre 0 y +5°. Luego se introducen por pequeñas fracciones 2 g de N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina. Después se agita durante 15 minutos y luego se decanta. Se recoge una solución cuyo título es aproximadamente 1,5 g de diazometano por 100 cm³.

10 Se añade la solución precedente a 1,5 g de clorhidrato de ácido apovincamínico, según se ha preparado en el ejemplo 1. El medio se solubiliza. Se agita 30 minutos a 10-15°C. Se destila a sequedad bajo vacío, y se recoge con 5 cm³ de metanol. El producto cristaliza. Se
15 lleva a sequedad y se empasta el producto en 10 cm³ de metanol. Se mantiene 15 minutos a 18-20°C. Se filtra con succión y se lava con metanol. Se obtienen finalmente 1,05 g de producto esperado.

F = 161°C (α_D) = + 122° (al 1% en piridina).

20

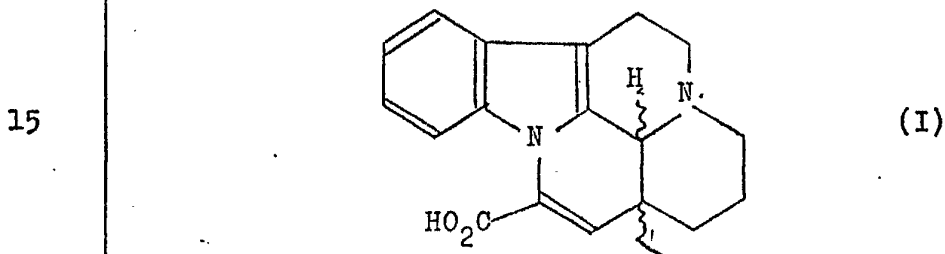
25

30

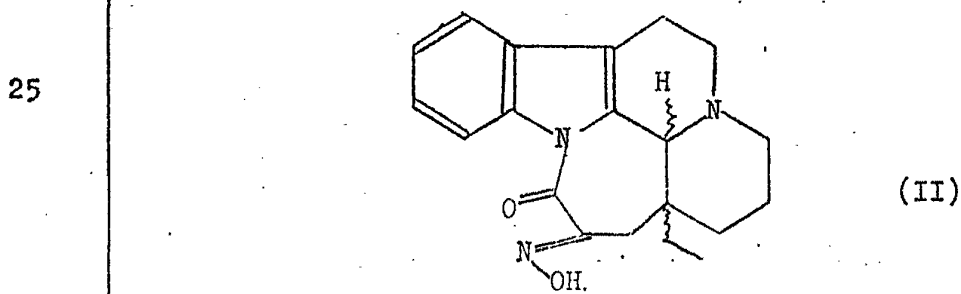
REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para preparar productos racémicos u ópticamente activos pentacíclicos, del grupo del ácido apovincamínico, de fórmula I



20 y sus sales, caracterizado porque se trata con un ácido fuerte un producto de fórmula II, racémico u ópticamente activo:



30

24048

o una sal de este producto, para obtener la sal, correspondiente al ácido fuerte utilizado, del producto racémico u ópticamente activo de fórmula I, que se trata en su caso con una base para obtener el correspondiente producto de fórmula I.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se preparan ácido apovincamínico y sus sales, caracterizado porque se utiliza como producto de fórmula II el 14-oxo-15-hidroximino-3 α ,16 α (20)E-homo-eburnano, o una de sus sales.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el ácido fuerte utilizado para transformar el producto de fórmula II en producto de fórmula I es el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque la base que se utiliza eventualmente para obtener el producto de fórmula I, a partir de la sal de ácido fuerte del producto de fórmula I, es sosa o potasa.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el tratamiento con un ácido fuerte se realiza en caliente.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, en el que se preparan ácido apovincamínico y su clorhidrato, caracterizado porque la sal del producto de fórmula II, a partir del cual se ejecuta el procedimiento descrito en la reivindicación 1ª, es el clorhidrato de 14-oxo-15-hidroximino-3 α ,16 α (20)E-homo-eburnano, porque el ácido fuerte con el cual se trata la sal del producto de fór-

5 -mula II es el ácido clorhídrico utilizado en caliente, y porque la base con la cual se trata en su caso la sal del producto de fórmula I obtenida, es decir, el clorhidrato de ácido apovincamínico, es sosa o potasa utilizada en cantidad estequiométrica.

10 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, en el que se prepara clorhidrato de ácido apovincamínico, caracterizado porque la sal del producto de fórmula II a partir del cual se ejecuta el procedimiento descrito en la reivindicación 1ª, es el clorhidrato de 14-oxo-15-hidroximino-3 α ,16 α (20)E-homo-eburnano, y porque el ácido fuerte con el cual se trata la sal del producto de fórmula II es ácido clorhídrico utilizado en caliente.

15 8ª.- Procedimiento para preparar productos racémicos u ópticamente activos pentacíclicos, del grupo del ácido apovincamínico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.


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

Madrid, 31.ENE.1979

P.A.

Fernando de Elizakuru

Por Poder



29019
MPB/JAR.

POOR
QUALITY