

20 NOV. 1978



Concedido el Registro de acuerdo ⁽¹⁹⁾ ES ⁽¹¹⁾ ⁽²¹⁾ con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. ⁽²²⁾

N.º	489642	(10) A1
FECHA DE PRESENTACION	10-5-78	

PATENTE DE INVENCION

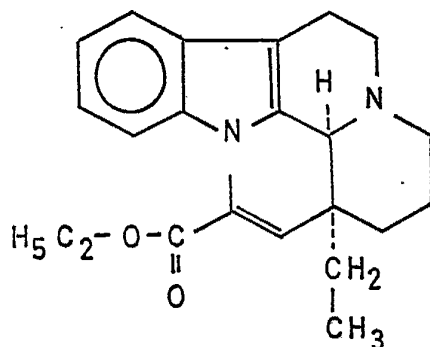
⁽³⁰⁾ PRIORIDADES: ⁽³¹⁾ NUMERO			⁽³²⁾ FECHA	⁽³³⁾ PAIS
Int. Cl. ⁽³⁴⁾ C07D 461/00, A61K 31/475				
⁽⁴⁷⁾ FECHA DE PUBLICIDAD	⁽⁵¹⁾ CLASIFICACION INTERNACIONAL		⁽⁵²⁾ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07D471/04 // A61K31/40, 31/435			
⁽⁵⁴⁾ TITULO DE LA INVENCION				
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL EBURNAMENIN-14-CARBOXILATO DE ETILO".				
⁽⁷¹⁾ SOLICITANTE (S)				
CENTRO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, S. A.				
DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
Barcelona, Calle Montaña, 83-87				
⁽⁷²⁾ INVENTOR (ES)				
D. Alberto DURÁN ESCRIBA y D. José Alfonso ORTIZ HERNÁNDEZ				
⁽⁷³⁾ TITULAR (ES)				
⁽⁷⁴⁾ REPRESENTANTE				
D. Ignacio PONTI GRAU				

La presente patente de invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención del éster etílico del ácido eburnamenin-14-carboxílico, nuevo derivado encuadrado en la línea de productos que mejoran la circulación y la oxigenación cerebrales.

Dicho compuesto es de gran interés en la práctica clínica puesto que presentando la mismas características de acción que otros principios activos presenta la ventaja de tener una toxicidad muy baja y una buena tolerancia.

El índice terapéutico (DL_{50}/DE_{50}) es elevado y superior al de productos de estructura química referible.

El compuesto objeto de la presente invención responde a la siguiente fórmula estructural:



basándose este nuevo procedimiento de obtención en una serie de procesos químicos, fundamentados en la reactividad de los grupos carboxilo e hidroxilo, y que tienen lugar mediante reacciones de saponificación, esterificación y deshidratación.

Las ventajas que presenta el procedimiento objeto de esta patente de invención, se basan en que la reacción tiene lugar, inicialmente, en un medio orgánico anhidro, de

modo que el agua que se va formando durante la reacción, se elimina de inmediato, lo cual favorece el desplazamiento del equilibrio químico, hacia la formación de derivados de un ácido α, β -insaturado.

5 A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención expuesto en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos de preparación de este compuesto.

EJEMPLO 1

10 Obtención del ácido 14,15-dihidro-14-hidroxi-eburnamenin-14-carboxílico.

En un matraz reactor se colocan 46,8 lts. de una solución 1N de hidróxido sódico en alcohol etílico, en la cual, calentada a 40°C, se suspenden 16 kg de 14,15-dihidro-15 -14-hidroxi-eburnamenin-14-carboxilato de metilo. Una vez el conjunto se ha homogeneizado se calienta a reflujo en cuya condición se mantiene durante 4 horas.

La solución transparente obtenida se deja enfriar, se filtra para eliminar las impurezas insolubles, y se diluye con 150 l de agua destilada.

Se acidifica entonces con ácido clorhídrico 6N hasta que el pH de la solución es igual a 3.

El sólido precipitado se centrifuga, lavándolo con agua destilada, y se seca en estufa a 45°C.

25 Se obtienen de esta forma 12,8 kg del ácido 14,15-dihidro-14-hidroxi-eburnamenin-14-carboxílico, sólido blanco de punto de fusión 253-5°C, lo cual representa un rendimiento aproximado del 83%.

EJEMPLO 2Obtención del eburnamenin-14-carboxilato de etilo

12,6 kg (37 mols) del producto obtenido en el ejemplo anterior se adicionan a una mezcla de 25,6 l de alcohol etílico absoluto, 12,6 l de tolueno y 26,7 g de ácido sulfúrico concentrado, y se calienta el conjunto a 70°C hasta disolución completa del sólido.

Se deja en agitación y a reflujo durante 24 horas, al cabo de las cuales se destila el disolvente.

10 A 75°C empieza a recogerse un destilado, mezcla azeotrópica, siguiéndose de esta manera hasta que la temperatura alcanza 78°C. Se sigue entonces destilando hasta que el volumen inicial se ha reducido a la cuarta parte.

La solución obtenida se lava con solución de 15 CO_3HNa al 5%, posteriormente se lava con agua, y, después de secarla con sulfato magnésico se evapora a sequedad, con lo que se obtienen 9,2 kg del eburnamenin-14-carboxilato de etilo, sólido blanco microcristalino de punto de fusión 142-5°C, lo cual equivale a un rendimiento aproximado del 20 71%.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención del eburnamenin-14-carboxilato de etilo, caracterizado porque se hace reaccionar en un medio orgánico o acuoso-orgánico un éster de ácido carboxílico saturado con una base inorgánica, con posterior esterificación y deshidratación del ácido libre.

2. Procedimiento para la obtención del eburnamenin-14-carboxilato de etilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio empleado es preferentemente hidroalcohólico.

3. Procedimiento para la obtención del eburnamenin-14-carboxilato de etilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque la base inorgánica empleada es preferentemente el hidróxido sódico.

4. Procedimiento para la obtención del eburnamenin-14-carboxilato de etilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque el proceso de deshidratación tiene lugar mediante un desplazamiento del equilibrio químico por eliminación del agua formada en forma de mezcla azeotrópica.

5. Procedimiento para la obtención del eburnamenin-14-carboxilato de etilo.

La presente memoria consta de seis hojas foliadas.

Barcelona, 10 de mayo de 1978

CENTRO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, S. A.
p.a.

