

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	474.461	
(29)	FECHA DE PRESENTACION	
	24-October-1.978	

5 MAR. 1979

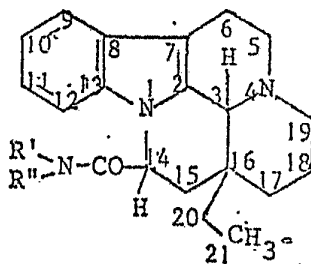
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE AMIDAS DESOXIVINCAMINICAS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
SYNTHELABO		(SET 15)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1, avenue de Villars, 75341 Paris Cedex 07, Francia		
(72) INVENTOR (ES)		
Braham Shroot, Henry Najer y Bernard, Marcel Mompon		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-70.185)

MCS/.

1 La presente invención concierne a la preparación de amidas desoxivincamínicas a partir de la tabersonina y los compuestos intermedios utilizados a este fin.

El procedimiento de la invención consiste en preparar las amidas que responden a la fórmula



en la cual

o bien

R' y R'' representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, un radical fenilalcoholo, un radical cicloalcoholo o un radical cicloalcoholalcoholo, teniendo los alcoholos de 1 a 4 átomos de carbono,

o bien

15 R' y R'' forman con el átomo de nitrógeno un radical heterocíclico que puede contener de 4 a 6 átomos de carbono y/u otro heteroátomo O, S ó N y que puede llevar un átomo de hidrógeno o un alcoholo sobre el otro átomo de nitrógeno.

20 Estos compuestos han sido objeto de varias patentes francesas de la Solicitante nº 72 46386, 74 21210, 74 32095, 75 176670 y 75 18691.

25 Las amidas desoxivincamínicas son terapéuticamente activas en el dominio cerebrovascular.

30 Estas amidas pueden existir en dos estructuras

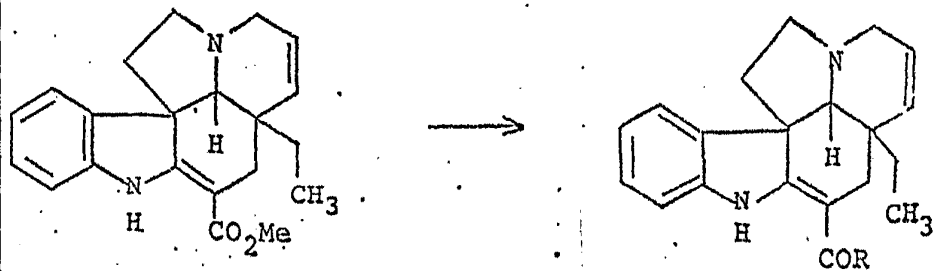
1 epímeras una de la otra según la posición de los radicales
 CON R' y H en el átomo de carbono de la posición 14.
 R''

La epimerización del epímero no deseado en el
 epímero deseado forma parte de la invención.

5 De acuerdo con el procedimiento de la invención,
 se parte de la tabersonina, en forma de racemato o de isó-
 mero óptico, se la transforma en amida y se somete esta
 amida a una transposición.

El esquema de la reacción se da a continuación.

10



15

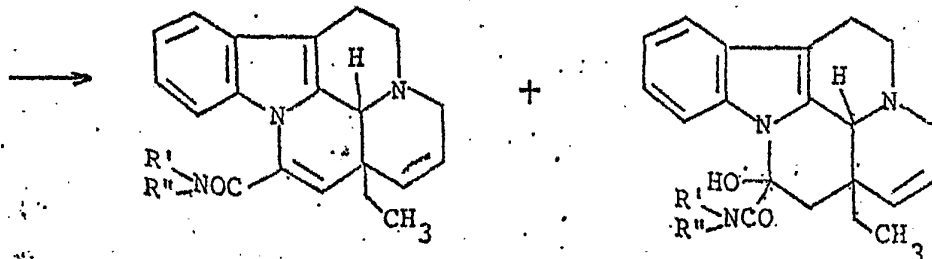
(I)

R = - OH (II)

R = - Hal ó grupo éster
 reactivo (III)

R = - NR'R'' (IV)

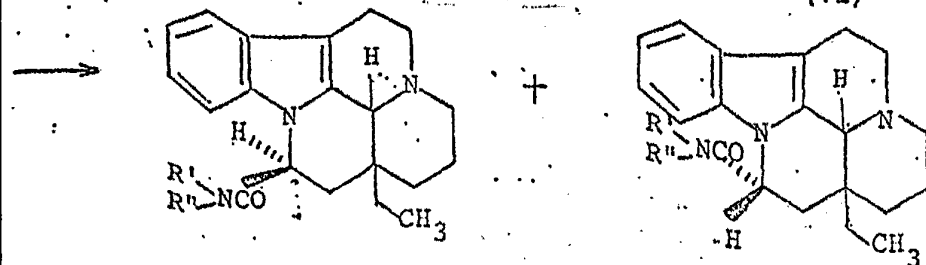
20



(V)

(VI)

25



(VII)

(VIII)

30

10118

1 De acuerdo con la invención, se hidroliza la ta
bersonina a ácido tabersonínico (II), se transforma este
ácido en amida (IV) por amidificación clásica (sea por
conversión del ácido en halogenuro de ácido y reacción de
5 éste último con el amoníaco o una amina adecuada, sea por
conversión del ácido en un éster reactivo, tal como el és
ter pentaclorofenílico, y reacción de éste último con el
amoníaco o una amina adecuada), y después, o bien se some
te una sal de esta amida (IV) a una transposición oxidan-
te que conduce a los compuestos (V) y (VI), después de
10 haber deshidratado el compuesto (VI) a compuesto (V), se
transforma este compuesto (V) en amida desoxivincamínica
por hidrogenación, o bien se somete directamente la amida
a una transposición oxidante que conduce a los óxidos en
N de los compuestos (V) y (VI), después de haber deshidra
15 tado el óxido en N del compuesto (VI) en óxido en N del
compuesto (V), se transforma éste último en óxido en N de
amida desoxivincamínica por hidrogenación y finalmente se
elimina el grupo óxido en N por reacción con la trifenil-
fosfina.

20 Se obtiene una mezcla de los dos isómeros (VII)
y (VIII) epímeros uno del otro. Se efectúa la epimeriza-
ción en el isómero deseado.

- La hidrólisis de la tabersonina tiene lugar en una so-
lución alcohólica y/o acuosa de hidróxido de potasio;
- 25 - la transformación en halogenuro de ácido se efectúa por
reacción con un reactivo usual; la transformación en
éster reactivo se efectúa por reacción con el compues-
to apropiado;
- 30 - la amidificación se realiza de manera clásica por reac-

- 1 ción del derivado activo de ácido con la amina adecuada HNR'R",
- la transposición de la sal de la amida (IV) (por ejemplo la sal obtenida por reacción con el ácido perclórico) en compuestos (V) y (VI) o de la amida (IV) propiamente dicha se efectúa con ayuda de un peróxido, por ejemplo, el ácido metacloroperbenzoico,
 - 5 - la deshidratación del compuesto (VI) en (V) se obtiene por disolución de la mezcla de los dos compuestos en el ácido acético y calentamiento en presencia de acetato de sodio,
 - 10 - la hidrogenación del compuesto (V) en compuestos (VII) y (VII) se hace catalíticamente a presión y a temperatura elevada (por ejemplo: 100 kg/cm² y 100°C).
 - la epimerización se realiza por calentamiento del isómero no deseado en dimetilformamida en presencia de amido de sodio.
 - 15

El ejemplo que sigue ilustra la invención.

SINTESIS DE LA DESOXIVINCAMINAMIDA

20 (VII, VIII - R' = R" = H). Los compuestos obtenidos en este ejemplo corresponden a la estereoquímica 3 S, 16 S.

I - OBTENCION DEL ACIDO TABERSONINICO (II), DE SU CLORURO DE ACIDO (III) Y DE LA AMIDA (IV)

25 Se disuelven 4,6 g (0,137 moles) de (-)tabersonina en hidróxido de potasio etanólico (0,5N - 900 ml) y se calienta a reflujo durante 2 horas y media. Se añade entonces agua destilada (700 ml) y se prosigue el reflujo

30

1 - durante todavía 45 minutos. Se elimina entonces el etanol a presión reducida y se extrae la solución acuosa resultante con éter (cuatro veces con 300 ml cada vez).

5 Se ajusta el pH de la solución acuosa enfriada a 5°C a 7,8 por adición de ácido clorhídrico 0,5 N y se extrae rápidamente la mezcla con cloruro de metileno (3 veces, con 300 ml cada vez). Se lavan con agua las fases orgánicas reunidas se seca sobre Na_2SO_4 y se reduce el volumen a 500 ml a presión reducida a 40°C.

10 Se utiliza la solución de ácido tabersonínico (II) directamente en la etapa siguiente.

15 Se añade a la solución del ácido una solución de cloruro de oxalilo (8,5 ml) recientemente destilado disuelto en cloruro de metileno (30 ml). Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, se hace borbotear amoníaco anhidro en la solución durante 30 minutos. Se lava la solución de cloruro de metileno con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite (35 g) que se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se eluye con una mezcla
20 cloroformo/metanol 98/2. Se obtienen 10 g (rendimiento, 23%) de carbamoil-16-desmetoxicarbonil-16-tabersonina (IV) caracterizada en la forma de clorhidrato.

Punto de fusión = 184°C (descomposición)

25 $[\alpha]_D^{25} = -220^\circ$ (c = 1,07 EtOH)

El microanálisis y los espectros IR y RMN confirman la estructura.

30

10118

1 II - OBTENCION DE LA (3S,14S,16S)-DESOXIVINCAMINAMIDA Y
 DE LA (3S,14R,16S)-DESOXIVINCAMINAMIDA

 A una solución de 3,27 g (0,0093 moles) de car-
bamoil-16-desmetoxicarbonil-16-tabersonina (IV) en 60 ml
de metanol, se añaden 0,9 ml de ácido perclórico al 70%.
5 Después de 15 minutos de agitación, se añade 0,01 mol de
ácido metacloroperbenzoico al 85%. Se agita la mezcla a
la temperatura ambiente y en la oscuridad durante 24 horas.
Se descompone el exceso de peróxido por adición de bisul-
fito de sodio acuoso (20%) y se diluye la mezcla con agua
10 (300 ml). Después de la alimentación del metanol a presión
reducida, la solución se alcaliniza con ayuda de una solu-
ción de amoníaco al 28%, y luego se extrae cuatro veces
con 300 ml cada vez de cloruro de metileno. Se lavan los
extractos orgánicos reunidos con agua y se secan sobre
15 sulfato de sodio. Se elimina el disolvente a presión re-
ducida. Se obtienen 2,46 g de un aceite constituido por
una mezcla de los compuestos (V) y (VI).

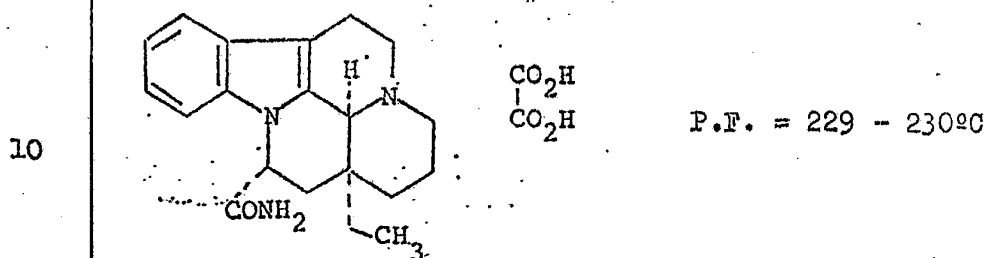
 La deshidratación del compuesto (VI) en compues-
to (V) se efectúa por disolución del aceite obtenido en
20 ácido acético (30 ml) y calentamiento de la solución a
110°C durante 5 horas en presencia de una cantidad cata-
lítica de acetato de sodio. Se enfría entonces la mezcla
de reacción, se diluye con agua (30 ml) y se añade 1 g de
carbono paladiado al 10%. Se hidrogena la mezcla a una pre-
25 sión de 100 kg/cm² y a 100°C.

 Al cabo de 5 horas, se filtra la solución enfria-
da a través de Celite y se evapora el líquido sobrenadan-
te. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno, se la-
va la solución resultante con agua, se seca sobre sulfato

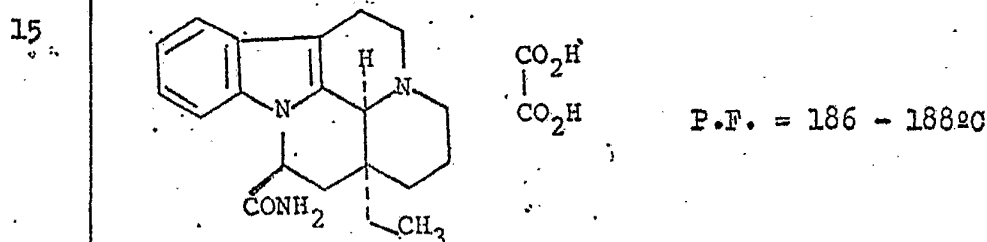
30

1 de sodio y se concentra a vacío. Se obtienen 1,6 g (rendimiento, 54%) de una mezcla de los isómeros (VII) y (VIII) de la amida desoxivincamínica.

Estos isómeros se separan por cromatografía sobre gel de sílice con ayuda de un eluyente (mezcla cloroformo/metanol 98/2). Los isómeros de la desoxivincaminamida se caracterizan en la forma de sus oxalatos.



oxalato de la (3S,14R,16S)-desoxivincaminamida



20 oxalato de la (3S,14S,16S)-desoxivincaminamida

Los microanálisis y los espectros IR y RMN conforman la estructura.

III - EPIMERIZACION DEL COMPUESTO (VII) EN (VIII)

25 Se disuelven 150 mg del compuesto (VII) en 10 ml de dimetilformamida seca y se añaden 40 mg de amiduro de sodio por porciones. Se calienta la mezcla agitada a 95°C durante 1 hora. Se diluye a continuación la mezcla de
30 reacción enfriada con agua (100 ml) y se extrae con cloru

1 ro de metileno.

Se lava el extracto orgánico con agua destilada saturada de NaCl, se seca y se elimina el disolvente. Se obtiene un aceite (140 mg). La cromatografía en capa delgada y el análisis espectral (IR y RMN) confirman que se trata del compuesto (VIII), es decir de la (3S,14R,16S)-desoxivincaminida.

10

15

20

25

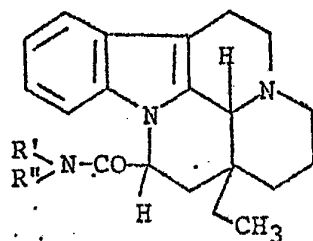
30

10118

REIVINDICACIONES

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:

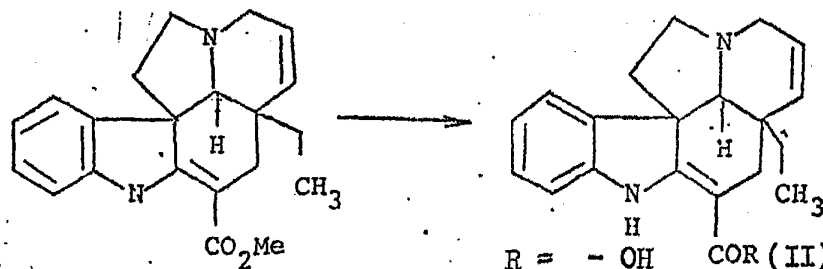
1ª.- Procedimiento de obtención de amidas desoxivincamínicas que responden a la fórmula



en la cual o bien R' y R'' representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical fenilalcohilo, un radical cicloalcohilo o un radical cicloalcoholalcohilo, teniendo los alcoholos de 1 a 4 átomos de carbono, o bien R' y R'' forman con el átomo de nitrógeno un radical heterocíclico que puede contener de 4 a 6 átomos de carbono y/u otro heteroátomo O, S ó N y que puede llevar un átomo de hidrógeno o un alcoholo sobre el otro átomo de nitrógeno, procedimiento que se caracteriza por el hecho de que se hidroliza la tabersonina en forma de racemato o de isómero óptico a ácido tabersonínico (II), se transforma este ácido en un derivado reactivo (III) para obtener la amida (IV) por amidificación clásica, y luego, o bien se somete esta amida (IV) a una transposición oxidante que conduce a los compuestos (V) y (VI), después

1 de haber deshidratado el compuesto (VI) en compuesto (V),
 se transforma este compuesto (V) en amida desoxivincamínica por hidrogenación según el esquema de reacción siguiente, o bien se somete directamente la amida a una transposición oxidante que conduce a los óxidos en N de los compuestos (V) y (VI), después de haber deshidratado el óxido en N del compuesto (VI) en óxido en N del compuesto (V), se transforma éste último en óxido en N de la amida desoxivincamínica por hidrogenación y finalmente se elimina el grupo óxido en N por reacción con la trifenilfosfina.

10



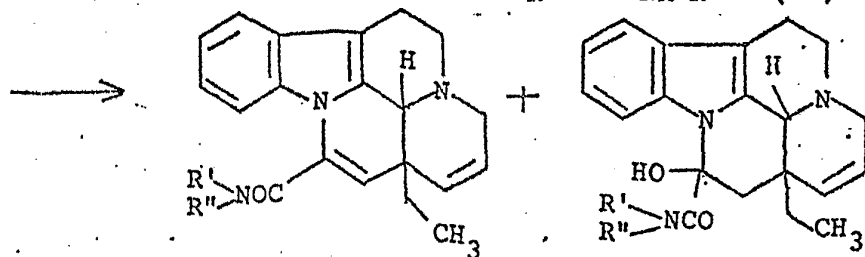
R = - OH COR (II)

15

R = - Hal ó grupo éster reactivo (III)

(I)

R = - NR'R'' (IV)

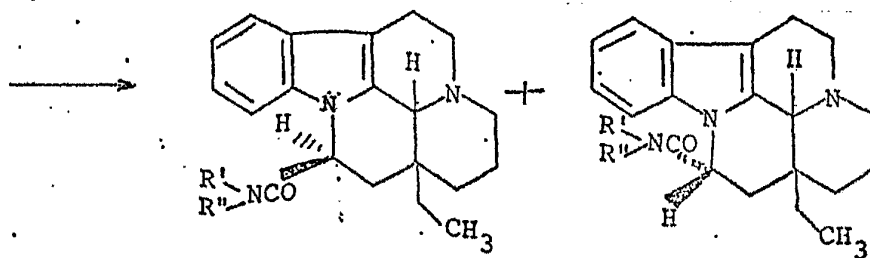


20

(V)

(VI)

25



(VII)

(VIII)

30

10118

1

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la transposición de la sal de la amida (IV) en mezcla de los compuestos (V) y (VI) se efectúa con ayuda de peróxidos.

5

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que el peróxido utilizado es el ácido metacloroperbenzoico.

10

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por el hecho de que el hidrogenación del compuesto (V) a amida desoxivincamínica se efectúa catalíticamente a presión.

15

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la epimerización del isómero no deseado en isómero deseado de la amida desoxivincamínica por calentamiento del isómero no deseado en dimetilformamida en presencia de amiduro de sodio.

20

6ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE AMIDAS - DESOXIVINCAMINICAS".

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

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

25

Madrid, 20. NOV. 1978

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

30

GR. 10118