



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

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

ES

11

21

22

NUMERO

FECHA DE PRESENTACION

11-4-79

AI

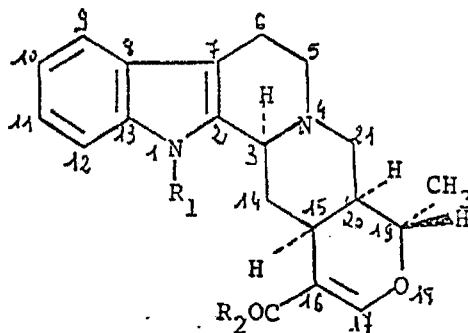
46 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
78-11026	14-4-78	Francia
79-06055	9-3-79	"
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	E07D491/20; A61K31/475	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA TETRAHIDROALSTONINA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
SYNTHELABO		SET 25
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1, avenue de Villars, 75341 Paris Cedex 07, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Henry Najer, Bernard Mompon y Braham Shroot		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 71.497)

1 La presente invención se refiere a derivados de la tetrahydroalstonina, sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 La tetrahydroalstonina, producto de origen natural, aislable por ejemplo a partir del *Catharanthus lanceus* y de la *Rauwolfia vomitoria*, es un producto conocido.

Su actividad biológica ha sido descrita en la patente francesa 1.397.537 y en la patente belga 834.585.

10 Los derivados de la presente solicitud de patente responden a la fórmula siguiente:



20 en la cual

R_1 es un radical hidroxialcoholo, alcoholo, alcoxicarbonilo o un átomo de hidrógeno, y R_2 es, o bien un radical hidroxilo,

o bien un radical alcoxi recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono y que puede llevar como sustituyen-

25

- 1 tes halógenos,
 o bien un radical cicloalcohol-alcoxi,
 o bien un radical cicloalcoxi,
 o bien un radical alcoxi que contiene un grupo piperi-
5 dino, morfolino, piperazino o pirrolidino,
 o bien un radical dialcoholamino-alcoxi,
 o bien un radical amino,
 o bien un radical alcoholamino,
 o bien un radical dialcoholamino,
10 o bien un radical cicloalcoholamino,
 o bien un radical OMe (Me = metal alcalino o alcalino-
 térreo)
 con la excepción del compuesto para el cual R_1 es H y
 $R_2 = CH_3O$.

15 Los radicales alcoholo y alcoxi tienen de 1 a 6
 átomos de carbono, los radicales cicloalcoholo y cicloal-
 coxi de 3 a 6 átomos de carbono. Las sales de adición de
 los compuestos (I) con los ácidos farmacéuticamente acep-
 tables forman parte de la invención.

20 De acuerdo con la invención, se prepara el áci-
 do I ($R_1 = H$, $R_2 = OH$) a partir de la tetrahidroalstonina
 ($R_1 = H$, $R_2 = CH_3$) ó THA por saponificación. Los ésteres
 (I) pueden obtenerse de acuerdo con métodos clásicos, es-
 pecialmente sea por esterificación directa del ácido, (por
25 reacción entre el cloruro de ácido y el alcohol R_2H o una

1 de sus sales alcalinas), sea por transesterificación de la tetrahydroalstonina.

5 Se obtienen las amidas (I) a partir del ácido (I) ($R_1=H$, $R_2=OH$) o de uno de sus derivados funcionales por amidificación clásica. Los compuestos (I) que contienen un radical $R_1 \neq H$ se obtienen a partir de los compuestos (I) en los que R_1 es H por reacciones clásicas

- formilación del compuesto,
- reacción del compuesto con un halogenuro de alcoholo,
- 10 - reacción del compuesto con un halogenuro de alcóxicarbonilo.

15 Los compuestos (I) son activos en terapéutica, en el dominio del sistema nervioso central, como antianóxicos y como psicotropos, en particular como antidepresivos.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

20 Los análisis y espectros IR, RMN, UV y de masas han confirmado la estructura de los compuestos.

THA = tetrahydroalstonina.

Ejemplo 1 Acido dideshidro-16,17-metil-19 α -oxayohimbano carboxílico-16 y su clorhidrato.

($R_1 = H$, $R_2 = OH$)

25 Se introducen 30 g de THA en una solución acuosa de potasa

1 etanólica (21 g de KOH, 600 ml de agua y 600 ml de etanol).
Se lleva a reflujo durante 2,5 horas.

5 Se elimina el etanol por destilación a presión reducida hasta la obtención de un residuo que forma aproximadamente la quinta parte del volumen inicial.

10 Se disuelve el residuo en 1 litro de agua, se neutraliza la solución con ayuda de ácido clorhídrico 6N hasta pH=7 y se extrae 6 veces con 500 ml de cloroformo. Las fases clorofórmicas obtenidas por decantación se reúnen, se lavan con agua y se secan luego sobre sulfato de sodio anhidro.

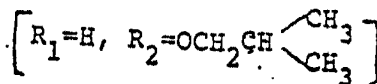
Después de filtrar, se elimina el cloroformo al baño maría a 40°C a presión reducida. Se recogen así 25 g del ácido (I).

15 Se prepara el clorhidrato del ácido disolviendo este último en cloroformo y haciendo pasar una corriente de gas clorhídrico a través de esta solución.

P.f. = 225°C con descomposición, $[\alpha]_D^{25} = -26,6^\circ$

(c=0,6; EtOH).

20 Ejemplo 2 Ester isobutílico del ácido dideshidro-16,17-
-metil-19 α -oxayohimbano-carboxílico-16 y su
clorhidrato.



25

27039

1 Se disuelven 9 g del ácido del ejemplo 1 en 300 ml de cloroformo anhidro y exento de alcohol.

Se añaden de una vez 2,35 ml de piridina recientemente destilada sobre potasa.

5 Se añaden 2,5 ml de cloruro de oxalilo en solución en 10 ml de cloroformo anhidro. Se deja a continuación la mezcla de reacción durante 3 horas en agitación y a la temperatura ambiente.

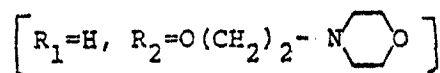
10 A la solución del cloruro de ácido así formada se añaden 30 ml de alcohol isobutílico recientemente destilado. La agitación a la temperatura ambiente se mantiene durante una hora.

15 Se añaden 300 ml de agua destilada y se evapora casi a sequedad. Se añaden luego al residuo aceitoso 1000 ml de agua, se alcaliniza con una solución de amoníaco al 10% y se extrae cuatro veces con 400 ml de cloroformo. Las fases clorofórmicas obtenidas por decantación se reúnen, se lavan con agua y se secan luego sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, se elimina el cloroformo al
20 baño maría a 40°C bajo presión reducida.

El residuo obtenido se solubiliza en 300 ml de cloroformo y se agita a 50°C en presencia de 2 g de carbón vegetal activado. Después de filtrar, se evapora a sequedad y se toma de nuevo en la cantidad mínima de isobutanol
25 y se añade una solución anhidra de éter clorhídrico hasta

1 pH 1. Se filtran con succión los cristales formados.
Se recogen así 6 g del clorhidrato del éster isobutílico. P.f. = 250°C con descomposición, $[\alpha]_D^{25} = -3,89$ (c=1; CHCl₃).

5 Ejemplo 3 Ester morfolino-etílico del ácido dideshidro-16,17-metil-19 α -oxayohimbano-carboxílico-16 y su clorhidrato.



10 Se disuelven 10,56 g de THA en 400 ml de benceno anhidro destilado sobre cloruro de calcio.

Se añaden 690 mg de sodio metálico previamente lavado en benceno anhidro con agitación y en atmósfera de argón.

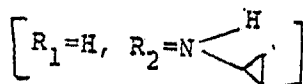
15 Se deja reaccionar la mezcla de reacción durante 10 minutos y se añaden, en 15 minutos, 4,3 g de morfolino-etanol previamente disueltos en 20 ml de benceno anhidro. Se lleva a reflujo durante 5 horas y media bajo argón, en presencia de un tamiz molecular.

20 Después de haber separado el exceso de sodio por filtración se añade 1 litro de agua y se extrae con benceno. Se lava con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora luego a sequedad.

25 Se solubiliza el producto obtenido en metanol y se añade luego éter clorhídrico.

1 El clorhidrato cristaliza. P.f. = 305°C, $[\alpha]_D^{25} = -12,6^\circ$ (c=0,54; H₂O)

5 Ejemplo 4 Ciclopropilamida del ácido dideshidro-16,17-metil-19 α -oxayohimbano-carboxílico-16 y su clorhidrato.



Se disuelven 10,5 g del ácido del ejemplo 1 en 350 ml de cloroformo anhidro y exento de alcohol.

10 Se añaden en una sola vez 2,8 ml de piridina recientemente destilada sobre potasa y se añaden luego 3 ml de cloruro de oxalilo previamente disueltos en 12 ml de cloroformo anhidro.

15 Se deja a continuación la mezcla de reacción durante 3 horas a la temperatura ambiente, con agitación.

A la solución de cloruro de ácido así formada se añaden 20 ml de ciclopropilamina en 15 minutos y se mantiene la agitación todavía 30 minutos después de finalizada la adición.

20 Se añade 1 litro de agua. Se decanta la capa orgánica y se extrae 3 veces la fase acuosa restante con 500 ml de cloroformo. Las cuatro fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua y luego se secan sobre sulfato de sodio anhidro.

25 Después de filtrar, se elimina el cloroformo al

1 baño maría a 40°C a presión reducida.

Se disuelve el residuo en el mínimo de metanol (aproximadamente 20 ml) y se añade éter clorhídrico anhidro hasta pH=1. Se filtra con succión el precipitado formado, y se seca. Se obtiene el clorhidrato de la amida.

P.f. = 225-228°C, $[\alpha]_D^{25} = -59,7^\circ$ (c=1; DMF).

Ejemplo 5 Ester metílico del ácido hidroximetil-1-dideshidro-16,17-metil-19 α -oxayohimbano-carboxílico-16.

10 $(R_1=CH_2OH, R_2=OCH_3)$

A 5 g de THA solubilizados en 50 ml de cloroformo, se añaden 200 ml de una solución acuosa de aldehído fórmico al 30% en presencia de 1 ml de ácido acético.

15 Se entibia a 50°C con agitación durante 2 horas, y se deja después la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas.

20 Se vierten aproximadamente 300 ml de agua destilada sobre la mezcla de reacción. Se extrae 4 veces con cloruro de metileno, y se lava luego con agua; se seca sobre sulfato de sodio y se evapora luego a sequedad. Se cromatografía la mezcla sobre una columna de gel de sílice con ayuda de cloroformo puro, y luego con ayuda de una mezcla cloroformo/metanol (99/1), eluyéndose así 3 g del producto buscado.

25 Se hace cristalizar el producto en una mezcla

1 cloruro de metileno/éter después de tratamiento con carbón vegetal.

P.f. = 171°C, $[\alpha]_D^{25} = -186^\circ$ (c=1; CHCl₃)

5 Ejemplo 6 Ester metílico del ácido metoxicarbonil-1-dideshidro-16,17-metil-19 α -oxayohimbano-carboxílico-16.

(R₁ = COOCH₃, R₂ = OCH₃)

10 A 14 g de tetrahydroalstonina solubilizados en 120 ml de sulfóxido de dimetilo se añaden 3,84 g de hidruro de sodio con agitación y en atmósfera de argón.

15 Se añaden seguidamente 7,52 g de cloroformiato de metilo con ayuda de un tubo de bromo, con agitación y enfriando a una temperatura próxima a +5°C. Se deja la mezcla de reacción bajo agitación durante 1 hora y se añade lentamente agua (aproximadamente 1 litro). Se extrae con éter 4 veces, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora luego a sequedad.

El producto cristaliza en una mezcla cloruro de metileno/metanol (1/1).

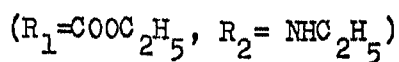
20 P.f. = 183°C, $[\alpha]_D^{25} = -276,8^\circ$ (c=1,17; CHCl₃)

Los compuestos de la invención preparados a título de ejemplos se representan en la tabla siguiente (I).

HCl = clorhidrato.

25 Ejemplo 7 Etilamida del ácido etoxicarbonil-1-dideshidro-16,17-metil-19 α -oxayohimbano-carboxílico-16

1



Se añaden, con ayuda de un tubo de bromo, 7,4 g de etilamida del ácido dideshidro-16,17-metil-19 α -oxayohimbano-carboxílico-16, en solución en 70 ml de DMF, a un matraz de fondo redondo que contiene 2 g de hidruro de sodio. Se efectúa la operación bajo argón, con agitación.

5

Se deja reaccionar 30 minutos y se añaden luego gota a gota 4 ml de cloroformato de etilo.

10

Se enfría en baño de hielo y se añade agua. Se extrae 5 veces con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se solubiliza el extracto etéreo en una mezcla de cloroformo y de etanol. Se concentra y se deja en lugar frío. Se obtiene el producto cristalizado.

15

$$\text{P.f.} = 240^\circ\text{C}; [\alpha]_D^{20} = -240^\circ (c=1, \text{CHCl}_3)$$

TABLA I





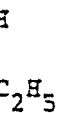
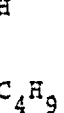

Compuesto Nº	R ₁	R ₂	P.F. (°C)	$[\alpha]_{25}^D$
1 (ej1)	H	OH	HCl 225	
2	H	OC ₂ H ₅	HCl 260	- 32,7 c = 0,835 DMF
3	H	OCH ₂ -CF ₃	HCl 268	- 20,2 c = 1,025 EtOH
4 (ej2)	H	OCH ₂ -CH(CH ₃) ₂	HCl 250	- 3,8 c = 1 CHCl ₃
5	H	OCH ₂ - 	HCl 268	- 21,6 c = 1,39 EtOH
6	H	O- 	Base 215	- 52 c = 0,96 EtOH
7	H	O(CH ₂) ₂ -N- 	HCl 305	- 15,7 c = 1,5 EtOH
8 (ej3)	H	O(CH ₂) ₂ -N- 	HCl 245	- 12,6 c = 0,54 H ₂ O
9	H	NH ₂	HCl 240	- 43,9 c = 0,305 EtOH
10	H	N- 	HCl 230	- 31,5 c = 1 EtOH
11	H	N- 	HCl 220	- 37,7 c = 0,9 EtOH
12(ej4)	H	N- 	HCl 225-228	- 59,7 c = 1 DMF

TABLA I (Continuación)

Compuesto Nº	R ₁	R ₂	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
13	H	N(CH ₃) ₂	HCl 280	- 131,8 c = 0,92 EtOH
14 (ej5)	CH ₂ OH	OCH ₃	Base 171	- 186 c = 1 CHCl ₃
15 (ej6)	CH ₃	OCH ₃	Base 183	- 171,8 c = 1,06 CHCl ₃
16	COO CH ₃	OCH ₃	Base 174	- 276,8 c = 1,17 CHCl ₃
17 (ej7)	COO C ₂ H ₅	NH C ₂ H ₅	Base 240	- 240 c = 1 CHCl ₃
18	COO C ₂ H ₅	CH ₃ O	Base 134	- 270,2 c = 1 CHCl ₃
19	COO CH ₃	NH C ₂ H ₅	Base 231	- 235,6 c = 1 CHCl ₃

1 Los compuestos de la invención se han sometido a diversos ensayos farmacológicos.

Los compuestos se han sometido, en efecto, al ensayo de la anoxia hipobárica en el ratón y al ensayo de la acción sobre la duración del sueño inducido por el 4-hidroxi-butilato de sodio en la rata curarizada.

ANOXIA HIPOBARICA

Se mantienen ratones de la variedad CD1 en una atmósfera empobrecida en oxígeno, por realización de un vacío parcial (190 mm de mercurio, correspondiente a 5,25% de oxígeno).

Se anota el tiempo de supervivencia de los animales. Este tiempo es aumentado por los agentes capaces de favorecer la oxigenación tisular y en particular la oxigenación cerebral. Los compuestos estudiados se administran, en varias dosis, por vía intraperitoneal, 10 minutos antes del ensayo. Se calculan los porcentajes de aumento del tiempo de supervivencia con relación a los valores obtenidos en los animales testigo. Se determina gráficamente la dosis activa media (DAM), dosis que aumenta el tiempo de supervivencia en un 100%.

La DAM de los compuestos de la invención varía de 10 a 60 mg/kg por vía intraperitoneal.

ACCION SOBRE LA DURACION DEL "SUEÑO"

Esta acción se ha determinado por la influencia

1 de los compuestos sobre la duración del "sueño" inducido
por el 4-hidroxi-butirato de sodio (GHB) en la rata curariza-
da bajo respiración artificial en la que se registra la ac-
tividad electrocorticográfica por medio de electrodos cor-
5 ticales.

Los compuestos de la invención disminuyen la dura-
ción total del sueño en un 20 a 40% con relación a los tes-
tigos.

La toxicidad de los compuestos se ha determinado
10 por vía intraperitoneal sobre ratones. La dosis letal al
50% varía de 300 a 1000 mg/kg.

El estudio farmacológico de los compuestos de la
invención muestra que los mismos son activos en la prueba
de anoxia hipobara en el ratón al tiempo que son sólo es-
15 casamente tóxicos y que ejercen una acción despertadora sig-
nificativa en el ensayo del "sueño" inducido por el 4-hidro-
xibutirato de sodio.

Los compuestos de la invención, que poseen a la
vez una actividad antianóxica y una actividad psicotropa,
20 pueden utilizarse en terapéutica para el tratamiento de los
problemas de la vigilancia, en particular para luchar con-
tra los problemas del comportamiento imputables a lesiones
vasculares cerebrales y a la esclerosis cerebral en geria-
tría, así como para el tratamiento de las amnesias debidas
25 a traumatismos craneales, y el tratamiento de los estados

1 depresivos.

5 La invención comprende por consiguiente, todas las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y/o sus sales como principios activos, en asociación con todos los excipientes apropiados para su administración, en particular por vía oral o parenteral.

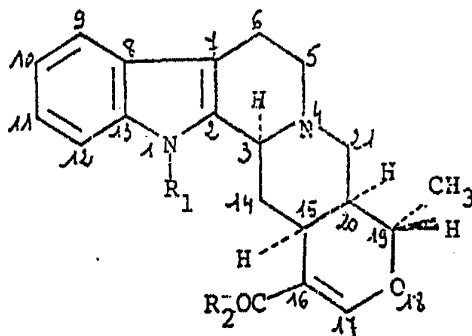
Las vías de administración pueden ser las vías oral y parenteral.

La posología cotidiana puede ir desde 10 a 200 mg.

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 para preparar derivados de la tetrahidroalstonina, que responden a la fórmula (I)



en la cual R_1 es un radical hidroxialcohilo, alcohilo, alcocarbonilo o un átomo de hidrógeno y R_2 es o bien un radical hidroxilo, o bien un radical alcoxi recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono y que puede llevar como sustituyentes halógenos, o bien un radical cicloalcohol-alcoxi, o bien un radical cicloalcoxi, o bien un radical alcoxi que lleva un grupo piperidino, morfolino, piperazino o

1

1

5

10

15

20

pirrolidino, o bien un radical dialcoholamino-alcoxi, o bien un radical alcoholamino, o bien un radical dialcoholamino, o bien un radical cicloalcoholamino, o bien un radical OMe (Me = metal alcalino o alcalinotérreo), con excepción del compuesto para el cual $R_1 = H$ y $R_2 = CH_3O$, teniendo los radicales alcoholo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y los radicales cicloalcoholo y cicloalcoxi de 3 a 6 átomos de carbono, así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, procedimiento caracterizado por el hecho de que se obtiene el ácido (I) ($R_1 = H$, $R_2 = OH$) por saponificación de la tetrahidroalstonina; se obtienen los ésteres (I) según métodos clásicos particularmente por esterificación del ácido o de uno de sus derivados funcionales o por transesterificación de la tetrahidroalstonina; se obtienen las amidas (I) por amidificación del ácido o de uno de sus derivados funcionales; se obtienen los derivados (I) que llevan un sustituyente en posición 1, a partir de los compuestos correspondientes (I) en los cuales R_1 es H por formilación o por reacción con un halogenuro de alcoholo o de alcóxicarbonilo.

2ª.- Procedimiento para preparar derivados de la tetrahidroalstonina.

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

25

Esta Memoria consta de DIECIOCHO hojas escritas a

09049

1 máquina por una sola cara.

Madrid, 11.ABR.1979

P.A.

5

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

09049

VAL