

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 17112

(54) Procédé pour la préparation d'esters d'acide apovincaminique et produits ainsi obtenus.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 461/00.

(22) Date de dépôt..... 9 septembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Hongrie, 10 septembre 1980, n° 2208/80.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 10 du 12-3-1982.

(71) Déposant : Société dite : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, résidant en Hongrie.

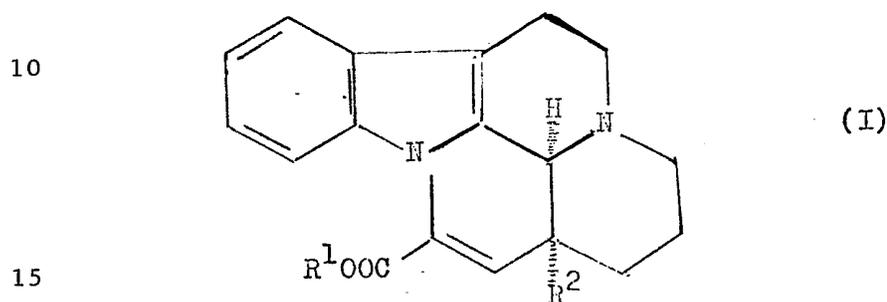
(72) Invention de : Csaba Szántay, Lajos Szabó, György Kalas, János Kreidl, György Visky, László Czibula, Mária Farkas et András Nemes.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Bureau D.A. Casalonga, office Josse et Petit,
8, av. Percier, 75008 Paris.

Procédé pour la préparation d'esters d'acide apovincaminique et produits ainsi obtenus.

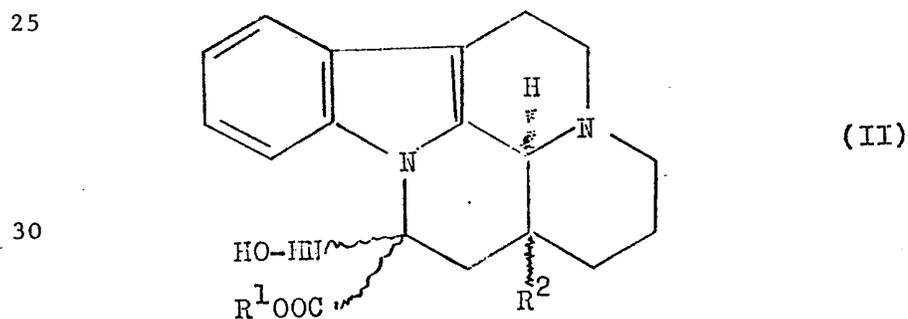
La présente invention concerne un nouveau procédé pour la préparation d'esters d'acide apovincaminique. Plus particulièrement l'invention concerne un procédé pour la préparation d'esters d'acide apovincaminique racémiques ou optiquement actifs ayant la formule générale (I) :



dans laquelle

R^1 et R^2 indépendamment représentent des groupes alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

20 Selon la présente invention, les esters d'acide apovincaminique ayant la formule générale (I) sont préparés en faisant réagir un hydroxyamino-E-homo-éburnane ayant la formule générale (II) :



35 dans laquelle R^1 et R^2 ont la désignation ci-dessus, ou bien un sel d'addition acide de celui-ci, avec un acide sulfonique organique dans un solvant organique aprotique.

Dans la définition de R^1 et R^2 , le terme "alkyle" ayant de 1 à 6 atomes de carbone est utilisé pour se référer à des groupes alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 6 atomes de carbone, tels que les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec.-butyle, etc.

On sait que les esters d'acide apovincaminique ayant la formule générale (I) dans laquelle R^1 et R^2 ont les définitions ci-dessus, possèdent des propriétés pharmacologiques valables et en particulier le (+)-apovincamate d'éthyle est un vasodilatateur excellent.

Selon la demande de brevet hongroise n° 163 143, ces composés sont préparés en soumettant la vincamine, active pharmaceutiquement, à l'hydrolyse et en transformant l'acide vincaminique obtenu en l'ester correspondant. A partir de l'ester d'acide vincaminique produit, l'ester d'acide apovincaminique correspondant est préparé par départ d'eau. Selon un autre procédé, la vincamine est d'abord transformée en apovincamine par départ d'eau, après quoi l'apovincamine est hydrolysée et l'acide apovincaminique obtenu est transformé en l'ester désiré.

Un inconvénient de ce procédé réside dans le fait que d'abord la vincamine doit être préparée par une synthèse à plusieurs stades et qu'à partir de ce composé, les esters d'acide apovincaminique correspondant peuvent être obtenus seulement avec un rendement maximum de 60%.

Selon un autre procédé révélé dans la demande de brevet japonaise publiée n° 53-061757, les composés de formule générale (I), où R^1 et R^2 ont la définition précédente, sont préparés en faisant réagir le 14-oxo-15-hydroxy-imino-3 α ,16 α -E-homo-éburnane avec l'alcool approprié en présence d'un acide.

L'inconvénient le plus important de ce procédé est dû au fait qu'à la température de la réaction impliquée, qui dépasse 100° à 104°C, une grande quantité de l'éther correspondant à l'alcool utilisé est également obtenue. Par exemple si l'alcool éthylique est utilisé en tant qu'alcool dans la réaction, de grandes quantités d'éther diéthylique sont également formées à cause de la présence de l'acide déshydratant. La formation de l'éther est particulièrement désavantageuse dans la technique

à utiliser industriellement puisque la présence des éthers conduit à un risque accru d'incendie et d'explosion et par conséquent à des conditions extrêmes de sécurité.

5 Un autre inconvénient de ce procédé est dû au fait que généralement l'acide sulfurique concentré extrêmement agressif est utilisé pour la déshydratation et par conséquent des réactions secondaires ont lieu qui diminuent le rendement et par ailleurs rendent mauvaise la qualité du produit final.

10 Les auteurs de la présente invention ont maintenant découvert que si comme composé de départ, on utilise un composé qui a déjà le groupe ester correspondant à l'ester d'acide apovincaminique désiré de la formule générale (I), la présence d'alcool peut être éliminé et par conséquent il n'y a pas production d'éther. Dans ce but, les composés de formule 15 générale (II), dans laquelle R^1 et R^2 ont les mêmes définitions que ci-dessus, peuvent être utilisés particulièrement.

Les composés de départ de formule générale (II) sont préparés selon un procédé révélé dans la demande de brevet hongroise RI-713 en partant des composés hexahydroindolo- 20 quinolizinium appropriés avec des diesters d'acide méthylène-malonique. Dans le procédé conforme à la présente invention, les composés de formule générale (II) peuvent être utilisés tels quels ou sous la forme de leur sel acide d'addition avec des acides minéraux ou organiques, de préférence sous 25 forme de leur chlorhydrate.

Les inventeurs ont encore découvert que si l'acide sulfurique concentré est remplacé par des acides sulfoniques organiques moins corrosifs, par exemple des acides sulfoniques aliphatiques ou aromatiques, le risque de corrosion des équipements utilisés est réduit considérablement. 30

L'utilisation d'acides sulfoniques organiques à la place d'acide sulfurique concentré diminue également les réactions secondaires dues à la corrosion, améliorant ainsi non seulement le rendement, mais également la qualité du produit final. L'amélioration dans la qualité est particulièrement importante 35 puisque les composés de formule générale (I) préparés par ce procédé sont envisagés pour des applications pharmaceutiques.

Comme acides sulfoniques aliphatiques, des acides sulfoniques

contenant une chaîne carbonée aliphatique ayant 1 à 12 atomes de carbone, par exemple les acides méthanesulfonique, éthane-sulfonique, dodécylsulfonique, etc. peuvent être utilisés. Les acides sulfoniques aromatiques comprennent les acides sulfoniques
5 contenant un ou plusieurs noyaux aromatiques qui peuvent être substitués avec un ou plusieurs substituants identiques ou différents, par exemple les acides benzènesulfonique, p-toluène-sulfonique, α -naphtylsulfonique, β -naphtylsulfonique, etc. Pour 1 mole d'un composé de formule générale (II), on préfère
10 utiliser 2 à 3 moles d'acide sulfonique.

Comme solvants organiques aprotiques, on peut utiliser des solvants tels que des hydrocarbures aromatiques éventuellement halogénés comme le benzène, le toluène, le xylène, le chloro-benzène, etc. ou des éthers cycliques comme le dioxane, etc.

15 La réaction est effectuée à une température de 80° à 150°C de préférence de 100° à 120°C. La durée de la réaction est fonction de la température.

La réaction est effectuée de préférence dans des conditions anhydres.

20 Par le nouveau procédé conforme à la présente invention, des composés racémiques et optiquement actifs de formule générale (I) peuvent être également préparés en partant de composés racémiques et optiquement actifs de formule générale (II), respectivement.

25 Un grand avantage du procédé de la présente invention sur les procédés connus dans l'art, est dû au fait que par ce procédé, les esters d'acide apovincaminique de formule générale (I) peuvent être préparés en partant de composés facilement accessibles, par des réactifs guère corrosifs, qui sont faciles
30 à manipuler, avec un rendement accru et avec une grande pureté. Le procédé fourni est facile à réaliser à l'échelle industrielle et n'implique aucun problème de sécurité.

Par conséquent, la réalisation préférée le plus du procédé selon la présente invention, consiste à faire bouillir un composé de la formule générale (II), ou un sel acide d'addition, de
35 préférence son chlorhydrate, avec de l'acide p-toluènesulfonique sec dans le toluène pendant 1 à 2 heures.

La présente invention est illustrée par les exemples descriptifs et non limitatifs ci-après.

Exemple 1

70 g (0,1 mole) de tartrate de (-)-1 α -(carbométhoxy-
éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]
quinolizine-D-dibenzoyle sont mis en suspension dans 300 ml
de toluène. A la suspension, on ajoute 70 ml d'une solution
aqueuse concentrée d'hydroxyde d'ammonium et le mélange
réactionnel est agité à la température ordinaire pendant 10
minutes. La phase toluénique est séparée de la phase aqueuse
et est séchée par distillation azéotropique, après quoi, le
mélange est complété à 300 ml avec du toluène. A la solution
toluénique, on ajoute 36 ml (31 g) de tert-butylnitrite et
25 g de tert-butylate de sodium et le mélange est agité sous
azote à 30°C pendant 25 minutes. Au mélange réactionnel, on
ajoute 300 ml d'éthanol et on agite le tout à 60°C pendant
1 heure. Le pH est réglé à 2 avec une solution aqueuse à 36%
d'acide chlorhydrique, à la température ordinaire, le mélange
est refroidi à 0° et la substance précipitée est séparée par
filtration à cette température et lavée avec deux portions de
100 ml d'eau. Le produit obtenu est séché à l'air puis traité
avec 150 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium
à 10%. Le produit est séparé par filtration, lavé avec trois
portions de 50 ml d'eau, et séché. On obtient 20 g de (-)-14-
éthoxy-carbonyl-14-hydroxyamino-3 α ,16 α -éburnane fondant à
172-173°C. Rendement : 52%.

$$[\alpha]_D^{20} = -144,1^\circ \text{ (c = 1, chloroforme).}$$

Exemple 2

19 g (0,05 mole) de (-)-14-éthoxycarbonyl-14-hydroxy-
amino-3 α ,16 α -éburnane préparés selon l'exemple 1, et 19,8 g
(0,125 mole) d'acide p-toluènesulfonique sec, sont mis à bouil-
lir dans 350 ml de toluène sec pendant 1,5 heure. Le mélange
réactionnel est refroidi à 20°C, après quoi, on ajoute 200 ml
d'eau et le pH du mélange est réglé à 9 avec environ 20 ml
d'ammoniaque concentrée. La phase organique est séparée et la
phase aqueuse est extraite avec 50 ml de toluène. Les phases
toluéniques sont combinées, séchées sur du sulfate de sodium
anhydre, filtrées; le filtrat est décoloré avec 1 g de charbon

actif puis filtré. Le filtrat est évaporé à siccité sous vide, le résidu d'évaporation est dissous dans 20 ml d'éthanol, mis à bouillir pendant 1 minute, et est cristallisé après refroidissement à 0°C. On obtient 16,6 g de (+)-apovincamate d'éthyle, fondant à 144-146°C. Rendement : 95 %.

$$[\alpha]_D^{20} = +(144,1-145,1)^\circ \quad (c = 1, \text{ chloroforme}).$$

Pureté : 99,8 à 100,1 % (dans l'acide acétique glacial, en présence d'un indicateur, en utilisant l'acide perchlorique pour le titrage).

Exemple 3

A partir d'une solution de 47,5 g (0,25 mole) d'acide p-toluènesulfonique hydraté dans 400 ml de toluène, l'eau est éliminée par distillation azéotropique. Après quoi, 42 g (0,1 mole) de chlorhydrate de (-)-14-éthoxycarbonyl-14-hydroxy-amino-3 α , 16 α -éburnane sont ajoutés au mélange sec qui est ensuite chauffé au reflux pendant 2 heures sous agitation. Le mélange réactionnel est refroidi à +10°C, 100 ml d'eau, 30 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 25% et 2g de célite sont ajoutés, et le mélange réactionnel est agité à +10°C pendant 5 minutes, après quoi il est filtré. Les phases aqueuse et toluénique du filtrat sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec 50 ml de toluène, et les phases toluéniques sont combinées. Les phases toluéniques combinées sont lavées avec 50 ml d'eau, séchées sur 20 g de sulfate de sodium anhydre et filtrées. Le filtrat est évaporé à siccité sous vide; au résidu d'évaporation, on ajoute 40 ml d'éthanol, on fait bouillir la solution obtenue pendant 1 minute puis on la refroidit à 0°C. Le mélange est laissé au repos à 0°C pendant 1 heure, le produit précipité est séparé par filtration, lavé en le recouvrant avec deux portions de 20 ml d'éthanol à une température de 0°C et séché. On obtient 30 g (86%) de (+)-apovincamate d'éthyle; fondant à 144°-146°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +(141 \text{ à } 146)^\circ \quad (c = 1, \text{ chloroforme}).$$

Analyse pour C₂₂H₂₅N₂O₂ (poids moléculaire : 350,44) :

calculé :	C 75,33%,	H 7,45%,	N 7,99%;
trouvé :	C 75,31%,	H 7,42%,	N 7,90%.

Exemple 4

Suivant le procédé décrit dans l'exemple 3, mais en partant de 38 g (0,1 mole) de (-)-14-éthoxycarbonyl-14-hydroxy-amino-3 α ,16 α -éburnane, 31,5 g (90%) de (+)-apovincamate d'éthyle fondant à 144°-146°C, sont obtenus.

$$[\alpha]_D^{20} = +(141 \text{ à } 146)^\circ \text{ (c = 1, chloroforme).}$$

Exemple 5

Suivant le procédé décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant 400 ml de benzène à la place de 400 ml de toluène, comme solvant, et en effectuant la réaction pendant 12 heures, on obtient 23,4 g (67%) de (+)-apovincamate d'éthyle fondant à 141°-145°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +(141 \text{ à } 144)^\circ \text{ (c = 1, chloroforme).}$$

Exemple 6

Suivant le procédé décrit dans l'exemple 4, mais en utilisant 400 ml de xylène au lieu de 400 ml de toluène, comme solvant, et en effectuant la réaction en 30 minutes à une température de 140°C, on obtient 30,5 g (87,3%) de (+)-apovincamate d'éthyle fondant à 144°-146°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +(141 \text{ à } 146)^\circ \text{ (c = 1, chloroforme).}$$

Exemple 7

Suivant le procédé décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant 400 ml de chlorobenzène à la place de 400 ml de toluène, comme solvant, et en effectuant la réaction à 130°C pendant 40 minutes, on obtient 30,8 g (88%) de (+)-apovincamate d'éthyle.

Exemple 8

Suivant le procédé décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant 43 g (0,25 mole) d'acide p-toluènesulfonique sec à la place de 47,5 g (0,25 mole) d'acide p-toluènesulfonique hydraté, et 400 ml de dioxane à la place de 400 ml de toluène, on obtient 18 g (51,5%) de (+)-apovincamate d'éthyle fondant à 141°-143°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +(140 \text{ à } 143)^\circ \text{ (c = 1, chloroforme).}$$

Exemple 9

Suivant le procédé décrit dans l'exemple 3, mais en

remplaçant 47,5 g (0,25 mole) d'acide p-toluènesulfonique hydraté par 27,5 g (0,25 mole) d'acide éthanesulfonique, on obtient 30 g (86%) de (+)-apovincamate d'éthyle fondant à 144°-146°C.

5
$$[\alpha]_D^{20} = +(141 \text{ à } 146)^\circ \text{ (c = 1, chloroforme).}$$

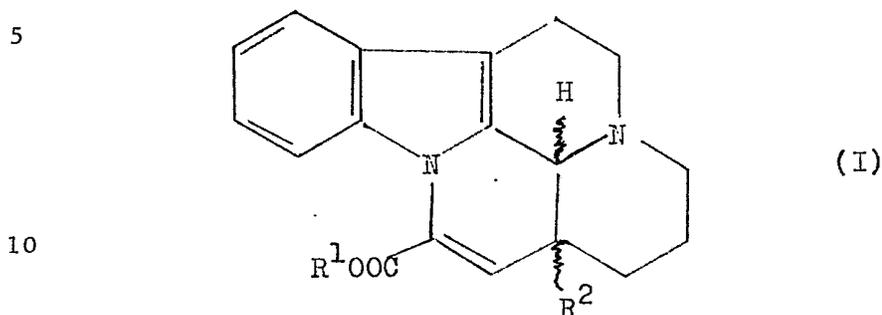
Exemple 10

Suivant le procédé décrit dans l'exemple 3, mais en remplaçant 48 g (0,25 mole) d'acide p-toluènesulfonique hydraté par 39,5 g (0,25 mole) d'acide benzènesulfonique, on obtient 30,5 g (87,5%) de (+)-apovincamate d'éthyle fondant à 144°-146°C.

10
$$[\alpha]_D^{20} = +(141 \text{ à } 146)^\circ \text{ (c = 1, chloroforme).}$$

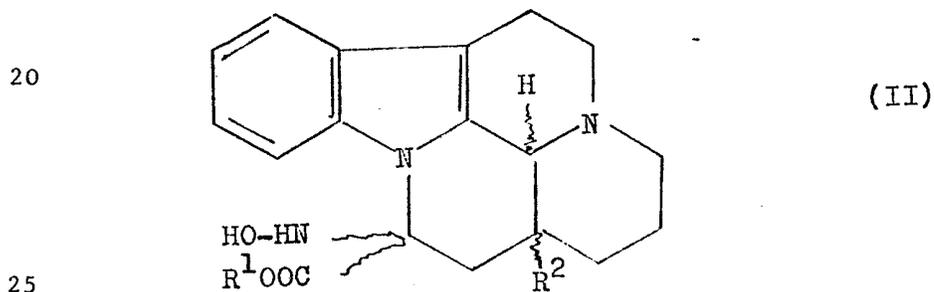
REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation d'esters d'acide apovincaminique racémiques ou optiquement actifs, de formule générale (I) :



dans laquelle

15 R^1 et R^2 représentent indépendamment des groupes alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un hydroxyamino-E-homo-éburnane de formule générale (II) :



dans laquelle R^1 et R^2 ont les définitions ci-dessus, ou bien un sel acide d'addition de ce composé, avec un acide sulfonique organique, dans un solvant organique aprotique.

30 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on utilise l'acide *p*-toluènesulfonique comme acide sulfonique organique.

35 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on utilise l'acide éthanesulfonique ou l'acide benzène-sulfonique comme acide sulfonique organique.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à

3, caractérisé par le fait qu'on utilise comme solvant organique aprotique, un hydrocarbure aromatique éventuellement substitué par de l'halogène, ou bien un éther cyclique.

5 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait qu'on utilise le toluène comme solvant organique aprotique.

6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait qu'on utilise le benzène, le xylène, le chlorobenzène, ou le dioxane comme solvant organique aprotique.

10 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait qu'on effectue la réaction dans des conditions anhydres.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que la réaction est effectuée à une température de 80° à 150°C.

15 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé par le fait que la réaction est effectuée à une température de 100° à 120°C.

20 10. Esters d'acide apovincaminique racémiques ou optiquement actifs de formule générale (I) dans laquelle R^1 et R^2 ont les définitions données dans la revendication 1, préparés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.