

RL



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 880227

Classif. Internat.: C 07 D

Mis en lecture le:

17 -03- 1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu le procès-verbal dressé le 23 novembre 1979 à 14 h. 20
au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.,*
21 Gyömrői ut , à Budapest, (Hongrie),
repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Procédé pour la préparation d'octahydro-indo-
loquinolisines, et produits obtenus avec ce procédé,

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 décembre 1979

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

L. SALPÊTEUR
Directeur

880027

27266-67

La société dite : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.

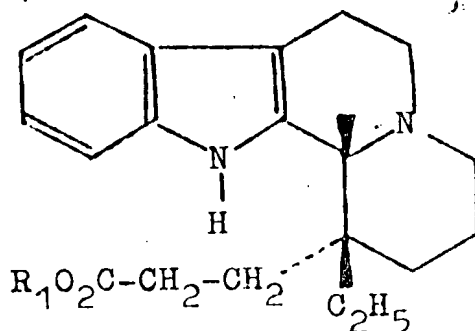
à Budapest

(Hongrie)

Procédé pour la préparation d'octahydro⁰-indoloquinolines,
et produits obtenus avec ce procédé.

9

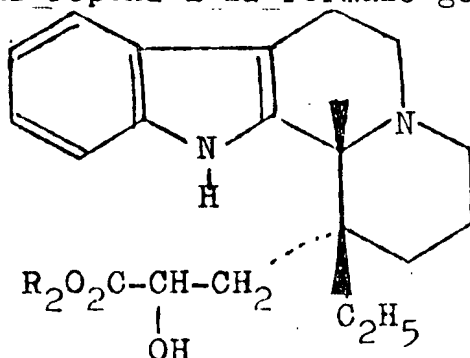
La présente invention concerne un procédé pour la préparation d'octahydro-indoloquinolisines dextrogyres de formule générale:



(I)

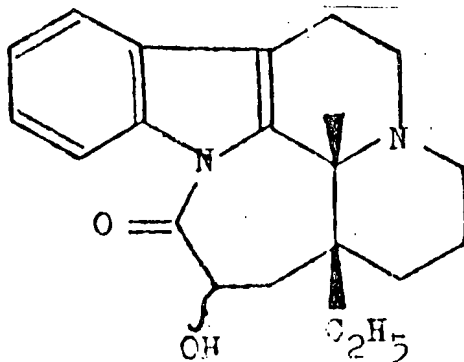
dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que la préparation des sels acides d'addition de ces composés.

Selon la présente invention, une octahydro-indoloquinolisine dextrogyre comportant un groupe hydroxyle dans la chaîne latérale, qui répond à la formule générale :



(II)

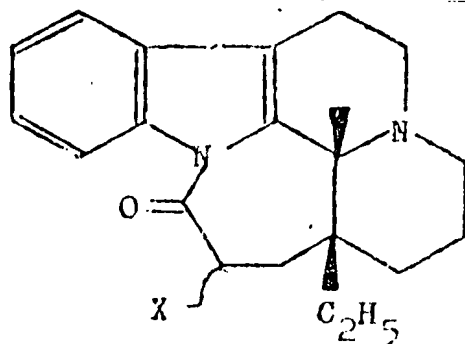
dans laquelle R_2 représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, est soumise à une cyclisation; le 15-hydroxy-E-homo-éburnane lévogyre obtenu ayant la formule III:



(III)

est traité avec un agent d'halogénéation, éventuellement après avoir été séparé en épimères 15; le nouveau 15-halogéno-E-homo-éburnane lévogyre obtenu de formule générale IV :

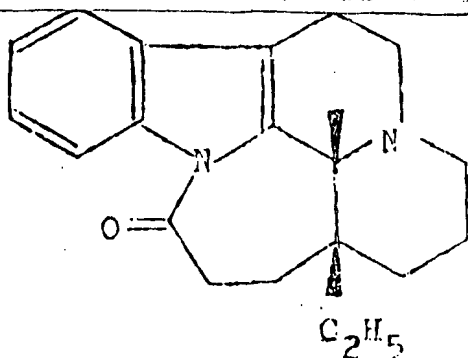
5



(IV)

10 dans laquelle X représente un atome d'halogène, est soumis à un déhalogénéation par voie réductrice; éventuellement après avoir été séparé en épimères 15; ensuite le E-homo-éburnane lévogyre obtenu de formule (V)

15



(V)

20

est soumis à une réaction de décyclisation et si on le désire, l'octahydro-indoloquinolisine obtenue de formule générale (I), dans laquelle R_1 a la même signification que ci-dessus, est
25 traitée avec un acide.

Les composés dextrogyres de formule générale (I) sont nouveaux. Cependant, les composés lévogyres correspondants 1α -éthyl, $12b\alpha H$ et les composés racémiques 1α -éthyl, $12b\alpha H$ sont connus (Brevets français 2 185 624 et 2 315 253 respec-
30 tivement).

Les composés dextrogyres de formule générale (I) préparés par le procédé de la présente invention, peuvent être transformés par épimérisation (demande de brevet hongrois n°RI-660) en composés intermédiaires intéressants utilisés dans la prépa-
35 ration des esters de l'acide vincaminique et des esters de l'acide apovincaminique lesquels possèdent une action vasodilatatoire.

Le substituant R_1 des composés de formule générale (I)

9

est un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, et isobutyle.

5 Le substituant R_2 des composés de départ de formule générale (II) ont les mêmes significations que le substituant R_1 ci-dessus.

Le composé de départ de formule générale (II), dans lequel R_2 est un groupe méthyle, est obtenu comme sous-produit dans le procédé décrit dans la demande de brevet Hongrois.
10 n° 163 143 concernant la préparation des esters des acides vincaminique et apovincaminique. Ce composé n'a pas encore été utilisé jusqu'ici. Notamment, seul le dérivé lévogyre α -éthyl-12b α H peut être utilisé dans le procédé de préparation mentionné ci-dessus, et l'antipode optique de formule générale
15 (II) reste inutilisé. L'utilisation nécessaire de cette manière s'est posée dans la préparation de composés utilisables ayant des propriétés thérapeutiques intéressantes. L'objet de la présente invention est la fourniture d'un procédé pour cette préparation.

20 L'importance économique considérable de la présente invention réside dans le fait qu'elle permet l'utilisation d'un sous-produit inutilisé, provenant de la préparation de composés ayant une valeur pharmaceutique, dans un autre procédé servant à la préparation de composés ayant une valeur pharmaceutique
25 également intéressante.

Le procédé de la présente invention comprend une série de conversions chimiques en passant par une nouvelle substance intermédiaire.

Le composé de formule (III) est préparé en cyclisant des
30 composés de formule générale (II) de la façon décrite dans Tétraèdron 33, 1803 (1977) pour la préparation des composés lévogyres contenant le groupe méthyle comme substituant R_1 .

La cyclisation est effectuée en présence d'un composé basique, de préférence en présence d'un alcoolate de métal
35 alcalin. Le métal alcalin peut être par exemple le lithium, le potassium ou le sodium, et la partie alcoolate peut être dérivée d'un alcool aliphatique primaire, secondaire ou tertiaire, ayant 1 à 4 atomes de carbone. Comme exemples de ce

9

type d'alcools, on peut citer le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol, le n-butanol, l'isobutanol et le tert-butanol. Un composé basique préféré pour la cyclisation est le tert-butylate de potassium.

5 La cyclisation peut être effectuée dans un solvant ou un mélange de solvants quelconque, qui est inerte vis-à-vis de la conversion chimique. Comme solvants appropriés, on peut citer des hydrocarbures aliphatiques, aromatiques contenant éventuellement un ou plusieurs substituants, et des cétones
10 aliphatiques et aromatiques. Un système préféré est le mélange de toluène et d'acétophénone.

La réaction est effectuée à température élevée, de préférence au point d'ébullition du mélange réactionnel. La réaction demande quelques heures, en général 3 à 7 heures.

15 Le produit de cyclisation est un mélange d'épimères 15 du composé de formule III. Il n'est pas nécessaire de séparer les épimères, la phase suivant du procédé étant effectuée convenablement en partant du mélange d'épimères. Si nécessaire, les épimères peuvent être séparés l'un de l'autre par chroma-
20 tographie en couche préparative.

Le composé dextrogyre de formule III est nouveau,

Le composé de formule III est transformé en un composé de formule générale IV à l'aide d'un agent d'halogénéation convenablement choisi, permettant de remplacer les groupes
25 alcooliques ou phénoliques par des atomes d'halogène. Comme exemples d'agents d'halogénéation de ce genre, on peut citer les halogénures et les oxyhalogénures de phosphore et de soufre. On peut utiliser par conséquent les composés suivants, comme réactifs pour l'halogénéation : oxychlorure de phosphore, tri-
30 chlorure de phosphore, pentachlorure de phosphore, chlorure de tionyle, pentabromure de phosphore, tribromure de phosphore, et produits analogues.

Tout solvant organique peut être utilisé pour l'halogénéation, sauf s'il influe sur les résultats de la réaction. De
35 préférence, un hydrocarbure aromatique éventuellement substitué peut être utilisé comme solvant. Le solvant préféré est le chlorobenzène.

La réaction d'halogénéation est effectuée à tempéra-

25

ture élevée, de préférence au point d'ébullition du mélange réactionnel. La réaction demande quelques heures, en général de 1 à 5 heures.

5 Cette réaction résulte également dans la formation d'un mélange d'épimères du produit, c'est-à-dire les épimères du composé de formule générale IV. De façon similaire à la phase précédente, il n'est pas nécessaire de séparer les épimères, puisque le centre asymétrique sur la position 15 disparaît après la phase suivante du procédé. Toutefois, si la séparation
10 de ces épimères est nécessaire, elle peut être faite par chromatographie en couche préparative, basée sur la différence des valeurs R_f des épimères.

Les composés de formule générale IV sont nouveaux.

15 Les composés de formule générale IV sont transformés en composés de formule V par déhalogénéation par voie réductrice. Cette déhalogénéation est effectuée à l'aide d'un agent réducteur chimique ou d'hydrogène catalytiquement activé.

Dans le cas où on utilise des agents réducteurs chimiques pour la déhalogénéation par voie réductrice, la réaction est
20 effectuée avec l'hydrure de tri-n-butyl-étain ou avec du zinc dans l'acide acétique.

Dans le cas où on effectue la déhalogénéation par voie réductrice avec de l'hydrogène catalytiquement activé, les métaux catalyseurs d'hydrogénation tels que le palladium, platine, nickel, fer, cuivre, cobalt, chrome, zinc, molybdène,
25 tungstène, et les oxydes et sulfures de ces métaux, sont utilisés. Un catalyseur précipité au préalable sur la surface d'un support catalytique peut aussi être utilisé dans la réaction. Les supports appropriés sont par exemple le charbon, la silice,
30 l'alumine, les sulfates et les carbonates des métaux alcalino-terreux. Bien que les catalyseurs: palladium/charbon, et le nickel Raney soient utilisés le plus souvent, le catalyseur est choisi en fonction des propriétés de la matière hydrogé-
nante et des conditions de la réaction.

35 Des solvants appropriés pour l'hydrogénation catalytique, sont des solvants inertes vis-à-vis de la réaction, tels que l'eau et l'alcool, et les produits similaires ou bien des mélanges de ces produits. Quand on utilise l'oxyde de platine comme catalyseur, la réaction est effectuée de préférence

dans un milieu neutre ou acide, tandis que dans le cas où l'on utilise le nickel Raney comme catalyseur, les milieux neutres ou alcalins sont préférés. La température, la pression et la durée de la réaction peuvent varier dans de larges limites en fonction de la nature des composés de départ. De préférence, la réaction est continue à la température ordinaire jusqu'à ce que la quantité calculée d'hydrogène ait été absorbée.

Le composé de formule générale V peut être obtenu par d'autres procédés en séparant les épimères du composé de formule générale IV et en effectuant la déhalogénéation par voie réductrice à partir des épimères séparés.

Le composé de formule V est ensuite soumis à une réaction de décyclisation conduisant à la formation des composés de formule générale I. La réaction de décyclisation est effectuée avec un alcoolate de métal alcalin de formule générale R_1-OM contenant le groupe R_1 à introduire dans la molécule. Le métal alcalin M est par exemple le lithium, le potassium ou le sodium, tandis que R_1 peut représenter des groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, définis ci-dessus. Le solvant est un alcool de formule générale R_1-OH dans laquelle R_1 a la même signification qu'indiquée ci-dessus et éventuellement un mélange de cet alcool et d'un autre solvant organique inerte. Comme exemples de solvants appropriés, on peut citer des hydrocarbures aliphatiques substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, tels que le chlorure de méthylène. Des alcools appropriés sont le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol, le n-butanol, l'isobutanol et le tert-butanol.

De préférence, le composé de formule V est mis en suspension dans un alcool de formule générale R_1-OH ou dans un mélange de celui-ci avec un solvant organique inerte, et le métal alcalin précédemment dissous dans l'alcool R_1-OH est ajouté à la suspension.

La réaction est relativement rapide à la température d'ébullition du mélange réactionnel. La durée de la réaction peut varier de 10 minutes à 2 heures.

Les composés de formule générale I se séparent sous

forme d'huiles à la fin de la réaction. Ces produits peuvent être cristallisés dans les solvants habituels de la chimie organique et être convenablement choisis en tenant compte de la solubilité de la substance.

5 Les composés de formule générale I sont obtenus sous forme de bases libres à la fin de la réaction. La base peut être transformée en sels correspondants avec des acides minéraux et des acides organiques. Les sels sont des composés généralement solides, cristallisés et bien identifiables. Les sels
10 sont formés habituellement dans un solvant organique inerte, de préférence dans un alcool aliphatique tel que^{le} méthanol, en dissolvant la base dans le solvant et en ajoutant à la solution l'acide approprié jusqu'à ce que le mélange devienne légèrement acide. Le sel précipité est ensuite isolé du mélange. Des
15 acides appropriés sont les acides minéraux tels que par exemple, les hydracides halogénés comme l'acide chlorhydrique, mais également des acides organiques carboxyliques peuvent être utilisés.

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

Exemple 1

(-)-Cis-14-oxo-15-hydroxy-E-homo-éburnane
(3 β H, 17 β éthyl)
(le mélange des épimères 15)

25 A une suspension de 5g (14 mmoles) de (+)-1-éthyl-1 β -(2'-hydroxy-2'-méthyloxycarbonyléthyl)-octahydro-indolo-[2,3-a] quinolisine et de 5 g d'acétophénone dans 400 ml de toluène anhydre, on ajoute 0,58 g de tert.butylate de potassium, et on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 5 heures,
30 sous atmosphère d'azote tout en agitant. On refroidit ensuite le mélange réactionnel à 0°C et on l'extrait trois fois avec 50 ml d'acide sulfurique froid à 2,5%. Les couches acides combinées sont rendues alcalines en ajoutant de l'ammoniaque concentrée tandis qu'on refroidit jusqu'à ce que le pH
35 atteigne la valeur 9. On extrait le mélange quatre fois avec 50 ml de chlorure de méthylène. La couche organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et le filtrat est évaporé à siccité sous pression réduite. On obtient 4,2 g du composé

cherché. Rendement 92%.

Le produit est utilisé sans être purifié dans la phase suivante de la préparation.

1 g du produit est dissous dans le méthanol et transformé en chlorhydrate en ajoutant de l'acide chlorhydrique et le chlorhydrate obtenu est utilisé pour l'analyse. Le poids du produit obtenu est de 0,83 g; le point de fusion est 250°-252°C.

$$(\alpha)_D^{20} = -52^\circ \quad (c = 1,75 \text{ pyridine}).$$

Le produit a une valeur R_f supérieure à celle du composé de départ ("Kieselgel G", benzène-méthanol 14:3).

Exemple 2

(-)-cis-14-oxo-15-chloro-E-homo-éburnane

(3βH, 17βéthyl)

(le mélange des épimères 15)

Un mélange composé de : 4,2g (13 mmoles) du produit brut de l'exemple 1, 100 ml de chlorobenzène et 4,2 g d'oxychlorure de phosphore est chauffé au reflux pendant 3 heures tout en agitant. Le cours de la réaction est suivi par la chromatographie en couche mince ("Kieselgel G", benzène-méthanol 14:3), la valeur R_f de l'isomère IV-A est supérieure à celle de l'isomère IV-B. Le mélange réactionnel est refroidi à la température ordinaire en ajoutant 100 ml d'eau glacée tout en agitant. Le mélange est rendu alcalin avec une solution de carbonate de sodium à 5% et secoué dans une boule à brome. La couche de chlorobenzène est séparée et la couche aqueuse est extraite deux fois avec 50 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques combinées (c'est-à-dire la couche de chlorure de méthylène et la couche de chlorobenzène) sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et le filtrat est évaporé à siccité sous pression réduite. On obtient 3,70 g de résidu. Rendement 81%. Point de fusion 148°-152°C. Le produit brut est utilisé sans être purifié dans la phase suivante du procédé.

En vue des essais pour identifier la structure chimique, une partie du produit brut peut être séparée en épimères du dérivé chloré à l'aide de la chromatographie en couche préparative. La valeur R_f est supérieure / celle de l'isomère IV-A. Point de fusion : 155°C (méthanol).

9

I.R (KBr) : 1700 cm^{-1} (amide CO)

Spectre de masse (SM)

(m/e; %): M^+ 342 (100), 279 (26), 252 (37,5), 251 (21),
250 (17), 249 (48), 237 (13,4), 223 (13,5),
194 (16,6), 180 (27,3), 169 (27,5).

L'isomère IV-D a la valeur R_f inférieure. Point de fusion: 142°C (méthanol).

IR (KBr): 1720 cm^{-1} (amid^o-CO).

SM (M/e; %): 342(M^+ , 71), 307 (63,6), 308 (100), 280 (22,6),
252 (45,3), 249 (33,9), 223 (18), 169 (20,4),

$[\alpha]_D^{20} = -63,3^\circ$ (c = 1,01, CHCl_3).

Exemple 3

(-)-Cis-14-oxo-E-homo-éburnane
(3 β H, 17 β éthyl)

3,7g du mélange des épimères préparés dans l'exemple 2 sont mis en suspension dans 100 ml de méthanol et le pH de la suspension est réglé à 7 en ajoutant un mélange d'acide chlorhydrique et de méthanol. On obtient une solution homogène. Cette solution est hydrogénée en présence de 3 g du catalyseur palladium/charbon. La quantité calculée d'hydrogène est consommée pendant 5 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration et le solvant est chassé du filtrat par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans 100 ml d'eau et la solution est rendue alcaline en ajoutant une solution de carbonate de sodium à 5%. On extrait le mélange 3 fois avec 30 ml de chlorure de méthylène. La couche organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est chassé du filtrat par distillation. On obtient 3,2 g de produit brut.

Le produit brut est cristallisé dans 5 ml de méthanol. on obtient 2,20 g du composé en titre. Rendement 66%. Le rendement calculé par rapport à l'alcool vincaminique de départ est de 49%. Point de fusion : 150°-152°C.

IR(KBr): 1695 cm^{-1} (amide CO).

$[\alpha]_D^{20} = -32,5^\circ$ (c = 1,35, chlorure de méthylène).

Exemple 4

(+)-1 β -éthyl-1 α -(2'-méthoxycarbonyl-éthyl)-1,2,3,4,6-
7,12,12b β -octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine

4,8 g du produit de l'exemple 3 sont mis en suspension
5 dans le mélange de 9 ml de méthanol et de 3,5 ml de chlorure
de méthylène 0,18 g de sodium dans 3 ml de méthanol est ajouté
à la suspension et le mélange réactionnel obtenu est chauffé
au reflux pendant 10 minutes. La solution homogène obtenue
est laissée au repos à la température ordinaire pendant 1 heure
10 puis on ajoute à la solution 20 ml de chlorure de méthylène
et 15 ml d'eau et le système est secoué dans une boule à brome.
Les couches organiques sont séparées l'une de l'autre et la
couche aqueuse est extraite deux fois avec 5 ml de chlorure
de méthylène. Les couches organiques combinées sont agitées
15 avec 5 ml d'eau et séparées; la couche organique est séchée
sur du sulfate de magnésium, filtrée et le filtrat est évaporé
sous pression réduite.

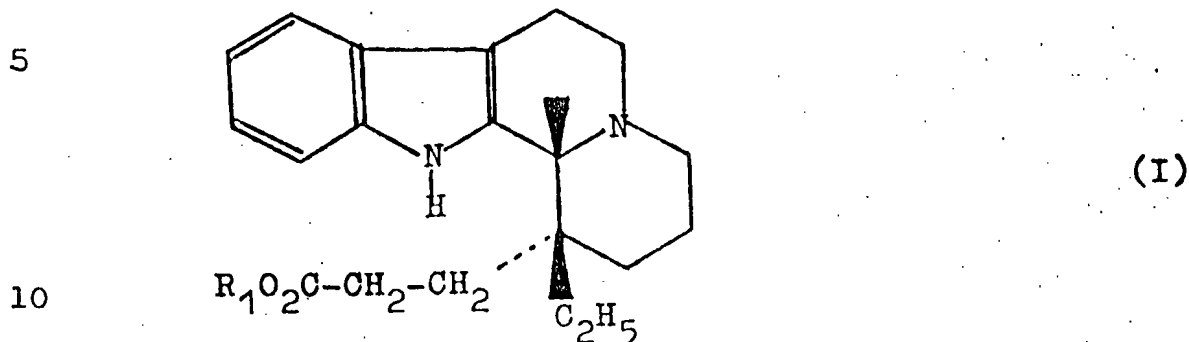
On obtient 1,52 g du composé en titre sous forme d'un
résidu huileux. Le produit est homogène du point de vue chro-
20 matographique. Rendement : 77%.

Le point de fusion du chlorhydrate du produit est de
257°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 126^\circ$ (c = 1,54, chlorure de méthylène).

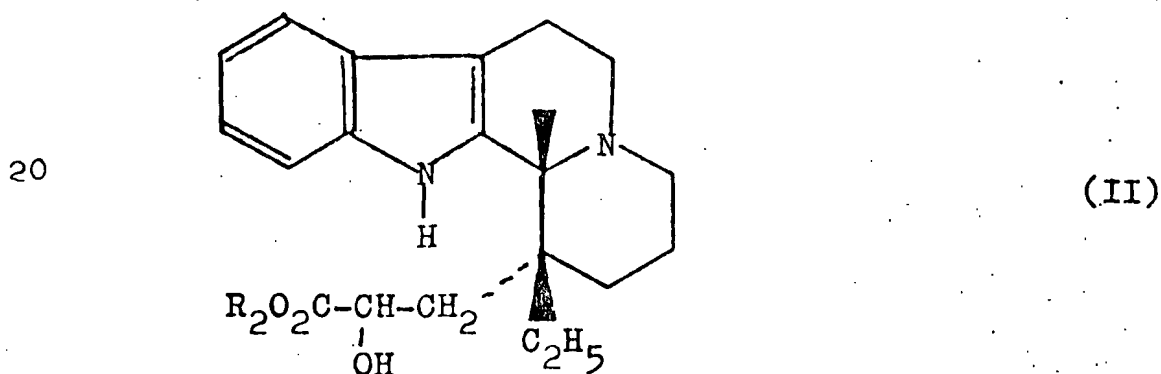
REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation d'octahydro-indoloquinolinsines dextrogyres de formule générale I

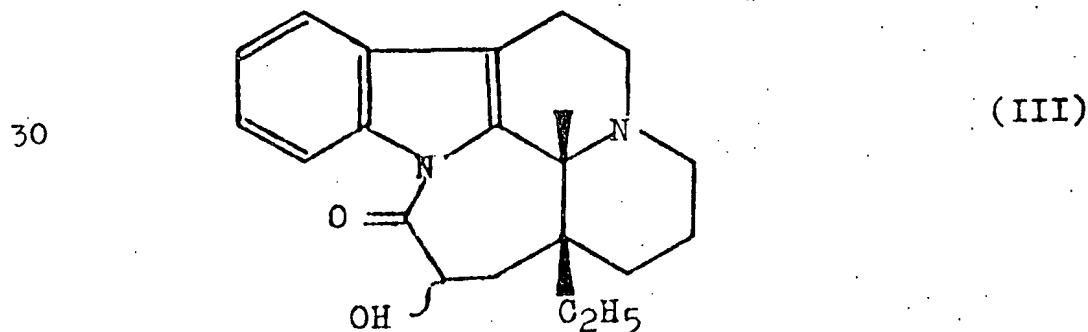


dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, et les sels acides d'addition de ces composés, caractérisé par le fait qu'on cyclise une octahydro-indolo-

15 quinolinsine dextrogyre, comportant un groupe hydroxyle dans la chaîne latérale, de formule générale II :

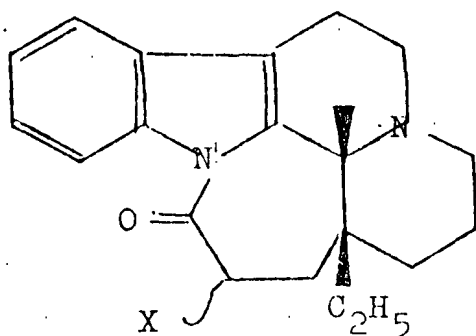


25 dans laquelle R_2 représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, qu'on traite le 15-hydroxy-E-homo-éburnane lévogyre obtenu de formule III :



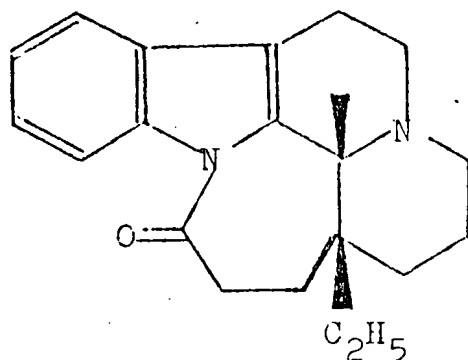
35 avec un agent d'halogénéation, éventuellement après l'avoir séparé en épimères 15, qu'on soumet à une déhalogénéation par voie réductrice le nouveau 15-halogéno-E-homo-éburnane lévogyre obtenu de formule générale :

7



(IV)

5 dans laquelle X représente un atome d'halogène, éventuellement
 10 après l'avoir séparé en épimères 15, puis qu'on soumet à une
 réduction de décyclisation le E-homo-éburnane lévogyre obtenu
 de formule V :



(V)

15 et, si désiré, qu'on traite par un acide l'octahydro-indolo-
 quinolisine obtenue de formule générale I, dans laquelle R₁ a
 la même signification que celle indiquée ci-dessus.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par
 25 le fait que l'octahydro-indoloquinolisine dextrogyre, ayant
 un groupe hydroxyle dans la chaîne latérale de formule générale
 II, dans laquelle R₂ a la même signification que dans la re-
 vendication 1, est cyclisée en présence d'une base.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le
 30 fait que la base est un alcoolate de métal alcalin.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le
 fait qu'un halogénure ou un oxyhalogénure de phosphore est
 utilisé comme réactif pour traiter le composé de formule III.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le
 35 fait que l'hydrogène activé catalytiquement est utilisé dans
 la déhalogénéation par voie réductrice du 15-halogéno-E-homo-
 éburnane lévogyre de formule générale IV, dans laquelle X est
 un atome d'halogène.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé par le fait que le catalyseur est du palladium/charbon.

5 7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la décyclisation est effectuée avec un alcoolate de métal alcalin de formule générale R_1-OM , dans laquelle R_1 a la même signification que dans la revendication 1, et M est un métal alcalin.

10 8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'au moins un des E-homo-éburnanes substitués sur la position 15, de formule III et de formule générale IV, dans laquelle X est un atome d'halogène, est séparé en épimères.

9. Les octahydro-indoloquinolisines dextrogyres de formule générale I dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone.

15 10. Les 15-halogéno-E-homo-éburnanes lévogyres de formule générale IV dans laquelle X représente un atome d'halogène.

Bruxelles, le 23 novembre 1979

P.PON. : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.

P.PON. : Cabinet BEDE, R. van Schoonbeek



A. Hemblen