Brevet N° 80369
du 16 octobre 1978
Titre délivré : - 7 MAI 1980

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SYNTHELABO, 1, avenue de Villars, à 75341 PARIS CEDEX o7, France, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (1) (2)

dépose ce seize octobre 19oo soixante-dix-huit (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Procédé d'obtention d'amides désoxyvincaminiques". (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de PARIS le 5 octobre 1978
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le 16 octobre 1978

~~revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de~~
(6) ~~~~ déposée(s) en (7) ~~~~
le ~~~~ (8)

au nom de ~~~~ (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

16 octobre 1978

à 15 heures

Pr. le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
p. d.

Gouvernement du G.-D. de Luxembourg - Service de la Propriété Industrielle

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

1.- Braham SHROOT, 9 bis, rue Condorcet, à 94230 CACHAN, France

2.- Henry NAJER, 2, avenue Emile Acollas, à 75oo7 PARIS, France

3.- Bernard, Marcel MOMPON, 9, Résidence Tournemire, à 91440 BURES S/YVETTE, France

D. 5o.134

Brevet N° 80369
du 16 octobre 1978
Titre délivré : .....

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SYNTHELABO, 1, avenue de Villars, à 75341 PARIS CEDEX o7, France, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (1) (2)

dépose ce seize octobre 19oo soixante-dix-huit (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Procédé d'obtention d'amides désoxyvincaminiques". (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de PARIS le 5 octobre 1978
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le 16 octobre 1978

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) ..... déposée(s) en (7) .....
le ..... (8)

au nom de ..... (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

16 octobre 1978

à 15 heures

Service - Gouvernement du G.-D. de Luxembourg - Propriété Industrielle

Pr. le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
p. d.

C07D

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représenté par/..» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

D. 5o.134

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

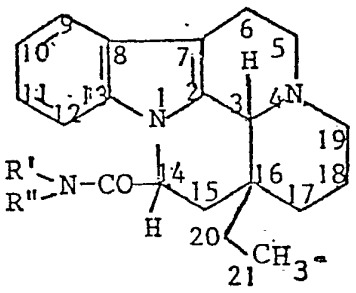
Luxembourg

formée par: SYNTHELABO

pour: "Procédé d'obtention d'amides désoxyvincaminiques".

La présente invention concerne la préparation d'amides désoxyvincaminiques à partir de la tabersonine et les composés intermédiaires utilisés à cette fin.

Le procédé de l'invention consiste à préparer les amides répondant à la formule



dans laquelle

soit

R' et R" représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical phénylalkyle, un radical cycloalkyle ou un radical cycloalkylalkyle, les alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

soit

R' et R" forment avec l'atome d'azote un radical hétérocyclique pouvant comporter de 4 à 6 atomes de carbone et/ou un autre hétéroatome O, S ou N et pouvant porter un atome d'hydrogène ou un alkyle sur l'autre atome d'azote.

Ces composés ont fait l'objet de plusieurs brevets de la Demanderesse n° 72 46386, 74 21210, 74 32095, 75 17670 et 75 18691.

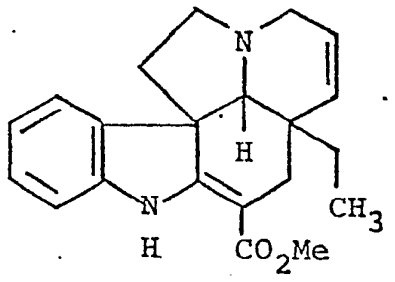
Les amides désoxyvincaminiques sont thérapeutiquement actifs dans le domaine cérébrovasculaire.

Ces amides peuvent exister sous deux structures épimères l'une de l'autre selon la position des radicaux $CON<^{R'}_{R''}$ et H sur l'atome de carbone en position 14.

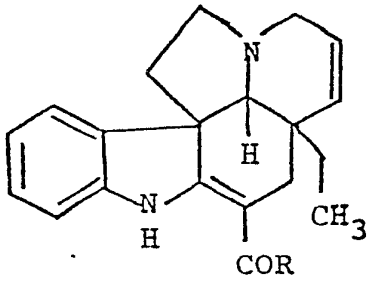
L'épimérisation de l'épimère non désiré en épimère désiré fait partie de l'invention.

Selon le procédé de l'invention, on part de la tabersonine, sous forme de racémate ou d'isomère optique, on la transforme en amide et on soumet cet amide à un réarrangement.

Le schéma de la réaction est donné ci-après.



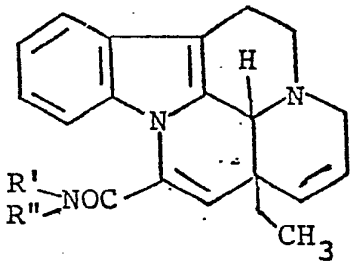
(I)



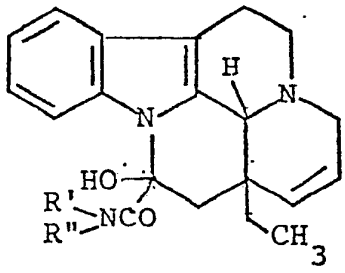
R = - OH (II)

R = - Hal ou groupe ester réactif (I

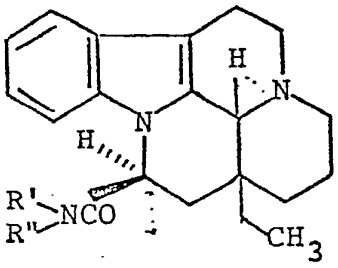
R = - NR'R" (IV)



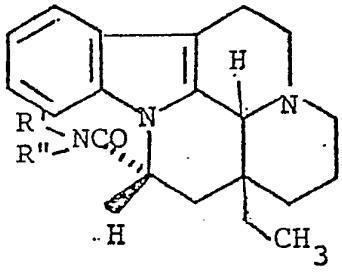
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

Selon l'invention, on hydrolyse la tabersonine en acide tabersonique (II), on transforme cet acide en amide (IV) par amidification classique, (soit par conversion de l'acide en halogénure d'acide et réaction de ce dernier avec de l'ammoniac ou une amine adéquate, soit par conversion de l'acide en un ester réactif, tel que l'ester pentachlorophénylique, et réaction de ce dernier avec l'ammoniac ou une amine adéquate), puis soit on soumet un sel de cet amide (IV) à un réarrangement oxydatif qui conduit aux composés (V) et (VI), après avoir déshydraté le composé (VI) en composé (V), on transforme ce composé (V) en amide désoxyvincaminique par hydrogénation, soit on soumet directement l'amide à un réarrangement oxydatif qui conduit aux N-oxydes des composés (V) et (VI), après avoir déshydraté le N-oxyde du composé (VI) en N-oxyde du composé (V), on transforme ce dernier en N-oxyde d'amide désoxyvincaminique par hydrogénation et enfin on élimine le groupe N-oxyde par réaction avec la triphénylphosphine.

On obtient un mélange des deux isomères (VII) et (VIII) épimères l'un de l'autre. On effectue l'épimérisation en l'isomère désiré.

- L'hydrolyse de la tabersonine a lieu dans une solution alcoolique et/ou aqueuse d'hydroxyde de potassium,
- la transformation en halogénure d'acide est effectuée par réaction avec un réactif usuel; la transformation en ester réactif est effectuée par réaction avec le composé approprié;
- l'amidification est réalisée de manière classique par réaction du dérivé actif d'acide avec l'amine adéquate HNR'R",
- le réarrangement du sel de l'amide (IV) (par exemple le sel obtenu par réaction avec l'acide perchlorique) en composés (V) et (VI) ou de l'amide lui-même (IV) est effectué à l'aide d'un peroxyde, par exemple, l'acide métachloroperbenzoïque,
- la déshydratation du composé (VI) en (V) est obtenue par dissolution du mélange des deux composés dans de l'acide acétique et chauffage en présence d'acétate de sodium,

- l'hydrogénation du composé (V) en composés (VII) et (VIII) se fait catalytiquement sous pression et à température élevée (par exemple : 100 kg/cm^2 et 100°C),
- l'épimérisation est réalisée par chauffage de l'isomère non désiré dans du diméthylformamide en présence d'amidure sodique.

L'exemple ci-après illustre l'invention.

SYNTHESE DU DESOXYVINCAMINAMIDE

[VII, VIII - R' = R" = H] . Les composés obtenus dans cet exemple correspondent à la stéréochimie 3 S, 16 S.

I - *OBTENTION DE L'ACIDE TABERSONINIQUE (II), DE SON CHLORURE D'ACIDE (III) ET DE L'AMIDE (IV)*

On dissout 4,6 g (0,137 mmole) de (-) tabersonine dans de l'hydroxyde de potassium éthanolique (0,5 N - 900 ml) et on chauffe à reflux pendant deux heures et demi. On ajoute alors de l'eau distillée (700 ml) et on poursuit le reflux pendant encore 45 minutes. On élimine alors l'éthanol sous pression réduite et on extrait la solution aqueuse résultante avec de l'éther (par 4 fois 300 ml).

On ajuste le pH de la solution aqueuse refroidie à 5°C à 7,8 par addition d'acide chlorhydrique 0,5 N et on extrait rapidement le mélange avec du chlorure de méthylène (par 3 fois 300 ml).

On lave les phases organiques combinées avec de l'eau, on sèche sur Na_2SO_4 et on réduit le volume à 500 ml sous pression réduite à 40°C.

On utilise la solution d'acide tabersoninique (II) directement dans l'étape suivante.

On ajoute à la solution de l'acide une solution de chlorure d'oxalyle (8,5 ml) fraîchement distillé dissout dans du chlorure de méthylène (30 ml). Après agitation pendant une heure à la température ambiante, on fait barboter de l'ammoniac anhydre dans la solution pendant 30 minutes. On lave la solution de chlorure de méthylène avec de l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. On élimine le solvant sous pression réduite. On obtient une huile (35 g) que l'on chromatographie sur gel de silice. On élue avec un mélange chloroforme/méthanol 98/2. On obtient 10 g (rdt 23 %) de carbamoyl-16 déméthoxycarbonyl-16 tabersonine (IV) caractérisée sous la forme de son chlorhydrate.

F = 184°C (décomposition)

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

La micro-analyse et les spectres IR et RMN confirment la structure.

II - *OBTENTION DU (3 S, 14 S, 16 S)-DESOXYVINCAMINAMIDE ET DU (3 S, 14 R, 16 S)-DESOXYVINCAMINAMIDE*

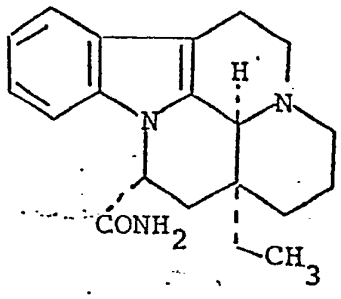
A une solution de 3,27 g (0,0093 mole) de carbamoyl-16 déméthoxycarbonyl-16 tabersonine (IV) dans 60 ml de méthanol, on ajoute 0,9 ml d'acide perchlorique à 70 %. Après 15 mn d'agitation, on ajoute 0,01 mole d'acide métachloroperbenzoïque à 85%. On agite le mélange à la température ambiante et dans l'obscurité pendant 24h. On décompose l'excès de peroxyde par addition de bisulfite de sodium aqueux (20 %) et on dilue le mélange avec de l'eau (300 ml). Après élimination du méthanol sous pression réduite, la solution est alcalinisée à l'aide d'une solution d'ammoniac à 28 % puis extraite par 4 fois 300 ml de chlorure de méthylène. On lave les extraits organiques rassemblés avec de l'eau et on sèche sur sulfate de sodium. On élimine le solvant sous pression réduite. On obtient 2,46 g d'une huile constituée par un mélange des composés (V) et (VI).

La déshydratation du composé (VI) en composé (V) est effectué par dissolution de l'huile obtenue dans de l'acide acétique (30 ml) et chauffage de la solution à 110°C pendant 5 heures présence d'une quantité catalytique d'acétate de sodium.

On refroidit alors le mélange réactionnel, on dilue avec de l'eau (30 ml) et on ajoute 1 g de charbon palladié à 10 %. On hydrogène le mélange sous une pression de 100 kg/cm^2 et à 100°C.

Après 5 heures, on filtre la solution refroidie à travers de célite et on évapore le liquide surnageant. On dissout le ré dans du chlorure de méthylène, on lave la solution résultant avec de l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentr du sous vide. On obtient 1,6 g (rdt 54 %) d'un mélange des isom (VII) et (VIII) de l'amide désoxyvincaminique.

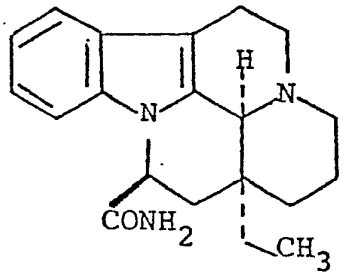
Ces isomères sont séparés par chromatographie sur gel de sil à l'aide d'un éluant (mélange chloroforme/méthanol 98/2). Les isomères du désoxyvincaminamide sont caractérisés sous l: forme de leurs oxalates.



CO_2H
CO_2H

F = 229 - 230°C

oxalate du (3 S, 14 R, 16 S)-désoxyvincaminamide



CO_2H
CO_2H

F = 186 - 188°C

oxalate du (3 S, 14 S, 16 S)-désoxyvincaminamide

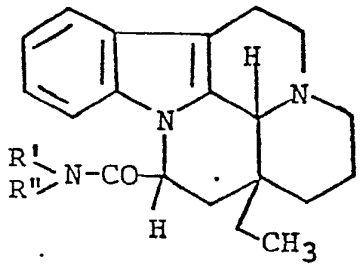
Les micro-analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure.

III - *EPIMERISATION DU COMPOSE (VII) EN (VIII)*

On dissout 150 mg du composé (VII) dans 10 ml de diméthylformamide sec et on ajoute 40 mg d'amidure sodique par portions.
On chauffe le mélange agité à 95°C pendant une heure. On dilue ensuite le mélange réactionnel refroidi avec de l'eau (100 ml) et on extrait avec du chlorure de méthylène.
On lave l'extrait organique avec de l'eau distillée saturée de NaCl, on sèche et on élimine le solvant. On obtient une huile (140 mg).
La chromatographie en couche mince et l'analyse spectrale (IR et RMN) confirment qu'il s'agit du composé (VIII) c'est-à-dire du (3 S, 14 R, 16 S)-désoxyvincaminamide.

Revendications

1. Procédé d'obtention des amides désoxyvincaminiques répondant à la formule



dans laquelle

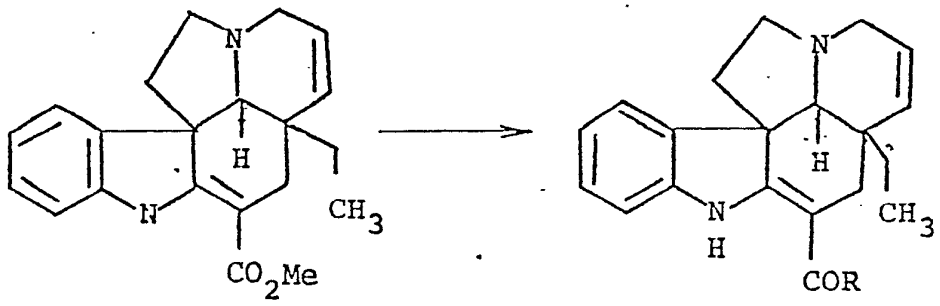
soit

R' et R" représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical phénylalkyle, un radical cycloalkyle ou un radical cycloalkylalkyle, les alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

soit

R' et R" forment avec l'atome d'azote un radical hétérocyclique pouvant comporter de 4 à 6 atomes de carbone et/ou un autre hétéroatome O, S ou N et pouvant porter un atome d'hydrogène ou un alkyle sur l'autre atome d'azote,

procédé caractérisé en ce qu'on hydrolyse la tabersonine sous forme de racémate ou d'isomère optique en acide tabersoninique (II) on transforme cet acide en un dérivé réactif (III) pour obtenir l'amide (IV) par amidification classique, puis soit on soumet cet amide (IV) à un réarrangement oxydatif qui conduit aux composés (V) et (VI), après avoir déshydraté le composé (VI) en composé (V), on transforme ce composé (V) en amide désoxyvincaminique par hydrogénation selon le schéma réactionnel suivant, soit on soumet directement l'amide à un réarrangement oxydatif qui conduit aux N-oxydes des composés (V) et (VI), après avoir déshydraté le N-oxyde du composé (VI) en N-oxyde du composé (V), on transforme ce dernier en N-oxyde d'amide désoxyvincaminique par hydrogénation et enfin on élimine le groupe N-oxyde par réaction avec la triphénylphosphine.

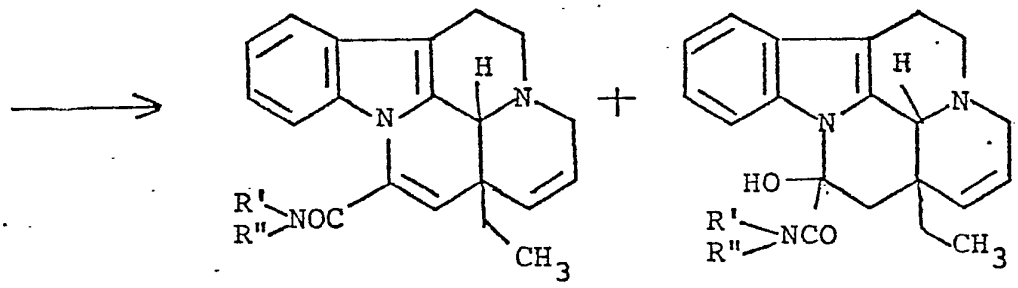


(I)

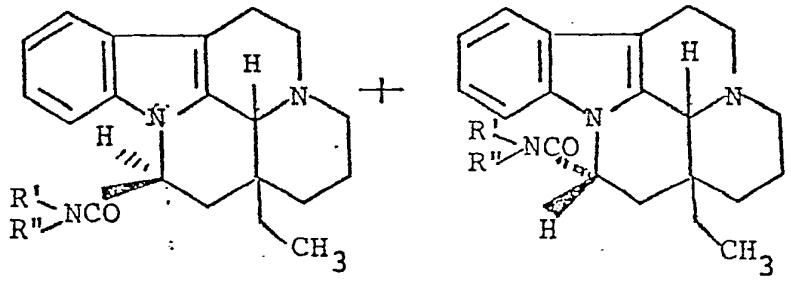
R = - OH (II)

R = - Hal ou groupe ester réactif (III)

R = - NR'R" (IV)



(V) (VI)



(VII) (VIII)

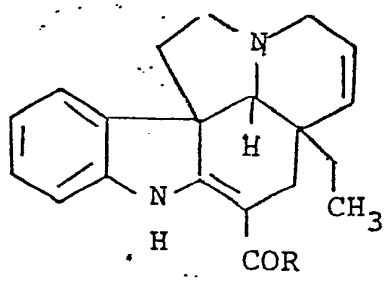
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le réarrangement du sel de l'amide (IV) en mélange des composés (V) et (VI) est effectué à l'aide de peroxydes.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le peroxyde utilisé est l'acide métachloroperbenzoïque.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'hydrogénation du composé (V) en amide désoxyvincaminique est effectuée catalytiquement sous pression.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on effectue l'épimérisation de l'isomère non désiré en isomère désiré de l'amide désoxyvincaminique par chauffage de l'isomère non désiré dans du diméthylformamide en présence d'amidure sodique.

6. Composés utiles comme intermédiaires dans le procédé d'obtentic d'amides désoxyvincaminiques de la revendication 1, composés sc la forme de racémate ou d'isomère optique, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule



dans laquelle R représente un atome d'halogène ou un groupe ester réactif ou un radical NR'R" dans lequel
soit
R' et R" représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical phénylalkyle, un radical cycloalkyle, un radical cycloalkylalkyle, les alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

soit R' et R" forment avec l'atome d'azote un radical hétérocyclique pouvant comporter de 4 à 6 atomes de carbone et/ou un autre hétéroatome O, S ou N et pouvant porter un atome d'hydrogène ou un alkyle sur l'autre atome d'azote.