

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 27509

(54) Procédé pour la préparation de dérivés d'esters halogéno-vincaminiques et halogéno-apovincaminiques.

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

(22) Date de dépôt..... 24 décembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Hongrie, 28 décembre 1979, n° RI-738/1979.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 27 du 3-7-1981.

(71) Déposant : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T., résidant en Hongrie.

(72) Invention de : Csaba Szantay, Lajos Szabo, György Kalas, Tibor Keve, Lajos Dancsi, Ferenc Drexler et Hedvig Bölcskei.

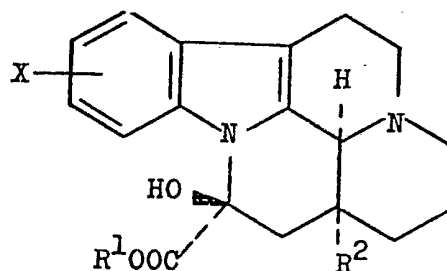
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention a pour objet un procédé nouveau pour préparer les dérivés d'esters halogéno-vincaminiques et halogéno-apovincaminiques répondant aux formules générales

5

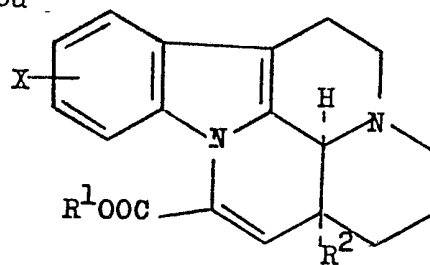
10



Ia

et/ ou

15



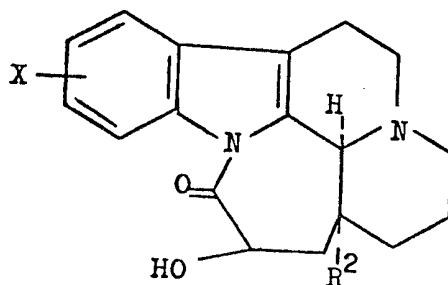
Ib

20

dans lesquelles R^1 et R^2 représentent des groupes alkyles de 1 à 6 atomes de carbone et X représente un halogène, leurs sels formés par addition avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique et leurs antipodes optiques, ce procédé étant caractérisé en ce que l'on traite un dérivé halogéné d'hydroxy-oxo-E-homo-éburnane répondant à la formule générale

25

30

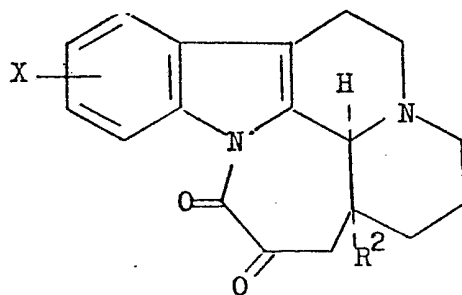


II

35

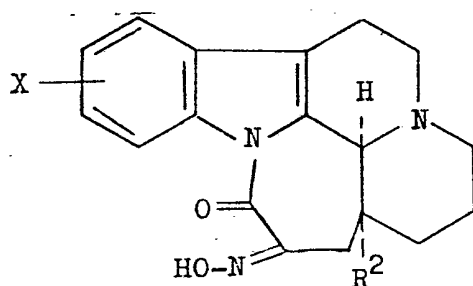
dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ou ses épimères, antipodes optiques ou sels

formés par addition avec des acides, par un agent oxydant et on fait réagir le dérivé hétélogéné de dioxo-E-homo-éburnane ainsi obtenu, qui répond à la formule générale



III

dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ou le cas échéant le dérivé d'hydroxyimino-oxo-éburnane formé après réaction avec l'hydroxylamine ou un sel d'hydroxylamine, qui répond à la formule générale



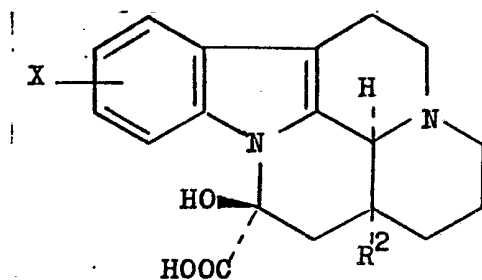
IV

dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ou ses sels formés par addition avec des acides, le cas échéant après résolution, avec un alcool répondant à la formule générale R^1-OH dans laquelle R^1 a les significations indiquées ci-dessus, en présence d'un agent alcalin, après quoi, si on le désire, on traite le dérivé d'ester halogéno-vincaminique formé, qui répond à la formule générale Ia dans laquelle R^1 , R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, par un acide approprié à la formation de sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, et/ou le résout ou on l'hydrolyse, et on

fait réagir le dérivé d'acide halogéno-vincaminique obtenu, qui répond à la formule générale

5

10



V

dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ou le dérivé d'hydroxyimino-oxo-E-éburnane de formule générale IV dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ou un sel de ce composé formé par addition avec un acide, si on le désire après résolution, avec un alcool de formule générale R^1 -OH - dans laquelle R^1 , R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus - en présence d'un acide concentré déshydratant, et, si on le désire, on traite le dérivé d'ester halogéno-apovincaminique obtenu, qui répond à la formule générale Ib dans laquelle R^1 , R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, par un acide approprié à la formation de sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, et/ou on le résout.

Dans les formules Ia et Ib, R^1 et R^2 représentent des groupes alkyles à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone, par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, sec-butyle, tert-butyle, n-pentyle, iso-pentyle, n'hexyle ou iso-hexyle.

L'halogène dont il est question dans les formules Ia et Ib peut consister en un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Le substituant X des formules Ia et Ib peut être fixé sur un atome de carbone quelconque du noyau ben-

zénique, mais le procédé selon l'invention sert de préférence à préparer des dérivés d'esters 9, 10- et 11-halogéno-vincaminiques.

5 Les composés répondant à la formule générale Ia, qui sont connus, présentent une activité pharmacologique intéressante; ils conviennent à l'utilisation pour le traitement des comportements anormaux résultant, avec l'âge, de la dégradation et de la calcification des vaisseaux du cerveau, pour le traitement des troubles de la conscience causés par les traumatismes crâniens, et pour la stimulation de la capacité mentale et de la fraîcheur d'esprit.

15 Certains des composés de formule générale Ia ont été décrits antérieurement dans le brevet de la RFA n° 2 458 164. Selon ce brevet, on prépare un mélange de 11-halogéno-vincamine et de 11-halogéno-apovincamine par scission acide de l'ester méthylique de l'acide 3-(1-éthyl-10-halogéno-octahydro-indolo-quinolizine-1-yl)-2-méthoxy-propénoïque. Après la réaction, il faut encore isoler la 11-halogéno-vincamine du mélange. Le produit de départ est préparé à partir de l'halogénotryptamine correspondante et du diacétal de l'ester éthylique de l'acide -aldéhyde β -(p-toluène-sulfonyloxy)-propa-1-yl- γ -malonique par une synthèse en cinq stades opératoires, passant par des produits intermédiaires compliqués. D'après le même brevet, on obtient par exemple la 11-bromo-vincamine par bromation de la vincamine qui présente également un intérêt pharmacologique mais on n'indique aucun rendement; d'après les essais de la demanderesse, ce rendement n'est pas suffisant : il est de 35%.

20 Les composés répondant à la formule générale Ib présentent également une activité pharmacologique intéressante : activité anti-hypoxémique et protectrice du cerveau.

35 Les composés répondant à la formule générale Ib dans laquelle R^2 représente le groupe éthyle, X un atome de brome, ceux pour lesquels X est un atome de brome fixé

en position 10 ou 11 du cycle, R¹ représentant un groupe éthyle ou n-butyle et ceux pour lesquels X représente un atome de brome fixé en position 9 du cycle, R¹ représentant le groupe n-butyle, sont connus; tous les autres
5 composés répondant à la formule générale Ib sont nouveaux.

La préparation des composés connus est décrite dans la demande de brevet européen n° 1940. D'après la description de cette demande de brevet, on brome l'ester vincaminique correspondant, ce qui donne un mélange des
10 esters 9-, 10- et 11-bromo-vincaminiques. On isole ensuite les isomères individuels du mélange et on élimine l'eau par l'acide formique. On ne donne aucune indication de rendement. Du point de vue industriel, le procédé présente des inconvénients importants. A la bromation, on
15 n'obtient pas un produit unique mais un mélange d'isomères. Ce mélange doit encore être soumis à toutes les opérations de séparation. Par suite, le rendement en les isomères individuels est évidemment beaucoup plus bas que si l'on formait un seul isomère. Et lors de la déshydratation par l'acide formique, la séparation du produit
20 à partir du mélange de réaction offre encore des difficultés.

Conformément à l'invention, les composés répondant aux formules générales Ia et Ib peuvent être obtenus
25 à partir de produits de départ eux-mêmes faciles à préparer, en passant par des produits intermédiaires simples et dans deux stades de synthèse d'une mise en oeuvre simple, avec de bons rendements et dans de bons états de pureté.

Les composés répondant à la formule générale II
30 ont également une activité pharmacologique: ils ont une activité vasodilatatrice et peuvent être préparés de manière simple avec de bons rendements.

Les composés de départ répondant à la formule générale II dans laquelle X est fixé en position 9 ou 11
35 du système cyclique peuvent être obtenus par halogénéation directe du dérivé de 14-oxo-15-hydroxy-E-homo-éburnane

non substitué correspondant (demande de brevet hongrois publiée sous n° RI-721).

Les composés de départ répondant à la formule générale II dans laquelle X est fixé en position 10 du système cyclique peuvent être obtenus par traitement alcalin de la 9-halogéno-1-(2-hydroxy-2-alcoxycarbonyl-éthyl)-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine correspondante (demande de brevet hongrois publiée sous n° RI - 723).

Les composés répondant à la formule générale II peuvent être oxydés au moyen d'un agent oxydant quelconque capable de convertir le groupe hydroxy en position 15 en groupe oxo sans modification indésirable à d'autres endroits de la molécule. Parmi les agents oxydants qui conviennent, on peut citer le bioxyde de manganèse, le carbonate d'argent déposé sur Celite, le trioxyde de chrome et d'autres encore.

De préférence, pour l'oxydation des composés de formule générale II, on utilise un agent oxydant actif déposé sur un support à grande surface, lui-même inactif dans la réaction, par exemple la Celite, et l'agent oxydant est de préférence le bioxyde de manganèse actif (Tetrahedron 33, 1803 (1979)).

Le bioxyde de manganèse est de préférence utilisé en quantité de 8 à 10 fois et plus particulièrement de 10 fois la quantité du produit de départ.

L'oxydation des composés de formule générale II est réalisée dans un solvant organique aprotique apolaire inerte qui ne participe pas à la réaction. Parmi ces solvants, on citera des hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés comme le chloroforme, le dichlorométhane, etc., des hydrocarbures aromatiques comme le toluène, le xylène, etc., des éthers cycliques comme le dioxanne, le tétrahydrofurane etc.

L'oxydation est effectuée à une température de 20 à 50°C et de préférence à température ambiante.

Pour la réaction des composés de formule générale III formés par oxydation avec l'hydroxylamine, cette dernière est de préférence utilisée à l'état de sel, par exemple d'halogénhydrate, entre autres le chlorhydrate.

5 La réaction est avantageusement effectuée dans un excès d'hydroxylamine de 3 à 5 fois.

La formation d'oxime à l'aide de l'hydroxylamine est réalisée dans un solvant organique inerte. Du fait qu'au cours de la réaction il y a non seulement formation d'eau mais également libération d'un acide, il est recommandé d'ajouter au mélange de réaction un agent fixant les acides. On peut utiliser par exemple des trialkylamines comme la triéthylamine. On peut également utiliser un solvant qui, en raison de ses propriétés basiques, soit capable de fixer l'acide libéré. La pyridine par exemple constitue un tel solvant.

10

15

La réaction avec l'hydroxylamine est réalisée à chaud, à une température de 80 à 110°C.

Les composés répondant à la formule générale III ou IV sont mis à réagir avec un alcool de formule générale R^1-OH dans laquelle R^1 correspond au groupe ester à introduire dans la molécule, en présence d'un agent alcalin, de préférence un tert-alcoolate de métal alcalin tel que le tert-butylate de lithium, de potassium ou de sodium.

20

25

Les composés répondant à la formule générale Ia sont hydrolysés à l'aide d'une base minérale, par exemple un hydroxyde alcalin comme l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, dans une solution d'un alcool en C1-C6.

30

Les composés de formule générale IV ou V sont mis à réagir avec un alcool de formule générale R^1-OH dans laquelle R^1 correspond au groupe ester à introduire dans la molécule, en présence d'un acide minéral concentré déshydratant, par exemple l'acide sulfurique concentré, l'acide polyphosphorique, etc., ou l'acide oxa-

35

lique anhydre, etc.

Les traitements du mélange de réaction dans une phase quelconque des opérations et l'isolement du produit final peuvent être réalisés selon des techniques connues et qui sont fonction de la nature des composants de départ, du produit final, du solvant, etc; ainsi par exemple, lorsque, à la fin de la réaction, le produit précipite. On peut séparer le précipité par filtration, si, par contre, le produit reste en solution, on peut l'isoler avantageusement en concentrant sous vide. Le résidu sec est ensuite cristallisé dans un solvant organique inerte approprié. Le solvant est choisi en fonction des propriétés de dissolution et de cristallisation à l'égard de la substance à faire cristalliser. Pour isoler le produit de réaction du mélange de réaction, on peut également opérer par extraction du produit à l'aide d'un solvant organique inerte comme le dichlorométhane, le dichloréthane, etc., en faisant suivre d'un séchage et d'une évaporation de la solution organique et le cas échéant d'une cristallisation du résidu. Le produit recherché peut également être précipité du mélange de réaction par addition d'un solvant organique inerte tel que l'éther, la substance étant ensuite isolée par filtration.

Les composés répondant aux formules Ia et Ib peuvent être mis à réagir avec des acides qui donnent des sels formés par addition et qui sont acceptables pour l'usage pharmaceutique.

Pour la formation des sels, on peut utiliser par exemple les acides suivants : les acides minéraux comme les hydracides halogénés, en particulier l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide nitrique, les acides perhalogénés comme l'acide perchlorique, etc.; des acides organiques comme l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide glycolique, l'acide maléique,

l'acide hydroxymaléique, les acides fumarique, succinique, tartrique, ascorbique, citrique, malique, salicylique, lactique, cinnamique, benzoïque, phénylacétique, p-amino-benzoïque, p-hydroxybenzoïque, p-aminosalicylique etc.,
5 des acides alcane-sulfoniques comme l'acide méthane-sulfonique, l'acide éthane-sulfonique, etc., des acides sulfoniques cycloaliphatiques et par exemple l'acide cyclohexyl-sulfonique, des acides aryl-sulfoniques et par exemple l'acide p-toluène-sulfonique, l'acide naphtylsulfonique,
10 l'acide sulfanilique, etc., des aminoacides et par exemple l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide N-acétyl-aspartique, l'acide N-acétyl-glutarique, etc.

La formation du sel est réalisée dans un solvant organique inerte, par exemple un alcool aliphatique
15 contenant de 1 à 6 atomes de carbone, par dissolution des composés racémiques ou énantiomères de formule Ia ou Ib dans ce solvant et addition de l'acide, tel quel ou dans le même solvant, jusqu'à acidité modérée du mélange,
20 (jusqu'à pH 5 à 6). Le sel formé par addition et qui précipite peut être séparé du mélange par une technique simple, par exemple par filtration.

Les composés racémiques répondant aux formules générales Ia et Ib sont résolus par des techniques connues
25 mais on peut également utiliser comme composants de départ des isomères optiques des composés de formule générale II.

Les isomères optiques et racémates des composés répondant aux formules générales Ia et Ib et leurs sels
30 formés par addition avec des acides peuvent, lorsqu'on le désire, être soumis à d'autres opérations de purification, par exemple à la recristallisation. La nature du solvant à utiliser pour la recristallisation est fonction des possibilités de dissolution et de cristallisation de
35 la substance qu'on veut faire cristalliser. On peut utiliser des alcanols aliphatiques contenant de 1 à 6 atomes

de carbone, l'acétonitrile, etc.

Le procédé selon l'invention permet de préparer les composés répondant aux formules générales Ia et Ib sous une forme identifiable. Les spectres infra-rouges et les valeurs du spectre de masse confirment sans équivoque la structure des composés.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée; dans ces exemples, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids sauf mention contraire.

Exemple 1

9-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane(3 alpha, 17 alpha)

A une solution de 0,25 g (0,62 mmole) de 9-bromo-14-oxo-15-hydroxy-4-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute 2,0 g de bioxyde de manganèse actif (Merck) et on agite le mélange de réaction à température ambiante pendant 3 h. On filtre la partie solide de la suspension et on la lave à trois reprises avec 3 ml de dichlorométhane anhydre. On combine le filtrat avec le liquide de lave et on concentre sous vide. On fait cristalliser le résidu huileux dans 3 ml d'éther. On obtient 0,13 g du produit recherché à l'état cristallisé dans 3 ml d'éther. On obtient 0,13 g du produit recherché à l'état cristallisé et fondant à 135 - 137°C, ce qui correspond à un rendement de 52,3%.

formule empirique : $C_{20}H_{21}N_2O_2Br$ (poids moléculaire : 401,31)

spectre IR (KBR) : $\bigvee_{\max} 1730 \text{ cm}^{-1} (>C=O);$
 $1695 \text{ cm}^{-1} (CO \text{ d'amide})$

spectre de masse : (m/e) : (402, 401, 400, 399, 387, 385, 375, 373, 371, 359, 357, 346, 344, 331, 329, 317, 315, 277, 275, 180, 167, 153, 140.)

Exemple 29-bromo-vincamine

On dissout 0,12 g (0,3 mmoles) de 9-bromo-1,4,15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) à 40°C dans 5 ml de méthanol anhydre, on ajoute à la solution 10 mg de tert-butylate de potassium et on abandonne le mélange au repos pendant 2 h à température ambiante. On neutralise ensuite à pH 7 par l'acide acétique glacial et on concentre sous vide. On ajoute au résidu 15 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et on extrait le mélange à trois reprises par 10 ml de dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées, et le filtrat concentré sous vide. Le résidu huileux est cristallisé dans 2 ml de méthanol.

On obtient 0,074 g du composé recherché à l'état de cristaux blancs fondant à 210-211°C, ce qui correspond à un rendement de 57,1%.

Formule empirique : $C_{21}H_{25}N_2O_3Br$ (poids moléculaire : 433,35)

Spectre IR (KBR) : $\sqrt{V}_{max} 1740 \text{ cm}^{-1}$ ($>C=O$)

Spectre de masse : (m/e) : 434, 432, 419, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115.)

Exemple 3(+)-9-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha)

A une solution de 0,65 g (1,36 mmoles) de (+)-9-bromo-14-oxo-13-hydroxy-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 40 ml de dichlorométhane absolu, on ajoute 4,9 g de bioxyde de manganèse actif (Merck) et on agite le mélange de réaction à température ambiante pendant 1 h 30. On filtre la partie solide de la suspension, on la lave à trois reprises avec 5 ml de dichlorométhane anhydre et on concentre les filtrats combinés sous vide. Le résidu huileux est cristallisé dans 5 ml d'éther.

On obtient 0,324 g de produit cristallisé fondant à 64-65°C, soit un rendement de 59,1%.

Formule empirique : $C_{20}H_{21}BrN_2O$ (poids moléculaire 401,31)

5 Spectre IR (KBR) : $\sqrt{\vee}_{\max} 1725 \text{ cm}^{-1}$ (>C=O) ;
1965 cm^{-1} (C=P d'amide)7

Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = +71,4^\circ$ (c = 1 dans le dichlorométhane)

Exemple 4

10 Chlorhydrate de la (+)-9-bromo-vincamine

On dissout 0,33 g (0,82 mmole) de (+)-9-bromo-14, 15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 15 ml de méthanol anhydre, on ajoute à la solution 30 mg de tert-butylate de potassium et on agite le mélange de réaction pendant 2 h à température ambiante. On neutralise ensuite à l'acide acétique glacial à pH 7 et on concentre sous vide. On ajoute au résidu 45 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et on extrait la solution basique par 15, 10 et 5 ml de dichlorométhane. On combine les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium anhydre. On filtre et on concentre le filtrat sous vide. On cristallise le résidu huileux dans 10 ml de méthanol saturé de gaz chlorhydrique.

25 On obtient 0,21 g, soit un rendement de 54,4% de produit cristallisé blanc fondant à 223-225°C.

Formule empirique : $C_{21}H_{26}BrClN_2O_3$ (poids moléculaire 469,82)

Spectre IR (KBR) : $\sqrt{\vee}_{\max} 1735 \text{ cm}^{-1}$ (>C=O)7

30 Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = +14,8^\circ$ (c = 1,52 de la base libre dans le chloroforme)

Exemple 5

10-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha)

35 A une solution de 0,25 g (0,62 mmole) de 10-bromo-14-oxo-15-hydroxy-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans

15 ml de dichlorométhane anhydre on ajoute 2,0 g de bioxyde de manganèse actif (Merck) tel quel ou déposé sur 4,1 g de Celite et on agite le mélange à température ambiante pendant 7 h. On filtre la partie solide de la suspension, on
 5 lave avec 10 ml de dichlorométhane anhydre et on concentre les filtrats combinés sous vide. On cristallise le résidu solide dans 5 ml d'éther.

On obtient 0,15 g, soit un rendement de 60,3% du produit recherché à l'état cristallisé fondant à 172-173°C.

10 Formule empirique : $C_{20}H_{21}BrN_2O_2$ (poids moléculaire 401,31)

Spectre infra-rouge (KBR) : \bigwedge max 1705 cm^{-1} ($\bigwedge C = O$);
 1765 cm^{-1} (CO d'amide) 7

Spectre de masse : (m/e) : 402, 401, 400, 399, 387,
 385, 375, 373, 371, 359,
 15 357, 346, 344, 331, 329,
 317, 315, 277, 275, 180,
 167, 153, 140.)

A partir du filtrat, on peut isoler 5% de 10-bromo-vincamine (3 alpha, 16 alpha).

20 Exemple 6

10-bromo-vincamine

On dissout 0,20 g (0,5 mmole) de 10-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 10 ml de méthanol anhydre à 40° C et on ajoute à la solution 10 mg de
 25 tert-butyrate de potassium; on abandonne au repos à température ambiante pendant 2 h.

On neutralise le mélange de réaction à pH 7 par l'acide acétique glacial et on concentre sous vide. Au résidu solide, on ajoute 15 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et on extrait la solution basique à
 30 trois reprises avec 10 ml de dichlorométhane. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on concentre le filtrat sous vide. On cristallise le résidu dans 5 ml de méthanol.

On obtient 0,15 g soit un rendement de 69,5% du produit recherché à l'état de cristaux blancs fondant à 221-222°C.

Analyse élémentaire : $C_{21}H_{25}BrN_2O_3$ (poids moléculaire 433,35)

calculé : C 58,20%; H : 5,81%; N : 6,46%

trouvé : C 58,15%; H : 5,76%; N : 6,36%

Spectre IR (KBR) : $\sqrt{\text{max}}$ 1750 cm^{-1} ($\sum C = 0$)

Spectre de RMN(dans le deutérochloroforme)

δ : 0,88 (t. 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) ;

δ : 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-C-}$) ;
 O

δ : 6,81 - 7,69 (m, 3H, H aromatique).

Spectre de masse (m/e) : (434, 432, 419, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115.)

Exemple 7

11-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha)

A une solution de 0,75 g (1,86 mmoles) de 11-bromo-14-oxo-15-hydroxy-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 20 ml de dichlorométhane anhydre on ajoute 6,0 g de bioxyde de manganèse actif (Merck) et on agite le mélange à température ambiante pendant 5 h. On filtre la partie solide de la suspension, on la lave avec 10 ml de dichlorométhane anhydre et on concentre les filtrats combinés sous vide. On cristallise le résidu huileux dans 10 ml d'éther.

On obtient 0,484 g, soit un rendement de 64,9%, du produit recherché à l'état de cristaux fondant à 171-172°C.

Formule empirique : $C_{20}H_{21}N_2O_2Br$ (poids moléculaire 401,31).

Spectre IR (KBR) : $\sqrt{\text{max}}$ 1725 cm^{-1} ($\sum C = 0$) ;

Spectre de masse : (m/e): (402, 401, 400, 399, 387,
385, 375, 373, 371, 359,
357, 346, 344, 331, 329,
317, 315, 277, 180, 167,
153, 140.)

5

Exemple 811-bromo-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-éburnane
(3 alpha, 17 alpha)

A une solution de 100 mg (0,25 mmole) de 11-bromo-
14, 15-dioxo-E-homo-éburnane dans 0,5 ml de pyridine an-
hydre, on ajoute 100 mg (1,42 mmoles) de chlorhydrate d'
hydroxylamine anhydre et on abandonne le mélange de réac-
tion au repos pendant 2 h à température ambiante. On cou-
le ensuite sur 2 ml d'eau glacée et on alcalinise à pH
9 par l'ammoniaque concentrée.

15

On filtre le produit qui a précipité, on le lave
avec 25 ml d'eau, on le sèche et on le cristallise dans
2 ml de dichlorométhane.

On obtient 72 mg, soit un rendement de 69%, du
produit recherché à l'état de cristaux fondant à 140-
145°C.

20

Spectre IR (KBR) : $\int \checkmark$ max 3320 cm^{-1} (CO d'amide)
1630 cm^{-1} (>C=N)

On dissout 10 mg sur les 72 mg de base dans 1 ml
de méthanol et on règle le pH de la solution à 5 à l'ai-
de d'une solution méthanolique d'HCl. On filtre les cris-
taux qui précipitent, on les lave avec 1 ml de méthanol
et on les sèche. On obtient 10 mg du chlorhydrate du
produit ci-dessus, fondant à 257°C.

25

30

Exemple 911-bromo-vincamine

On dissout 0, 11 g (0,27 mmole) de 11-bromo-14,15-
dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) à 40°C dans
5 ml de méthanol anhydre, on ajoute 10 mg de tert-butyla-
te de potassium et on abandonne le mélange à température
ambiante pendant 2 h.

35

On neutralise le mélange de réaction à pH 7 par l'acide acétique glacial et on concentre sous vide. On ajoute au résidu 15 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et on extrait la solution alcaline à trois reprises par 10 ml de dichlorométhane. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on concentre le filtrat sous vide. On cristallise le résidu solide dans 2 ml de méthanol. On obtient 61,5 mg du produit recherché à l'état de cristaux blancs fondant à 215-217°C, soit un rendement 51,8%.

Formule empirique: $C_{21}H_{25}N_2O_3Br$ (poids moléculaire 433,35).

Spectre IR (KBR) : $\bigwedge \bigvee_{\max} 1735 \text{ cm}^{-1} (\text{>C} = \text{O})$

Spectre de masse (m/e) : (434, 432, 419, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115)

Exemple 10

(+)-11-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha)

A une solution de 1,0 g (2,48 mmoles) de (+)-11-bromo-14-oxo-15-hydroxy-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 70 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute 9,0 g de bioxyde de manganèse actif (Merck) et on agite le mélange de réaction pendant 1 h 30. On filtre la partie insoluble de la suspension, on lave à trois reprises avec 10 ml de dichlorométhane anhydre et on sèche les filtrats combinés sous vide. On cristallise le résidu dans 5 ml d'éther.

On obtient 0,65 g soit un rendement de 65,3% du produit recherché à l'état de cristaux fondant à 151-153°C.

Formule empirique : $C_{20}H_{21}BrN_2O_2$ (poids moléculaire 401,31)

Spectre IR (KBR) : $\bigwedge \bigvee_{\max} 1715 \text{ cm}^{-1} (\text{>C} = \text{O})$;
 $1685 \text{ cm}^{-1} (\text{>C} = \text{O d'amide})$

Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = +45,0^\circ$ (c = 1 dans le dichlorométhane)

Exemple 11

5 (+)-11-bromo-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-éburnane (3. alpha, 17 alpha)

A une solution de 100 mg (0,25 mmole) de (+)-11-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 0,5 ml de pyridine anhydre, on ajoute 100 mg (1,42 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine anhydre et on abandonne
10 le mélange de réaction pendant 2 h à température ambiante. On coule la solution pyridique dans 2 ml d'eau glacée et on alcalinise à pH 9 par l'ammoniaque concentrée. On filtre le précipité amorphe, on le lave avec 5 ml d'eau et on le sèche. On purifie le produit solide sec par chroma-
15 tographie sur couche mince. On utilise comme éluant un mélange de benzène et de méthanol 14 : 3 (plaque de gel de silice PF₂₅₄ + 366 en couche de 20 cm x 1,5 mm). On élue par un mélange dichlorométhane/méthanol, 20 : 3. Après l'élution on obtient 64 mg du produit recherché à l'état
20 d'huile.

On dissout ce produit dans 1 ml de méthanol et on acidifie la solution à pH 5 à 0°C par le méthanol saturé de chlorure d'hydrogène. On filtre le sel qui a précipité, on le lave avec 1 ml de méthanol et on le sèche. On ob-
25 tient 60 mg du chlorhydrate du produit ci-dessus fondant à 235°C.

Spectre IR (KBR): \checkmark_{\max} 3460 cm⁻¹ (-OH);
1700 cm⁻¹ (\geq C=O d'amide);
1622 cm⁻¹ (\geq C=N)

30 Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = +45,6^\circ$ (dans le diméthylformamide)

Exemple 12

(+)-11-bromo-vincamine

On dissout 0,33 g (0,82 mmole) de (+)-11-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 15 ml

de méthanol anhydre et on ajoute 30 mg de tert-butylate de potassium; on agite le mélange pendant 1 h 30 à température ambiante. On neutralise à pH 7 par l'acide acétique glacial et on concentre sous vide. Au résidu solide, on ajoute 45 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et on extrait par 15, 10 et 5 ml de dichlorométhane. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium anhydre et on concentre le filtrat sous vide. On cristallise le résidu huileux dans 3 ml de méthanol.

On obtient 0,19 g, soit un rendement de 53,3% , de produit à l'état de cristaux blancs fondant à 221-223°C.

Formule empirique: $C_{21}H_{25}BrN_2O_3$ (poids moléculaire 433,35)

Spectre IR (KBR): $\left[\nu \right]_{\max} 1730 \text{ cm}^{-1} (\approx C=O)$

Rotation optique: $\left[\alpha \right]_D^{25} = + 8,4^\circ$ (c = 1 dans le chloroforme)

Exemple 13

(+)-10-bromo-vincamine

On dissout 12 g (26 mmoles) de (+)-10-bromo-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-éburnane (3 alpha, 17 alpha) dans 240 ml d'acide acétique glacial et on ajoute à la solution 24 g d'acide p-toluène sulfonique anhydre et 36 g de paraformaldéhyde. On chauffe le mélange de réaction pendant 3 h 30 à 110°C à l'abir de l'humidité et on coule dans l'eau glacée. On alcalinise le mélange à pH 9 par l'ammoniaque concentrée, on filtre le (+)-10-bromo-14,15-dioxo-E-homo-éburnane (13 alpha, 17 alpha) qui a précipité, on lave à l'eau et on sèche sur P_2O_5 à l'exsiccateur. On obtient 8,4 g du produit recherché fondant à 184°C (décomposition), $\left[\right]$ Spectre IR (KBR) : 1720 cm^{-1} (CO), 1690 cm^{-1} (CO d'amide), qu'on peut utiliser tel quel, sans autre purification. Dans le stade de réaction subséquent, on dissout le produit dans 400 ml de dichlorométhane, on filtre et on élimine le solvant

sous vide. Au résidu, on ajoute 40 ml de la solution de 10 g de tert-butylate de potassium dans 400 ml de méthanol anhydre. On chauffe le mélange à 40°C et on abandonne au repos pendant 2 h.

5 On filtre les cristaux formés, on les lave avec un peu de méthanol froid et on les sèche.

On obtient 3,8 g, soit un rendement de 33% du produit recherché fondant à 220 - 221°C après recristallisation dans le méthanol.

10

Exemple 14

Acide (+)-10-bromo-vincaminique

15

On fait bouillir au reflux pendant 2 h à une solution de 2,5 g (5,77 mmoles) de la (+)-10-bromo-vincamine préparée dans l'exemple 13 et 3,4 g (soit 60 mmoles) d'hydroxyde de potassium dans 75 ml de méthanol. Après refroidissement, on acidifie la solution à pH 6 par l'acide acétique glacial et on fait cristalliser au réfrigérateur. On filtre les cristaux, on lave à deux reprises avec 10 ml d'eau et on sèche.

20

On obtient 1,9 g, soit un rendement de 78,5% d'acide (+)-10-bromo-vincaminique à l'état de produit cristallisé blanc fondant à 234-236°C.

Formule empirique : $C_{20}H_{23}BrN_2O_3$ (poids moléculaire 419,32)

25

Spectre IR (KBR): $\text{—}\text{N—}$ max 1635 cm^{-1} (—C=O—)

Exemple 15

Chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide (+)-10-bromo-apovincaminique

30

On chauffe au reflux pendant 10 h à une solution de 1,1 g (2,62 mmoles) de l'acide (+)-10-bromo-vincaminique préparé dans l'exemple 14 dans 40 ml d'éthanol anhydre et 3,0 ml d'acide sulfurique aqueux concentré. Lorsque la réaction est terminée, on concentre le mélange sous vide. Au résidu, on ajoute 100 ml d'eau et on alcalinise la solu-

tion à pH 10 par une lessive de soude à 40%. On extrait la solution alcaline par 50, 45 et 30 ml de dichlorométhane, on sèche les extraits organiques sur sulfate de magnésium anhydre et on concentre le filtrat sous vide. On redissout le résidu solide dans 5 ml d'éthanol et on règle la solution à pH 5 par l'éthanol saturé d'HCl gazeux. On dilue la solution acide par 15 à 20 ml d'éther; des cristaux se séparent. On obtient 0,9 g, soit un rendement de 73,6%, de chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide (+)-10-bromo-apovincaminique à l'état de produit cristallisé blanc fondant à 221-223°C.

Analyse élémentaire : $C_{22}H_{26}BrClN_2O_2$ (poids moléculaire 465,83)

calculé : C 56,73%, H 5,63%, N 6,01% ;

trouvé : C 56,58%, H 5,49%, N 5,86%.

Spectre IR (KBr): $\bar{\nu}_{\max}$ 1725 cm^{-1} (>C=O);

1625 cm^{-1}

1605 cm^{-1} (>C=C<)

Exemple 16

Ester éthylique de l'acide (+)-9-bromo-apovincaminique

On chauffe 3,5 g de (+)-9-bromo-14-oxo-15-hydroxy-imino-E-homo-éburnane dans un mélange de 70 ml d'éthanol anhydre et 24,5 ml de solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique pendant 6 h à 90°C en atmosphère d'azote. On alcalinise ensuite le mélange de réaction à pH 9 par addition d'ammoniaque à 25%. On extrait la solution basique à trois reprises par 70 ml de dichlorométhane, on sèche la phase organique après séparation sur sulfate de sodium anhydre, on filtre et on concentre le filtrat.

On obtient 2,5 g, soit un rendement de 75% du produit recherché à l'état d'huile mousseuse qui se solidifie et fond alors à 76-78°C.

Rotation optique: $[\alpha]_D^{25} = +148,8^\circ$ ($c=1$ dans le diméthylformamide).

Exemple 17Ester éthylique de l'acide (+)-11-bromo-apovincaminique

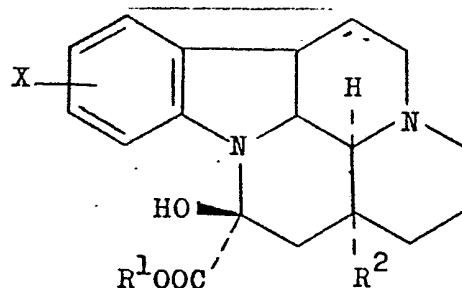
5 On opère comme décrit dans l'exemple 16 mais en partant de 3,5 g du chlorhydrate de (+)-11-bromo-14-oxo-15-hydroxy-imino-E-homo-éburnane. On obtient 3,0 g du produit recherché à l'état d'huile jaune clair. On triture 3,0 g de cette huile avec 5 ml d'éther, on filtre les cristaux et on sèche.

10 Rendement : 2,1 g, soit 65% d'ester éthylique de l'acide 11-bromo-apovincaminique à l'état de cristaux blancs fondant à 158-160°C.

Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = + 80,2^\circ$ (c = 1 dans le diméthylformamide).

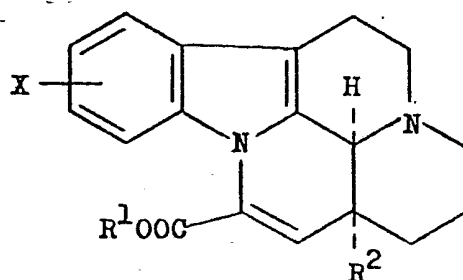
REVENDICATIONS

1) Procédé de préparation de dérivés d'esters halo-
géo-vincaminiques et halogéno-apovincaminiques répondant
aux formules générales



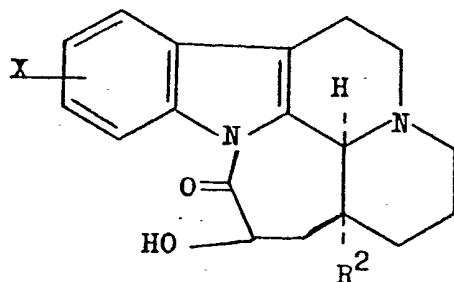
Ia

et/ou



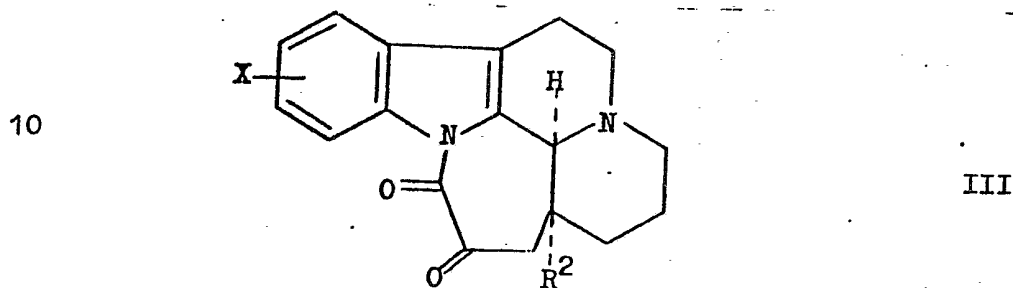
Ib

dans lesquelles R^1 et R^2 représentent des groupes alkyles
de 1 à 6 atomes de carbone et X représente un halogène,
de leurs sels formés par addition avec des acides accepta-
bles pour l'usage pharmaceutique et de leurs antipodes
optiques, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé ha-
logéné d'hydroxy-oxo-E-homo-éburnane répondant à la for-
mule générale

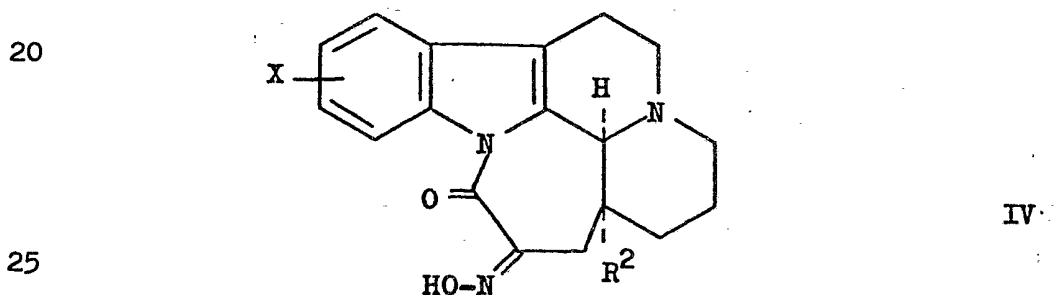


II

dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ses épimères, antipodes optiques ou sels formés par addition avec des acides,
 par un agent oxydant, on fait réagir le dérivé halogéné
 5 de dioxo-E-homo-éburnane obtenu, qui répond à la formule générale



15 dans laquelle R^2 et X ont les significations ci-dessus, ou le dérivé d'hydroxyimino-oxo-E-homo-éburnane de formule générale

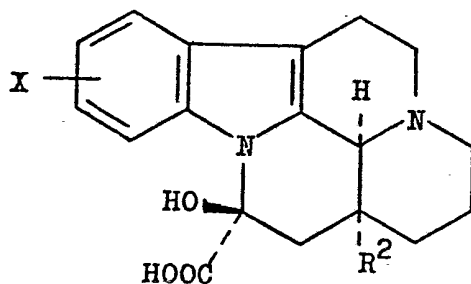


dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, obtenu le cas échéant après réaction avec l'hydroxylamine ou un sel d'hydroxylamine,
 30 ou ses sels formés par addition avec des acides, le cas échéant après résolution,
 avec un alcool de formule générale R^1OH dans laquelle R^1 a les significations indiquées ci-dessus, en présence d'un
 35 agent alcalin,
 si on le désire, on traite le dérivé d'ester halogéno-vincaminique obtenu, qui répond à la formule générale Ia

dans laquelle R^1 , R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus,

par un acide approprié à la formation d'un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique,

et/ou on le résout ou on l'hydrolyse et on fait réagir le dérivé d'acide halogéno-vincaminique obtenu, qui répond à la formule générale



V

dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ou un dérivé d'hydroxyimino-oxo-E-homo-éburnane de formule générale IV dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ou un sel de ce composé formé par addition avec un acide, si on le désire après résolution, avec un alcool de formule générale R^1 -OH dans laquelle R^1 a les significations indiquées ci-dessus, en présence d'un acide concentré déshydratant et, si on le désire, on traite le dérivé d'ester halogéno-apovincaminique obtenu, qui répond à la formule générale Ib dans laquelle R^1 , R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, par un acide approprié à la formation d'un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique, et/ou on le résout.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, pour l'oxydation du dérivé halogéné d'hydroxy-oxo-E-homo-éburnane de formule générale II dans laquelle R^2 et X ont les significations indiquées dans la revendication 1, on utilise comme agent oxydant du bioxyde de manganèse actif.

- 3) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction du dérivé halogéné de dioxo-E-homo-éburnane de formule générale III et du dérivé d'hydroxyimino-oxo-E-éburnane de formule générale IV, dans lesquelles R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, avec un alcool de formule générale R^1-OH dans laquelle R^1 a les significations indiquées dans la revendication 1, est effectuée dans un milieu alcalin en présence d'un tert-alcoolate de métal alcalin.
- 4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrolyse des dérivés d'esters halogéno-vincaminiques de formule Ia dans laquelle R^1 , R^2 et X ont les significations indiquées dans la revendication 1, est effectuée à l'aide d'une solution d'une base minérale, de préférence un hydroxyde de métal alcalin, dans un alcanol de 1 à 6 atomes de carbone.
- 5) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction des dérivés d'hydroxyimino-oxo-E-homo-éburnane de formule générale IV et des dérivés d'acides halogéno-vincaminiques de formule générale V dans lesquelles R^2 et X ont les significations indiquées ci-dessus, avec un alcool de formule générale R^1-OH dans laquelle R^1 a les significations indiquées ci-dessus, en présence d'un acide concentré déshydratant, est effectuée en présence d'une solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique.