



429058

Int. Cl.º: C07 D // A61K

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por veinte años,
para todo el territorio español, por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y USO DE COMPUESTOS ESTABILIZADOS VASCULARMENTE ACTIVOS", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LABORATORIOS FUNK, S.A., domiciliada en Barcelona, Calle Mallorca, nº 288, y cuyos inventores son los ciudadanos españoles Don Isidro Boffias Padrós, domiciliado en Barcelona, Calle San Hermenegildo, nº 12-14 y Don Manuel González Casañola, domiciliado en Barcelona, Calle Massens, nº 68, los cuales han hecho cesión de todos sus derechos sobre esta patente a la entidad solicitante.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Son conocidas las acciones farmacológicas de los principios activos de ciertas especies vege-

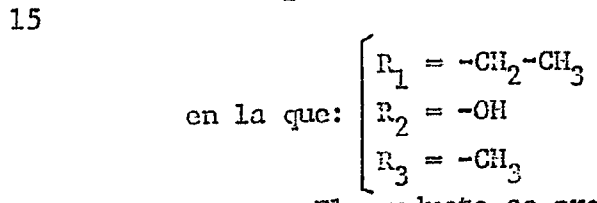
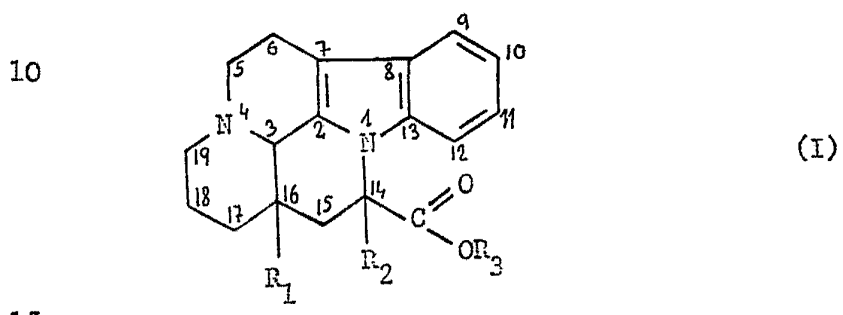
**POOR
QUALITY**



tales del género Apocynaceae, en particular de la especie *Vinca minor*, L.

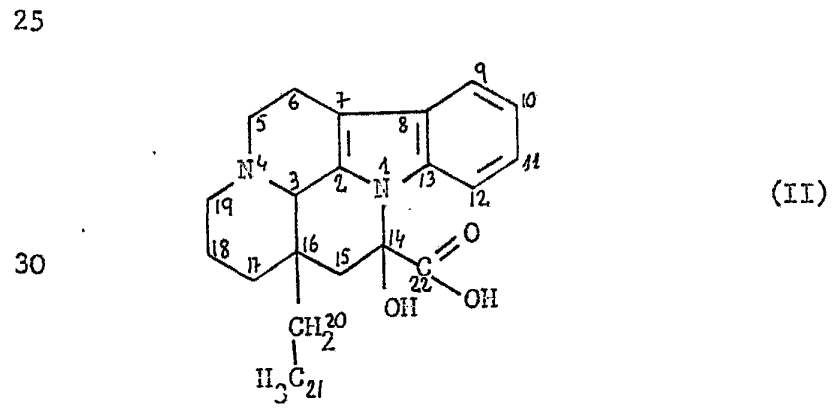
Esta planta contiene diferentes alcaloides (vincamina, vincaminina, vincina, vincinina, etc.), de entre los que destaca la primera como mayoritaria.

La constitución de la vincamina, responde a la fórmula



El producto se presenta como cristales blancos que responden a la fórmula $C_{21}H_{26}N_2O_3$, con peso molecular 354.43 y punto de fusión 230°C (d).

Si en la fórmula (I) anterior se hace $R_1 = -CH_2-CH_3$; $R_2 = -OH$; $R_3 = H$ se tendrá la constitución





que dado su grupo carboxilo, debe considerarse como ácido vincamínico. El producto, de fórmula condensada $C_{20}H_{24}N_2O_3$, se presenta como polvo blanco de cristales prismáticos con punto de fusión 275-280°C (d).

5 La vincamina es pues el ester metílico del ácido II.

Desde el punto de vista de su actividad puede considerarse que las propiedades farmacológicamente interesantes de los compuestos del grupo vincamínico que se examinan dependen directamente de la constitución poli-heterocíclica indicada en la fórmula I; y que la conveniente substitución de los radicales R_1 , R_2 y R_3 dará lugar a derivados que sin perder la principal acción vincamínica de fondo puedan poseer
10 otras propiedades farmacológicas; bien por modificación de las vincamínicas iniciales (p.j., empleando términos homólogos en R_1) o bien por complemento importante de la acción principal, como pudiera ser por
15 las acciones siguientes:

- 20
- Sales cuaternarias activas (sobre el N).
 - Substitución de grupos farmacológicamente activos en R_1 y R_2 .
 - Esterificaciones especiales del ácido II según distintos radicales R_3 .

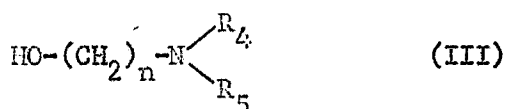
25 El objeto de la presente invención se aplica preferentemente a la obtención de los productos indicados en último lugar; aunque haciendo constar de modo explícito que los inventores se reservan la prioridad en la modificación de los radicales R_1 y R_2
30 arrancando de los carbonos 16 y 14 respectivamente, por tratarse siempre del mismo esqueleto molecular



de base experimental.

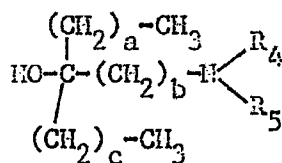
Se ha hallado que esterificando el ácido vincamínico con alcoholes adecuados se obtienen productos dotados de propiedades farmacológicas en el tratamiento de enfermedades de origen vascular.

Los alcoholes adecuados bajo este punto de vista que se han empleado en la presente invención son los agrupados en la fórmula



en la que: $\left\{ \begin{array}{l} n = 2 \text{ o más} \\ \text{R}_4 = \text{Radical alquílico substituido o no.} \\ \text{R}_5 = \text{Radical alquílico substituido o no.} \\ \text{R}_4 = \text{R}_5 \text{ o no.} \end{array} \right.$

La fórmula III se refiere a los aminoalcoholes lineales, pero pueden utilizarse igualmente los ramificados de la fórmula



en la que: $\left. \begin{array}{l} a \\ b \\ c \end{array} \right\} = 0, 1, 2 \text{ o más. Los tres subíndices pueden ser iguales o diferentes entre sí.}$

R_4 y R_5 = los mismos valores de la fórmula III.

Se ha hallado que los métodos adecuados para esterificar ácidos del tipo del ácido vincamínico,



comprendidos en la fórmula I con aminoalcoholes substituidos como los comprendidos en las fórmulas III ó IV son varios, aunque en cada caso particular sea más recomendable un método determinado. Sin embargo, esencialmente, los métodos adecuados que se preconizan en la presente invención son los siguientes:

5
10
Esterificación tipo A.- Reacción entre el ácido elegido (entre los correspondientes a la fórmula I) y el aminoalcohol apropiado (entre los correspondientes a las fórmulas III ó IV) en presencia ó no de agentes condensantes a la temperatura correspondiente para una reacción suficientemente total.

15
Como condensantes se pueden emplear el ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico seco, y ácido clorosulfónico, en condiciones de reacción apropiadas.

20
25
Se ha hallado que una interesante variedad de este tipo de esterificación consiste en utilizar el ácido elegido en forma de sal metálica (eligiendo el metal preferentemente entre el grupo de los alcalinos ó alcalinotérreos) y el aminoalcohol en forma de su éster halogenado (haluro de dialquilaminoalquilo) eligiendo como halógenos preferentemente el cloro ó bromo y trabajando en medio anhidro hidrófobo, como p. ej. el tolueno o benceno.

30
Esterificación tipo B.- Reacción entre el cloruro del ácido elegido (entre los correspondientes a la fórmula I) y el aminoalcohol apropiado (entre los correspondientes a las fórmulas III ó IV) en



presencia ó no de agentes condensantes y a la temperatura adecuada para una reacción suficientemente total.

5 Como condensantes se pueden emplear, y sobre ellos se reivindica la novedad fruto de la presente investigación, los óxidos alcalinotérreos ó de metales pesados; los hidróxidos alcalinos, alcalinotérreos ó de metales pesados; ó los carbonatos correspondientes; ó un exceso suficiente del aminoalcohol
10 de partida, consiguiéndose un sensible aumento de rendimiento en la reacción, y evitándose también la destrucción de los compuestos reaccionantes.

Esterificación tipo C.- Reacción entre el ácido elegido (entre los correspondientes a la fórmula I) con el cloruro del aminoalcohol elegido (entre los correspondientes a las fórmulas III ó IV) en presencia de -reivindicando sobre ella la novedad de la presente reacción- una cantidad adecuada de metales pesados que catalizan la reacción de forma
20 irreversible. Tales metales se escogen entre los comprendidos entre los de número atómico 42 y 83, ambos inclusive, aunque dando preferencia a los de cloruro insoluble en el medio de trabajo (iones Ag(I), Sn(II), Hg(I) y Pb(II)).

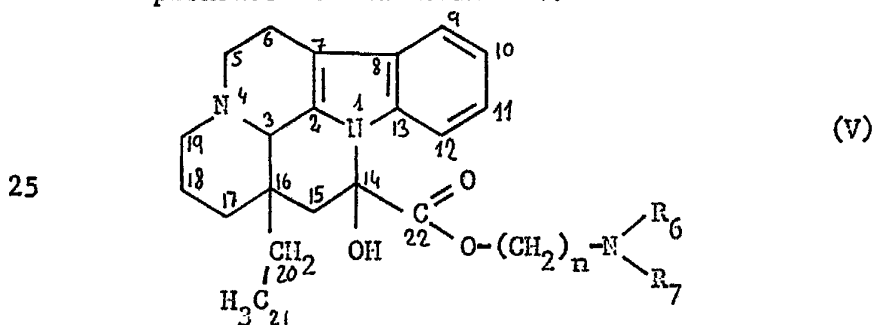
25 El detalle del procedimiento empleado se especifica a lo largo de los siguientes ejemplos, entendiéndose que la presente invención no se limita únicamente a los ejemplos citados, sino que se extiende en sentido amplio, al ámbito de las especificaciones que se reivindican al final de la presente memoria.
30



El ácido elegido (entre los correspondientes a la fórmula I) se obtiene por hidrólisis en medio acuoso ó alcohólico en presencia de una cantidad como mínimo molar (con respecto a la materia prima de partida) de un agente hidrolizante ó saponificante adecuado. Como tales agentes se pueden escoger los óxidos o hidróxidos de metales alcalinos ó alcalinotérreos y aún de metales pesados en algún caso particular (según sea el ácido I escogido); pero se utiliza preferentemente el hidróxido sódico en medio acuoso ó el hidróxido potásico en medio alcohólico.

Los esterres resultantes del procedimiento objeto de la presente patente se obtienen en forma de base libre, insoluble en agua ó bien de sus sales solubles, de las cuales se emplean más corrientemente los clorhidratos, nitratos ó sulfatos; pero puede usarse igualmente cualquier otra sal de adición como las mencionadas.

Los productos obtenidos de esta forma y comprendidos en la fórmula V:



30 poseen propiedades farmacológicas adecuadas al tratamiento de las enfermedades que cursan con altera-



ción de la fisiología vascular. Tales productos se pueden emplear utilizando para ello los procedimientos de preparación que se describen más adelante.

5 Detallado en el contexto precedente el fundamento del procedimiento de obtención de los productos objeto de la presente invención, se exponen a continuación algunos ejemplos aclaratorios.

10 Ejemplo I.- 2 g. (5.65 mM) de vincamina se dispersan en 50 ml. de agua destilada y añade 5.6 ml. (56 mM) de NaOH 10 N. Se agita enérgicamente y calienta hasta reflujo, que se mantiene durante una hora. La solución obtenida se filtra, enfría y se añade mientras se agita ácido clorhídrico o sulfúrico 4 N hasta pH 5.9. El precipitado blanco obtenido se filtra y lava con agua destilada hasta ausencia de cloruros o sulfatos.

15 Resulta ácido vincamínico, que recristaliza- do en alcohol-agua da un producto puro 99% con p.f. 280° C (d).

20 Ejemplo II.- 340 mg. (1 mM) de ácido vincamínico (obtenido según se detalla en el ejemplo anterior o con las modificaciones de detalle no esenciales precitadas) se disuelven en 1 ml. de hidróxido sódico 1 N y la solución se evapora a sequedad a vacío. Resulta la cantidad teórica de vincaminato de sodio, $C_{20}H_{23}N_2O_3Na$, p.m. = 362.40.

25 Ejemplo III.- Sobre 1.44 g. (1 mM) de clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo se añaden 6 equivalentes de hidróxido sódico 10 N, agita para uniformar y centrifuga. La capa superior (cloruro-
30 -base) se deseca varias veces con sulfato sódico



anhidro (u otro desecante adecuado) y se valora el producto en medio anhidro. Esta base debe reaccionar inmediatamente como se describe en los ejemplos siguientes.

5 Ejemplo IV.- 0.186 g. de vincaminato de sodio (0.5 mli), (obtenido como se especifica en el ejemplo II) mantenido en medio toluénico (5 ml) se hacen reaccionar con un exceso de cloruro-base seco (obtenido como se indica en el ejemplo III), (0.120 g. de solución toluénica al 85%) mientras se agita enérgicamente y añado de forma gradual. Terminada la adición se calienta a reflujo, que se mantiene el tiempo suficiente para el cese de la reacción principal, lo que se verifica aparte por análisis sucesivos. Se enfría, decanta y el residuo se lleva a pH 0.5 por adición de agua y ácido clorhídrico. La solución acuosa se filtra, decolora con carbón y en el filtrado incoloro se libera la base por adición de un exceso de hidróxido sódico acuoso en frío. La base separada se extrae con éter u acetona, seca con sulfato sódico anhidro y evapora el disolvente. Resulta un 85% del éster vincaminato de dimetilaminoetilo con p.m. = 413.56, N calculado, 10.16%; N hallado 10.02, 10.21%. P.f. = 83-87°C. (V, $R_6 = R_7 = CH_3$, $n = 2$).

20 Ejemplo V.- 0.34 g. (1 mli) de ácido vincamínico (obtenido como se especifica en el ejemplo I) mantenido en medio de alcohol etílico absoluto se mezclan con 0.23 g. (2 mM) de dietilaminoetanol (III, $n = 2$, $R_4 = R_5 = CH_2-CH_3$) y mientras se agita y enfría exteriormente se añade gota a gota 2 ml ácido sulfúrico concentrado. Terminada la adición se ca-



lienta hasta reflujo, que se mantiene durante
3 horas. Se enfría, vierte sobre un exceso de hie-
lo machacado y la solución se lleva a pH 12 siendo
50 $t^{\circ}C$ <math><10^{\circ}</math>. La solución se concentra a vacío y
5 baja temperatura hasta principio de cristalización.
Se extrae con éter, concentra los extractos a poco
volumen y precipita el clorhidrato pasando HCl seco.
Con los cristales formados se separa la base pura
como se indica en el ejemplo anterior. Resulta un
10 60% del éster vincaminato de dietilaminoetilo, con
p.m. = 441.61. N calculado 9.51%; N hallado 9.62,
9.70%: (V, $R_6 = R_7 = CH_2 - CH_3$, $n=2$).

Ejemplo VI.- En las mismas condiciones del
ejemplo anterior, se emplea ácido fosfórico al 85%
15 en lugar del ácido sulfúrico. Se obtienen resulta-
dos similares al del ejemplo V.

Ejemplo VII.- 0.34 g. (1 mM) de ácido vin-
camínico (obtenido según se especifica en el ejem-
plo I) se tratan con 3.20 g. (exceso sobre el teóri-
20 co) de cloruro de tionilo recién purificado operan-
do en medio mixto (dicloruro de metileno + alcohol
metílico = 3 + 1 p). La adición del cloruro de tioni-
lo se efectúa lentamente a temperatura ambiente, mien-
tras se agita. Terminada la adición se agita otra ho-
25 ra a temperatura ambiente y calienta hasta ebullición
y reflujo, que se mantiene durante 3 horas. Se enfría,
concentra a vacío y deja cristalizar. Los cristales
formados se disuelven en exceso del mismo disolvente-
mezcla inicial, se agita 10 minutos la solución a
30 40-50°C y después de enfriar se concentra a vacío
de la misma forma. Los cristales obtenidos se man-



tienen 24 horas en desecador de vacío en presencia de HONa sólido. Resulta un 60% del clorhidrato del cloruro del vincaminilo. P.M. = 395.33. Cl calculado 17.93%; Cl hallado 18.62, 18.84%. N calculado 7.09%. N hallado, 6.72, 6.80%. P.f. = 240-250°C
5 (d). (II, COOH = COCl).

0.40 g. (1 mM) del cloruro de ácido (en forma de clorhidrato) se hacen reaccionar con un exceso (1.- g.= 11 mM) de dimetilaminoetanol (III, 10 $n = 2$, $R_4 = R_5 = CH_3$). Inicialmente resulta una solución rojo oscura, que se calienta durante una hora a 118°C. Se enfría, añade unas gotas de solución de hidróxido sódico al 20%, y calienta suavemente hasta la formación del primer precipitado. Se 15 enfría, diluye con agua y lleva a pH 12 con Hidróxido sódico al 20%. Se extrae el conjunto con cloruro de metileno y seca con sulfato de sodio. Para purificar, se pasa ácido clorhídrico seco por la solución anterior, lo que precipita el clorhidrato. Los 20 cristales de ésta, disueltos en agua se tratan con Hidróxido sódico para separar la base como se indica en el ejemplo IV. Resulta un 60% del éster con las características indicadas al final del ejemplo IV.

Ejemplo VIII.- Se preparan el ácido vincamínico (como se indica en el ejemplo I), su sal sódica (como se indica en el ejemplo II) y la base clorada (como se indica en el ejemplo III). 1.00 g. de ácido (2.95 mM) se pasan a sal sódica (1.05 g.) y sobre la solución de ésta se añaden 2.95 + 0.30 25 mM NO_3Ag en forma de solución acuosa N/10. El precipitado formado se centrifuga y lava con agua, alco- 30



5 hol absoluto y acetona. El precipitado lavado, se
suspende en acetona y hace reaccionar con 3 equiva-
lentes de la base clorada anhidra (ejemplo III). Pa-
ra ello se refluye el conjunto durante 2 horas con
buena agitación. Se evapora a vacío y lava con agua
e hidróxido sódico. El residuo, en forma de éster-
base bruto, se disuelve en Cl_2CH_2 y pasa HCl seco
que precipita el clorhidrato. Los cristales de éste
se disuelven en agua y tratan con hidróxido sódico
10 para separar la base como se indica en el ejemplo IV.
Resulta un 60% de éster-base con las características
indicadas en el final del ejemplo IV.

15 Ejemplo IX.- Partiendo del éster-base vinca-
minato de dimetilaminoetilo (obtenido según se indi-
ca en los ejemplos IV, VII u VIII) se preparan solu-
ciones de composición estabilizada, destinadas al
tratamiento de enfermedades cerebrales y generales
que cursan con alteramientos específicos del equili-
brio vascular. Para la preparación de 20 dosis dia-
20 rias -por ejemplo de 10 mg/día, siempre en un senti-
do no limitativo- de producto activo, se procede
así: 200 mg de éster-base (ejemplos IV, VII u VIII)
se transforman en su diclorhidrato por adición de la
cantidad estequiométrica de ácido (0.97 ml HCl 1N).
25 Aparte se disuelve en agua el conjunto de aminoáci-
dos estabilizantes (por ejemplo 1.-- g. de ácido ami-
noacético en 4 ml. de agua). Se mezclan ambas solu-
ciones, afora con agua a 10 ml., uniforma, esterili-
za, dosifica y liofiliza.

30 Ejemplo X.- Partiendo del éster-base emplea-
do en el ejemplo anterior se pueden preparar compri-



midos o grageas dosificados a 10 mg/dosis, siguiendo la técnica corriente en este tipo de preparados, destinados a la vía oral.

5 Ejemplo XI.- Partiendo del éster-base empleado en el ejemplo IX, se pueden preparar supositorios dosificados a 10 mg/dosis, siguiendo la técnica corriente en este tipo de preparados destinados a la vía rectal.

10 Ejemplo XII.- Partiendo del éster-base empleado en el ejemplo IX, se pueden preparar inyectables, de diferentes dosificaciones, siguiendo la técnica corriente en este tipo de preparados destinados a ser inyectados.

15 Se hace notar que en cualquiera de las clases de preparaciones mencionadas en los anteriores ejemplos la cantidad por dosis no queda limitada a la proporción que se refleja en los ejemplos expuestos.

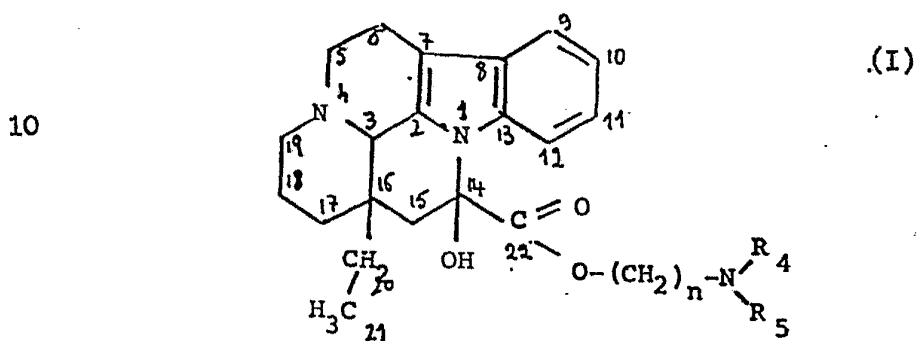
20 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad, en las siguientes reivindicaciones, que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

25



REIVINDICACIONES

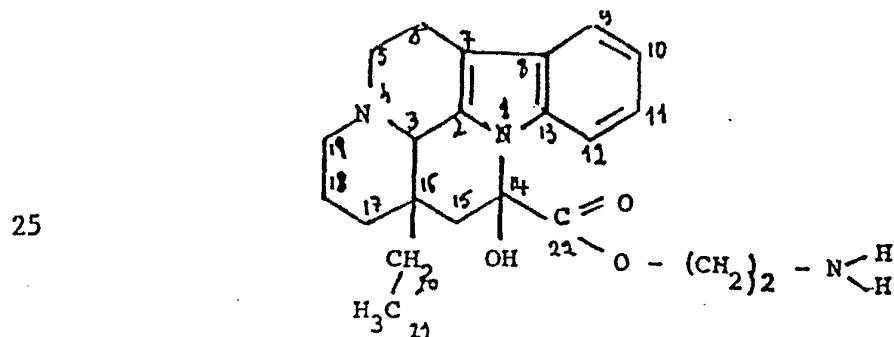
1a.- Procedimiento de obtención y uso de -
compuestos estabilizados vascularmente activos, ca
racterizado esencialmente porque responden a la fórm
mula



15

en la cual n es igual a 2 o más, y R_4 y R_5 son ra-
dicales alquílicos, eventualmente sustituidos, idén-
ticos o diferentes, pudiendo también responder a la
fórmula

20



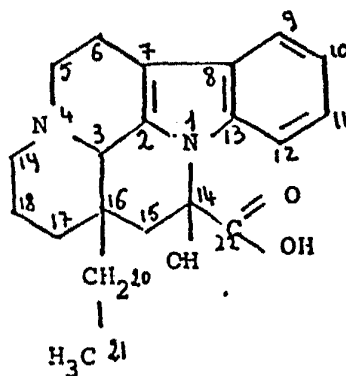
30 obteniéndose dichos compuestos por esterificación





del ácido vincamínico con aminoalcoholes seleccionados en función de las propiedades farmacológicas que se desean obtener.

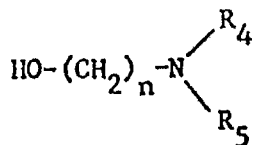
2a.- Procedimiento de obtención y uso de compuestos estabilizados vascularmente activos, conforme a la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de partir de sustancias que poseen inicialmente la constitución de la fórmula



(II)

correspondiente a un ácido o a sus derivados de sustitución en el grupo hidroxílico o en el H carboxílicos.

3a.- Procedimiento de obtención y uso de compuestos estabilizados vascularmente activos, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por hacer reaccionar las materias primas objeto de la reivindicación 2a con aminoalcoholes de las fórmulas



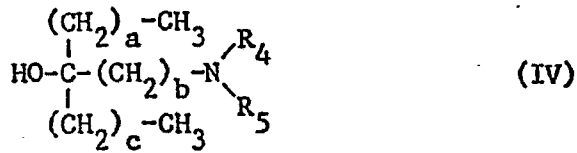
(III)





en la que: $\left\{ \begin{array}{l} n = 2 \text{ o m\u00e1s} \\ R_4 = \text{Radical alqu\u00edlico sustituido o no.} \\ R_5 = \text{Radical alqu\u00edlico sustituido o no.} \\ R_4 = R_5 \text{ o no.} \end{array} \right.$

5



10

en la que: $\left\{ \begin{array}{l} a \\ b = 0, 1, 2 \text{ o m\u00e1s. Los tres sub\u00edndices} \\ c \end{array} \right.$ pueden ser iguales o diferentes entre s\u00ed.

15

R_4 y R_5 = los mismos valores de la f\u00f3rmula III

o bien por sus derivados en los que el grupo OH del aminoalcohol queda substituido por un hal\u00f3geno, preferiblemente cloro o bromo.

20

4a.- Procedimiento de obtenci\u00f3n y uso de compuestos estabilizados vascularmente activos, de acuerdo con la reivindicaci\u00f3n 2a, caracterizado esencialmente por el hecho de saponificar esteres de los grupos de los alcaloides vincam\u00ednicos, como el vincamintol de metilo para la obtenci\u00f3n del \u00e1cido vincam\u00ednico.

25

5a.- Procedimiento de obtenci\u00f3n y uso de compuestos estabilizados vascularmente activos, de acuerdo con la reivindicaci\u00f3n 4a, caracterizado por el hecho de que el \u00e1cido vincam\u00ednico elegido se emplea en forma de sal met\u00e1lica utilizando el metal preferen-

30





temente entre el grupo de los alcalinos o alcalino térreos.

5 6ª.- Procedimiento de obtención y uso de -
compuestos estabilizados vascularmente activos, se
gún las reivindicaciones anteriores, caracterizado
por el hecho de que los productos reivindicados en
la 3ª reivindicación, reaccionan con los productos
reivindicados en la 5ª reivindicación, en el seno
de un disolvente anhidro e hidrófobo.

10 7ª.- Procedimiento de obtención y uso de -
compuestos estabilizados vascularmente activos, de
acuerdo con la 3ª reivindicación caracterizado por
el hecho de que las bases aminadas empleadas, corres
pondientes a los esquemas de las fórmulas III y IV se
15 emplean en forma de base libre, aisladas de sus sa-
les solubles (tipo clorhidrato) por acción de los
alcalis alcalinos.

20 8ª.- Procedimiento de obtención y uso de -
compuestos estabilizados vascularmente activos, de
acuerdo a las reivindicaciones anteriores, caracte
rizado por el hecho de que la sal metálica del áci
do vincamínico elegido reacciona según lo especifi
cado en las reivindicaciones 6ª y 7ª, liberándose
-en la solución acuosa resultante- la base, por adi
25 ción de un exceso de hidróxido sódico acuoso en --
frío, extrayéndose la base separada con éter o ace
tona, secándose con sulfato sódico anhidro y evapo
rándose finalmente el disolvente.

30 9ª.- Procedimiento de obtención y uso de -
compuestos estabilizados vascularmente activos, de
acuerdo a las reivindicaciones anteriores, caracte



5 rizado esencialmente porque la esterificación se -
efectúa también alternativamente agitándose y en-
friando en primer lugar, los productos reaccionan-
tes, mientras exteriormente se añade gota a gota -
ácido sulfúrico concentrado u otro ácido de los rei-
vindicados como condensantes, calentándose hasta -
reflujo -que se mantiene durante el tiempo necesari-
rio- terminada la adición, y enfriando posteriormen-
te, vertiendo sobre un exceso de hielo machacado,
10 acercando la solución a pH 12, manteniendo la tem-
peratura entre 5 y 10°C, y porque la solución obte-
nida se concentra a vacío bajando la temperatura -
hasta principio de cristalización, extrayéndose con
éter, concentrando los extractos a poco volumen y
15 precipitando el clorhidrato que pasa a HCl seco, y
separándose la base a partir de los cristales de -
modo idéntico a lo explicado en la anterior reivin-
dicación.

20 10^a.- Procedimiento de obtención y uso de
compuestos estabilizados vascularmente activos, de
acuerdo a las reivindicaciones anteriores, caracte-
rizado esencialmente porque se efectúa la reacción
entre el ácido elegido (entre los correspondientes
a la fórmula II) con el cloruro del aminoalcohol ele-
25 gido (entre los correspondientes a las fórmulas III
o IV) en presencia de cantidad adecuada de metales
pesados que catalizan la reacción de forma irrever-
sible. Tales metales se escogen entre los compren-
didos entre los de número atómico 42 y 83, ambos -
30 inclusive, aunque dando preferencia a los de cloru-
ro insoluble en el medio de trabajo (iones Ag(I),



Sn(II), Hg(I) y Pb(II)).

5 11a.- Procedimiento de obtención y uso de
 compuestos estabilizados vascularmente activos, se
 gún reivindicaciones anteriores, caracterizado esen
 cialmente por el hecho de que la reacción de este-
 rificación, puede tambien efectuarse operando el -
 medio mixto (por ejemplo dicloruro de metileno + al
 cohol metílico = 3 + 1p), adicionándose lentamente
 a temperatura ambiente, el aminoalcohol, agitando
10 los reactivos y continuando la agitación durante -
 el tiempo suficiente -acabada la adición- calentando
 posteriormente hasta ebullición y reflujo que -
 se mantendrá hasta completar la reacción, y porque
 se enfría concentrando a vacío y dejando cristali-
 zar, disolviendo los cristales en exceso del mismo
15 disolvente-mezcla-inicial, y agitando durante 10 -
 minutos a temperatura entre 40 y 50°C, concentra-
 do nuevamente a vacío y por mantener los cristales
 obtenidos 24 horas en desecador de vacío y en pre-
 sencia de HONa sólido.
20

 12a.- Procedimiento de obtención y uso de
 compuestos estabilizados vascularmente activos, se
 gún reivindicaciones anteriores, caracterizado esen
 cialmente por el hecho de que la reacción de esteri-
25 ficación puede llevarse a cabo en presencia de meta
 les pesados, o formando la sal de metal pesado del
 ácido escogido, operando de tal modo que el precipi-
 tado formado se centrifuga y lava con agua, alcohol
 absoluto y acetona, suspendiéndolo posteriormente
 una vez lavado en acetona reaccionando el citado -
30 precipitado con 3 equivalentes de la base clorada



anhidra, y porque para ello se refluye el conjunto durante 2 o más horas con buena agitación, se evapora a vacío y lava con agua e hidróxido sódico, y porque el residuo, en forma de éster-base bruto, -
5 se disuelve en Cl_2CH_2 y pasa a HCl seco que precipita el clorhidrato, cuyos cristales se disuelven en agua y tratan con hidróxido sódico para separar la base como se ha indicado en reivindicaciones anteriores.

10 13ª.- Procedimiento de obtención y uso de compuestos estabilizados vascularmente activos, según reivindicaciones anteriores, caracterizado esencialmente por el hecho de que con los esterés obtenidos pueden prepararse composiciones de absorción
15 oral, rectal o inyectable, estabilizadas o no con un conjunto de uno o más aminoácidos solubles en agua, que presentan los efectos farmacológicos buscados.

20 14ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y USO DE COMPUESTOS ESTABILIZADOS VASCULARMENTE ACTIVOS.

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria que antecede y consta de veinte hojas - foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

25 Madrid, -7 AGO. 1974

PASCUAL CIVANTO
P. P.


Firmado: Francisco Gil Mulera

