

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61K

PATENTE DE INVENCION

=====  
(ET) 9254/62

438799

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMIDAS DE ACIDOS  
APOVINCAMINICO Y DESOXIVINCAMINICO.

=====

*Solicitante:* SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1 avenue  
de Villars, PARIS, Francia.

=====

La presente invención se refiere a la -  
preparación de amidas de los ácidos apovincamínico y -  
desóxivincamínico.

Estos compuestos poseen propiedades te -  
rapéuticas interesantes que los hacen utilizables para -

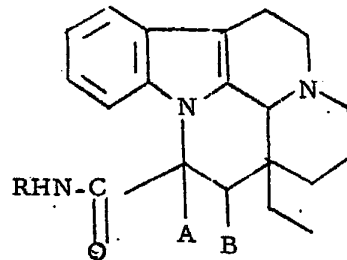
5

el tratamiento de disturbios patológicos de componente anóxico, en particular al nivel del sistema nervioso central.

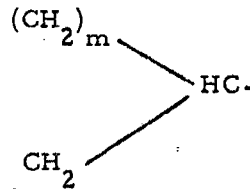
5. Ciertas amidas de estos dos ácidos han sido ya descritas en la literatura, por ejemplo en la patente francesa nº 69.40188 (publicada bajo el nº 2.023.918), así como por la solicitante en las solicitudes francesas nº 72.09951 y 72.46386, (publicadas bajo los núms. - 2.176.516 y 2.211.225).

Los compuestos que responden a la fórmula siguiente -

(I)

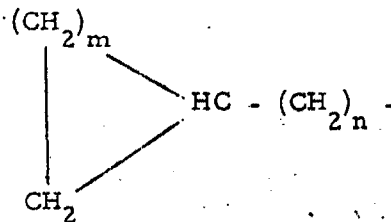


donde A y B representan cada una un átomo de hidrógeno y R es un átomo de hidrógeno o un radical



o bien

A y B representan juntas un enlace suplementario y R es un radical



m es igual a 1, 2, 3 o 4 y

n es igual a 0, 1, 2 o 3.

Las amidas (I) según la invención pueden dar con los ácidos minerales y orgánicos farmacéuticamente aceptables sales de adición que forman igualmente parte del invento.

Según la invención, se preparan las amidas de fórmula I por reacción de un halogenuro de ácido apovincamínico o desoxivincamínico con una amina  $RNH_2$ .

Esta reacción se efectúa ya sea en un medio neutro, ya en un medio básico en el seno de un disolvente no polar, en presencia eventualmente de un aceptor de ácido halogenhídrico tal como una base orgánica terciaria, la piridina por ejemplo.

El halogenuro de ácido se obtiene de manera clásica, por reacción del ácido o de uno de sus metálicos alcalinos con ayuda de un halogenuro de tilonilo o de oxalilo, por ejemplo el cloruro.

Esta reacción se efectúa de preferencia en el seno de un disolvente no polar, tal como el dicloro-1,2 etano y eventualmente en presencia de un aceptor de ácido halogenhídrico escogido por ejemplo entre las bases terciarias, tal como por ejemplo la piridina.

Según una variante del procedimiento, se puede hacer reaccionar otro derivado funcional del ácido, por ejemplo un éster alquílico, con la amina  $RNH_2$ .

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1 :

Desoxivincaminamida.

Número de código : SL C 156

5 A una suspensión de 9,7 g (0,03 mol) de ácido desoxivincamínico en 400 ml de benceno anhidro, se le añaden 2,5 g (0,03 mol) de piridina y 3,6 g, es decir, 2,5 ml (0,03 mol) de cloruro de tionilo, y se agita esta mezcla durante tres horas a la temperatura ambiente.

10 Se coloca esta mezcla a continuación en un baño de aceite a 80° y se hace pasar por ella durante una hora una corriente de amoníaco. Se enfría, se expulsa el disolvente al baño-maría al vacío, y se alcaliniza el residuo por una solución de amoníaco al 10%. Se extrae por medio de acetato de etilo, se filtra la capa orgánica sobre negro vegetal activado y se evapora el disolvente del filtrado.

15 Se recogen así 8,2 g (Rendimiento = 85 %) de desoxivincaminamida, que se puede recristalizar en tolueno o etanol); P.F. = 250°.

Análisis:  $C_{20}H_{25}N_3O$  (323,4)

Calculado %	C	74,26	H	7,79	N	12,99	O	4,95
Hallado %		74,09		7,92		13,17		4,97
		73,94		7,93				

20 Se prepara el clorhidrato de la desoxivincaminamida di solviendo la base en alcohol y haciendo pasar una corriente de gas clorhídrico por esta última solución.

EJEMPLO 2 :

25 N-ciclopropil desoxivincaminamida [ ( m = 1 ) :  
nº código S.L.D. 105 ]

A una suspensión de 9,7 g (0,03 mol) de ácido desoxi-

vincamínico en 100 ml de dicloroetano anhidro, se le añaden, agitando, 2,5 ml (0,03 mol) de piridina, y después 2,5 ml (0,03 mol) de cloruro de tionilo. Se agita la mezcla durante unos 30 minutos, y se añaden a la solución obtenida, enfriándola por un baño de hielo, 2,3 g (0,04 mol) de ciclopropilamina. Se mantiene la agitación durante tres horas, se vierte la mezcla en 100 ml de amoníaco al 10 %, se agita vigorosamente, se decanta la capa orgánica, se lava con agua hasta la neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra sobre negro vegetal activado. Se evapora el disolvente al baño-maría al vacío, y se cromatografía el residuo aceitoso en una columna de 100 g de alúmina Merck, actividad II-III, eluyendo por cloruro de metileno. Se expulsa éste, se tritura el residuo en 60 ml de ciclohexano, agitando vigorosamente durante algunas horas.

Se recogen finalmente 5,5 g (Rendimiento = 60 % de N-ciclopropil desoxivincaminamida, compuesto insoluble en el agua que se funde a los 184°.

Análisis	$C_{23}H_{29}N_3O$	(363,4)			
Calculado %	C	76,00	H 8,04	N 11,56	O 4,41
		75,88	7,99	11,52	4,59
		76,01	8,03	11,60	

EJEMPLO 3 :

N-ciclohexil desoxivincaminamida [ ( m = 4 ) ;  
nº código S. L. D. 135 ]

A una suspensión de 9,7 g (0,03 mol) de ácido desoxivincamínico en 100 ml de dicloro-1,2 etano anhidro, se le añaden, agitando, 2,5 ml (0,03 mol) de piridina, y después 2,5 ml (0,03 mol) de cloruro de tionilo. Se agita esta mezcla durante unos 20 minutos - hasta la obtención de una solución, y se añade, enfriando por medio de un baño de hielo, 4,1 g (0,04 mol) de ciclohexilamina recién destilada. Se mantiene la agitación durante 2 h 30, se añaden 100 ml de -

5 una solución de amoníaco al 10 %, se agita enérgicamente. se decanta la capa orgánica, se lava con agua hasta la neutralidad y se seca sobre sulfato de sodio. Se filtra sobre negro vegetal activado, se evapora el disolvente al baño-maría al vacío, y se cromatografía el residuo aceitoso en una columna de 150 g de alúmina Merck, actividad II-III, eluyendo con cloruro de metileno. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en 100 ml de ciclohexano. Se agita hasta precipitación completa, se orea y se seca el compuesto durante tres horas a 110°/10 mm.

10 Se recogen finalmente 8,3 g (Rendimiento = 66,5 %) de N-ciclohexil desoxivincaminamida, compuesto insoluble en el agua que se funde a 208°.

Análisis	$C_{26}H_{35}N_3O$	(405,6)
Calculado % :	C 76,99	H 8,69    N 10,36    O 3,94
Hallado % :	77,02	8,90    10,36    4,17

15 EJEMPLO 4 :

N-ciclobutil desoxivincaminamida.

[ ( m = 2 ), nº código S.L.D. 142 ]

20 A una suspensión de 9,7 g (0,03 mol) de ácido desoxivincamínico en 100 ml de dicloro-1,2 etano, se añaden, agitando, 2,5 ml (0,03 mol) de piridina, y después, 2,5 ml (0,03 mol) de cloruro de tionilo. La solución se oscurece con bastante rapidez. Se prepara igualmente una solución de 5,5 g (0,05 mol) de clorhidrato de ciclobutilamina en 15 ml de dimetilformamida anhidro, a la que se añaden --  
 25 2,55 g (0,05 mol) de una suspensión aceitosa con 50 % de hidruro sódico en aceite mineral, y se agita durante 2 horas.

A la solución del cloruro del ácido desoxivincamínico, se le añade, enfriando mediante un baño de agua helada, y agitando, la solución de ciclobutilamina.

Se abandona la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente, se alcaliniza por medio de 100 ml de una solución de amoníaco al 10 %, se agita vigorosamente durante 15 minutos, se decanta la capa orgánica y se lava con agua hasta la neutralidad; se seca sobre sulfato sódico, se filtra sobre negro vegetal activado y se evaporan los disolventes del filtrado al baño-maría, al vacío. Se cromatografía el residuo en una columna de 150 g de alúmina Merck, actividad II-III, y se eluye con cloruro de metileno. Se evapora este último disolvente, se solubiliza el residuo aceitoso en 250 ml de ácido clorhídrico 0,5 N, y se vuelve a precipitar la base añadiendo gota a gota una solución de amoníaco al 20 %. Se orea el precipitado, se lava copiosamente con agua, y se seca en un desecador al vacío sobre anhídrido fosfórico.

Se recogen así 4,5 g (Rendimiento = 50 %) de hemihidrato de N-ciclobutil desoxivincaminamida, que se funde hacia los 110° (fusión pastosa).

Análisis	$C_{24}H_{31}N_3O$	$1/2 H_2O$	(385,4)
Calculado %	C 74,58	H 8,34	N 10,87
Hallado %	74,54	8,63	10,90

EJEMPLO 5 :

N-ciclopentil desoxivincaminamida.

[ ( m = 3 ) nº código S.L.D. 143 ]

A una suspensión de 9,7 g (0,03 mol) de ácido desoxivincamínico en 100 ml de dicloro-1,2 etano, se le añaden 2,5 ml (0,03 mol) de piridina, y después 2,5 ml (0,03 mol) de cloruro de tionilo. Se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, agitando y enfriando con un baño de agua helada, 5,7 g (0,06 mol) de ciclopentilamina y se mantiene la atmósfera de nitrógeno y la agitación durante 3 horas. Se alcaliniza mediante 100 ml de una solución de amoníaco al 10 %, agitando la mezcla vigorosamente durante 15 minutos. Se decanta la capa orgánica,

se lava con agua hasta la neutralidad, y se seca sobre sulfato sódico. Se filtra sobre negro vegetal activado, se evapora el disolvente del filtrado al baño-maría al vacío, y se cromatografía el residuo aceitoso en una columna de 150 g de alúmina Merck, de actividad II-III. Se eluye mediante cloruro de metileno, se evapora este último, se solubiliza el residuo en 250 ml de ácido clorhídrico 0,5 N, y se vuelve a precipitar la base por adición lenta de una solución de amoníaco al 20 %. Se lava el precipitado con agua, y se seca con desecador al vacío sobre anhídrido fosfórico.

Se recogen así 5,3 g (Rendimiento = 60 %) de N-ciclopentil desoxivincaminamida bajo la forma de un monohidrato que se funde hacia los 110° (fusión pastosa).

Análisis	$C_{25}H_{33}N_3O, H_2O$	(407,4)
Calculado %	C 73,50	H 8,64      N 10,28
Hallado %	73,47	8,67      10,26

EJEMPLO 6 :

N-monociclopropilapovincaminamida

[ (m = 1, n = 0), nº código S.L.D. 121 ]

A 10 g (0,03 mol) de ácido apovincamínico en 100 ml de dicloro-1,2 etano, se añaden 2,5 ml de cloruro de tionilo y 2,5 ml de piridina. Se agita esta mezcla durante quince minutos a la temperatura ambiente, y después se adiciona gota a gota una solución de 2,3 g (0,04 mol) de ciclopropilamina en 25 ml de dicloro-1,2 etano. Se agita esta solución durante cuatro horas. se evapora los disolventes al baño-maría bajo vacío. Se disuelve el residuo en 300 ml de agua, se alcaliniza la solución por medio de amoníaco, se orea el precipitado formado y se lava con agua y se seca. Se recrystaliza en la cantidad mínima de acetato de etilo.

Se recogen así 5,8 g (Rendimiento = 54 %) de N-monociclopropilapovincaminamida, que se funde a los 210°.

EJEMPLO 7 :

N-monociclohexilapovincaminamida

[ m = 4, n = 0, nº código S. L. D. 132 ]

5 A 10 g (0,03 mol) de ácido apovincamínico en 100 ml de dicloro-1,2 etano, se le añaden 2,5 ml de cloruro de tionilo y 2,5 ml de piridina. Se agita esta mezcla durante quince minutos a la temperatura ambiente para obtener una solución límpida, después se adiciona gota a gota una solución de 4 g (0,04 mol) de ciclohexilamina en 40 ml de dicloro-1,2 etano. Se agita esta solución durante cuatro-  
10 horas, se evaporan los disolventes al baño-maría al vacío, se disuelve el residuo en 200 ml de agua, se alcanaliza la solución con amoníaco, se orea el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se recrystaliza en la cantidad mínima de acetato de etilo.

15 Se recogen así 5,8 g (Rendimiento = 47,5 %) de N-monociclohexilapovincaminamida, que se funde hacia los 130°.

Análisis :	$C_{26}H_{33}N_3O$	(403,6)		
Calculado % :	C 77,38	H 8,24	N 10,41	
Hallado % :	76,81	8,36	10,30	

EJEMPLO 8 :

20

N-ciclobutil apovincaminamida

[ ( m = 2, n = 0 ), nº código S. L. D. 141 ]

25

Se disuelven 11 g (0,1 mol) de clorhidrato de ciclobutilamina en 50 ml de dimetilformamida anhidro y se añaden a esta solución 5,1 g (0,1 mol) de una suspensión aceitosa al 50 % de hidruro sódico. Se agita esta mezcla durante veinte horas y se añade lentamente una solución de cloruro de ácido apovincamínico preparada previamente, mezclando 20 g (0,062 mol) de ácido apovincamínico, 5 ml de piridina y 5 ml de cloruro de tionilo en 200 ml de dicloro-1,2 etano. Des

5 pués de terminar la adición, se abandona la mezcla durante 5 horas a la temperatura ambiente, agitándola vigorosamente. Se filtra el cloruro sódico, se expulsan los disolventes del filtrado, se disuelve el residuo en el agua y se alcaliniza la solución acuosa mediante amoníaco. Se orea el precipitado separado, se lava con agua, se seca y se recristaliza en la cantidad mínima de acetato de etilo.

Se recogen así 7,5 g (Rendimiento = 32 %) de N-ciclobutilapovincaminamida, que se funde a los 208°.

10

Análisis:	$C_{24}H_{29}N_3O$	(375,52)			
Calculado % :	C	76,77	H	7,78	N 11,19 O 4,26
Hallado % :		76,77		7,75	11,05 4,52

EJEMPLO 9 :

N-ciclopentil-apovincaminamida

[ (m = 3, n = 0), nº código S.L.D. 149 ]

15 A una suspensión de 20 g ( 0,062 mol) de ácido apovincamínico en 200 ml de dicloro-1,2 etano anhidro, se le añaden sucesivamente 5 ml de cloruro de tionilo y 5 ml de piridina. Se obtiene una solución que se agita durante 15 minutos y a la que se añaden, gota a gota, 6,8 g (0,08 mol) de ciclopentilamina disueltos en 70 ml de dicloro-1,2 etano anhidro. Se agita esta mezcla durante 4 horas a la temperatura ambiente, se evaporan los disolventes al baño-maría al vacío, se disuelve el residuo aceitoso en 1,5 litro de agua, se alcaliniza la solución acuosa por medio de amoníaco concentrado. Se orea el precipitado formado, se lava con agua y se seca sobre anhídrido fosfórico.

20

25 Se recristaliza en la cantidad mínima de acetato de etilo.

Se recogen así 11,2 g (Rendimiento = 46 %) de N-ciclopentil-apovincaminamida, que se funde a los 175°.

Análisis:	$C_{25}H_{31}N_3O$	(389,5)				
Calculado % :	C	77,08	H	8,02	N	10,79
Hallado % :		77,11		8,28		10,70

EJEMPLO 10 :

5

N-ciclopropil-metil-apovincaminamida

[ m = 1, n = 1, nº código S L.D. 158 ]

10

A una suspensión de 20 g ( 0,062 mol) de ácido apovincamínico en 200 ml de dicloro-1,2 etano anhidro, se añaden sucesivamente 5 ml de cloruro de tionilo y 5 ml de piridina. A la solución --  
límpida, que se agita durante 15 minutos, se añaden gota a gota 6,3 g  
(0,08 mol) de ciclopropil-metil-amina disueltos en 65 ml de dicloro-1,2  
etano. Se agita esta mezcla durante cuatro horas a la temperatura -  
ambiente, se evaporan los disolventes, y se disuelve el residuo aceito  
so en un litro de agua. Se alcaliniza la solución acuosa por medio de  
amoníaco, se decanta la solución acuosa de una goma depositada en el  
fondo del matraz. Vuelve a triturarse esta goma en un litro de agua, -  
se reacidifica hasta la adisolución de la goma. y se precipita de nue-  
vo por adición de amoníaco, agitándose vigorosamente. Se olean los -  
cristales formados, se lavan con agua hasta la neutralidad y se secan  
con el desecador sobre anhídrido fosfórico.

20

Se recogen así 12 g (Rendimiento = 52 %) de N-ciclopropilmetil-apovincaminamida que se recristaliza en la cantidad mínima -  
de acetato de etilo.

25

Los compuestos de la invención han sido sometidos a -  
diferentes ensayos farmacológicos.

Toxicidad aguda

Se han administrado los compuestos por vía oral a ra-

tones de cepa CD1. La mortalidad se ha registrado durante un período de observación de 7 días y las dosis letales 50 % (DL50) se han determinado gráficamente.

5

Se han determinado las toxicidades por vía intraperitoneal e intravenosa según el método de Miller y Taniter (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944 - Vol. 57. P. 261)

C U A D R O

Compuestos	DL50 (mg/kg) ratones (compuestos en solución en ácido ascórbico)		
	iv	ip	po
SLC 156	109	210	607
SLD 105	76	165	290
Vincamina	75	215	460

Prueba de anoxia hipobárica en el ratón

10

Se mantienen unos ratones de cepa CD1 en una atmósfera empobrecida en oxígeno, por realización de un vacío parcial (190 mm de mercurio correspondiente a 5,25 % de oxígeno).

15

Se anota el tiempo de supervivencia de los animales. Este tiempo aumenta por los agentes capaces de favorecer la oxigenación de los tejidos, y en particular la cerebral. Se administran los compuestos estudiados, en varias dosis, por vía intra-peritoneal, 10 minutos antes de la prueba. Se calculan los porcentajes de aumento del tiempo de supervivencia con relación a los valores obtenidos en los

animales testigos. Se determina gráficamente la dosis activa media (DAM), dosis que aumenta el tiempo de supervivencia en un 100 %.

Se recogen en el siguiente cuadro los resultados obtenidos:

C U A D R O

Compuesto	Actividad protectora sobre el test de la anoxia hipobárica (ratohes) DAM (mg/kg)
SLC 156	1,8
SLD 105	1
SLD 121	2.5
SLD 142	0.5
Vincamina	8

El cuadro precedente muestra que los índices terapéuticos de los compuestos son muy buenos.

Además, según el cuadro de toxicidades, para el compuesto SLD 105, la relación entre su DL50 por vía oral y su DL50 por vía intravenosa es muy baja: la reabsorción de este compuesto por las vías digestivas es, pues, excelente.

Los compuestos de la invención son útiles en medicina humana y veterinaria, en particular en el campo de las insuficiencias circulatorias, y en el campo vascular cerebral.

Comprende la invención toda clase de composiciones farmacéuticas que comprendan un compuesto conforme a la invención-

como principio activo, en asociación con cualesquiera excipientes apropiados a su administración, en particular por vía oral o parenteral. - Estas composiciones farmacéuticas pueden igualmente contener otras sustancias médicas con las que el compuesto sea farmacológica y terapéuticamente compatible.

Forman parte igualmente de la invención cualesquiera composiciones farmacéuticas que contengan un compuesto (I) y/o una de sus sales, en asociación con el ácido ascórbico, sea bajo la forma de ácido libre, sea bajo la forma de una de sus sales conocidas, o bien bajo forma de un complejo tal como el complejo equimolecular ácido ascórbico-nicotinamida o el complejo equimolecular ácido ascórbico piridoxina, presentando estas asociaciones la ventaja de permitir una mejor reabsorción del compuesto (I) por el tubo digestivo.

Para la administración por vía oral, se utilizan cualesquiera formas usuales apropiadas para esta vía, tales como comprimidos, grageas, gélulas, cápsulas, sellos, soluciones o suspensiones bebibles, pudiendo variar el peso unitario de principio activo entre 0,5 y 25 mg y la posología cotidiana entre 0,5 y 100 mg.

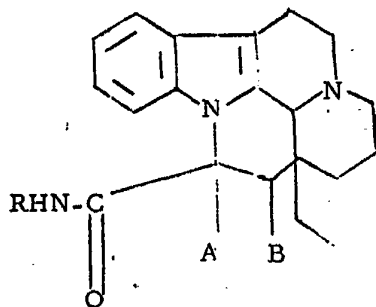
Para la administración por vía parenteral, se utilizan soluciones preparadas por adelantado o extemporáneamente, cerradas a valores pH fisiológicos. Estas soluciones contienen, bajo un volumen de 1 a 5 ml, 0,5 a 20 mg de principio activo. En la práctica, se distribuye en ampollas de un contenido de 1 a 5 ml, para administración por inyección intramuscular o intravenosa, o para administración por infusión intravenosa lenta. La dosis cotidiana por vía parenteral puede variar entre 0,5 y 100 mg.

#### N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse con star, -

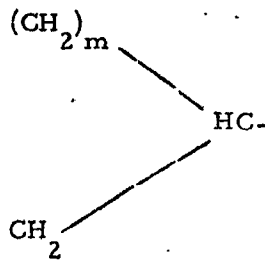
que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Francia nº 74.32095 de 24 de septiembre de 1974, Patente francesa nº 75.16290 de 26 de mayo de 1.975 y Adición francesa nº 75.17670 de 6 de junio de 1.975; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para preparar amidas de ácidos apovincamínico y desoxivincamínico; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar amidas de ácidos apovincamínico y desoxivincamínico de fórmula



donde

A y B representan cada una un átomo de hidrógeno y R es un átomo de hidrógeno o un radical



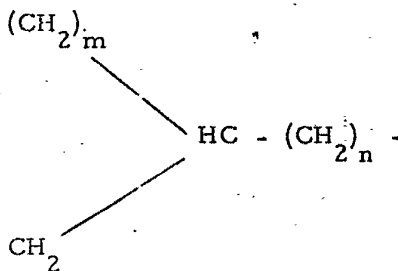
o bien

5

10

15

A y B representan juntas un enlace suplementario y R es un radical



siendo m igual a 1, 2, 3 o 4 y

siendo n igual a 0, 1, 2 o 3,

así como sus sales de adición con ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado funcional del ácido apovincamínico o desoxivincamínico con una amina  $\text{RNH}_2$ .

2.- Procedimiento para preparar amidas de ácidos apovincamínico y desoxivincamínico tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 NOV. 1975

SYNTHELABO,

L. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ  
p. n. Firmador L. Gomez Fernández