



(9) ES	(11) NÚMERO <b>438.946</b>	(10) AT
	(21) FECHA DE PRESENTACIÓN	

PATENTE DE INVENCION

(13) PUBLICACION (14) NÚMERO 74.22369	(15) FECHA 27 de Junio de 1974	(16) PAIS Francia.
<b>CONCEDIDA</b>		
<b>25 OCT. 1976</b>		

(17) FECHA DE PUBLICACION	(18) CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D//A61K	(19) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
---------------------------	--	--

(20) DESCRIPCION DE LA INVENCION

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 426.040, presentada el 7 de Mayo de 1974, por Procedimiento de preparación de ésteres cicloalquil-alquílicos de ácidos que tienen el esqueleto del eburnano.

(21) SOLICITANTE (S)

Synthelabo

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1 Avenue de Villars, Paris, Francia.

(22) INVENTOR (ES)

Pierre René Lucien Giudicelli, Henry Najer, Yves Robert Alain Pascal y Patrick André Luis Lardenois.

(23) TITULO (S)

(24) REPRESENTANTE

D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-

1er. CERTIFICADO DE ADICION

(ET) 9254/61

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

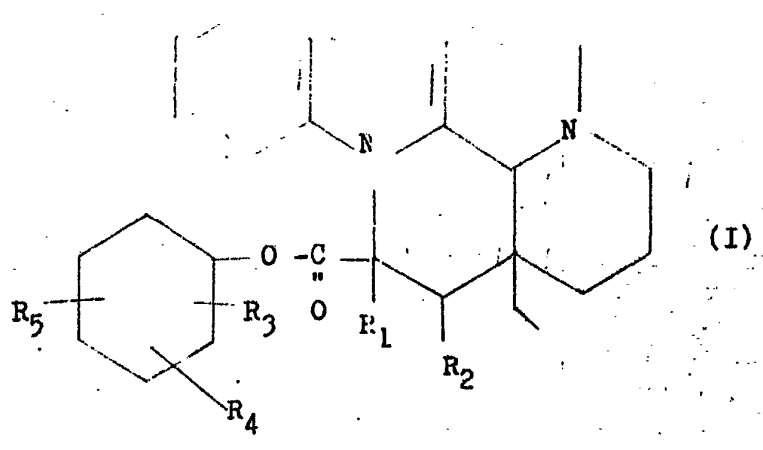
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 426.040, presentada el 7 de mayo de 1974, por  
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES CICLOALQUIL-ALQUILICOS  
DE ACIDOS QUE TIENEN EL ESQUELETO DEL EBURNANO.

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

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar derivados vincamínicos de fórmula general (I) así como sus sales de adición formadas con los ácidos minerales y orgánicos farmacéuticamente aceptables:

5.

5  
  
  
10



15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

En esta fórmula:  $R_1$  representa bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo hidroxilo;  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno; ó  $R_1$  y  $R_2$  pueden formar juntos un enlace suplementario entre los dos átomos de carbono que les portan;  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$ , idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Los ésteres según la invención pueden prepararse a partir del ácido vincamínico, desoxivincamínico o apovincamínico o uno de sus derivados funcionales que se hace reaccionar con un derivado de ciclohexano. Este derivado funcional puede ser, por ejemplo, un halogenuro de ácido que se hace reaccionar con un ciclohexanol apropiado.

La preparación de los halogenuros de ácido se efectúa según los métodos clásicos, por ejemplo, por transformación del ácido en su halogenuro de ácido por medio de un

halogenuro de oxalilo o de tionilo.

Los ejemplos no limitativos siguientes harán comprender fácilmente como la invención puede realizarse.

Ejemplo 1: Apovincaminato de trimetil-3,3,5 ciclohexilo y su clorhidrato.

5  $\angle R_1$  y  $R_2$  = doble enlace ;  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  =  $CH_3$  en posiciones 3, 3 y 5 número de código : SL C 072 ]

10 A una mezcla de 3,2 g (0,01 moles) de ácido apovincamínico, 200 ml de benceno anhidro y 0,5 ml de dimetilformamida, se añaden 3 g (0,025 moles) de cloruro de tionilo y se calienta esta mezcla a la temperatura del reflujo, agitando, durante 20 minutos. Se abandona una noche y se evapora el disolvente al baño-maría bajo vacío. Con el fin de eliminar cualquier traza de cloruro de tionilo, se recoge  
15 el residuo 3 veces por 50 ml de benceno anhidro que se elimina cada vez al baño-maría bajo presión reducida. Se recoge el cloruro de ácido así preparado por 50 ml de piridina y 25 ml de benceno anhidro, se añaden 2 g (0,014 moles) de trimetil-3,3,5 ciclohexanol y se calienta a la temperatura del reflujo agitando durante 1 hora y media. Se eliminan los disolventes a continuación al baño-maría bajo vacío, y se arrastra las trazas de piridina azeotrópicamente por 2 veces 50 ml de tolueno.

25 Se recoge el residuo por 200 ml de agua y 100 ml de éter, se alcaliniza esta mezcla a pH básico con amoníaco concentrado y se agita 15 minutos. Se decanta la fase orgánica, se la lava con agua, se la vierte en 100 ml de una solución molar de ácido clorhídrico y se agita vigorosamente durante 1 hora.

30 Se escurre, se lava con agua, se seca, se recogen fi-



cipitado, se le lava con agua, se le seca para recoger finalmente 1,2 g (Rendimiento: 41 %) de clorhidrato de desoxivincaminato de trimetil-3,3,5 ciclohexilo. P.F. = 250°C

Análisis:  $C_{29}H_{41}N_2O_2Cl$  (485) (Este compuesto contiene 1,24 % de agua valorada por el método de Karl Fischer)

Calculado % : C 70,93 H 8,55 N 5,71 O 7,61

Cl 7,22

Hallado % : 70,91 8,67 5,45 7,76

7,44

Ejemplo 3 : Sal metilsulfónica de apovincaminato de trimetil-3,3,5 ciclohexilo

$\Delta R_1$  y  $R_2$  = doble enlace  $R_3, R_4, R_5$  =  $CH_3$  en posiciones 3, 3 y 5 número de código : SL C 135 J

Se disuelven 3,2 g (0,0072 moles) de apovincaminato de trimetil-3,3,5 ciclohexilo en 20 ml de metanol anhidro. Se vierte en esta solución 0,687 g (0,0072 moles) de ácido metano sulfónico en 10 ml de metanol anhidro. Se agita 15 minutos, a continuación se elimina el metanol al baño-maria bajo vacío y se seca el aceite obtenido.

Se recoge de este modo la sal metilsulfónica del apovincaminato de trimetil-3,3,5 ciclohexilo, compuesto soluble en agua, que funde a 280°C.

Análisis:  $C_{30}H_{42}N_2O_5S$  (542,6)

Calculado % : C 66,41 H 7,81 N 5,17 S 5,91

Encontrado %: 66,37 8,02 4,99 5,54

La invención comprende finalmente los usos industriales y principalmente farmacéuticos de los productos correspondientes. En efecto, los principales compuestos de la invención se han sometido a ensayos farmacológicos que han

revelado propiedades interesantes. La substancia de referencia elegida es la vincamina.

Toxicidad aguda

5 Los compuestos de la invención se han administrado por vía intraperitoneal a ratones del tipo CD1. La mortalidad se ha controlado durante un período de observación de 7 días y las dosis letales 50 % (DL 50) se han determinado gráficamente.

Prueba de anoxia hipobara en el caso del ratón

10 Ratones del tipo CD1 se mantienen en una atmósfera empobrecida en oxígeno, por realización de un vacío parcial (190 mm de mercurio que corresponde a 5,25 % de oxígeno)

15 El tiempo de supervivencia de los animales se anota. Este tiempo aumenta por los agentes capaces de favorecer la oxigenación tisular y en particular cerebral. Los compuestos estudiados se administran a varias dosis, por vía intraperitoneal, 10 minutos antes del ensayo. Los porcentajes de aumento del tiempo de supervivencia con relación a los valores obtenidos en el caso de animales testigo se calculan. La dosis activa media (DAM), dosis que aumenta el tiempo de supervivencia un 100 % se determina gráficamente.

20 Los efectos obtenidos con los compuestos de la invención se han comparado con los de la vincamina. A título de ejemplo, los resultados obtenidos para el producto  
25 SL C -072 se han indicado en la tabla I

TABLA I

Compuesto	Toxicidad aguda DL 50 mg/kg		Actividad protectora sobre el ensayo de la anoxia hipobara DAM mg/Kg vía i.p. (expresado en base)
	vía i.p.	vía oral	
SL C 072	430	2100	5,5
SL C 135	440	2800	5
Vincamina	215	460	8

Los compuestos SL C-072 y SL C-135 poseen, además, propiedades vasodilatadoras importantes por su intensidad y su duración: sobre el caudal de la arteria femoral del Perro, la intensidad de esta actividad vasodilatadora se ha evaluado como tres veces superior a la de la papaverina administrada a dosis igual (expresada en base). Por otra parte, el efecto vasodilatador obtenido es 2 a 3 veces más duradero que el de la papaverina.

Según estos ensayos, el SL C-072 y su metanosulfonato (SL C-135) que son los compuestos preferidos de la invención, se caracterizan por:

- una actividad anti-anoxica netamente superior a la de la vincamina,

- una toxicidad que con relación a la de la vincamina es 2 veces menor por vía i.p. y aproximadamente 5 veces menor por vía oral,

- una actividad vasodilatadora que, con relación a la de la papaverina es 3 veces más potente y 2 a 3 veces más duradera.

Esta última actividad confiere a los dos compuestos en cuestión un interés particular ya que la vincamina y sus derivados conocidos poseen, como máximo, una actividad vasodilatadora igual a la de la papaverina.

5 Los compuestos de la invención son pues preciosos para la terapéutica en medicina humana y veterinaria principalmente en el campo de las insuficiencias cardio-circulatorias, cerebro-vasculares o respiratorias.

10 La invención comprende, como consecuencia, todas las composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos (I) como principios activos, en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración, en particular por vía oral o parenteral. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente sustancias medicamentosas  
15 con las cuales los compuestos (I) sean farmacológicamente y terapéuticamente compatibles.

Forman igualmente parte de la invención, todas las composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos (I) y/o una de sus sales, en asociación con el ácido ascórbico, bien en forma de ácido libre, bien en forma de una  
20 de sus sales conocidas, bien en forma de un complejo tal como el complejo equimolecular ácido ascórbico-nicotinamida o el complejo equimolecular ácido ascórbico-piridoxina, estas asociaciones presentan la ventaja de permitir una mejor resorción de los compuestos (I) por el tubo digestivo.  
25

Para la administración por vía oral, se utilizan todas las formas usuales apropiadas para esta vía, tales como comprimidos, grageas, gelulas, cápsulas, sellos, soluciones o suspensiones bebibles, pudiendo variar el peso  
30 unitario de principio activo entre 0,5 y 25 mg y la poso-

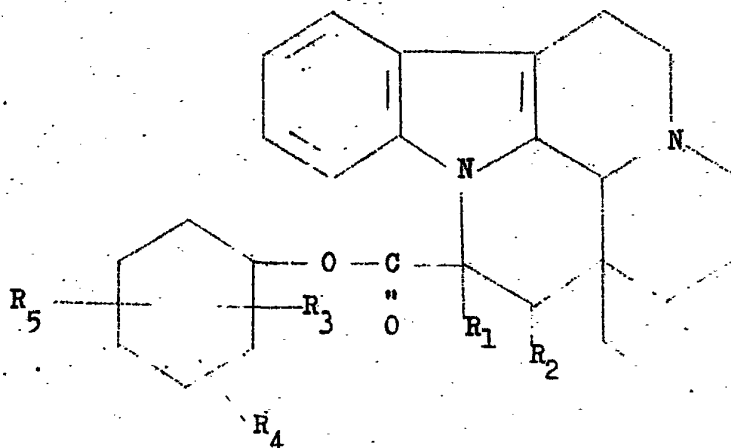
logía diaria entre 0,5 y 100 mg.

5. Para la administración por vía parenteral, se utilizan soluciones preparados de antemano o extemporáneamente, tamponados a pH fisiológico. Estas soluciones contienen, en un volumen de 1 a 5 ml, de 0,5 a 20 mg de principio activo. En la práctica, se les reparte en ampollas de un volumen de 1 a 5 ml, para administración por inyección intramuscular e intravenosa, o para administración por infusión intravenosa lenta. La dosis diaria por vía parenteral puede variar entre 0,5 y 100 mg.

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15. REIVINDICACIONES

20. 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 426.040, presentada el 7 de mayo de 1974, por procedimiento de preparación de ésteres cicloalquilalquílicos de ácidos que tienen el esqueleto del eburnano, en particular para preparar derivados vincamínicos de fórmula general (I):



en la que  $\angle R_1$  y  $R_2$  = doble enlace ;  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  =  $CH_3$  en posiciones 3, 3 y 5 número de código: SL C 0727 y sus sales de adición de estos compuestos con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables; caracterizadas por-  
5. que se hace reaccionar el ácido vincamínico, desoxivincamínico o apovincamínico o uno de sus derivados funcionales con un derivado apropiado del ciclohexanol.

2.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 426.040, presentada el 7 de mayo de 1974, por  
10. procedimiento de preparación de ésteres cicloalquil-alquílicos de ácidos que tienen el esqueleto del eburnano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, - 6 ABR. 1976

SYNTHELABO.-

L. GOMEZ ACEBO Y MODELL  
p. p. Firmado: L. García Fernández

