



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO <b>76208</b>	10 A3
22		FECHA DE PRESENTACION 20 diciembre 1978	

**PATENTE DE INTRODUCCION**

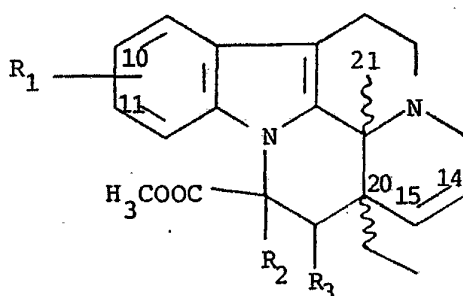
Acordado el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07D</b>
64 TITULO DE LA INVENCION  UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION, EN FORMA DE BASES O DE SALES, DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS.	
66 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION  Patente Bélgica 868.613 de 30 junio 1.978.	
71 SOLICITANTE (ES)  OMNIUM CHIMIQUE SOCIETE ANONYME.	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  Rue Du Fonds Jean Paques, 8- Parc Scientifique de Louvain-La-Neuve B-1348 LOUVAIN-LA-NEUVE - Bélgica.	
72 INVENTOR (ES)	
73 TITULAR (ES)	
74 REPRESENTANTE  DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.	

**POOR  
QUALITY**

1 Esta invención tiene por objeto la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos.

La invención se refiere más especialmente a los compuestos heterocíclicos que responden a la fórmula I



donde

$R_1$  representa un átomo de halógeno en la posición 10 u 11;

15  $R_2$  representa un grupo hidroxilo y

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno;

o bien  $R_1$  representa un átomo de halógeno en la posición 10 u 11 y  $R_2$  y  $R_3$  forman conjuntamente un enlace suplementario entre los dos átomos de carbono que los llevan, y las sales que estos compuestos forman con ácidos minerales u orgánicos.

20

Los compuestos de fórmula I pueden existir bajo forma de isómeros ópticos (16, 20, 21) y racémicos.

Bien entendido, todos ellos forman parte de esta invención.

25

El procedimiento de preparación de estos nuevos derivados de la vincamina consiste en hacer reaccionar un halogenohidrato de tabersonina en solución en un alcohol durante 2 a 4 días, a la temperatura ambiente, en presencia de un perácido como el ácido m-cloroperbenzoico, el ácido perftálico o

30

1 el ácido p-nitroperbenzoico.

5 El derivado I donde  $R_1$  representa un átomo de halógeno y  $R_2$  y  $R_3$  forman conjuntamente un enlace suplementario entre los dos átomos de carbono que los llevan, se obtiene clásicamente por deshidratación en medio ácido del derivado I donde  $R_1$  representa un átomo de halógeno,  $R_2$  representa un grupo hidroxilo y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos siguientes describen de forma no limitativa las características de la invención.

10 EJEMPLO 1

10-Cloro-16  $\Delta$ -14-epivincamina ( $R_1 = 10 \text{ Cl}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 = \text{H}$ )

(OC-231 E)

15 Se disuelve 1 g de tabersonina en 50 ml de metanol. A esta solución se añaden sucesivamente 30 ml de ácido clorhídrico 1/10 N y después ácido metacloroperbenzoico  $6 \cdot 10^{-3}$  M. La mezcla de reacción se agita durante 60 horas a la temperatura ambiente.

20 La mezcla de reacción se apaga con agua, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con cloroformo.

La fase clorofórmica se lava, se seca y se evapora a sequedad para dar 1,3 g de residuo seco.

El producto I cristaliza en metanol o acetona.

Punto de fusión:  $196-198^\circ\text{C}$ .

25  $[\alpha]_D : +91,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Espectro IR (KBr): bandas a 3440, 3040, 2980-2880, 1735, 1590, 1460-1440  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV (MeOH)  $\lambda_{\text{nm}}$  ( $\log. \epsilon$ ): 232 (4,41), 282 (3,76), 289 (3,75), 300 (3,58).

30 Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,9 (t, 3H), 2,05 (d,

1H), 2,66 (d, 1H), 3 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,46 (s, 3H),  
3,76 (s, 1H), 5,3 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,33  
a 7,63 (m, 2H).

Espectro de masas:  $M^+$  calculado para  $C_{21}H_{23}N_2O_3Cl = 386$ .  
Encontrado: 386.

Análisis para  $C_{21}H_{23}N_2O_3Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	65,17	5,97	7,24
Encontrado:	65,06	6,01	7,34

EJEMPLO 2

10  $\Delta$ -14-Cloro-vincamina ( $R_1 = 10-Cl$ ,  $R_2 = OH$ ,  $R_3 = H$ ) (OC-  
231 N)

Se disuelve 1 g de 10-cloro-16  $\Delta$ -14-epivincamina en  
50 ml de metanol al 5 % de potasa cáustica. La solución así  
obtenida se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se apaga en agua y se extrae con  
cloroformo. Esta solución cloroformica se lava, se seca y se  
evapora a sequedad para dar 1 g de producto seco.

El producto cristaliza en metanol.

Punto de fusión:  $194^\circ C$ .

$[\alpha]_D : + 160^\circ$  (c = 1, metanol).

Espectro IR: ( $CHCl_3$ ): bandas a 3500, 2960-2820, 1750,  
1640, 1600, 1460-1445.

Espectro UV ( $CH_3OH$ )  $\lambda_{nm}$  (log.  $\epsilon$ ): 233,5 (4,41), 282  
(3,86), 289 (3,88), 299 (3,77).

Espectro de RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,99 (t, 3H), 1,4-2,1  
(m, 2H), 2,33 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,86 (s,  
3H), 3,88 (s, 3H), 4,1 (s, 1H), 5,73 (m, 2H), 7,06 (m, 2H),  
7,5 (m, 1H).

1 Espectro de masas:  $M^+$  calculado para  $C_{21}H_{23}N_2O_3Cl = 386$ .  
Encontrado: 386.

Análisis para  $C_{21}H_{23}N_2O_3Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
5 Calculado :	65,17	5,97	7,24
Encontrado:	65,14	5,89	7,21

EJEMPLO 3

10-Cloro-  $\Delta$ -14-apo-vincamina ( $R_1 = 10 Cl$ ,  $R_2$  y  $R_3 =$  enlace  
suplementario (OC = 233))

10 Se disuelve 1 g del producto descrito en el Ejemplo 1  
o en el Ejemplo 2 en 100 ml de ácido fórmico al 99 % y se  
calienta durante 4 horas a reflujo.

15 Se apaga la mezcla de reacción con agua, se alcaliniza  
con carbonato potásico y se extrae con cloroformo para dar  
0,9 g de extracto seco. El producto cristaliza en metanol.

Punto de fusión:  $160^\circ C$ .

$[\alpha]_D : + 145,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ).

16 Espectro IR ( $CHCl_3$ ): bandas a 2940-2820, 1735, 1635,  
1615, 1450, 1280, 1100, 990,  $950\text{ cm}^{-1}$ .

20 Espectro UV ( $CH_3OH$ )  $\lambda$  nm (long.  $\epsilon$ ): 234 (4,5), 279  
(4,12), 322 (3,92).

25 Espectro de RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,15 (t, 3H), 1,86  
(m, 2H), 2,46 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 4,03 (s,  
3H), 4,3 (s, 1H), 5,5 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,13 (m, 2H),  
7,5 (m, 1H).

Espectro de masas:  $M^+$  calculado para  $C_{21}H_{21}N_2O_2Cl = 368$ .  
Encontrado: 368.

Análisis para  $C_{21}H_{21}N_2O_2Cl$ :

30

	<u>G %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>	
1	Calculado :	68,38	5,73	7,59
	Encontrado:	68,31	5,76	7,51

5 Los principales compuestos de fórmula I se han sometido a ensayos farmacológicos que han revelado propiedades interesantes. La sustancia de referencia elegida fue la vincamina.

Toxicidad aguda

10 Los compuestos de fórmula I, así como la vincamina, se administraron por vía intravenosa a ratones de la variedad Charles River. Las dosis letales al 50 % (DL<sub>50</sub>) se determinaron gráficamente por el método de Lichtfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Thérap. 1946, 96, 99).

Los resultados se encuentran en la Tabla I.

15 TABLA I

<u>Compuesto</u>	<u>DL<sub>50</sub>, mg/kg i.v.</u>
Vincamina	47
OG-231 E	47
OG-231 N	47
OG-233	52

20 Los compuestos de fórmula I tienen una toxicidad comparable a la de la vincamina.

Prueba de anoxia hipobara en el ratón

25 Unos ratones del mismo sexo, de la variedad Charles River, con un peso de unos 20 ± 2 g, se distribuyen en tres lotes de 10 animales. Los lotes 1 y 2 contienen los animales tratados, es decir, los que han recibido la sustancia a ensayar o la vincamina más el disolvente a razón de 1 ml/100 g de peso corporal. El lote 3 comprende los animales testigo.

30

1 Los compuestos estudiados se administran por vía intra-  
gástrica 15 minutos antes del ensayo.

5 Los animales se introducen en una atmósfera empobrecida  
en oxígeno mediante realización de un vacío parcial (190 mm  
Hg, correspondiente al 5,25 % de oxígeno); estas condiciones  
se obtienen en 30 segundos.

10 Se mide el tiempo de supervivencia de los ratones median-  
te un cronómetro. Este tiempo es aumentado por los agentes  
capaces de favorecer la oxigenación tisular y en particular  
cerebral. Se calculan los porcentajes de aumento de los tiem-  
pos de supervivencia con relación a los valores obtenidos en  
los animales testigo.

15 En la Tabla II están reunidos los resultados obtenidos  
con los compuestos de fórmula I comparados con la vincamina.

Las dosis se seleccionaron para obtener un aumento del  
50 al 70 % del tiempo de supervivencia de los animales en  
las condiciones de la experiencia.

20 De forma general, los productos preparados de acuerdo  
con esta invención tienen todos una actividad antianóxica  
que se manifiesta a dosis más bajas que las dosis activas de  
la vincamina.

TABLA II

<u>Lote</u>	<u>Tiempo de super- vivencia (seg.)</u>	<u>Variación, %</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>
25 Testigos	39 ( $\pm$ 2)		
Vincamina	58 ( $\pm$ 4)	+ 49 %	200
OG-231 E	62 ( $\pm$ 6)	+ 55 %	30
OG-231 N	60 ( $\pm$ 1)	+ 53 %	30
OG-233	57 ( $\pm$ 4)	+ 46 %	20

30 Estas propiedades farmacológicas, por lo tanto, les

1 comunica un interés terapéutico en medicina humana y veterinaria, principalmente en el campo de las insuficiencias cardio-circulatorias, cerebro-vasculares o respiratorias.

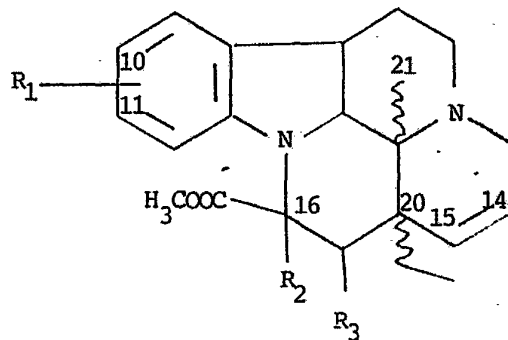
5 Para su aplicación en terapéutica, los compuestos de fórmula I pueden ser administrados por vía digestiva en forma de cápsulas, píldoras, comprimidos, grageas, sobrecitos, soluciones o suspensiones, o por vía parenteral en forma de soluto estéril tamponado, preparado con anterioridad o extemporáneamente, en el que la sustancia activa en estado de base o de sal se encuentra presente a una concentración de 1  
10 a 200 mg por dosis unitaria. La posología diaria puede variar entre 3 y 600 mg según la afección.

15 Se sobreentiende que el experto en este campo puede aportar diversas modificaciones a los compuestos que acabamos de describir únicamente a título de ejemplos no limitativos, sin apartarse del marco de la invención.

En resumen, la Patente de Introducción que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento de preparación, en forma de bases o de sales, de compuestos heterocíclicos de fórmula:



(I)

1

donde

$R_1$  representa un átomo de halógeno en la posición 10 u 11;

$R_2$  representa un grupo hidroxilo y

5

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno;

o bien  $R_1$  representa un átomo de halógeno en la posición 10 u 11 y  $R_2$  y  $R_3$  forman conjuntamente un enlace suplementario entre los dos átomos de carbono que los llevan;

10

encontrándose estos compuestos en forma de isómeros ópticos o de mezclas racémicas; cuyo procedimiento se caracteriza por obtener un derivado de fórmula I donde  $R_1$  representa un átomo de halógeno,  $R_2$  representa un grupo hidroxilo y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno mediante la reacción de un halogenohidrato de tabersonina en solución en un alcohol, durante 2 a 4 horas, a la temperatura ambiente y en presencia de un perácido como ácido m-cloroperbenzoico, ácido perftálico o ácido p-nitroperbenzoico y por obtener un derivado de fórmula I donde  $R_1$  representa un átomo de halógeno y  $R_2$  y  $R_3$  forman conjuntamente un enlace suplementario entre los dos átomos de carbono que los llevan, de forma clásica por deshidratación de un derivado de fórmula I donde  $R_2$  y  $R_3$  representan respectivamente un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno.

15

20

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por preparar un compuesto de fórmula I donde  $R_1$  es un átomo de cloro,  $R_2$  es un grupo hidroxilo y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno.

30

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I donde

1.  $R_1$  es un átomo de cloro,  $R_2$  y  $R_3$  forman conjuntamente un enlace suplementario entre los dos átomos de carbono que los llevan.

5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto seleccionado entre los siguientes:

10-cloro-16  $\Delta$ -14-epi-vincamina (I:  $R_1 = 10\text{-Cl}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  
 $R_3 = \text{H}$ ),

10-cloro- $\Delta$ -14-vincamina (I:  $R_1 = 10\text{-Cl}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,

10 10-cloro- $\Delta$ -14 apo-vincamina (I:  $R_1 = 10\text{-Cl}$ ,  $R_2$  y  $R_3 =$  enlace suplementario).

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita:

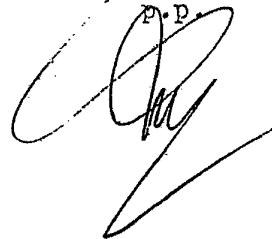
15 UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION, EN FORMA DE BASES O DE SALES, DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

Madrid, 20 diciembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30