

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	12	A1
21		21	476866		
22		22	FECHA DE PRESENTACION		
			15-1-79		

**PATENTE DE INVENCION**

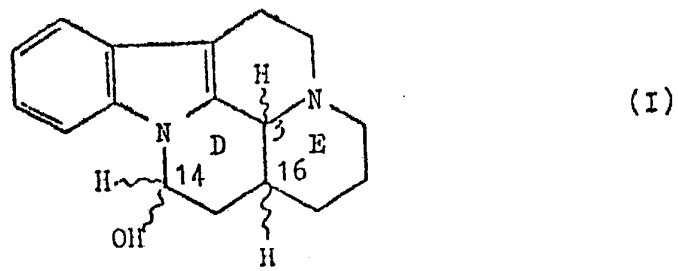
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
77-05067	22-2-77	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	1270 / B 01 K	Nº 467.185
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ISOMEROS A DE NUEVOS DERIVADOS DE 20,21-DINOREBURNAMENINA".		
71 SOLICITANTE (S)		(1781 E Div.)
ROUSSEL-UCLAF		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
35 Bd des Invalides, 75323 París, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
André FARCILLI, Italo MEDICI, Robert FOURNEX y Fernando BARZAGHI		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 70.883)
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de 20,21-dinoreburnamenina de fórmula I :

5



10

pudiendo el átomo de hidrógeno y el radical hidroxilo en posición 14 tomar una u otra de las orientaciones posibles, a las cuales corresponden los isómeros A y B, estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como las sales de adición de dichos productos de fórmula I con los ácidos minerales u orgánicos.

15

En los productos de fórmula I, el átomo de hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16, pueden ocupar, cada uno de ellos, una u otra de las orientaciones  $\alpha$  y  $\beta$ , lo que determina la existencia de diastereoisómeros cis y trans.

20

Esto viene a significar que en los productos de fórmula I, la unión de los ciclos D/E puede ser cis o trans.

25

En los productos de fórmula I, el átomo de hidrógeno en posición 14 y el radical hidroxilo en posición 14, pueden encontrarse en una u otra de las orientaciones  $\alpha$  y  $\beta$  posibles alrededor del átomo de carbono al cual están enlazados, lo que determina la existencia de isómeros A y B.

30

Un isómero A del producto de fórmula I, en la cual el átomo de hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno

1 no en posición 16 son cis, se describe más adelante y se  
caracteriza por sus constantes físicas.

A este isómero corresponde una cierta configuración  
alrededor del átomo de carbono en posición 14.

5 Los productos de fórmula I, en forma racémica o en  
forma ópticamente activa, en la cual el átomo de hidróge-  
no en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16 son  
cis, presentando esta misma configuración alrededor del áto-  
mo de carbono en posición 14, serán denominados "isómeros A".

10 Los epímeros en posición 14 de estos productos se-  
rán denominados "isómeros B".

15 Un isómero A y un isómero B del producto de fórmu-  
la I, en la cual el átomo de hidrógeno en posición 3 y el  
átomo de hidrógeno en posición 16 son trans, se describen  
más adelante, y se caracterizan por sus constantes físicas.

20 Al isómero "A" por ejemplo, corresponde una cierta  
configuración alrededor del átomo de carbono en posición 14.  
Los productos de fórmula I, en forma racémica o en forma  
ópticamente activa, en la cual el átomo de hidrógeno en  
posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16 son trans,  
presentando esta misma configuración alrededor del átomo  
de carbono en posición 14, serán denominados "isómeros A".

25 Un convenio semejante será aplicado para la denomi-  
nación de "isómeros B" de estos productos. El término "isó-  
mero A" puede aplicarse, por lo tanto, llegado el caso, a  
dos productos que no tengan la misma configuración absoluta  
alrededor del átomo de carbono en posición 14, como se des-  
prende de lo que antecede.

30 Bien entendido que las mezclas de diferentes isóme-  
ros de fórmula I y, en particular las mezclas de epímeros

1 A y B de fórmula I, entran igualmente en el marco de la invención.

Por la expresión "las mezclas", empleada arriba, se entienden las mezclas de isómeros en cualquier proporción que sea.

Las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de los productos de la fórmula I, pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoholmonosulfónicos, tal como el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido propanosulfónico, los ácidos alcoholdisulfónicos, tales como el ácido metanodisulfónico, el ácido  $\alpha, \beta$ -etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tal como el ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

La presente invención tiene por objeto, por lo tanto, un procedimiento para preparar:

20 Productos tales como los que están definidos por la fórmula I anterior, caracterizados porque, en la fórmula I, el átomo de hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16 son trans;

25 Productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, caracterizados porque, en la fórmula I, el átomo de hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16, son cis.

Entre los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, se recuerdan, más en particular:

30 El isómero A del  $(3\alpha, 16\alpha)$ - $(\pm)$ -14,15-dihidro-20,21-

1 -dinoreburnamenin-14-ol.

Este isómero A puede caracterizarse especialmente por la constante física siguiente:

-  $\text{RMN}^1\text{H}$  (en deuteropiridina).

5 Desplazamiento químico del hidrógeno en posición 14,

$\delta = 5,90$  partes por millón  $\pm 0,1$  partes por millón.

El isómero A del (3 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-(±)-14,15-dihidro-20,21-  
-dinoreburnamenin-14-ol.

10 Este isómero puede caracterizarse especialmente por la constante física siguiente:

-  $\text{RMN}^1\text{H}$  (en deuteropiridina)

Desplazamiento químico del hidrógeno en posición 14,

$\delta = 6,26$  partes por millón  $\pm 0,1$  partes por millón.

15 El isómero B del (3 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-(±)-14,15-dihidro-20,21-  
-dinoreburnamenin-14-ol.

Este isómero puede caracterizarse especialmente por la constante física siguiente:

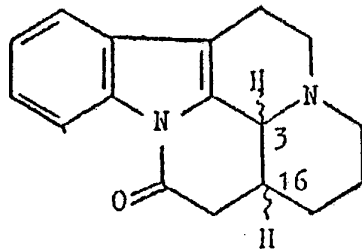
-  $\text{RMN}^1\text{H}$  (en deuteropiridina).

Desplazamiento químico del hidrógeno en posición 14,

20  $\delta = 5,76$  partes por millón  $\pm 0,1$  partes por millón.

(Los diferentes valores de  $\delta$  indicados arriba pueden variar un poco en función de la acidez del medio).

25 Según la invención, el procedimiento de preparación de los productos tales como los que están definidos por la fórmula I anterior, en sus formas racémicas u ópticamente activas y de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, se caracteriza porque se trata un producto de fórmula II:



(II)

con un agente reductor, se obtiene el epímero A o el epímero B de fórmula I, o su mezcla, y, si se desea, se trata el producto de reacción con un ácido mineral u orgánico para formar su sal.

Por reducción de un producto de fórmula II se puede obtener, por lo tanto, uno solo de los isómeros A ó B de fórmula I, o mezclas en proporciones muy variables de dos isómeros A y B.

La proporción de isómero A obtenido aumenta cuando las condiciones de operación son tales que el medio es más fuertemente básico.

El producto de fórmula II utilizado puede estar en forma racémica u ópticamente activa.

Bien entendido que el producto o los productos obtenidos a partir del producto de fórmula II, están en la forma estereoquímica correspondiente.

El producto de fórmula II puede ser utilizado en forma de una de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos. Si es éste el caso, se puede obtener el producto de fórmula I en forma salificada o no, según las condiciones de operación escogidas.

En las condiciones preferentes de puesta en práctica de la invención, el procedimiento arriba descrito se realiza de la manera siguiente:

El agente reductor utilizado puede ser un hidruro,

1 especialmente un hidruro mixto, tal como, por ejemplo, el  
hidruro mixto de litio y aluminio, el dietilhidruro de so-  
dio y aluminio.

5 La reacción de reducción se realiza en el seno de  
un disolvente orgánico o de una mezcla de disolventes, ta-  
les como, por ejemplo, un éter, como el éter etílico, el  
tetrahidrofurano, o un hidrocarburo aromático, como el to-  
lueno, el benceno o el xileno.

10 La reacción de reducción puede realizarse a una tem-  
peratura que va desde  $-20^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo del  
medio de reacción.

Esta se realiza ventajosamente a la temperatura am-  
biente.

15 En el caso de la utilización como agente reductor,  
de un hidruro metálico, el producto de fórmula I se libe-  
ra del complejo formado como compuesto intermedio con el  
hidruro, según la práctica corriente, mediante la adición  
de una solución acuosa alcalina, tal como, por ejemplo, una  
solución de hidróxido sódico.

20 Cuando se obtiene una mezcla de epímeros A y B se  
puede aislar de la mezcla uno u otro de los epímeros A y  
B o los dos.

25 Seguidamente, si se desea, se puede tratar el isó-  
mero o los isómeros separados, con un ácido, para formar  
su sal.

Igualmente, se puede tratar la mezcla de los epí-  
meros A y B con un ácido y separar seguidamente las sales  
obtenidas, o aislar una u otra de las sales de epímeros A  
y B obtenidos.

30 El aislamiento de uno u otro de los epímeros A y B

1 de su mezcla, puede realizarse por los métodos usuales; cromatografía, cristalización directa, solubilización diferencial, tal como, por ejemplo, solubilización diferencial en tolueno caliente.

5 Igualmente, según la invención, los isómeros A de fórmula I pueden prepararse igualmente por un procedimiento caracterizado porque se trata con un agente básico, bien sea la mezcla de los epímeros A y B, bien el epímero B propiamente dicho.

10 En las condiciones preferentes de puesta en práctica de la invención, el procedimiento que se acaba de describir se realiza de la manera siguiente:

15 El agente básico utilizado es un hidróxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, o hidróxido de litio. Este puede ser igualmente, por ejemplo, amoníaco o hidróxido bórico.

- la reacción se realiza en el seno de un disolvente, tal como un alcohol (etanol, metanol, por ejemplo).

20 Las formas ópticamente activas de los productos de fórmula I, tal como las que se definen arriba, pueden ser preparadas, además, por desdoblamiento de los racémicos, según los métodos usuales en este campo.

25 El conjunto de los productos de fórmula I, tales como los que se definen arriba, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, presentan interesantes propiedades farmacológicas : estos son, especialmente, oxigenantes y vasorreguladores cerebrales de gran valor, ocasionando particularmente un aumento del riego cerebral a nivel de la microcirculación cerebral.

30 Estas propiedades justifican la aplicación en tera-

1 péutica, a título de medicamentos, de los productos tales  
como los que se definen por la fórmula I anterior, estando  
dichos productos de fórmula I en sus formas racémicas u óp-  
ticamente activas, así como de sus sales de adición con  
5 los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente acepta-  
bles de dichos productos de fórmula I.

Entre estos medicamentos, se recuerdan, por lo tan-  
to:

- 10 - un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido arri-  
ba, caracterizado porque, en dicha fórmula I, el átomo de  
hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posi-  
ción 16, son trans,
- un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido arri-  
ba, caracterizado porque, en dicha fórmula I, el átomo  
15 de hidrógeno en posición 3, y el átomo de hidrógeno en  
posición 16, son cis y, más en particular,
- el isómero A del  $(3\alpha, 16\alpha)-(+)-14,15$ -dihidro-20,21-dino-  
reburnamenin-14-ol,
- el isómero A del  $(3\beta, 16\alpha)-(+)-14,15$ -dihidro-20,21-dino-  
20 reburnamenin-14-ol,
- el isómero B del  $(3\beta, 16\alpha)-(+)-14,15$ -dihidro-20,21-dino-  
reburnamenin-14-ol.

El conjunto de los productos tales como se han de-  
finido arriba, constituyen medicamentos muy útiles en la  
25 terapéutica humana, para el tratamiento de las vasculopatías  
cerebrales y de todos los síndromes provocados por una al-  
teración de la circulación cerebral; permiten prevenir o  
disminuir los efectos de la arteriosclerosis cerebral, de  
los trastornos circulatorios cerebrales, de las hemorragias  
meníngicas o cerebrales. Pueden ser utilizados en particular  
30

1 para el tratamiento de las insuficiencias cerebrales, de  
2 los accidentes cerebro-vasculares y de los traumatismos  
3 craneanos.

4 Los productos de fórmula I, así como sus sales de  
5 adición con los ácidos minerales u orgánicos farmacéutica-  
6 mente aceptables, pueden ser utilizados, por consiguiente,  
7 para preparar composiciones farmacéuticas que contienen,  
8 como principio activo, uno por lo menos de los compuestos  
9 de fórmula I tales como los que se han definido anterior-  
10 mente.

11 Estas composiciones se realizan de manera que pue-  
12 dan ser administradas por vía digestiva o parenteral. Pue-  
13 den ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas far-  
14 macéuticas corrientemente utilizadas en la medicina huma-  
15 na, como, por ejemplo, comprimidos, sencillos o grageados,  
16 cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparacio-  
17 nes inyectables; se preparan según los métodos usuales.

18 El principio activo o los principios activos pueden  
19 ser incorporados a los excipientes habitualmente empleados  
20 en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, go-  
21 ma arábiga, lactosa, almidón, estearato magnésico, mante-  
22 ca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, cuerpos gra-  
23 sos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, gli-  
24 coles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsi-  
25 ficantes, y agentes de conservación.

26 La posología usual, variable según el producto uti-  
27 lizado, el sujeto tratado y la afección de que se trate,  
28 puede ser, por ejemplo, de 10 a 200 mg por día para el adul-  
29 to, por vía oral.

30 Los productos de fórmula II en sus formas racémi-

cas y ópticamente activas, son conocidos, así como su procedimiento de preparación.

Los productos de fórmula II pueden ser preparados, por ejemplo, como se ha indicado en la patente francesa 2.190.113 y en la patente belga 764.166.

Los ejemplos dados seguidamente, ilustran la invención pero sin limitarla.

Ejemplo 1: Isómero A del (3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-(±)-14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol.

Bajo atmósfera de nitrógeno y agitando a 18°C, se disuelven 22 g de (3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-(±)-20,21-dinoreburnamenin-14-(15H)-ona en 220 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro, se añaden en 20 minutos, manteniendo a la temperatura de 18°C  $\pm$  1°C, 205 cm<sup>3</sup> de una solución toluénica de 25 g por 100 g de dietilhidruro de sodio y aluminio, se mantiene bajo agitación a la misma temperatura durante 30 minutos se añaden después, manteniendo siempre a una temperatura próxima a los -10°C, en 40 minutos aproximadamente, 205 cm<sup>3</sup> de una solución 5 N de hidróxido sódico, se agita durante una hora a 25°C, se filtra, se lava dos veces con 300 cm<sup>3</sup> de agua, se seca y se obtienen 20,4 g de producto bruto.

El producto bruto se recoge en una mezcla de 250 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 100 cm<sup>3</sup> de metanol, se trata con carbón activo, se filtra con succión, se lava con mezcla de cloruro de metileno-metanol (50-20), se lleva a sequedad, se recoge con 60 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se lleva a sequedad, se empasta en 60 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, agitando durante 10 minutos a 25°C, se filtra con succión, se lava con cloruro de metileno, se seca, y se obtienen 18,22 g de producto, de los que se recrystalizan 18 g en

1 metanol. Se obtienen 17 g de producto, de los que se puri-  
 5 fican de nuevo 16,5 g. Estos 16,5 g de producto se recogen  
 en 100 cm<sup>3</sup> de agua desmineralizada. Se añaden 200 cm<sup>3</sup> de  
 ácido clorhídrico normal, después 102 cm<sup>3</sup> de hidróxido sódico  
 2 N, y se mantiene en agitación durante 30 minutos a la  
 temperatura ambiente, se filtra con succión, se lava con 2  
 litros de agua, se seca en estufa ventilada a 70°C - 80°C,  
 y se obtienen 14,7 g del producto esperado.

Punto de fusión: 230°C,

10

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O

Calculado : C % 76,08; H % 7,51; N % 10,44

Encontrado : 75,8 7,4 10,2.

Espectro U.V. (etanol - HCl N/10)

Máximo a 223 nm (ε = 36 000)

15

Máximo a 272 nm (ε = 8 050)

Máximo a 279 nm (ε = 7 500)

Máximo a 290 nm (ε = 5 500)

Espectro RIR

(Deuteropiridina)

20

Absorción a 5,90 partes por millón : hidrógeno en 14.

Ejemplo 2 : Isómero A del (3β,16α)-(±)-14,15-di-  
 hidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol.

25

Se ponen en suspensión, a 20°C, 30 g de clorhidra-  
 to de (3β,16α)-(±)-20,21-dinoreburnamenin-14-(15H)-ona en  
 300 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro, se introducen, manteniendo a la  
 temperatura de 20-22°C, 300 cm<sup>3</sup> de solución toluénica de 25  
 g por 100 g de dietilhidruro de sodio y aluminio, se mantie-  
 ne a la temperatura de 20-22°C durante 30 minutos, se aña-  
 den después muy lentamente 300 cm<sup>3</sup> de una solución de hidró-  
 xido sódico 5 N, se mantiene siempre a la misma tempera-

30

010278

1 tura, se agita durante 30 minutos, y se extrae con ayuda  
 / de unos 4 litros de una mezcla de cloruro de metileno-metanol (1-1), se lava el extracto con agua, se seca y se destila hasta sequedad bajo vacío. El residuo se ompasta varias  
 5 veces en metanol y se obtienen 23,2 g de producto. Se recogen 22,9 g de este producto en 230 cm<sup>3</sup> de agua desmineralizada, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de una solución de ácido clorhídrico N, se filtra, se lava con agua, se añaden, agitando, 100 cm<sup>3</sup> de una solución de hidróxido sódico normal, y  
 10 se mantiene durante 30 minutos en agitación, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 22,5 g del producto esperado. Punto de fusión 252°C.

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>

Calculado : C % 76,08; H % 7,51; N % 10,44

15 Encontrado: 76,1 7,6 10,2.

Espectro U.V. (etanol-HCl N/10).

Máximo a 223 nm (ε = 36 000)

Máximo a 270 nm (ε = 8 000)

Máximo a 278 nm

20 Máximo a 289 nm (ε = 4 700)

Espectro IR. (Deuteropiridina)

- Absorción a  $\approx$  6,26 partes por millón: hidrógeno en 14.

- Aromáticos : macizo centrado hacia 7,41 partes por millón.

25 Ejemplo 3 : Isómero A del (3β,16α)-(±)-14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol.

Etapn A: Mezcla de los dos epímeros A y B del (3β,16α)-(±)-14,15-hidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol.

30 Bajo gas inerte se disuelven 74,8 g de (3β,16α)-(±)-20,21-dinoreburnamenin-14-(15H)-ona en 748 cm<sup>3</sup> de tolueno, se añaden, en 10 minutos a 20°C, 140,6 cm<sup>3</sup> de una

1 solución de 25 g por 100 g de dietilhidruro de sodio y alu-  
minio en tolueno, se mantiene en agitación a 20-21°C duran-  
te 30 minutos, se añaden, muy lentamente, 150 cm<sup>3</sup> de una so-  
lución de hidróxido sódico 5 N, se mantiene la temperatura,  
5 agitando a 20-25°C durante 15 minutos, se destila bajo va-  
cío, siendo la temperatura exterior inferior a 45°C y, man-  
teniendo constante el volumen de reacción mediante la adi-  
ción de agua desmineralizada (1 litro), se enfría a 18-20°C,  
se agita durante 30 minutos, se filtra con succión, se la-  
10 va con agua, se seca y se obtienen 78,5 g de mezcla de los  
dos epímeros A y B de (3β,16α)-(±)-14,15-dihidro-20,21-  
-dinoreburnamenin-14-ol.

Espectro RMN (deuteropiridina).

Absorción a  $\lambda$  6,26 partes por millón: hidrógeno en.

15 14.

Esta banda de absorción corresponde al isómero A.

Absorción a  $\lambda$  5,76 partes por millón: hidrógeno en

14.

Esta banda de absorción corresponde al isómero B.

20 Etapa B: Isómero A del (3β,16α)-(±)-14,15-dihí-  
dro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol.

Se mezclan 78,4 g del producto obtenido en la eta-  
pa A anterior, 784 cm<sup>3</sup> de metanol y 784 cm<sup>3</sup> de hidróxido  
sódico 5 N, se calienta a 70-75°C durante 2 horas, se en-  
25 fría a 20-22°C, y se añaden 785 cm<sup>3</sup> de metanol y 2.350 cm<sup>3</sup>  
de cloruro de metileno. Se decanta y se vuelve a extraer  
la fase acuosa con 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se seca  
la solución, se filtra, se lleva hasta sequedad y se empas-  
ta en metanol. Se filtra con succión, se lava con metanol  
30 y se obtienen 69,7 g del producto esperado. Punto de fu-

1 sión 255°C.

Análisis:  $C_{17}H_{20}ON_2$

Calculado : C % 76,08; H % 7,51; N % 10,44

Encontrado : 76,3 7,4 10,2.

5 Espectro RMN (deuteropiridina)

Absorción a  $\approx$  6,26 partes por millón : hidrógeno en 14

Ejemplo 4: Isómero B del (3 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-(±)-14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol.

10 Se disuelven bajo gas inerte, 10 g de clorhidrato de (3 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-(±)-20,21-dinoreburnamenin-14-(15H)-ona en 100 cm<sup>3</sup> de tolueno. Se añaden a 20°C en 15 minutos, 20 cm<sup>3</sup> de una solución toluénica de dietilhidruro de sodio y aluminio de 25 g por 100 g. Se mantiene a 20°C durante 30 minutos, se vierte en 1 litro de agua helada, se agita durante 15 minutos, y se filtra con succión. Se empasta el producto filtrado con cloruro de metileno, se filtra con succión, se recoge la fase orgánica, se lava con agua, y se seca. Se evapora a sequedad a 30°C y se recristaliza el residuo en éter. Se obtiene 1,6 g del producto esperado.

20 Punto de fusión 235°C.

Análisis:  $C_{17}H_{20}ON_2$

Calculado : C% 76,08; H% 7,51; N% 10,44

Encontrado : 76,2 7,7 10,3.

Espectro RMN: (Deuteropiridina)

25 Absorción a  $\approx$  5,76 partes por millón - hidrógeno en 14.

Ejemplo 5: Formas farmacéuticas.

a) Comprimidos:

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

30 Isómero A del (3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-(±)-14,15-dihidro-20,21-dinore-

1 burnamenin-14-ol ..... 30 mg.

Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido (detalle del excipiente: lactosa, almidón de trigo, almidón tratado, almidón de arroz, estearato magnésico, talco).

5

b) Cápsulas de gelatina:

Se han preparado cápsulas de gelatina que responden a la fórmula siguiente:

10 Isómero A del (3β,16α)-(+)-14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol ..... 30 mg.

Excipiente, cantidad suficiente para una cápsula de gelatina terminada de ..... 350 mg.

(detalle del excipiente: talco, estearato magnésico, aerosil).

15

20

25

30

1

REIVINDICACIONES

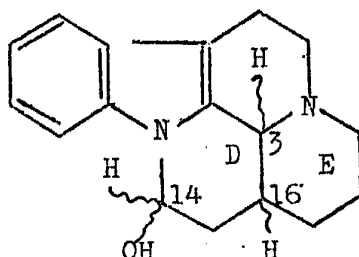
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento de preparación de isómeros A de nuevos derivados de 20,21-dinoreburnamenina de la fórmula I:

15



(I)

20

pudiendo tomar el átomo de hidrógeno y el radical hidroxilo en posición 14, una u otra de las orientaciones posibles, a las cuales corresponden los isómeros A y B, estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como de las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de dichos productos de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar con un agente básico, bien sea la mezcla de los epímeros A y B, bien sea el epímero B propiamente dicho, llevándose a cabo esta reacción en el seno de un disolvente orgánico a temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y la temperatura de reflujo del medio de reacción.

25

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

06079

1 caracterizado porque se preparan los productos de la fórmula I, en la cual el átomo de hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16, son trans.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan los productos de la fórmula I, en la cual el átomo de hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16, son cis.

4ª.- Procedimiento de preparación de isómeros A de nuevos derivados de 20,21-dinoreburnamenina.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 10 JUL 1979

15

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

20

25

30

06079

VAL