



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UTBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101990900151022</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>20/11/1990</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>20/05/1992</b>

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

DERIVATI DELLA FISOSTIGMINA

Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal titolo:

"Derivati della fisostigmina"

a nome di MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.p.A. con sede in Milano

Inventori designati: Piergiuseppe Pagella, Mario Brufani,

Maurizio Marta e Massimo Pomponi.

depositata il **20 NOV. 1990**

con il n.

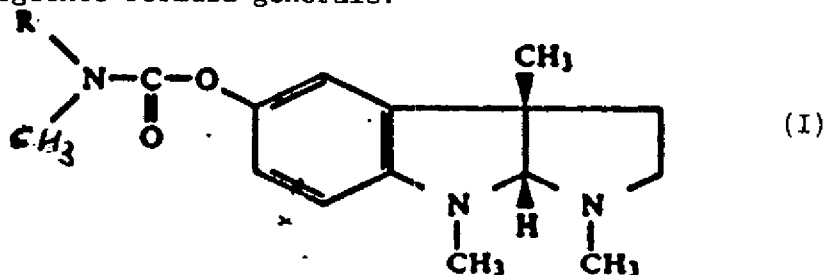
**22111A/90**

\*\*\*\*\*

#### A. Settore tecnico

La presente invenzione si riferisce a derivati della fisostigmina e ai loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili.

Più particolarmente la presente invenzione si riferisce ad alcuni particolari derivati della fisostigmina, aventi la seguente formula generale:



nella quale R è un alchile lineare o ramificato avente da C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub> oppure benzile, ed ai loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili.

I legami ingrossati che appaiono nella formula (I) e nelle altre formule di struttura che si trovano nel presente testo in corrispondenza del gruppo metile e dell'idrogeno legati alle posizioni 3a ed 8a dei tre anelli raggruppati indicano

che i due gruppi metile ed idrogeno si trovano dalla stessa parte del piano costituito da detti anelli.

L'invenzione si riferisce ancora all'impiego dei derivati di fisostigmina di formula (I) e dei loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili per la preparazione di composizioni farmaceutiche con funzione inibitrice dell'acetilcolinesterasi.

#### B.Tecnica anteriore

E' nota da tempo la funzione anticolinesterasica della fisostigmina. E' ancora noto, d'altra parte, che nella demenza tipo Alzheimer si verifica una diminuzione notevole della concentrazione cerebrale di acetilcolina perciò nel trattamento di questa patologia risulta utile l'impiego di farmaci atti ad aumentare tale concentrazione.

La fisostigmina, pur essendo adatta a questo scopo, presenta l'inconveniente di una elevata tossicità, di una breve durata di azione e di effetti periferici dannosi soprattutto a carico dell'apparato digerente.

Sono noti anche derivati della fisostigmina aventi tossicità minore, come descritti ad esempio nella domanda di brevetto europeo EP-A-154 864.

La stessa Richiedente ha descritto dei sali di derivati della fisostigmina aventi un atomo di idrogeno non sostituito sull'azoto del gruppo carbammico nella domanda di brevetto europeo EP-A-298 202. Detti sali presentano una elevata solubilità

in acqua, una elevata stabilità alla luce e all'aria, hanno bassa tossicità e inoltre hanno lunga durata di azione.

Altri derivati della fisostigmina sono descritti nella domanda di brevetto europeo EP-A-253 372, in particolare con l'azoto del gruppo carbammico sostituito in modo da divenire un etero-atomo di un nucleo eterociclico a cinque o sei atomi, detti derivati aventi proprietà analgesiche e di miglioramento della funzione mnemonica.

#### C. Problema tecnico

La particolare attività dei derivati della fisostigmina nel campo delle affezioni cerebrali, spinge continuamente i ricercatori a sintetizzare nuovi composti nella speranza di trovare dei derivati che uniscano una forte azione anticolinergica ad una bassa tossicità.

#### D. Descrizione particolareggiata dell'invenzione

Si è ora sorprendentemente trovato che i derivati della fisostigmina di formula (I) ed i loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili secondo la presente invenzione in cui uno dei due sostituenti legati all'azoto del gruppo carbammico è un gruppo metilico e l'altro sostituyente è un alchile lineare o ramificato avente da  $C_3$  a  $C_9$  oppure benzile posseggono una ridotta tossicità ed una elevata attività anticolinergica rispetto agli analoghi composti che hanno un atomo di idrogeno in luogo del gruppo metilico legato all'azoto del gruppo carbammico.

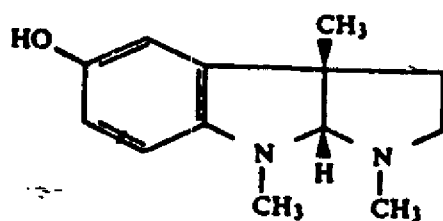
Questa proprietà dei derivati della fisostigmina di formula (I) è tanto più sorprendente in quanto derivati similari aventi due gruppi metilici o due gruppi etilici legati all'azoto del gruppo carbammico, pur avendo tossicità leggermente minore di altri derivati noti della fisostigmina, hanno una attività inibitrice della acetilcolinesterasi molto debole e non sono stati ritenuti idonei per un ulteriore sviluppo di tipo farmacologico.

I dati sperimentali sulla scarsa attività inibitrice della dietilfisostigmina sono stati pubblicati su Biomed. Biochem. Acta - 47 (1988) 3, pagine 285/88.

Fra tutti gli acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili utilizzabili per formare i sali dei derivati di formula (I) secondo l'invenzione, i preferiti sono gli acidi organici e fra questi particolarmente preferiti sono l'acido citrico, l'acido tartarico e l'acido maleico.

Il processo per la preparazione dei derivati di formula (I) secondo la presente invenzione è realizzato come segue:

a) si fa reagire, a temperatura ambiente ed in atmosfera di azoto, la fisostigmina con metossido di sodio ed un alcool alifatico avente da 1 a 3 atomi di carbonio in un solvente organico a bassa polarità fino a trasformazione in eserolina (II)



(II)

b) si rimuove l'alcool dall'ambiente di reazione mediante distillazione e si fa reagire la soluzione di eserolina con una soluzione nello stesso solvente organico di carbammil-cloruro avente la formula generale  $R-N(CH_3)-CO-Cl$  (III) in cui R è un alchile lineare o ramificato da  $C_3$  a  $C_9$  oppure benzile per ottenere il corrispondente derivato della fisostigmina (I);

c) al termine della reazione, la miscela di reazione viene trattata con una soluzione in solvente organico dell'acido con il quale si intende salificare il derivato di fisostigmina ottenuto oppure lavata a freddo con acqua e detto derivato non salificato viene purificato mediante estrazione con solventi apolari.

Fra i solventi organici utili per la realizzazione del procedimento secondo l'invenzione ricordiamo diossano, glicole etilenico, benzene, etere etilico, etere diisopropilico, toluene, xilene, etere di petrolio.

La soluzione di N-metil,N-alchil-carbammil cloruro viene aggiunta lentamente a quella di eserolina in quantità tale da raggiungere un rapporto tra i due reagenti compreso fra 1:1 ed 1:1.4. Alla fine della reazione, che viene completata in un tempo da 2 a 7 ore, la miscela viene lavata a freddo con acqua usando per ogni lavaggio un piccolo volume di acqua ed operando in fretta per evitare l'idrolisi del carbammato. I prodotti grezzi vengono successivamente purificati mediante estrazione con solventi apolari, preferibilmente con etere di

petrolio o n-eptano.

Secondo un'altra forma di realizzazione del procedimento secondo l'invenzione, la forma salificata del derivato di fisostigmina di formula (I) si prepara sciogliendo il derivato non salificato in un solvente organico, scelto tra etere etilico, etanolo, metanolo, isopropanolo etere diisopropilico o loro miscele, preferibilmente in etere isopropilico oppure in alcool isopropilico o in miscele di questi e si fa reagire la soluzione così ottenuta con l'acido desiderato sciolto in etanolo, metanolo, alcool isopropilico, etere etilico preferibilmente in alcool isopropilico.

Le concentrazioni dei reattivi per ottenere i derivati di fisostigmina (I) in forma salificata sono tipicamente comprese fra 50 e 250 ml di solvente per g di derivato della fisostigmina e da 50 a 350 ml di solvente per g di acido.

Il sale ottenuto viene purificato mediante le normali tecniche di estrazione con solventi, cromatografia e cristallizzazione dei composti organici.

Si ottengono così i sali della fisostigmina aventi formula generale (I) con rese elevate, sotto forma solida suddivisa, non igroscopica, ad elevata purezza ed elevata stabilità all'aria e alla luce.

Il procedimento sopradescritto risulta particolarmente utile nel caso si operi con acidi organici, in particolare con l'acido tartarico, citrico e maleico.

I carbammil-cloruri avente la formula generale  $R-N(CH_3)-CO-Cl$  (III) metilclorocarbammati vengono preparati facendo reagire l'ammina secondaria prescelta con il trifosgene, in solvente di tipo idrocarburico ed in presenza di un catalizzatore nucleofilo come descritto in Angew. Chem. Int. Ed. Engl. - 26 - (1987) - pag. 894/5. Il solvente preferito è il benzene ed il catalizzatore preferito è la piridina.

La reazione decorre a temperatura ambiente ed è completa in un tempo compreso fra le 40 e le 60 ore.

Attività inibente la acetilcolinesterasi. Prova in "vitro".

L'attività dell'acetilcolinesterasi fu determinata per mezzo del metodo di Ellman et al. (Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity - Biochem. Pharm., 1961, 7, 88).

E' stata utilizzata la acetilcolinesterasi da Electric Eel tipo V.S. della Sigma Chemical.

Per la determinazione della  $IC_{50}$  il mezzo di incubazione era così composto: 100 µl di reattivo di Ellman (5,5'-Dithiobis (2-nitrobenzoic acid), 35 µl di soluzione enzimatica (5,5 unità/ml); 50 µl di inibitore a concentrazione variabile; 3000 µl di tampone fosfato 0.1 moli/litro a pH 8. Dopo 20 min. di incubazione si aggiungono 20 µl di acetilcolina 0,075 moli/litro e si legge allo spettrofotometro, munito di software cinetico e termostato a 25 °C, per 3-5 min. A questo punto la reazio-



ne è in stato stazionario. Sono state calcolate le concentrazioni dei prodotti in grado di inibire del 50 % ( $IC_{50}$ ) l'attività dell'enzima. I risultati sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1: Attività inibente l'acetilcolinesterasi

Prodotto	$IC_{50}$ ( $10^{-6}M$ )
-----	-----
esempio 2	1,1
esempio 3	1,9
esempio 4	3,5
esempio 6	1,0

I prodotti degli esempi riportati posseggono una potente attività "in vitro" nell'inibire la acetilcolinesterasi. Tale attività è dell'ordine di  $10^{-6}$  molare.

Valutazione della attività inibente l'acetilcolinesterasi (dosaggio enzimatico)

Si sono valutati gli effetti dei composti degli esempi 2 e 3 sull'attività della acetilcolinesterasi del cervello in ratti maschi CD/SD. I prodotti in esame sono stati somministrati alla dose di 50 mg/Kg sotto forma di tartrati sciolti in acqua mediante sondaggio gastrico. I ratti erano stati tenuti previamente a digiuno per 18 ore. Un gruppo di ratti trattati per via orale con soluzione fisiologica fungeva da controllo. I ratti vennero sacrificati mediante decapitazione a vari tempi dopo il trattamento con i prodotti in esame. Furono isolati i cervelli sui quali venne valutata l'attività dell'acetilco-

linesterasi mediante il metodo descritto da Ellman et. al. ed utilizzato per la prova in "vitro".

Fu calcolata la variazione percentuale dell'attività dell'acetilcolinesterasi nel cervello dei ratti trattati per via orale con i prodotti in esame in confronto con il cervello dei ratti trattati con soluzione fisiologica (gruppo controllo) e la Tabella 2 sottostante riassume i risultati ottenuti.

Tabella 2: Variazione % dell'acetilcolinesterasi.

Prodotto	n° animale	VARIAZIONE % della Acetilcolinesterasi ai tempi		
		10'	60'	120'
-----				
esempio 3	1	-60,1	-69,6	-72,0
	2	-53,8	-70,9	-68,0
esempio 4	1	0	-52,7	-54,5
	2	5,7	-47,1	-56,5

I due prodotti dimostrano di penetrare la barriera ematoencefalica e di produrre una potente e long-lasting azione inibente la acetilcolinesterasi del cervello. Il composto dell'esempio 3 produce una risposta più rapida e più potente del composto dell'esempio 4.

#### Valutazione della tossicità acuta ( $LD_{50}$ ).

La tossicità acuta ( $LD_{50}$ ) dei composti ottenuti negli esempi 2, 3, 4 e 6 è stata valutata sul topo swiss di sesso femminile.

I composti sono stati somministrati sotto forma di tartrati sciolti in acqua, per via orale e per via endovenosa (questa

seconda via assicura la massima biodisponibilità dei prodotti) a differenti gruppi di animali. I risultati sono riportati in Tabella 3, insieme a quelli di confronto ottenuti impiegando la fisostigmina.

Tabella 3: Tossicità acuta. Valori di LD<sub>50</sub>

Prodotto	LD <sub>50</sub> in mg/Kg	
	endovenosa	orale
esempio 2	> 50	>100
	<100	<150
esempio 3	> 50	>178
	<100	
esempio 4	> 50	>200
	<100	
esempio 6	< 50	ca.70
fisostigmina	0,58	2,2

Come si può constatare dai valori riportati nella precedente tabella, i prodotti secondo l'invenzione risultano poco tossici dopo somministrazione per via orale o per via endovenosa all'animale da esperimento. In particolare i composti dell'esempio 3 e dell'esempio 4 hanno un grado di tossicità acuta che è circa 100 volte inferiore a quello della fisostigmina. Si riportano qui di seguito alcuni esempi di preparazione dei derivati della fisostigmina di formula (I).

#### ESEMPIO 1

##### Preparazione del N-metil,N-propil-carbamilcloruro

In un pallone a due colli si mettono 700 mg (2,3 mmoli) di

bis-(triclorometil)-carbonato sciolti in 10 ml di benzene anidro. Nel pallone, raffreddato con un bagno di acqua e ghiaccio e sotto azoto, si introducono 0,5 ml di piridina e goccia a goccia con una siringa 570 mg ( $d_r = 0,7$ ; 7,8 mmoli) di N-metil-N-propilammina sciolta in 10 ml di benzolo anidro. La miscela di reazione si lascia sotto azoto per 48 ore. Dal grezzo solido di reazione si estrae con tetracloruro di carbonio l' N-metil-N-propil-carbamilcloruro. Il prodotto di reazione è recuperato mediante evaporazione del solvente (900 mg, 6,64 mmoli, resa 85%).

#### ESEMPIO 2

Preparazione di 1,2,3,3a,8,8a-esaidro-1,3a,8-tri-metilpirrolo-(2,3-b)indol-5-ol-(3aS-cis)-N-metil,N-propilcarbammato (estere)

2,5 g ( 9 mmoli) di fisostigmina e 800 mg (15 mmoli) di metossido di sodio vengono posti in un pallone da 250 ml nel quale viene ridotta la pressione fino ad un valore che viene controllato fra 1300 e 2600 Pascal. Si aggiungono 20 ml di benzene e, in circa 2 ore ed a piccoli volumi, circa 80 ml di alcol etilico. La miscela si tiene sotto agitazione a temperatura ambiente. Rimosso l'etanolo si aggiungono, sempre sotto agitazione ed a temperatura ambiente, circa 100 ml di benzene. A questa soluzione si aggiungono lentamente 20 ml di soluzione benzenica contenente 9 mmoli di N-metil-N-propil-carbamil cloruro (preparato come descritto nell'esempio 1). La miscela di

reazione viene lasciata a sè per 3 ore onde permettere la formazione del carbammato. Si aggiunge quindi un ugual volume di etere di petrolio, si toglie il vuoto e si lascia la soluzione a temperatura ambiente per un tempo compreso fra le 12 e le 16 ore.

La soluzione organica viene lavata con acqua fredda più volte e quindi è estratta con una soluzione di acido malico circa 0,1 M. La soluzione organica è scaricata mentre la soluzione acquosa è lavata con etere di petrolio. La soluzione acquosa acida si satura con bicarbonato di sodio e si estrae di nuovo con etere di petrolio contenente il 5% di benzene. Lo strato organico si lava con acqua e si secca su solfato di magnesio, infine il solvente è rimosso sotto vuoto e, se necessario, il residuo è cromatografato su colonna di gel di silice ( eluente cloroformio:metanolo 9:1). Si ottengono 1,8 g di un olio che è sciolto in etere e addizionato di etere di petrolio-eptano (1:1). Lentamente dalla soluzione si separa una polvere a punto di fusione 85-88°C.

Analisi elementare (relativa a  $C_{18}H_{37}N_3O_2$ ):

calcolata C=68,14%, H= 8.52%, N= 13,25%

trovata C= 68,00%, H= 8.59%, N= 13,10%

La struttura del composto fu confermata mediante analisi UV, IR e NMR.

ESEMPIO 3

Preparazione di 1,2,3,3a,8,8a-esaidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-(2,3-b)indol-5-ol(3aS-cis)-N-metil,N-pentil-carbammato (estere).

Si opera come nell'esempio 2 utilizzando 1,0 g di fisostigmina ( 4 mmoli) e 260 mg di metossido di sodio ( 5 mmoli). Si aggiungono 750 mg ( 5 mmoli) di N-metil-N-pentilcarbamilcloruro, preparato come descritto nell'esempio 1 a partire da Bis (triclorometil) carbonato e N-metil-N-pentilammina. Si ottengono 0,6 g di olio.

Analisi elementare (relativa a  $C_{20}H_{31}N_3O_2$ ):

calcolata: C= 69,56%, H= 9,15%, N= 12,10%

trovata: C= 69,35%, H= 9,15%, N= 12,10%

La struttura del composto fu confermata mediante analisi UV, IR e NMR.

#### ESEMPIO 4

Preparazione di 1,2,3,3a,8,8a-esaidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-(2,3-b)indol-5-ol (3aS-cis) N-metil,N-eptilcarbammato (estere)

Si opera come nell'esempio 2 utilizzando 1,5 g di fisostigmina ( 6 mmoli) e 400 mg di metossido di sodio ( 7 mmoli). Si aggiungono 950 mg ( 5 mmoli) di N-Metil-N-Eptilcarbamilcloruro, preparato come descritto nell'esempio 1 a partire da Bis (triclorometil) carbonato e N-Metil-N-Eptilammina, quest'ultima preparata come descritto nel successivo esempio 7.

Si ottengono 1,2 g di olio.

Analisi elementare (relativa a  $C_{22}H_{35}N_3O_2$ ):

calcolata: C=70,78%, H=9,38%, N= 11,26%

trovata: C=70,50%, H=9,48%, N= 11,12%

La struttura del composto fu confermata mediante analisi UV, IR e NMR.

#### ESEMPIO 5

Preparazione di 1,2,3,3a,8,8a-esaidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-(2,3-b)indol-5-ol (3aS-cis) N-metil,N-nonilcarbammato (estere)

Si opera come nell'esempio 2 utilizzando 1,0 g di fisostigmina ( 3,75 mmoli) e 400 mg di metossido di sodio ( 7,4 mmoli). Si aggiungono 880 mg di N-metil-N-nonilcarbamilcloruro, preparato come descritto nell'esempio 1 a partire da bis-(triclorometil)-carbonato e N-metil-N-nonilammina.

Si ottengono 0,6 g di olio.

Analisi elementare (relativa a  $C_{24}H_{39}N_3O_2$ ):

calcolata: C=71,82%, H=9,73%, N= 10,47%

trovata: C= 71,60%, H=9,85%, N= 10,27%

La struttura del composto fu confermata mediante analisi UV, IR e NMR.

#### ESEMPIO 6

Preparazione di 1,2,3,3a,8,8a-esaidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-(2,3-b)indol-5-ol (3aS-cis) N-metil,N-benzilcarbammato (estere)

Si opera come nell'esempio 2 utilizzando 1,5 g di fisostigmina (5,5 mmoli) e 360 mg di metossido di sodio ( 6,7 mmoli). Si

aggiunge 1.0 g di N-Metil-N-Benzilcarbamilcloruro, preparato come descritto nell'esempio 1 a partire da Bis (triclorometil) carbonato e N-metil-N-benzilammina.

Si ottengono 1,3 g di olio.

Analisi elementare (relativa a  $C_{22}H_{27}N_3O_2$ ):

calcolata: C=72,33%, H=7,40%, N= 11,51%

trovata: C= 72,09%, H=7,50%, N= 11,22%

La struttura del composto fu confermata mediante analisi UV, IR e NMR.

#### ESEMPIO 7

##### Preparazione della N-metil,N-eptil-ammina

50 ml di soluzione commerciale al 40% in acqua di metilammina (11,85 m) vengono riscaldati e fatti gorgogliare in un pallone a tre colli (munito di agitatore magnetico, sotto azoto e in bagno di acqua/ghiaccio) nel quale sono presenti 100 ml di etanolo. Dopo un'ora si aggiunge, goccia a goccia, mediante un imbuto da carico, 1 ml di iodoeptano sciolto in 10 ml di benzene. Si toglie il bagno di acqua/ghiaccio e si porta a bando ricadere per circa tre ore. La miscela di reazione portata a secco viene ripresa con  $CHCl_3$  e sbattuta con una soluzione acquosa di NaOH al 10%. Si separa lo strato acquoso e si scarica. La soluzione cloroformica viene acidificata e lo strato cloroformico separato e scaricato. La soluzione acquosa acida viene alcalinizzata con NaOH e riestratta con cloroformio. La soluzione cloroformica è disidratata su solfato di magnesio



anidro e, dopo evaporazione del solvente, l'ammina secondaria viene caratterizzata spettroscopicamente (NMR) come N-metil, N-eptil-ammina.

I derivati di fisostigmina di formula (I) ed i loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili sono particolarmente utili per preparare composizioni farmaceutiche per il trattamento di quelle affezioni cerebrali per le quali è già nota l'attività benefica della fisostigmina, quali ad esempio il glaucoma, la miastenia grave, il morbo di Alzheimer ed anche l'avvelenamento da composti organofosforici.

Naturalmente l'elevata attività dei composti dell'invenzione, la loro grande stabilità e la ridotta tossicità permettono di preparare composizioni di forte interesse clinico.

Quantità efficaci dei derivati della fisostigmina di formula (I) dell'invenzione, sia tal quali che nelle loro forme salificate, possono essere somministrati ai pazienti sia per via orale che per via intraperitoneale o endovenosa, utilizzando tutti i possibili eccipienti o veicoli che vengono normalmente utilizzati nella tecnica farmaceutica.

Tipicamente le formulazioni per uso orale sono confezionate sotto forma di pillole, compresse, capsule, sciroppi mentre quelle per uso intraperitoneale, intramuscolare o endovenoso sono sotto forma di soluzioni o sospensioni in diluenti sterili come soluzione fisiologica, soluzioni saline o solventi comunemente utilizzati nella tecnica farmaceutica.

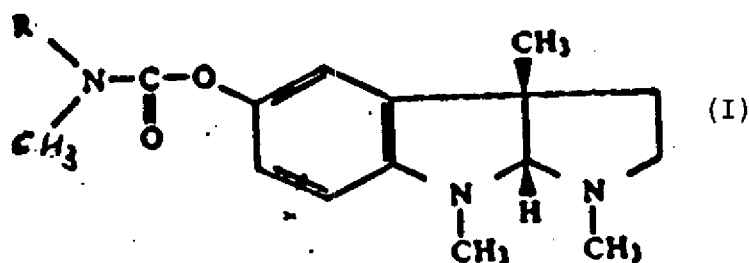
La quantità di componente attivo in tali formulazioni può variare entro larghi limiti da 0,5% a 70% di composto attivo rispetto al peso della formulazione, ed è comunque tale da ottenere un dosaggio efficace del componente attivo.

Le composizioni preferite hanno un contenuto di composto attivo compreso fra 1 e 300 mg per unità di somministrazione.

Stante la grande attività dei derivati della fisostigmina dell'invenzione e la loro azione prolungata nel tempo è particolarmente interessante formulare composizioni farmaceutiche da usarsi per via orale una sola volta al giorno, con dosaggi di principio attivo da 50 a 200 mg per unità.

#### RIVENDICAZIONI

1. Derivati della fisostigmina, aventi la seguente formula generale:



nella quale R è un alchile lineare o ramificato avente da C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub> oppure benzile, e loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili.

2. Derivati della fisostigmina come rivendicati in 1. caratterizzati dal fatto che detti loro sali sono formati con acido citrico o acido tartarico o acido maleico.

3. Procedimento per la preparazione di derivati della fisostigmina.

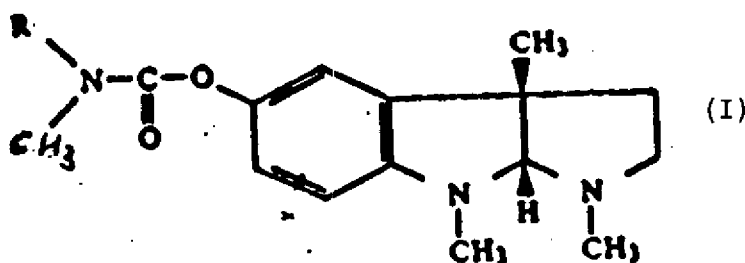
La quantità di componente attivo in tali formulazioni può variare entro larghi limiti da 0,5% a 70% di composto attivo rispetto al peso della formulazione, ed è comunque tale da ottenere un dosaggio efficace del componente attivo.

Le composizioni preferite hanno un contenuto di composto attivo compreso fra 1 e 300 mg per unità di somministrazione.

Stante la grande attività dei derivati della fisostigmina dell'invenzione e la loro azione prolungata nel tempo è particolarmente interessante formulare composizioni farmaceutiche da usarsi per via orale una sola volta al giorno, con dosaggi di principio attivo da 50 a 200 mg per unità.

#### RIVENDICAZIONI

1. Derivati della fisostigmina, aventi la seguente formula generale:

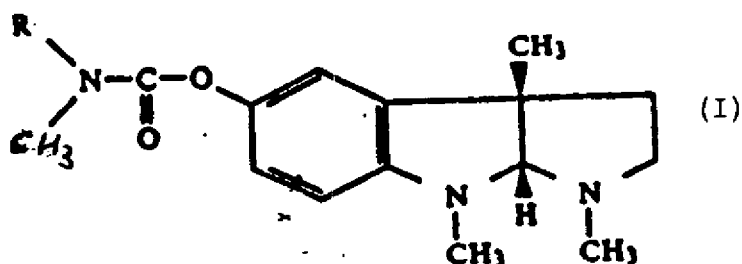


nella quale R è un alchile lineare o ramificato avente da C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub> oppure benzile, e loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili.

2. Derivati della fisostigmina come rivendicati in 1. caratterizzati dal fatto che detti loro sali sono formati con acido citrico o acido tartarico o acido maleico.

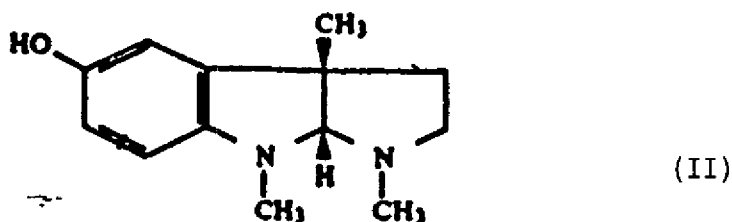
3. Procedimento per la preparazione di derivati della fisostigmina

stigmina, aventi la seguente formula generale:



nella quale R è un alchile lineare o ramificato avente da C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub> oppure benzile caratterizzato dal fatto che

a) si fa reagire, a temperatura ambiente ed in atmosfera di azoto, la fisostigmina con metossido di sodio ed un alcool alifatico avente da 1 a 3 atomi di carbonio in un solvente organico a bassa polarità fino a trasformazione in eserolina (II)



b) si rimuove l'alcool dall'ambiente di reazione mediante distillazione e si fa reagire la soluzione di eserolina con una soluzione nello stesso solvente organico di carbammil-cloruro avente la formula generale R-N(CH<sub>3</sub>)-CO-Cl (III) in cui R è un alchile lineare o ramificato da C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub> oppure benzile per ottenere il corrispondente derivato della fisostigmina (I) in forma non salificata;

c) al termine della reazione, la miscela di reazione viene trattata con una soluzione in solvente organico dell'acido con il quale si intende salificare il derivato di fisostigmina

ottenuto oppure lavata a freddo con acqua e detto derivato non salificato viene purificato mediante estrazione con solventi apolari.

4. Procedimento per la preparazione di derivati della fisostigmina come rivendicato in 3. caratterizzato dal fatto che detto solvente organico a bassa polarità è scelto nel gruppo costituito da diossano, glicole etilenico, benzene, etere etilico, etere diisopropilico, toluene, xilene, etere di petrolio.

5. Procedimento per la preparazione di derivati della fisostigmina come rivendicato in 3. caratterizzato dal fatto che la soluzione di detto carbammil cloruro viene aggiunta lentamente a quella di eserolina in quantità tale da raggiungere un rapporto tra i due reagenti compreso fra 1:1 ed 1:1.4.

6. Procedimento per la preparazione di derivati della fisostigmina come rivendicato in 3. caratterizzato dal fatto che la forma salificata del derivato di fisostigmina di formula (I) si prepara sciogliendo il derivato non salificato in un solvente organico, scelto tra etere etilico, etanolo, metanolo, isopropanolo etere diisopropilico o loro miscele e si fa reagire la soluzione così ottenuta con l'acido desiderato sciolto nello stesso solvente, le concentrazioni dei reattivi nel solvente essendo comprese fra 50 e 250 ml di solvente per g di derivato della fisostigmina e da 50 a 350 ml di solvente per g di acido.

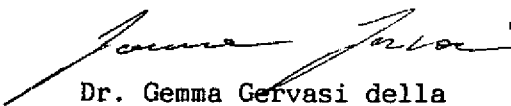
7. Composizioni farmaceutiche contenenti quantità terapeutica-  
mente efficaci di derivati di fisostigmina come rivendicato in  
1. ed altri costituenti farmaceuticamente accettabili.

8. Uso di derivati di fisostigmina come rivendicato in 1. per  
preparare composizioni farmaceutiche utili per il trattamento  
del glaucoma, della miastenia grave, del morbo di Alzheimer e  
dell'avvelenamento da composti organofosforici.

Milano, li **20 NOV 1990**  
(RE/)

per MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.p.a.

Il Mandatario

  
Dr. Gemma Gervasi della

NOTARBARTOLO & GERVASI S.r.l.

