

12

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 23 avril 1985.

30 Priorité : HU, 25 avril 1984, n° 1582/84.

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 44 du 31 octobre 1985.

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : Société dite : RICHTER GEDEON VE-GYÉSZETI GYÁR R.T., société régie par les lois en vigueur en Hongrie. — HU.

72 Inventeur(s) : Tibor Keve, Béla Zsardon, György Fekete, János Galambos, Barta née Margit Bukovecz, László Szporny, Lilla Forgács, Árpád Király, Gyöngyvér Soós, Béla Kiss et Zájér née Maria Balázs.

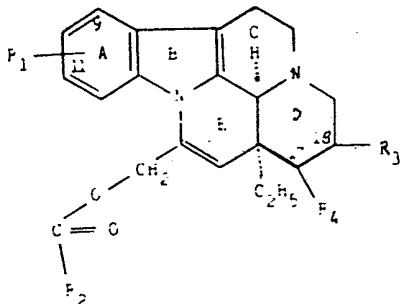
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Cabinet Orès.

54 Nouveaux dérivés d'apovincaminol, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

57 La présente invention concerne l'apovincaminol de formule I ci-après :

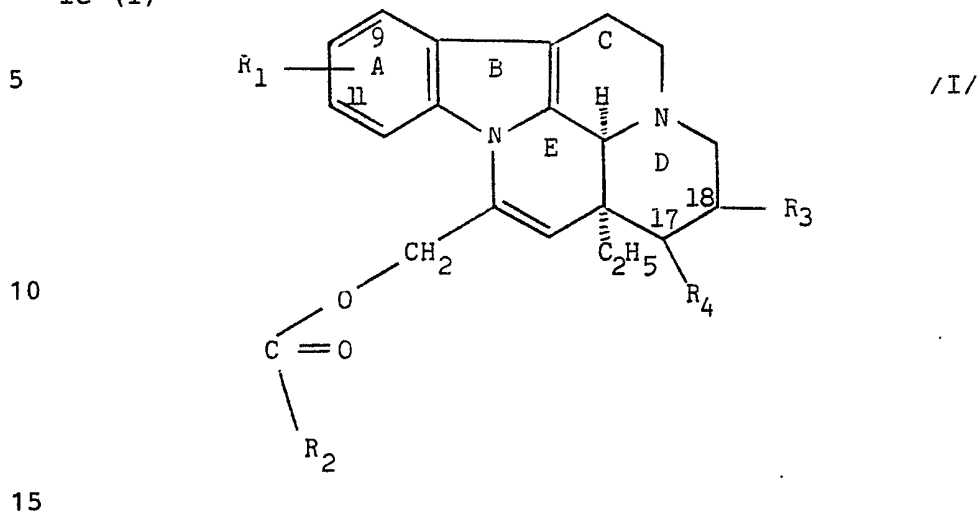
Les médicaments contenant ces dérivés peuvent être utilisés dans le traitement de diverses maladies cutanées.



dans laquelle R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe nitro, R<sub>2</sub> est un groupe alcoyle ou phényl substitué ou non-substitué, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble une liaison de valence ou ils représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou —OR<sub>5</sub>, où R<sub>5</sub> est un groupe alcanoyle ou benzoyle substitué ou non substitué.

Nouveaux dérivés d'apovincaminol, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés d'apovincaminol représentés par la formule générale (I)



dans laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical nitro,  $R_2$  est un groupe phényle ou alcoyle substitué ou non substitué,  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble une liaison de valence ou ils représentent indépendamment un

20 atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou  $-OR_5$ , dans lequel  $R_5$  est un groupe alcanoyle ou benzoyle substitué ou non-substitué, à condition que, dans le cas où  $R_2$  est un groupe 3,4,5-triméthoxyphényle et  $R_1$  est un atome d'hydrogène,  $R_3$  et  $R_4$  ne forment pas ensemble une liaison de va-

25 lence ; ou, si  $R_2$  est un groupe 3,4,5-triméthoxyphényle et  $R_3$  et  $R_4$  sont tous deux un atome d'hydrogène,  $R_1$  est autre qu'un atome d'hydrogène, un radical nitro ou un atome de brome, et à leurs sels d'addition acides.

Lorsque  $R_1$  est un atome d'halogène, il est de pré-

30 férence un atome de brome ou de chlore ;  $R_2$  en tant que groupe alcoyle représente de préférence un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 20, de préférence 1 à 15, plus avantageusement 1 à 6 atomes de carbone, par

exemple, un groupe méthyle, éthyle ou pentadécyle. Dans la définition de  $R_2$ , le radical phényle est éventuellement substitué, de préférence par un ou plusieurs groupes nitro ou/et méthoxy. Dans la définition de  $R_5$ , le terme d'"alcanoy-

5 le" se réfère à un groupe alcanoyle à chaîne droite ou ramifiée, de préférence ayant 1 à 20, plus avantageusement 1 à 15 et le plus avantageusement 1 à 6 atomes de carbone, par exemple un groupe acétyle, et le groupe benzoyle est de préférence substitué par un radical méthoxy et est donc

10 avantageusement un groupe 3,4,5-triméthoxybenzoyle.

Les composés de formule (I) sont nouveaux. Des composés ayant une structure apparentée sont par exemple décrits dans les brevets britanniques N° 892 069, 891 991 et 892 070, pour l'apovincaminol et dans le N° 892 070 pour

15 l'apovincaminol et les triméthoxybenzoates de 17,18-déhydroapovincaminol et les triméthoxybenzoates de 9-nitro, 11-nitro, 10-bromo, 11-bromo et 10-méthoxyapovincaminol. Selon la littérature, ces composés inhibent efficacement l'activité de la phosphodiesterase et conviennent en parti-

20 culier pour traiter des maladies cutanées accompagnées d'une prolifération cellulaire pathologique.

Les composés suivant la présente invention peuvent aussi être utilisés dans le traitement de diverses maladies cutanées et, en plus de leur excellente activité,

25 ils sont avantageux en ce que leur photostabilité est considérablement supérieure à celle des composés connus jusqu'à maintenant. On sait que des maladies cutanées accompagnées d'une prolifération pathologique de l'épiderme sont relativement fréquents et comprennent à la fois des maladies

30 bénignes et malignes. Certaines maladies sont caractéristiques de l'être humain, tandis que d'autres peuvent être observées également chez les animaux.

Comme certaines des maladies cutanées accompagnées d'une prolifération cellulaire pathogène n'apparaissent pas

35 sur les animaux, par exemple le psoriasis, on ne peut démon-

trer l'activité antipsoriatique des composés que de façon indirecte sur des animaux d'expérience.

Voorhees et coll. [Arch. Derm. 104, 359-365 (1971)] ont établi que la prolifération pathologique est accompagnée d'une diminution du taux d'adénosine monophosphate cyclique (c-AMP). La c-AMP est produite par l'adényl cyclase et elle est décomposée par la phosphodiesterase. Voorhees a obtenu un effet favorable sur le psoriasis à l'aide d'agents stimulant l'activité de l'adényl cyclase (par exemple la norépinephrine) ou inhibant l'activité de la phosphodiesterase (par exemple la papavérine).

La demanderesse a vérifié dans ses expériences modèles que les composés, manifestant in vitro une activité d'inhibition de la phosphodiesterase, se révèlent efficaces dans le traitement clinique du psoriasis.

Les expériences modèles sont effectuées au moyen de phosphodiesterase isolée à partir de tissus animaux (cervelle de rat, cervelle de bestiaux, coeur de bestiaux). L'enzyme est isolée selon la technique de J. Schroder and H.V. Richenberg [Biochem. Biophys. Acta 302, 50 (1973)], puis la phosphodiesterase isolée est purifiée selon la méthode de J.G. Hardman et E.W. Sutherland [J. Biol. Chem. 240, 3704 (1965)] et l'activité de l'enzyme purifiée est mesurée par une méthode radioisotopique mise au point par G. Poch, dans un incubateur, d'abord sans la substance inhibitrice, puis en présence de la substance d'essai en tant qu'agent inhibiteur, après une durée d'incubation de 20 minutes [N.S. Arch. Pharmacol. 268, 272 (1971)]. On a préparé une solution-mère (1 mmole) à partir des composés d'essai avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et on a ajouté différentes quantités de la solution-mère aux préparations d'enzyme, correspondant à  $5 \cdot 10^{-6}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$  et  $5 \cdot 10^{-5}$  mole/litre du composé d'essai. Une solution de papavérine servant de composé de référence est ajoutée à la préparation d'enzyme de façon analogue.

L'activité de solution du composé d'essai et

de la papavérine est exprimée en pourcentage de celle d'une solution témoin (solution d'enzyme, sans aucune substance inhibitrice, à laquelle est attribuée la valeur de 100%).

5 Les tests sont effectués de façon analogue sur une enzyme isolée à partir de la cervelle de bestiaux et du coeur de bestiaux, respectivement. A partir des résultats ainsi obtenus, on a reporté l'activité de l'enzyme en fonction du logarithme de la concentration de l'inhibiteur  
10 d'enzyme ( $\mu$ moles) et l'on a lu la valeur  $I_{50}$  qui correspondait à une diminution de 50% de l'activité de l'enzyme, à partir de la courbe de la concentration d'inhibiteur. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I à la page suivante.

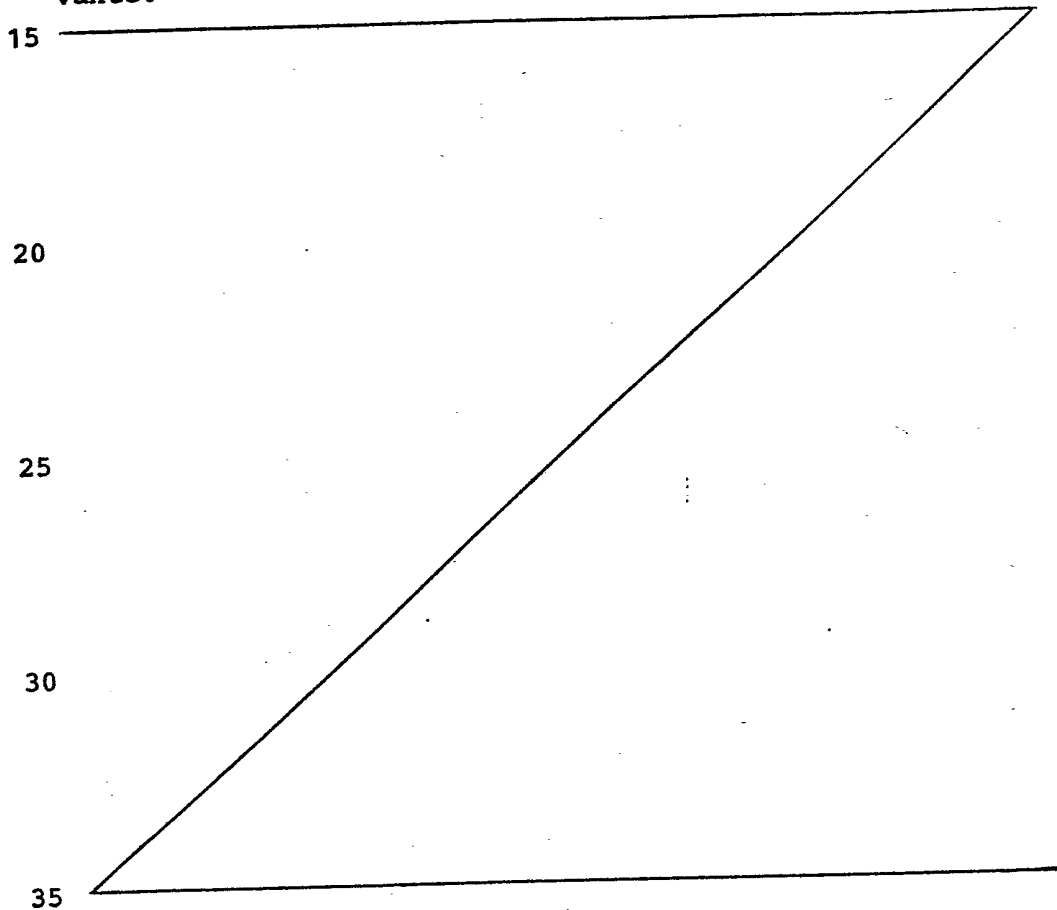


TABLEAU I

| Numéro de code<br>Composé d'essai   | Définition des substituants<br>dans la Formule /I/ |                                  |                       |                | cervelle<br>de<br>rat | cervelle<br>de<br>bestiaux | coeur<br>de<br>bestiaux |
|---|--|----------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|
|   | R <sub>1</sub>                                     | R <sub>2</sub>                   | R <sub>3</sub>        | R <sub>4</sub> |                       |                            |                         |
| Chlorhydrate de papavérine  | -  | -                                | -                     | -              | 120                   | 100                        | 50                      |
| 886 /acétate de 9-nitro-17,<br>18-déhydro-apovincaminol/                          | nitro  | méthyle                          | liaison de<br>valence |                | 50                    | n.d.                       | n.d.                    |
| 887 /acétate de 11-nitro, 18<br>-déhydroapovincaminol/                            | nitro  | méthyle                          | "                     | "              | 30                    | n.d.                       | n.d.                    |
| 888 /3',4',5'-triméthoxyben-<br>zoate de 9-nitro-17,18-<br>déhydroapovincaminol/  | nitro  | 3,4,5<br>trimétho-<br>xyphényle  | "                     | "              | 30                    | 10                         | 5                       |
| 889 /3',4',5'-triméthoxyben-<br>zoate de 11-nitro-17,18-<br>déhydroapovincaminol/ | nitro  | 3,4,5-<br>trimétho-<br>xyphényle | "                     | "              | 10                    | 5                          | 2                       |
| 956 /acétate d'18β-O-acétyl-<br>apovincaminol/                                    | H  | méthyle                          | -O-acé-<br>tyle       | H              | 30                    | 30                         | 25                      |
| 1041/acétate de 18β-hydroxy-<br>apovincaminol/                                    | H  | méthyle                          | hydro-<br>xyle        | H              | 120                   | 100                        | 60                      |
| 1079 /3',4',5'-triméthoxy-<br>benzoate de 18β-hydroxy-<br>apovincaminol/          | H  | 3,4,5-<br>trimétho-<br>xyphényle | hydro-<br>xyle        | H              | 5                     | 5                          | 2                       |

N.d. : aucune donnée

Les résultats indiqués dans le tableau montrent clairement que les nouveaux composés conformes à la présente invention sont plusieurs fois plus efficaces sur l'enzyme isolée à partir de la cervelle de bestiaux, du coeur de bestiaux et de la cervelle de rat respectivement, que la papavérine utilisée comme substance de référence.

Les premiers tests cliniques sont effectués avec des préparations à usage local (par exemple des pommades, des crèmes des solutions, desteintures, des pâtes, des aérosols, etc.) contenant les nouveaux composés conformes à la présente invention en tant que composant actif. Plus particulièrement, on a utilisé des crèmes contenant 2%, 1%, 0,5%, 0,25% et 0,11% respectivement de composant actif.

Des tests cliniques sont effectués sur des patients souffrant de psoriasis. Pendant les tests, les malades n'ont reçu aucun traitement général, par exemple immunosuppresseur, cytostatique ou glucocorticoïde pour leur maladie fondamentale.

On a examiné des groupes de 5 selon la méthode dite de la plaque. On traite un côté des liaisons cutanées symétriques avec une crème contenant le composant actif à la concentration désirée, tandis qu'on applique un placebo sur l'autre côté. Les sites psoriatiques restants sur la peau sont soumis à d'autres traitements locaux, par exemple avec des pommades contenant du pivalate de fluméthasone et de l'acide salicylique comme composants actifs, qui sont largement utilisées pour le traitement du psoriasis.

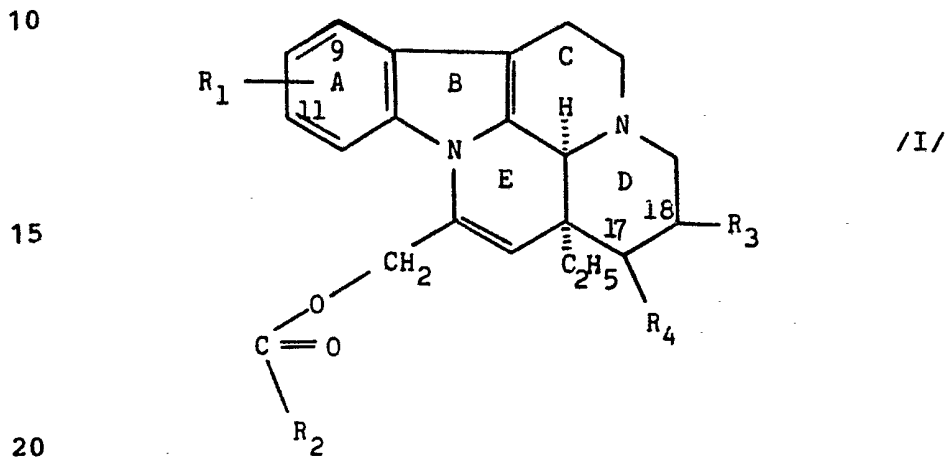
On commence les essais avec des crèmes ayant une plus grande concentration en composant actif et on traite d'autres malades avec des préparations contenant la plus faible concentration en composant actif. On traite la peau 2 à 3 fois par jour jusqu'à la disparition des symptômes ou à leur notable amélioration (1 à 6 semaines).

On évalue l'efficacité en observant trois symptômes: inflammation, infiltration et desquamation (la peau pèle). L'intensité des symptômes est indiquée par des notes

entre 0 et 3. Les résultats sont évalués par des méthodes de statistiquess mathématiques.

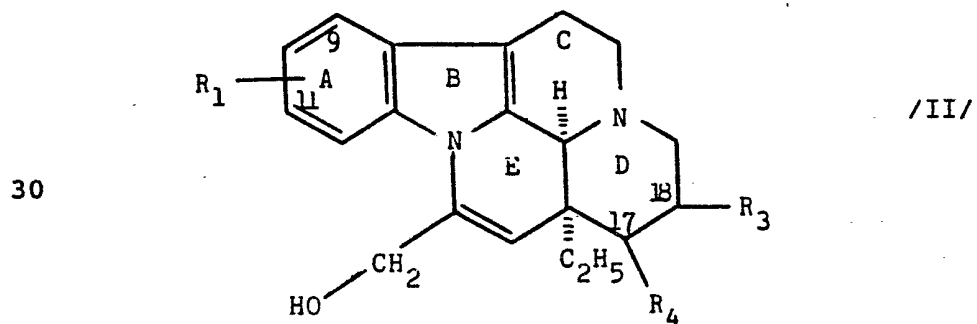
Les résultats montrent sans ambiguïté que les compositions peuvent être utilisées avec succès pour traiter le psoriasis. On n'a noté aucun effet secondaire dans l'un quelconque des tests.

Conformément à un aspect de la présente invention, on fournit un procédé de préparation de nouveaux dérivés d'apovincaminol représentés par la formule (I) ci-après :



dans laquelle les substituants sont tels que définis plus haut, et de leurs sels d'addition acides, selon lequel :

a) on fait réagir un dérivé d'apovincaminol de formule (II) ci-après :



35 dans laquelle les substituants sont tels que définis à pro-

pos de la formule (I), avec un acide de formule (III) ci-après



5 où  $R_2$  est tel que défini plus haut, ou bien

b) on soumet à une nitration et/ou unehalogénéation et/ou une hydroxylation et/ou une acylation un composé de formule (I), dans laquelle  $R_2$  est tel que défini plus haut,  $R_1$  est un atome d'hydrogène,  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble  
10 une liaison de valence et, si cela est désiré, on convertit un composé de formule (I) ainsi obtenu en un sel d'addition acide.

Conformément à un autre aspect de la présente invention, on fournit des compositions pharmaceutiques  
15 ayant une activité d'inhibition de la phosphodiesterase, en particulier pour le traitement et la prophylaxie des maladies cutanées accompagnées d'une prolifération cellulaire pathologique, qui comprend, en tant que composant actif, une quantité efficace du point de vue pharmaceutique  
20 d'un composé de formule (I) ou d'un sel d'addition acide acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci, en association avec au moins un support ou un diluant inerte du point de vue pharmaceutique et éventuellement d'autres substances actives du point de vue pharmaceutique.

25 Les composés de formule (II) servant de matières de départ dans le procédé conforme à la présente invention sont soit nouveaux, soit connus dans l'art. Des composés de formule (II), dans laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène ou de brome ou un radical nitro,  $R_3$  et  $R_4$  représentent une  
30 double liaison, sont connus et décrits dans les brevets belges N° 891 991, 892 069 et 892 070. La préparation des nouveaux composés de formule (II) est longuement illustrée dans les exemples ci-après.

Les composés de formule (III) sont connus dans  
35 l'art.

L'acylation réalisée conformément à la présente

invention est effectuée en présence d'un solvant organique, de préférence du benzène ou un homologue de celui-ci, des hydrocarbures chlorés ou des cétones aliphatiques ou la pyridine.

5 Si la réaction a lieu avec un dérivé convenable de l'acide de formule (III), par exemple avec un halogénure de 3,4,5-triméthoxy-benzoyle, on ajoute un agent fixant l'acide au mélange réactionnel en une quantité équivalente à celle de l'acide halohydrique formé dans la réaction ou  
10 en léger excès. L'agent fixant l'acide est par exemple choisi parmi les carbonates de métal alcalin, les carbonates acides de métal alcalin ou des amines basiques organiques, comme la pyridine. Si la réaction est effectuée avec l'acide de formule (III), de préférence l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque, on ajoute une quantité catalytique d'un acide, de préférence d'acide chlorhydrique ou sulfurique ou un activateur de carboxyle et/ou un agent déshydratant dans le mélange réactionnel. L'activateur de carboxyle est par exemple choisi parmi des phénols halogénés de préférence  
15 le pentachlorophénol, et l'agent déshydratant peut être par exemple le N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide. L'acylation est réalisée à une température entre -20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel, de préférence entre 20° et 60°C.

25 Le produit est généralement isolé du mélange réactionnel par extraction et/ou évaporation.

Dans une variante, la nitration, l'halogénéation, l'hydroxylation dans le cycle A- et B- et l'acylation dans le cycle E peuvent être réalisés après l'introduction du  
30 groupe R<sub>2</sub>.

Le produit obtenu peut être converti en son sel d'addition acide, si cela est désiré. Les sels d'addition acides inorganiques préférés sont par exemple les chlorhydrate, sulfate et phosphate. Les sels d'addition acides organiques préférés comprennent le tartrate acide, le succi-  
35

nate, le citrate et l'ascorbate. On prépare les sels, par exemple, en ajoutant une solution alcoolique, étherée ou dans l'acétone de composant acide en produit de formule (I). La préparation des sels est de préférence effectuée  
5 entre pH 3 et pH 6.

Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention contiennent 0,1 à 8,0% en poids, de préférence 0,2 à 2,0% en poids de composant actif. Les compositions contiennent éventuellement également d'autres  
10 composants pharmaceutiquement actifs, par exemple des antibiotiques, des agents cytostatiques, des prostaglandines, du ditranol, l'acide salicylique, du goudron, des agents anti-inflammatoires, des agents immunosuppresseurs, des glucocorticoïdes et, dans le cas d'une administration paren-  
15 térale, des anesthésiques locaux. Le triamcinolone acétonide est de préférence employé comme glucocorticoïde. Les compositions sont de préférence formulées finalement pour une application locale, topique, par exemple des crèmes, des pommades, des solutions, des gelées, des aérosols, des  
20 mousses aérosols, des emplâtres.

Le composant actif est de préférence incorporé dans une crème, facile à éliminer par lavage.

On prépare des crèmes en dissolvant le composant actif dans un solvant alcoolique, de préférence du propylène ou du dipropylène glycol ou un mélange de ceux-ci et  
25 d'eau, puis en mélangeant la solution obtenue avec une phase grasse compatible avec la peau et facile à étaler.

La phase grasse peut contenir de l'acide cétylique, stéarylique, cétostéarylique, de l'huile de paraffine,  
30 du monostéarate de glycérine, etc.

Les crèmes peuvent de plus contenir des agents émulsifiants, de préférence du monooléate ou du monostéarate de polyoxyéthylène-sorbitane et des agents conservateurs, par exemple divers dérivés d'acide benzoïque, de préférence  
35 du p-hydroxy-benzoate de méthyle.

Les crèmes renferment de préférence 0,25 à 2,0% en poids de composant actif, 45 à 50% en poids de glycol, 23 à 27% en poids d'huile de paraffine, 11 à 15% en poids d'alcool stéarylique et d'autre(s) additif(s) jusqu'à concurrence de 100%.

Le composant actif peut aussi être formulé en pommade qui ne peut pas être éliminée par un lavage à l'eau. Dans ce cas, le composant actif est directement incorporé dans la phase grasse.

On peut préparer des solutions, par exemple avec 20 à 40% en poids de propylène glycol ou dipropylène glycol, 40 à 55% en poids d'éthanol à 96% et de l'eau distillée jusqu'à 100%.

On peut préparer une formulation aérosol en ajoutant à une solution du composant actif dans du propylène glycol, une graisse, de préférence du myristate d'isopropyle et un agent propulseur convenable, de préférence du fréon.

On peut préparer une mousse aérosol, par exemple en ajoutant une solution alcoolique du composant actif à un mélange de 0,5 à 1,5% en poids d'alcool cétostéarylique, 1 à 3% en poids d'alcool benzylique, 15 à 20% en poids de monooléate ou monostéarate de polyoxyéthylène-sorbitane et 25 à 30% en poids d'eau, puis en introduisant du fréon.

On prépare, pour une administration parentérale, de préférence des solutions d'injection convenables pour une administration sous-cutanée ou intraveineuse. A ce propos, on dissout un sel du composant actif dans une solution aqueuse à 0,72% de chlorure de sodium et l'on ajuste le pH de la solution à 5.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des

exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1

Acétate de 9-Nitro-17,18-déhydroapovincaminol

A) 9-Nitro-17,18-déhydroapovincamine

10 15 g (45 mmoles) de 17,18-déhydroapovincamine (préparée de la façon qui est décrite dans le brevet belge N° 892 069) sont dissous dans un mélange de 75 ml d'acide acétique glacial et 75 ml d'acétonitrile anhydre et la solution est refroidie à -5°C. On mélange à titre d'agent  
15 de nitration, 60 ml d'acide nitrique fumant avec 30 ml d'acide acétique glacial et 30 ml d'acétonitrile anhydre, on refroidit le mélange à -5°C, tout en chassant les gaz nitreux en faisant barboter de l'azote gazeux dans le mélange.

Le mélange nitrant est ajouté goutte-à-goutte à la  
20 solution de déhydroapovincamine, sous une vigoureuse agitation et un refroidissement par un mélange de glace et de sel, en une période de 10 minutes, tandis que la température est maintenue soigneusement entre -5 et 0°C. On poursuit l'agitation et le refroidissement pendant 15 minutes supplé-  
25 mentaires, puis on verse le mélange réactionnel sur 600 g de glace et on le neutralise en ajoutant avec soin du carbonate de sodium solide. On extrait les bases précipitées avec du chloroforme, on extrait la solution chloroformique en secouant avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de  
30 sodium et on l'évapore à siccité. Le résidu représente 17,5g d'un mélange de base brute.

La première fraction d'élution fournit après évaporation 5,4 g (14,2 mmoles ; 31,7%) de 9-nitro-17,18-déhydroapovincamine qui est ensuite recristallisée dans l'é-  
35 thanol.

Formule :  $C_{21}H_{21}O_4O_3$  (masse molaire : 379)

Point de fusion : 140 à 142°C.

$[\alpha]_D^{20} = +456^\circ$  (chloroforme)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 217, 247 et 293 nm.

- 5 L'évaporation de la fraction d'élution suivante fournit 4,8 g (12,7 mmol ; 28%) de 11-nitro-17,18-déhydroapovincamine, qui est ensuite cristallisée dans un alcool.

Formule :  $C_{21}H_{21}O_4N_3$  (masse molaire : 379)

- 10 Point de fusion : 153 à 154°C.

$[\alpha]_D^{20} = +81^\circ$  (chloroforme)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 218, 258 et 333 nm.

B) 9-Nitro-17,18-déhydroapovincaminol

- 15 1,5 g (4 mmol) de 9-nitro-17,18-déhydroapovincamine est dissous dans 50 ml d'éthanol absolu, puis additionné de 1,5 g d'hydrure borohydrique et le mélange est laissé reposer à la température ambiante pendant une nuit. La solution est diluée avec 250 ml d'eau, puis les bases précipitées sont extraites avec trois portions de 50 ml de
- 20 benzène. Les solutions benzéniques réunies sont réextraites avec de l'eau, séchées sur du sulfate de sodium et évaporées. Le résidu représente 1,32 g d'un produit brut, qui est alors chromatographié sur une colonne d'alumine ayant une activité Brockmann-II. Une élution avec un mélange
- 25 98 : 2 en volumes de benzène et d'éthanol absolu, fournit la fraction contenant du 9-nitro-17,18-déhydroapovincaminol pur, qui est séparée et évaporée. On recueille ainsi 1,05 g (3 mmol, 75%) d'un produit amorphe.

Formule :  $C_{20}H_{21}O_3N_3$  (masse molaire : 351)

- 30  $[\alpha]_D^{20} = -127^\circ$  (méthanol),

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 217, 279 et 288 nm.

C) Acétate de 9-nitro-17,17-déhydroapovincaminol

- 0,9 g (2,8 mmol) de 9-nitro-17,18-déhydroapovincaminol est dissous dans 60 ml de chloroforme absolu ;
- 35 5 ml de pyridine absolue et 2,4 g de chlorure d'acétyle sont

alors ajoutés et le mélange est laissé reposer une nuit. On le verse ensuite sur 200 ml d'eau glacée et on l'alcalinise en le refroidissant. On sépare les phases et extrait la phase aqueuse alcaline aux deux autres portions de 40 ml de chloroforme. Les phases chloroformiques réunies sont réextraites par secousses avec 50 ml d'eau, séchées sur du sulfate de sodium et évaporées à siccité. On recueille ainsi 1,04 g (2,65 mmole, 94%) d'acétate de 9-nitro-17,18-déhydroapovincaminol. Le produit est cristallisé à partir de l'éthanol.

Formule :  $C_{22}H_{23}O_4N_3$  (masse molaire : 393)

$[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$  (chloroforme)

Spectre U.V. (méthanol) :  $\lambda_{max}$  : 217, 280 et 287 nm

Point de fusion : 164 à 166°C.

#### 15 EXEMPLE 2

3',4',5'-triméthoxybenzoate de 9-nitro-17,18-déhydroapovincaminol

1,05g (3 mmoles) de 9-nitro-17,18-déhydroapovincaminol est dissous dans 40 ml de benzène anhydre, puis additionné de 1 ml de pyridine absolue et de 1,0 g de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle (4,3 mmoles) et le mélange est laissé reposer à 40°C pendant deux heures. Le mélange réactionnel est dilué avec du benzène de façon à doubler son volume d'origine et secoué avec 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1n prérefroidie avec de la glace. La phase aqueuse est secouée avec 40 ml de benzène, les solutions benzéniques combinées sont réextraites avec 30 ml d'eau et le produit est séché et chromatographié sur une colonne garnie de 20g d'alumine. L'évaporation de l'éluat contenant le produit purifié fournit 0,75 g (1,38 mmoles, 46%) de triméthoxybenzoate de 9-nitro-17,18-déhydroapovincaminol

Formule :  $C_{30}H_{31}O_7N_3$  (masse molaire : 545)

$[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$  (chloroforme)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 215 et 284 nm

EXEMPLE 3

Acétate de 11-nitro-apovincaminol

1,05 g (3 mmoles) de 11-nitro-apovincaminol (préparé selon le brevet belge N° 183 325) est acétylé selon la  
5 procédure qui est décrite dans l'exemple 2 et fournit 1,1g  
(2,8 mmoles) d'acétate de 11-nitro-apovincaminol, qui est  
recristallisé ensuite dans l'éthanol.

Formule :  $C_{22}H_{23}O_4N_3$  (masse molaire : 393)

$[\alpha]_D^{20} = -150^\circ$  (chloroforme)

10 Point de fusion : 155 à 156°C

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 208, 248 et 259 nm.

EXEMPLE 4

Acétate de 18  $\beta$ -O-acétoxy-apovincaminol

A) 18  $\beta$ -Hydroxy-apovincamine

15 11,1 g (30 mmoles) de 18  $\beta$ -hydroxy-vincamine  
sont dissous dans 200 ml de chloroforme absolu, puis additionnés d'acide formique et la solution est alors déshydratée avec du chlorure d'acétyle. L'évaporation du mélange réactionnel donne 11g d'un produit brut contenant principale-  
20 ment le composé dihydroxy recherché et, en une quantité plus petite, son dérivé acétylé. Le mélange est dissous dans 150 ml d'éthanol absolu contenant 2g d'éthylate de sodium fraîchement préparé et désacétylé par repos à la température ambiante pendant 1,5 heure. Le mélange désacétylé  
25 est évaporé à 20 ml, versé sur 200 ml d'eau glacée et extrait avec cinq portions de 50 ml de benzène. Les phases benzéniques combinées sont secouées avec 50 ml d'eau, séchées sur sulfate de sodium et décolorées par passage à travers une colonne garnie de 50 g d'alumine. L'adsorbant  
30 est lavé avec du benzène. L'évaporation de la solution benzénique décolorée produit 9,37 g de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincamine pure (26,6 mmoles, 88,6%) sous forme de produit amorphe.

Formule :  $C_{21}H_{24}O_3N_2$  (masse molaire : 352)

35  $[\alpha]_D^{20}$  :  $+134^\circ$  (chloroforme)

Son chlorhydrate est préparé de façon classique à l'aide d'une solution normale de la base.

Formule :  $C_{21}H_{24}O_3N_2 \cdot HCl$

Point de fusion : 120 à 122°C

5  $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$  (éthanol)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 204, 229, 274 et 314 nm

B) 18  $\beta$ -Hydroxy-apovincaminol et son chlorhydrate

7,0 g (20 mmoles) de 18  $\beta$ -hydroxy-apovincamine sont réduits avec de l'hydrure aluminolithique dans une  
10 solution étherée absolue, selon la procédure qui est décrite dans l'exemple 1. Après évaporation, on recueille 6,15 g (19 mmoles, 95%) de la 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol base.

Point de fusion (après recristallisation dans du benzène):  
15 105°C (décomposition)

Formule :  $C_{20}H_{24}O_2N_2$  (masse molaire : 324)

Le produit est ensuite converti en son chlorhydrate avec de l'acide chlorhydrique 1 n.

Formule :  $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$

20 Point de fusion : 190 à 192°C (décomposition)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 224, 256, 301 et 312 nm.

C) Acétate de 18  $\beta$ -acétoxy-apovincaminol

1,62 g (5 mmoles) de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol est dissous dans 50 ml de chloroforme absolu, puis addi-  
25 tionné de 2 ml de pyridine et de 1,6g (20 mmoles) de chlorure d'acétyle, et le mélange est laissé reposer une nuit à la température ambiante. La solution est ensuite versée sur 200 ml d'eau glacée, la phase aqueuse est alcalinisée et les deux phases sont secouées à plusieurs reprises. La  
30 phase aqueuse est séparée et secouée avec deux portions de 30 ml de chloroforme; les phases chloroformiques réunies sont réextraites par secousses avec 20 ml d'eau, séchées sur du sulfate de sodium et évaporées à siccité. Une évaporation donne 1,75g de produit amorphe, qui est dissous  
35 dans du benzène et décoloré par passage à travers une colonne garnie de 10g d'alumine. L'évaporation de l'éluat benzé-

nique fournit 1,6g (3,92 mmoles, 78%) d'acétate de 18 $\beta$ -acétoxy-apovincaminol pur, qui est recristallisé ensuite à partir d'un alcool.

Formule :  $C_{24}H_{28}O_4N_2$  (masse molaire : 408)

5 Point de fusion : 122 à 124°C

$[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$  (chloroforme)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 223, 251, 301 et 311 nm.

#### EXEMPLE 5

A) Acétate de 18 $\beta$ -acétoxy-apovincaminol

10 1,62 g (5mmoles) de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol est acylé avec 1,2g (15 mmoles) de chlorure d'acétyle suivant la procédure qui est décrite dans l'exemple 4 C. Le produit est chromatographié sur une colonne garnie de 100g d'alumine (activité Brockmann-II), éluée par du benzène.

15 L'éluat benzénique fournit 0,84g (2,06 mmoles, 41%) d'acétate de 18 $\beta$ -acétoxy-apovincaminol.

L'éluat est alors poursuivie avec un mélange 98 : 2 en volumes de benzène et d'éthanol. L'évaporation et la première fraction d'éluat obtenue fournit 0,28 g (0,77  
20 mmoles, 15%) de 18 $\beta$ -acétoxy-apovincaminol dont la structure peut également être vérifiée par spectrométrie de masse.

Formule :  $C_{22}H_{26}O_3N_2$  (masse molaire : 366)

Point de fusion (après recristallisation dans l'éthanol) :  
119 à 120°C

25  $[\alpha]_D^{20} : 0^\circ$  (éthanol)

Teneur en acétyle : 12%

Spectre U.V. : (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 225,257, 302 et 313 nm

B) Acétate de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol

30 1,62 g (5 mmoles) de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol est acylé avec 0,66 g (8,4 mmoles) de chlorure d'acétyle suivant la procédure qui est décrite dans l'exemple 4 C. Le mélange produit est chromatographié sur une colonne garnie de 100g d'alumine ayant une activité Brockmann-II.

35 Une éluat par du benzène permet l'isolation de 0,5 g (1,23 mmoles, 24,5 %) l'acétate de 18 $\beta$ -acétoxy-apo-

vincaminol.

L'éluion est poursuivie avec un mélange 98:2 en volumes de benzène et d'éthanol. L'évaporation de la première fraction d'éluat obtenue avec ce mélange fournit  
5 0,17g (0,46 mmoles, 93%) de 18 $\beta$ - acétoxyapovincaminol.

L'évaporation de la fraction d'éluat suivante fournit 0,85g (2,32 mmoles, 46,5%) de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol-14-acétate.

Formule :  $C_{22}H_{26}O_3N_2$  (masse molaire : 366)

10  $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$  (éthanol)

Teneur en acétyle : 11,9%

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 225, 257, 302 et 313 nm.

#### EXEMPLE 6

3',4',5'-triméthoxy-benzoate de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol  
15 2,27 g (7 mmoles) de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol sont acylés avec 1,10g (14 mmoles) de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle suivant la procédure qui est décrite dans l'exemple 4.

Le mélange produit est fractionné sur une colonne  
20 chromatographique garnie de 100g d'alumine. Après éluion avec du benzène et ensuite avec un mélange 98:2 en volumes de benzène et d'éthanol, on recueille 1,05g (2,03 mmoles, 29%) de triméthoxybenzoate de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol puis 1,34g (4,14 mmoles, 59%) de matière de départ in-  
25 changée.

Le triméthoxybenzoate de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol est un produit amorphe.

Formule :  $C_{30}H_{34}O_6N_2$  (masse molaire : 518)

$[\alpha]_D^{20} : 0^\circ$  (méthanol, c = 0,5)

30 Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 215,258, 301 et 312 nm.

#### EXEMPLE 7

p-nitro-benzoate de 17,18-déhydroapovincaminol

5,0 g de 17,18-déhydroapovincaminol (16,3 mmoles) préparé selon le brevet belge N° 892 069 sont dissous dans  
35 30 ml de pyridine absolue. On y ajoute 4,5g (24 mmoles) de

chlorure de p-nitro-benzoyle et laisse le mélange reposer à la température ambiante pendant trois heures. On chasse la plus grande partie de la pyridine par distillation sous pression réduite, on combine le résidu avec 200 ml d'eau glacée, on l'alcalinise avec une solution d'hydroxyde de sodium et on l'extrait avec trois portions de 50 ml de chloroforme. La phase chloroformique est secouée avec de l'eau, séchée sur du sulfate de sodium et évaporée. Le résidu est dissous dans du benzène et décoloré par passage à travers une colonne garnie de 200g d'alumine, avec du benzène comme éluant. On recueille 5,1 g du p-nitrobenzoate en évaporant l'éluat (11,2 mmoles, 69%). Le produit est recristallisé dans un mélange de 10 ml de benzène et de 50 ml d'éthanol pour fournir 4,4g de p-nitro-benzoate de 17,18-déhydroapovincaminol cristallin

Formule :  $C_{27}H_{25}O_4N_3$  (masse molaire : 455)

Point de fusion : 175 à 176°C

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$  (chloroforme)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 227, 260, 303 et 314 nm.

#### 20 EXEMPLE 8

Palmitate de 18 $\beta$ -O-Palmitoyl-apovincaminol

0,66g de 18 $\beta$ -hydroxy-apovincaminol (2,03 moles)

préparé de la façon qui est décrite dans l'exemple 5B, est dissous dans 40 ml de chloroforme, puis additionné de 2,8 ml de pyridine absolue et de 2,8 g de chlorure d'acide palmitique et le mélange est laissé reposer à la température ambiante pendant deux jours. La solution est alors secouée avec 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium aqueux 2N et ensuite avec deux portions de 20 ml d'eau ; elle est séchée et évaporée à siccité. Le résidu d'évaporation est décoloré avec 50g d'alumine dans une solution de benzène. L'évaporation de la solution décolorée fournit 4,58g (1,98 mmoles, 97%) du palmitate, qui est ensuite recristallisé à partir de 10 ml d'acétone pour fournir 1,28 g du palmitate de 18-O-palmitoyl-apovincaminol purifié.

Formule :  $C_{52}H_{84}O_4N_2$  (masse molaire : 800)

Point de fusion ; 56 à 58°C

$[\alpha]_D^{20}$  : 0° (chloroforme)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 224, 258, 301 et 312 nm.

#### 5 EXEMPLE 9

Benzoate de 18  $\beta$ -O-benzoyl-apovincaminol

On prépare le composé recherché en suivant la procédure qui est décrite dans l'exemple 8, en utilisant du chlorure d'acide benzoïque à la place du chlorure d'acide palmitique.

Formule :  $C_{34}H_{33}O_4N_2$  (masse molaire : 533)

$[\alpha]_D^{20}$  : +59° (chloroforme)

Spectre U.V. (méthanol)  $\lambda_{max}$  : 224, 257, 301, 312 nm

#### EXEMPLE 10

|    |  |      |
|----|--|------|
| 15 | Acétate de 18 $\beta$ -acétoxy-apovincaminol | 2 g  |
|    | Propylène glycol                             | 50 g |
|    | Huile de paraffine                           | 26 g |
|    | Polyéthylène glycol 400                      | 5 g  |
|    | Alcool stéarylique                           | 15 g |
| 20 | Monostéarate de glycérine                    | 2 g  |

Le composant actif est dissous dans du propylène glycol, dans un bain d'eau dont la température ne dépasse pas 50°C. Les autres composants sont fondus puis refroidis à 40-50°C sous agitation continue. La solution du composant actif est ensuite ajoutée à la masse fondue sous agitation et la crème résultante est agitée tout en étant refroidie à la température ambiante.

#### EXEMPLE 11

|    |                                   |        |
|----|-----------------------------------|--------|
|    | Acétate de 11-nitro-apovincaminol | 1,0 g  |
| 30 | Triamcinolone acétonide           | 0,1 g  |
|    | Monostéarate de glycérine         | 3,0 g  |
|    | Polyéthylène glycol 400           | 5,0 g  |
|    | Alcool stéarylique                | 13,0 g |
|    | Huile de paraffine                | 24,9 g |
| 35 | Propylène glycol                  | 53,0 g |

On répète la procédure qui est décrite dans l'exemple 10, si ce n'est que deux composants actifs sont dissous dans du propylène glycol.

EXEMPLE 12

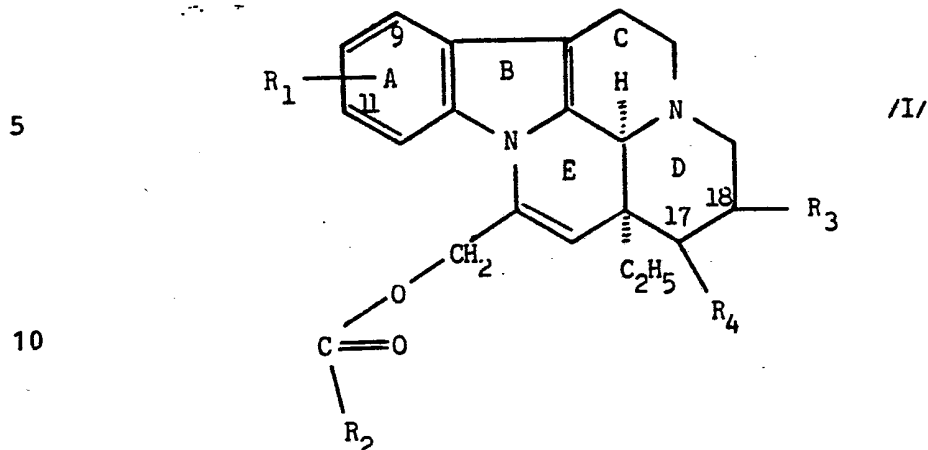
|   |   |     |
|---|---|-----|
| 5 | 3',4',5'-triméthoxybenzoate de 9-nitro-17,18-déhydroapovincaminol | 1%  |
|   | Propylène glycol  | 30% |
|   | Ethanol à 96%   | 69% |

On obtient une préparation sous forme de teinture 10 à partir des composants ci-dessus.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre qui viennent d'être décrits de façon explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes 15 qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

Revendications

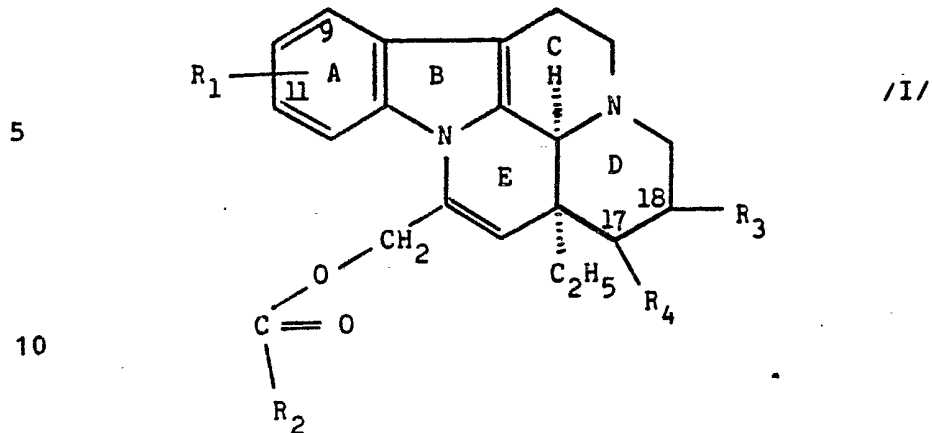
## 1. Dérivés d'apovincaminol de formule (I) ci-après :



dans laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène, d'halogène ou  
 15 un groupe nitro,  $R_2$  est un groupe alcoyle ou phényl substitué ou non-substitué,  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble une liaison de valence ou ils représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou  $-OR_5$ , où  
 $R_5$  est un groupe alcanoyle ou benzoyle substitué ou non  
 20 substitué, à la condition que dans le cas où  $R_2$  est un groupe 3,4,5-triméthoxyphényle et  $R_1$  est un atome d'hydrogène,  $R_3$  et  $R_4$  ne forment pas ensemble une liaison de valence, ou bien si  $R_2$  est un groupe 3,4,5-triméthoxyphényle et  $R_3$  et  $R_4$  sont tous deux un atome d'hydrogène,  $R_1$  est  
 25 autre qu'un atome d'hydrogène, de brome ou un radical nitro, et leurs sels d'addition acides.

2. Composition pharmaceutique caractérisée en ce  
 qu'elle comprend, comme composant actif, une quantité efficace du point de vue pharmaceutique d'au moins un composé  
 30 de formule (I), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la revendication 1, ou d'un sel d'addition acide acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci, en association avec au moins un diluant ou support inerte du point de vue pharmaceutique et éventuelle-  
 35 ment d'autres composants actifs du point de vue pharmaceutique.

3. Procédé pour la préparation de nouveaux dérivés d'apovincaminol représentés par la formule (I) ci-après :



dans laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène, d'halogène ou  
 15 un radical nitro,  $R_2$  est un groupe alcoyle ou phényle substitué ou non-substitué,  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble une liaison de valence ou ils représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou  $-OR_5$ , où  $R_5$  est un groupe alcanoyle ou benzoyle non-substitué  
 20 ou substitué, à la condition que dans le cas où  $R_2$  est un groupe 3,4,5-triméthoxyphényle et  $R_1$  est un atome d'hydrogène,  $R_3$  et  $R_4$  ne forment pas ensemble une liaison de valence, ou bien dans le cas où  $R_2$  est un groupe 3,4,5-triméthoxyphényle et  $R_3$  et  $R_4$  sont tous deux un atome d'hydrogène,  
 25  $R_1$  est autre qu'un atome d'hydrogène, de brome ou un radical nitro, et de leurs sels d'addition acides : caractérisé en ce qu'il comprend :

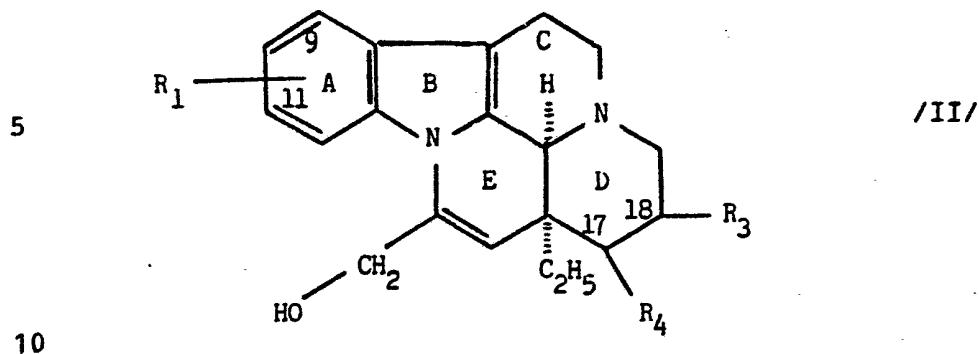
a) la réaction d'un dérivé d'apovincaminol représenté par la formule (II) ci-après

30

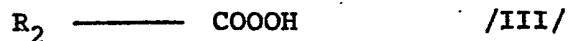
---



---



où les substituants sont tels que définis à propos de la formule (I), avec un acide de formule (III) ci-après :



15 dans laquelle  $R_2$  est tel que défini plus haut, ou

b) la nitration et/ou l'halogénéation et/ou l'hydroxylation et/ou l'acylation d'un composé de formule (I), où  $R_2$  est tel que défini plus haut,  $R_1$  est un atome d'hydrogène,  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble une liaison de valence, et, 20 si cela est désiré, la conversion d'un composé de formule (I) ainsi obtenu en un sel d'addition acide de celui-ci.

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence d'un solvant organique.

25 5. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce qu'on mélange une quantité efficace du point de vue pharmaceutique d'au moins un composé de formule (I), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la revendication 3, ou d'un sel d'ad- 30 dition acide de celui-ci, acceptable du point de vue pharmaceutique, avec au moins un diluant ou un apport inerte du point de vue pharmaceutique et éventuellement d'autres composants actifs du point de vue pharmaceutique.