



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM**

⑪ CH 652 403 A5

⑤1 Int. Cl. 4: C 07 D 461/00
A 61 K 31/435

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②1) Gesuchsnummer: 7655/80

73 Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT, Budapest X
(HUN)

② Anmeldungsdatum: 14.10.1980

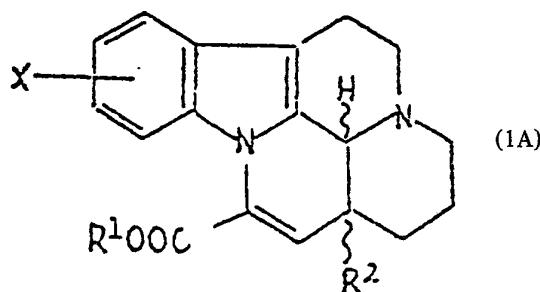
72 Erfinder:
Szantay, Csaba, Dr., Budapest (HU)
Szabo, Lajos, Dr., Budapest (HU)
Kalaus, György, Dr., Budapest (HU)
Dancsi, Lajos, Budapest (HU)
Keve, Tibor, Dr., Budapest (HU)
Karpatti, Egon, Dr., Budapest (HU)
Szporny, Laszlo, Dr., Budapest (HU)

②4 Patent erteilt: 15.11.1985

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Halogen-apovincaminsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

57) Halogen-apovincaminsäureester weisen die Formel



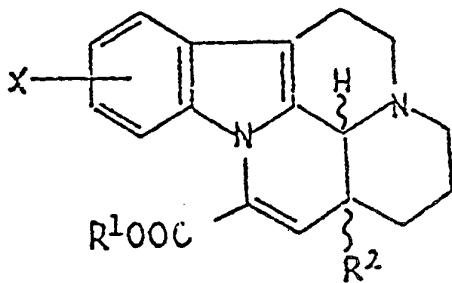
auf, worin die Substituenten gemäss Anspruch 1 definiert sind.

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I aus Halogen-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburann-Derivaten sind beschrieben.

Arzneimittel mit Antihypoxie-Wirkung enthalten als Wirkstoffkomponente eine Verbindung der Formel I oder ein physiologisch verträgliches Salz davon.

PATENTANSPRÜCHE

1. Halogen-apovincaminsäureester der allgemeinen Formel



worin

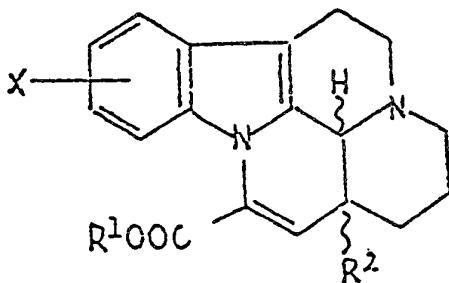
R¹ für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, R² für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen, mit der Einschränkung, dass bei R² = Äthyl und X = Brom in 10- oder 11-Stellung R¹ eine andere Bedeutung als Äthyl und n-Butyl hat und dass ferner bei R² = Äthyl und X = Brom in 9-Stellung R¹ eine andere Bedeutung als n-Butyl hat, wobei es sich um 3 α ,16 α -cis-Verbindungen oder um ein Racemat der 3 α ,16 α -cis- und der 3 β ,16 β -Verbindungen im Verhältnis 1:1 handelt, sowie die physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

2. Optisch reine Verbindungen als Verbindungen nach Anspruch 1.

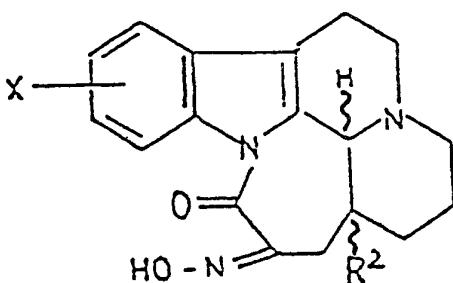
3. (±)-9-Brom-apovincaminsäureäthylester und seine Säureadditionssalze als Verbindung nach Anspruch 1.

4. (±)-9-Brom-apovincaminsäureäthylester und seine Säureadditionssalze als Verbindung nach Anspruch 2.

5. Verfahren zur Herstellung von Halogen-apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel I



worin R¹ für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, R² für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen und X für Halogenatom stehen, wobei die Verbindungen als 3 α ,16 α -cis-Verbindungen oder als Racemat der 3 α ,16 α -cis- und der 3 β ,16 β -cis-Verbindungen im Verhältnis 1:1 vorliegen, sowie der physiologisch verträglichen Säureadditionsalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man racemische oder entsprechende, optisch reine Halogen-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan-Derivate der allgemeinen Formel II



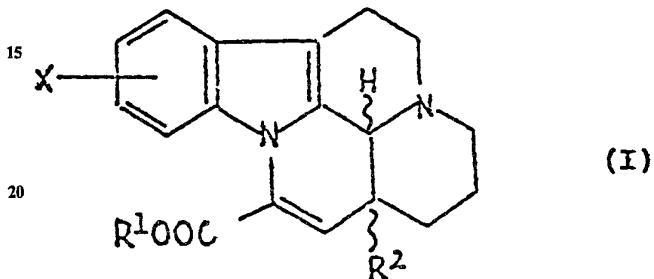
2
(1A)

worin R² und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz dieser Verbindungen, in einem Alkohol der allgemeinen Formel

5 R¹-OH

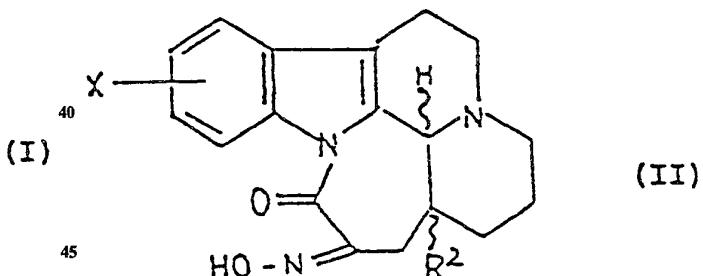
worin R¹ weiter oben definiert ist, mit einer wasserentziehenden konzentrierten Säure behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in physiologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt.

6. Verfahren zur Herstellung von Halogen-apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel I



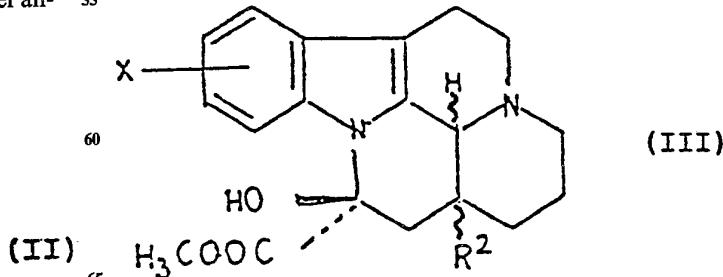
25

worin R¹ für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, R² für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen und X für Halogenatom stehen, wobei die Verbindungen als 3 α ,16 α -cis-Verbindungen oder als Racemat aus 3 α ,16 α -cis- und 3 β ,16 β -cis-Verbindungen im Verhältnis 1:1 vorliegen, sowie die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man racemische oder entsprechende optische reine Halogen-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan-Derivate der allgemeinen Formel II

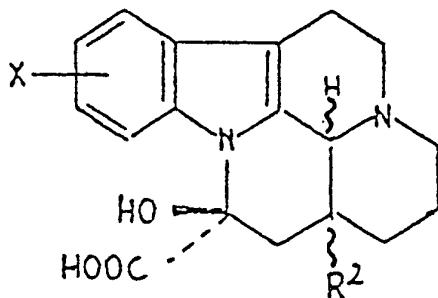


worin R² und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz dieser Verbindungen, desoximiert und in Methanol mit einer Base behandelt und das erhaltene racemische oder optisch reine Halovincamin-Derivat der allgemeinen Formel III

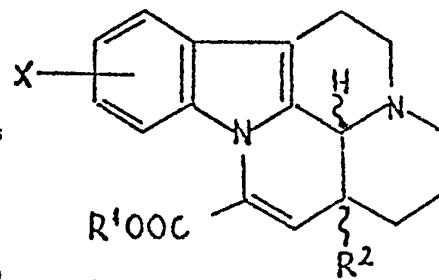
55



hydrolysiert und das erhaltene Vincaminsäure-Derivat der allgemeinen Formel IV



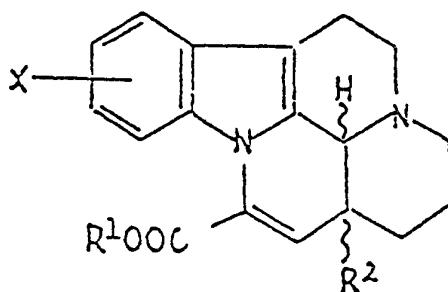
(IV)



(IA)

in einem Alkohol der allgemeinen Formel $R^1\text{-OH}$ mit einer wasserentziehenden konzentrierten Säure behandelt und das erhaltene Halogen-apovincaminsäureester-Derivat der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

7. Arzneimittelpräparat mit Antihypoxie-Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel



(IA)

worin R^1 für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, R^2 für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen, mit der Einschränkung, dass bei $R^2 = \text{Äthyl}$ und X = Brom in 10- oder 11-Stellung R^1 eine andere Bedeutung als Äthyl und n-Butyl hat und dass ferner bei $R^2 = \text{Äthyl}$ und X = Brom in 9-Stellung R^1 eine andere Bedeutung als n-Butyl hat, wobei es sich um $3\alpha,16\alpha\text{-cis}$ -Verbindungen oder um ein Racemat aus $3\alpha,16\alpha\text{-cis}$ - und $3\beta,16\beta\text{-cis}$ -Verbindungen im Verhältnis 1:1 handelt.

8. Arzneimittelpräparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel IA als optisch reine Verbindungen vorliegen.

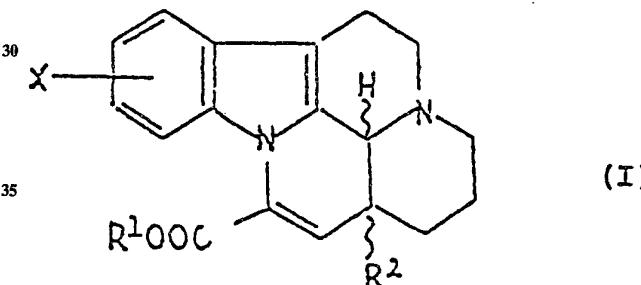
9. Arzneimittelpräparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff (+)-9-Brom-apovincaminsäureäthylester oder eine racemische Mischung von (\pm)-9-Brom-Apovincaminsäureäthylester oder sein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz enthält.

10. worin R^1 für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, R^2 für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen mit der Einschränkung, dass bei $R^2 = \text{Äthyl}$ und X = Brom in 10- oder 11-Stellung R^1 eine andere Bedeutung als Äthyl und n-Butyl hat und dass ferner bei $R^2 = \text{Äthyl}$ und X = Brom in 9-Stellung R^1 eine andere Bedeutung als n-Butyl hat, wobei es sich um $3\alpha,16\alpha\text{-cis}$ -Verbindungen oder um ein Racemat aus $3\alpha,16\alpha\text{-cis}$ - und $3\beta,16\beta\text{-cis}$ -Verbindungen im Verhältnis 1:1 handelt.

20. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können auch als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze vorliegen.

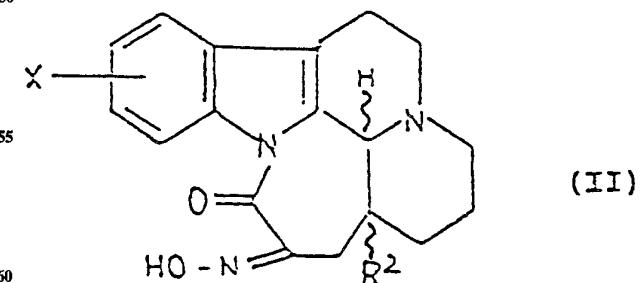
Arzneimittelpräparate mit Antihypoxie-Wirkung enthalten als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel IA oder ein physiologisch verträgliches Salz davon.

Halogen-apovincaminsäureester der allgemeinen Formel I



30. 40. worin R^1 für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, R^2 für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen und X für Halogenatom stehen, wobei die Verbindungen als $3\alpha,16\alpha\text{-cis}$ -Verbindungen oder als Racemat aus $3\alpha,16\alpha\text{-cis}$ - und $3\beta,16\beta\text{-cis}$ -Verbindungen im Verhältnis 1:1 vorliegen, 45 sowie der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen, werden erfindungsgemäß hergestellt, indem man racemische oder entsprechende optisch reine Halogen-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan-Derivate der allgemeinen Formel II

50



55. 60. worin R^2 und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz dieser Verbindungen, in einem Alkohol der allgemeinen Formel

65. $R^1\text{-OH}$

worin R^1 weiter oben definiert ist, mit einer wasserentzie-

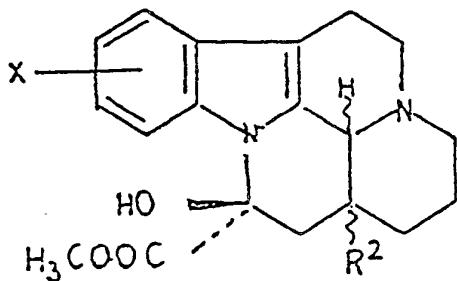
Die Erfindung betrifft neue Halogen-apovincaminsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als optische Antipoden, als Racemat oder auch als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze vorliegen.

Die Arzneimittel, welche zur Heilung des infolge Schädigung durch Gehirnblutung eintretenden Sauerstoffmangels im Gehirn verwendet werden können, enthalten als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel I, die nachfolgend definiert wird, oder ein physiologisch verträgliches Salz davon.

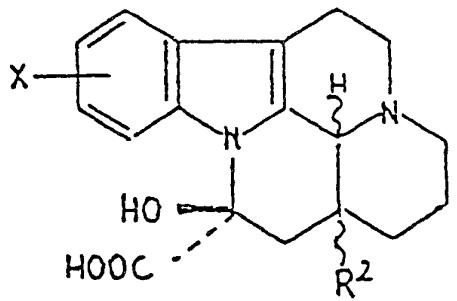
Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen die folgende allgemeine Formel I auf

henden konzentrierten Säure behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in physiologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man racemische oder optisch reine Verbindungen der weiter oben angeführten Formel III zuerst desoximiert und in Methanol mit einer Base behandelt und das erhaltene racemische oder optisch reine Halogenvincamin-Derivat der allgemeinen Formel III



hydrolysiert und das erhaltene Vincaminsäure-Derivat der allgemeinen Formel IV



in einem Alkohol der allgemeinen Formel R¹-OH mit einer wasserentziehenden konzentrierten Säure behandelt und das erhaltene Halogen-apovincaminsäureester-Derivat der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

Es besteht die Möglichkeit, eine erhaltene Verbindung der Formel IV, die als Racemat vorliegt, vor der Umsetzung mit dem Alkohol der Formel R¹-OH in die entsprechenden optischen Antipoden aufzutrennen. Auch erhaltene Verbindungen der Formel I, die als Racemat vorliegen, können in die entsprechenden optischen Antipoden aufgetrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IA weisen wertvolle pharmakologische Wirkungen auf. Sie sind fähig, das Gehirn vor den bei Sauerstoffmangel eintretenden Schädigungen zu schützen (Antihypoxie- und brain protective Wirkung).

In der allgemeinen Formel I stehen R¹ und R² für C₂-C₆-bzw. C₁-C₆-Alkyl. Die Alkylgruppen können gerade oder verzweigt sein. Als Beispiele seien die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, i-Pentyl-, n-Hexyl- und i-Hexylgruppen genannt. X als Halogenatom ist Fluor, Chlor, Brom oder Jod und besteht vorzugsweise für Brom.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R² für Äthylgruppe, X für Brom in 10- oder 11-Stellung und R¹ für Äthyl oder n-Butyl steht, ferner diejenigen, in denen R² für Äthyl, X für Brom in 9-Stellung und R¹ für n-Butyl steht, sind bekannt.

Die Herstellung dieser bekannten Verbindungen ist in der Europa-Patentanmeldung Nr. 1940 beschrieben: Der entsprechende Vincaminsäureester wird bromiert, wobei ein

Gemisch der 9-, 10- und 11-Brom-vincaminsäureester entsteht. Das Isomerengemisch wird aufgetrennt und dann einem Wasserentzug mit Ameisensäure unterzogen. Ausbeutetaten werden nicht angegeben. Für eine industrielle Ausführung scheint das Verfahren jedoch nicht geeignet, da beim Bromieren das Isomerengemisch erhalten wird. Dieses muss noch in seine Komponenten aufgetrennt werden und daher ist die Ausbeute der einzelnen Isomeren natürlich geringer als wenn nur ein Isomer entsteht. Beim Wasserentzug mit Ameisensäure bereitet die Isolierung des Produktes aus dem Reaktionsgemisch Schwierigkeiten.

Es wurde nun gefunden, dass die Halogen-apovincaminsäure-Derivate der allgemeinen Formel I aus leicht zugänglichen, rein herstellbaren Ausgangsstoffen in einem einzigen Reaktionsschritt in guter Ausbeute auch in industriellem Massstabe hergestellt werden können.

Von den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II sind diejenigen, in denen der Substituent X nicht in 10- oder 11-Stellung gebunden ist, neue Verbindungen, die ebenfalls biologisch aktiv sind. Die bekannten 10- und 11-Halogen-Derivate können auf die in den ungarischen Patenten Nr. 182 432, 182 433, 183 896, 178 702 und 181 372 beschriebene Weise durch Nitrosieren der entsprechenden Halogen-14-oxo-E-homo-eburnan-Derivate erhalten werden.

Zur Dehydratierung der Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II können alle geeigneten konzentrierten anorganischen Säuren, zum Beispiel konzentrierte Schwefelsäure, Polyphosphorsäure, ferner auch wasserfreie organische Säuren, zum Beispiel wasserfreie Oxalsäure, verwendet werden. Die Reaktion wird in dem Alkohol durchgeführt, der der gewünschten Gruppe R¹ entspricht.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens werden die Verbindungen der allgemeinen Formel II in äthanolischem Medium mit konzentrierter Schwefelsäure umgesetzt.

Reaktionstemperatur und Reaktionszeit hängen davon ab, welche wasserentziehende Säure und welcher Alkohol R¹-OH verwendet werden.

Die beim zweiten Verfahren erhaltenen Produkte der Hydrolyse sind neue Intermediäre der allgemeinen Formel IV, die auch an sich biologisch aktiv sind. Vorteilhaft ist, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel IV eine freie Carboxylgruppe aufweisen. Sollen die Verbindungen bevorzugt in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden, so wird das zweckmäßig in diesem Abschnitt des Verfahrens vorgenommen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden vorzugsweise mit der Lösung von organischen Basen, zum Beispiel Alkalihydroxyd wie Kaliumhydroxyd, Natriumhydroxyd usw. in einem niederen aliphatischen Alkohol hydrolysiert.

Bei der Umsetzung der Intermediären der allgemeinen Formel IV zu Verbindungen der allgemeinen Formel I können als wasserentziehende Säuren und als Alkohole der allgemeinen Formel R¹-OH die oben bereits genannten verwendet werden.

Die erfundungsgemäss erhaltenen, racemischen oder optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls mit physiologisch verträgliche Salze liefernden Säuren zu Säureadditionssalzen umgesetzt werden. Als geeignete Säuren kommen anorganische Säuren wie die Halogenwasserstoffsäuren, zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perhalogensäuren wie Perchlorsäure, aber auch organische Säuren, z.B. Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure,

Glycolsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, Milchsäure, Benzoësäure und Zimtsäure, ferner Alkylsulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Arylsulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexylsulfonsäuren und Aminosäuren wie Asparaginsäure, Glutaminsäure, N-Acetylasparaginsäure, N-Acetylglutaminsäure in Frage.

Die Salzbildung wird bevorzugt in einem hinsichtlich der Reaktion inerten organischen Lösungsmittel, zweckmässig in einem aliphatischen Alkohol mit 1-6 Kohlenstoffatomen, vorgenommen. Die Base der allgemeinen Formel I wird gewöhnlich in dem Lösungsmittel gelöst und die Lösung kann durch Zusatz der entsprechenden Säure auf einen schwach sauren pH-Wert (etwa 6) angesäuert werden. Das gebildete Säureadditionssalz der Verbindung der allgemeinen Formel I wird dann zweckmässig durch Zusatz eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels (z.B. Diäthyläther) ausgefällt und isoliert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten zwei asymmetrische Kohlenstoffatome; bevorzugt werden auch die optischen Antipoden isoliert. Die Trennung der optischen Antipoden kann in an sich bekannter Weise vorgenommen werden, zum Beispiel als letzter Verfahrensschritt. Man kann jedoch auch so vorgehen, dass man optisch aktive Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II einsetzt oder die optischen Isomeren der Intermediärprodukte von einander trennt und die folgenden Reaktionsschritte mit optisch aktiven Verbindungen ausführt. Gewünschtenfalls kann aus erhaltenen optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I das Racemat gebildet werden.

In dem erfindungsgemässen Verfahren werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in hoher Ausbeute und gut identifizierbarer Form erhalten. Die Ergebnisse der Elementaranalyse stimmen gut mit den berechneten Werten überein, und die Lage der Banden der charakteristischen Gruppen im IR-Spektrum beweist eindeutig die Struktur gemäss Formel I.

Die Intermediären der allgemeinen Formel IV sind neue Verbindungen und auch an sich biologisch aktiv.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel I verfügen über eine wertvolle pharmakologische Wirkung; sie sind fähig, das Gehirn vor den im Zustand des Sauerstoffmangels eintretenden Schädigungen zu schützen.

Zur Erhöhung der Durchblutung des Gehirns werden allgemein auf das Gefäßsystem wirkende (vasoaktive) Substanzen verwendet. Von den Verbindungen mit Indolstruktur wirken zahlreiche auf das Gefäßsystem des Gehirns, so zum Beispiel das Vincamin (Solti et al., Cor et Vasa 1964, 6, 138), der (+)-Apovincaminsäureäthylester (Kárpáti und Szporny, Arzneim.-Forsch. 1976, 26, 1908), das (-)-Oxo-16-cis-eburnan (Linee et al., Ann. Pharm. Fr., 1977, 35, 97), das Desäthyl-epi-21-eburnamonin (Auroousseau et al., Symp. on Pharm. of Vinca Alkaloids, Akadémia Kiadó, Budapest, 1976, p. 5). Von einem Teil der Verbindungen ist auch die Fähigkeit bekannt, das Gehirn vor den im Zustand des Sauerstoffmangels eintretenden Schädigungen schützen zu können (Biró et al., Arzneim.-Forsch., 1976, 26, 1918; Dubreuil et al., 7th Int. Congr. of Pharm., Reims, 1978).

Die Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, die Gehirnfunktionen im Zustand des Sauerstoffmangels zu schützen, wurde mit der ähnlichen Wirkung des Vincamins und des (+)-Apovincaminsäureäthylesters verglichen. Die genannten Verbindungen sind in Struktur und Wirkungsrichtung nahestehend und werden in der Pharmazie erfolgreich angewendet. Die Tierversuche wurden folgendermassen vorgenommen.

Testmethode: Überlebenszeit von Mäusen bei atmosphärischem Druck in einer Luft, die weniger Sauerstoff als normal enthält (normobarische Hypoxie).

Fünf männliche Mäuse wurden in einen Glaszyylinder von 3 Liter Volumen eingesetzt, in den eine Gasmischung aus 96% Stickstoff und 4% Sauerstoff eingeleitet wurde. Die Zeit bis zum Exitus wurde gemessen. Die Tiere, die nach dem Doppelten der Durchschnittszeit unbehandelter Tiere noch am Leben waren, wurden als geschützt betrachtet. Die Verbindungen wurden je 10 Tieren intraperitoneal in einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht 30 Minuten vor dem Einbringen in den Glaszyylinder appliziert. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle enthalten.

Verbindung	Überlebenszeit Mittelwert ± Streuung (Minuten)	% Schutz
15 Kontrolle (Lösungsmittel)	5,7 ± 0,73	- -
20 (+)-11-Brom-apovincaminsäureäthylester	6,8 ± 1,22	+19,3 0
(+)-9-Brom-apovincaminsäureäthylester	10,1 ± 4,66	+77,2 50
(±)-10-Brom-apovincaminsäureäthylester	8,3 ± 2,75	+45,6 10
25 (+)-Apovincaminsäureäthylester	7,4 ± 1,06	+29,8 0
Vincamin	7,1 ± 1,30	+24,5 0

Aus der Tabelle ist gut ersichtlich, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I in dem durch Verminderung des Sauerstoffgehaltes der Luft hervorgerufenen Sauerstoffmangelzustand des Gehirns (cerebrale Hypoxie) die Überlebenszeit der Mäuse verlängert. Verglichen mit der Überlebenszeit der unbehandelten Kontrolle beträgt die Verlängerung 20-60%. Die Referenzsubstanzen verlängern die Überlebenszeit um 25-30%, ein 100%iger Anstieg (geschütztes Tier) kommt jedoch nicht vor. Vorteilhafter als die Referenzsubstanzen ist der (±)-10-Brom-apovincaminsäureäthylester, der die Überlebenszeit um durchschnittlich 45% verlängert, wobei von 10 Tieren eines als geschützt betrachtet werden konnte. Noch vorteilhafter ist der (+)-9-Brom-apovincaminsäureäthylester, der die Überlebenszeit um durchschnittlich 80% verlängert, wobei von 10 Tieren 5 geschützt waren.

Die Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, die Gehirnfunktionen im Sauerstoffmangelzustand des Gehirns zu schützen, kann in der Medizin in allen den Fällen genutzt werden, in denen wegen einer Schädigung des Gehirnkreislaufs die Sauerstoffversorgung der Gewebe kritisch wird.

Die Wirkstoffe der allgemeinen Formel I können zu den üblichen, zur parenteralen oder enteralen Verabreichung geeigneten, nicht toxische, inerte, für pharmazeutische Präparate übliche feste oder flüssige Trägerstoffe und/oder Hilfsstoffe enthaltenden Formulierungen verarbeitet werden. Als Trägerstoffe kommen zum Beispiel Wasser, Gelatine, Lactose, Milchzucker, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Pflanzenöle (Erdnussöl, Olivenöl) in Frage.

Die Wirkstoffe werden gewöhnlich zu den üblichen Präparaten formuliert, die in fester Form (runde oder eckige Tabletten, Dragees, Kapseln wie zum Beispiel harte Gelatinekapseln, Pillen, Suppositorien) oder in flüssiger Form (ölige oder wässrige Lösung, Suspension, Emulsion, Sirup, weiche Gelatinekapseln, injizierbare ölige oder wässrige Lösung oder Suspension) vorliegen können. Die Menge des festen

Streckmittels kann innerhalb weiter Grenzen variieren und beträgt für eine Dosiereinheit im allgemeinen 25 mg bis 1 g. Die Präparate können gegebenenfalls die in der Pharmazie üblichen Hilfsstoffe, zum Beispiel Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgetoren, Salze und Puffer zum Einstellen des osmotischen Druckes, Duft- und Geschmacksstoffe usw. enthalten. Die Präparate können ferner gegebenenfalls weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten. Die Präparate können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, zum Beispiel durch die Arbeitsgänge Sieben, Mischen, Granulieren, Pressen oder Auflösen. Die Präparate können ferner den in der Arzneimittelindustrie üblichen weiteren Arbeitsgängen (zum Beispiel Sterilisieren) unterzogen werden.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf die Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

(±)-10-Brom-vincamin (Intermediär)

12 g (26 mMol) (±)-10-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan (3α, 17α) werden in 240 ml Eisessig gelöst. Zu der Lösung werden 24 g wasserfreie p-Toluolsulfonsäure und 36 g Paraformaldehyd gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter dem Ausschluss von Feuchtigkeit 3,5 Stunden lang bei 110°C gehalten, dann in Eiswasser gegossen und mit konzentriertem wässrigem Ammoniak auf pH 9 alkalisch gemacht. Das ausgefallene (±)-10-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan (13α, 17α) wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet. Das erhaltene Produkt (8,4 g, Schmp.: 184°C unter Zersetzung, IR(KBr): 1720 cm⁻¹ (CO), 1690 cm⁻¹ (Säureamid-CO)) wird ohne zwischenzeitliche Reinigung weiter umgesetzt. Das Produkt wird in 400 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung filtriert und aus dem Filtrat das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem Eindampfrückstand werden 40 ml eines aus 10 g Kalium-tert.-butylat und 400 ml abs. Methanol bereiteten Gemisches gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erwärmt und später bei Raumtemperatur 2 Stunden lang stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und dann getrocknet. 3,8 g (33%) des obigen Produktes werden erhalten, das bei 220–221°C unter Zersetzung schmilzt.

Beispiel 2

(±)-10-Brom-vincaminsäure

2,5 g (5,77 mMol) des gemäss Beispiel 1 hergestellten (±)-10-Brom-vincamins und 3,4 g (60,6 mMol) Kaliumhydroxyd werden in 75 ml Methanol gelöst und die Lösung am Rückfluss zwei Stunden lang gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Eisessig auf pH 6 angesäuert und dann zum Kristallisieren in den Eisschrank gestellt. Die Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. 1,9 g (78,5%) des obigen Produktes werden erhalten, das bei 234–236°C schmilzt.

IR-Spektrum (KBr): ν_{max} : 1635 cm⁻¹ ($>\text{C}=\text{O}$).

Beispiel 3

(±)-10-Brom-apovincaminsäureäthylester-hydrochlorid

1,1 g (2,62 mMol) der gemäss Beispiel 2 erhaltenen (±)-10-Brom-vincaminsäure werden in einem Gemisch aus 40 ml absolutem Äthanol und 3,0 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wird am Rückfluss 10 Stunden lang gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch im Vakuum eingedampft. Zu dem Eindampfrückstand werden 100 ml Wasser gegeben, und die erhaltene Lösung wird mit 40%iger Natronlauge auf pH 10 alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird nacheinander mit 50, 45 und 30 ml Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen

werden vereinigt, über festem, wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird in 5 ml Äthanol gelöst und die Lösung mit salzaurem Äthanol auf pH 5 angesäuert. Die saure Lösung wird mit 15–20 ml Äther verdünnt, worauf die Kristallisation beginnt. 0,9 g (73,6%) (±)-10-Brom-apovincaminsäureäthylester-hydrochlorid werden erhalten, das bei 221–223°C schmilzt.

10 Analyse für C₂₂H₂₆BrClN₂O₂ (M = 465,83)

Ber. %: C 56,73; H 5,63; N 6,01
Gef. %: C 56,58; H 5,49; N 5,86.

15 IR-Spektrum (KBr): ν_{max} 1725 cm⁻¹ ($>\text{C}=\text{O}$); 1625 cm⁻¹, 1605 cm⁻¹ ($>\text{C}=\text{C}<$).

Beispiel 4

(+)-9-Brom-apovincaminsäureäthylester

20 3,5 g (+)-9-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan werden in einem Gemisch aus 70 ml wasserfreiem Äthanol und 24,5 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Stickstoffatmosphäre 6 Stunden lang bei 90°C gehalten. Dann wird das Reaktionsgemisch in 250 ml Eiswasser 25 gegossen und der pH-Wert mit 25%igem wässrigem Ammoniak auf 9 eingestellt. Die Lösung wird 3× mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und über festem, wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird die Lösung eingedampft. 2,5 g (75%) des 30 obigen Produktes werden erhalten, das bei 76–78°C schmilzt. Spezifische Drehfähigkeit: $[\alpha]_D^{25} = +148,8^\circ$ (c = 1, Dimethylformamid).

Beispiel 5

(+)-11-Brom-apovincaminsäureäthylester

Man geht von 3,5 g (+)-11-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan-hydrochlorid aus und arbeitet auf die im Beispiel 2 beschriebene Weise. 3,0 g der Verbindung werden 40 in Form eines blassgelben Öls erhalten. Dieses wird mit 5 ml Äther verrieben, die dabei erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und getrocknet. 2,1 g (65%) (+)-11-Brom-apovincaminsäureäthylester werden in Form weißer Kristalle erhalten, die bei 158–160°C schmelzen. Spezifische Drehfähigkeit: 45 $[\alpha]_D^{25} = +80,2^\circ$ (c = 1, Dimethylformamid)

Präparat

(-)-9-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan-hydrochlorid

50 2,0 g (+)-9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan (Schmelzpunkt: 192–198°C, $[\alpha]_D^{25} = +23,6^\circ$, c = 1, Chloroform, Herstellung gemäss ungarischer Patentanmeldung RI-676 durch Bromieren des entsprechenden (+)-14-Oxo-E-homo-eburnans), werden in 18 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Zu 55 der Lösung werden 1,8 ml (wenigstens 95%iges) tert.-Butylnitrit und danach 0,9 g Kalium-tert.-butylat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter dem Ausschluss von Feuchtigkeit bei Raumtemperatur 40 Minuten lang gerührt und dann zuerst mit 0,4 ml Eisessig, dann mit 9 ml Wasser versetzt. Die 60 Phasen werden voneinander getrennt. Die benzolische Phase wird dreimal mit 5,5 ml Wasser ausgeschüttelt und dann über festem wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird die Lösung zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Öl wird in einem Gemisch aus 2,7 ml Methylenchlorid und 3,6 ml Methanol gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe von salzaurem Methanol auf 2–3 eingestellt. Das Gemisch wird 4–5 Stunden lang gekühlt, die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig kaltem Me- 65

thanol gewaschen und dann getrocknet. 1,7 g (73%) des obigen Produktes werden erhalten, das bei 240–245°C

schmilzt.
 $[\alpha]_D^{25} = -20,0^\circ$ (c = 1, Dimethylformamid).