



ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181944

Bejelentés napja: 1978. VII. 24.

(RO—990)

Elsőbbsége: 1977. VII. 25. (77—22747)
Franciaország

Közzététel napja: 1983. I. 28.

Megjelent: 1985. VI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃
C 07 D 461/00



Feltalálók:

Warnant, Julien, vegyészmérnök, Neuilly-sur-Seine,
Farcilli, André, vegyészmérnök, Rosny-sous-Bois,
Medici, Italo, vegyészmérnök, Bondy,
Franciaország

Szabadalmas:

Roussel Uclaf,
Párizs, Franciaország

Eljárás a (+)-(3 α ,16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenin előállítására.

1

A találmány tárgya eljárás az új (I) képletű (+)-(3 α ,16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenin előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) képletű vegyületben a 3-helyzetű hidrogénatom és a 16-helyzetű etilcsoport cisz konfigurációjú;

Az (I) képletű vegyületet a találmány szerint oly módon állíthatjuk elő, hogy a (II) képletű vegyületet vagy annak egy sóját alkálifém-hidroxiddal reagáltatjuk.

A (II) képletű vegyületnek (I) képletű vegyületté való átalakulása során a molekula konfigurációja változatlan marad. Ez azt jelenti, hogy ha cisz konfigurációjú (II) képletű vegyületből indulunk ki (ahol a D és E gyűrű cisz helyzetben kapcsolódik), akkor cisz konfigurációjú (I) képletű terméket kapunk.

A találmány szerinti eljárással úgy állíthatunk elő (+)-(3 α ,16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenint, hogy kiindulási vegyületként (+)-(3 α ,16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-ont vagy e vegyület valamely sóját használjuk.

Ha a (II) képletű vegyület sójából indulunk ki, akkor főlegesen vesszük a bázikus reagenst. Annyi bázist használunk, amennyi elegendő a reakcióelegy közömbösítéséhez és a (II) képletű vegyülettel való reakcióhoz.

Alkálifém-hidroxidként nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot használhatunk.

A (II) képletű vegyületet melegítés közben, előnyösen 100—150 °C-on reagáltatjuk a bázikus reagenssel.

A (II) képletű vegyület és a bázikus reagens közötti reakciót végrehajthatjuk egy szerves oldószerben, pl. egy alkoholban, előnyösen olyan alkoholban, amelynek forráspontja

2

100°-nál magasabb. Így oldószerként használhatunk etoxi-etanol, etilén-glikolt, dietilén-glikolt vagy trietilén-glikolt vagy egy protonmentes oldószert, pl. dimetil-szulfoxidot. A szerves oldószert úgy választjuk meg, hogy az vízzel elegyedjék. Előnyösen a reakcióelegy forráspontján dolgozunk.

A (II) képletű vegyületet vízben is reagáltathatjuk a bázikus reagenssel, előnyösen 100—150 °C-on. Ekkor nyomás alatt dolgozunk.

Ha az (I) képletű vegyületet vizes közegben állítjuk elő, akkor célszerűen kis mennyiségű vizet használunk. Egyéb-ként bekövetkezhetne az (I) képletű vegyület hidrolízise, amely többé-kevésbé függ a jelenlevő víz mennyiségétől. Az ilyen hidrolízis következtében csökken az (I) képletű vegyület hozama.

Az (I) képletű vegyületek optikailag aktív alakjait előállíthatjuk oly módon is, hogy a racemátot valamilyen általánosan használt módszerrel rezolváljuk.

Az (I) képletű vegyület valamint e vegyületek ásványi vagy szerves savakkal képzett addíciós sói figyelemreméltó farmakológiai sajátosságokkal rendelkeznek. Különösen jelentős oxigénközvetítő és az agyi ereket szabályozó hatásuk. Fokozzák a vérkeringést, különösen a mikrocirkulációt az agyban. E sajátságok alapján az (I) képletű vegyületet hatóanyagként használhatjuk a gyógyászatban.

Ez a vegyület igen hasznos hatóanyag a humán terápiában a cerebrális vaszkulopátia kezelésében, valamint az agyi vérkeringés bármely betegségének gyógyításában. Hatásos e vegyület a cerebrális arterioszklerózis, az agyi keringési zavarok, az agyhártyában vagy az agyban bekövetkező vérzések megelőzésében vagy csökkentésében. E vegyületet különösen

hasznosan alkalmazhatjuk az agyműködés elégtelensége, cerebro-vaszkuláris zavarok és fejsérülések kezelésében.

Az (I) képletű vegyületet tehát felhasználhatjuk olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek hatóanyagként (I) képletű vegyületet tartalmaznak. Az (I) képletű vegyületet felhasználhatjuk továbbá az ismert (III) képletű vegyület előállítására.

A gyógyászati készítményeket orális vagy parenterális beadásra alkalmas formában készítjük el. Így készíthetünk a humán gyógyászatban szokásos szilárd vagy folyékony kompozíciókat, például bevonat nélküli vagy cukorbevonatos tablettát, zselatinkapszulákat, granulátumot, kúpot és injektálható készítményeket. Mindezeket a szokásos módszerek alkalmazásával állítjuk elő.

A hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagokkal és segédanyagokkal, így talkummal, arabmégzával, laktózzal, keményítővel, magnéziumsztearáttal, kakaóvajjal, vizes vagy nem vizes vivőanyagokkal, növényi vagy állati eredetű zsíradékokkal, paraffin-származékokkal, glikolokkal, különféle nedvesítőszerrel, diszpergálószerrel vagy emulgeálószerrel és/vagy tartósítószerrel keverjük össze.

A hatóanyag dózisa a hatóanyagként használt vegyületről, a kezelt beteg sajátságaitól, és a betegség súlyosságától függően változik. Felnőtt ember napi dózisa orális beadás esetén 10–200 mg lehet.

Az (I) képletű vegyület előállításához kiindulási anyagként használt (II) képletű vegyület ismertetése a 2 081 593 és a 2 104 959 számú francia szabadalmi leírásban található.

A (II) képletű vegyület sóit a szokásos módszerekkel állíthatjuk elő a (II) képletű vegyületből.

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről az oltalmi kör korlátozása nélkül.

1. példa

(+)-(3 α ,16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenin

100 g (+)-(3 α ,16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-on-hidrokloridot összekeverünk 250 ml etoxi-etanollal és 32,1 g granulált kálium-hidroxiddal. A reakcióelegyet egy órán át keverjük, azután forrásig melegítjük és 24 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Ezután enyhén lehűtjük a reakcióelegyet és 1200 g jégre öntjük lassú ütemben. Egy órán át keverjük, azután vákuumszűrőn kiszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk a kivált kristályokat. (A szárítást 60 °C-on, szárítószekrényben végezzük.) 69,2 g nyers terméket kapunk.

Az előbbi termék 20 grammját 60 ml metanollal átkristályosítjuk. Feloldódás után 10 percig derítjük az oldatot aktív szénrel, majd az aktív szent kiszűrjük, kétszer 5 ml forró etanollal átöblítjük, majd az oldatot 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük le. Ezen a hőmérsékleten állni hagyjuk egy órán át, majd a kivált kristályokat vákuumszűrőn kiszűrjük, és kétszer 10 ml hideg metanollal mossuk. 12,2 g cím szerinti terméket kapunk.

Olvadáspontja 161 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -92 \pm 1,5$ (c=0,5 kloroform).

Elemi összetétele a C₁₀H₂₃N₃ képlet alapján:

számított: C 77,77%, H 7,90%, N 14,32%;

talált: C 78,1 %, H 7,9 %, N 14,0 %.

UV spektrum etanolban

max: 242 nm $E_1^1 = 647$ $\epsilon = 18\,900$

max: 274 nm $E_1^1 = 349$ $\epsilon = 10\,200$

max: 292 nm $E_1^1 = 256$ $\epsilon = 7\,500$

max: 302 nm $E_1^1 = 245$ $\epsilon = 7\,200$

Az 1. példában kiindulási anyagként használt (+)-(3 α ,16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-on-hidrokloridot az alábbiak szerint állítjuk elő.

208,8 g (+)-(3 α ,16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-on 500 ml toluollal készített oldathoz keverés közben argon atmoszférában 10–15 perc alatt 20–21 °C-on hozzáadunk 2 liter acetont.

A kapott oldathoz hozzáadunk 58 ml 22 Bé°-os sósavat vagyis 100 ml-ként 42,8 g sósavat, azaz 24,8 g tiszta savat adunk az oldathoz.

A sósav adagolásakor megkezdődik a hidroklorid kristályok kiválása. A reagens adagolásának befejeztével sárga szuszpenziót kapunk. Ezt egy órán át keverjük 20 °C hőmérsékleten, azután a szilárd anyagot vákuumszűrőn kiszűrjük, és kétszer 150 ml acetonnal elpépesítjük. A terméket 40 °C-on, szárítószekrényben szárítjuk 16 órán át. 219,8 g (95%) kívánt hidrokloridot kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = +77 \pm 2$ (c=1 piridin).

2. példa

(+)-(3 α ,16 α)-Eburnamenin-14-(15H)-on

Az 1. példa szerint előállított (+)-(3 α ,16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenin 20 grammját összekeverjük 100 ml metanollal, 20 ml ecetsavval és 10 ml ionmentesített vízzel. Az oldatot 48 órán át állni hagyjuk 21–22 °C-on, azután 1000 ml hideg vízbe öntjük. Hozzáadunk 40 ml tömény ammónium-hidroxidot, azután 30 percig keverjük. Ezután a szilárd terméket vákuumszűrőn kiszűrjük, vízzel mossuk, és 60 °C-os szárítószekrényben megszáritjuk. 19,85 g kívánt nyers terméket kapunk.

A nyers termék 20 grammját oly módon tisztítjuk, hogy 50 ml metilén-kloridban oldjuk, az oldatot szűrjük, a kiszűrt részt metilén-kloriddal átöblítjük. Az oldatot légköri nyomáson desztilláljuk, majd a desztillációt vákuumban fejezzük be. A maradékot összekeverjük 20 ml metanollal 20–22 °C-on. A szilárd anyagot vákuumszűrőn kiszűrjük, és kétszer 10 ml metanollal mossuk. 19,1 gramm tiszta kívánt terméket kapunk. Olvadáspontja 174,5 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -90 \pm 2$ (c=1 kloroform).

3. példa

(+)-(3 α ,16 α)-Eburnamenin-14-(15H)-on

800 ml etoxi-etanolt és 64,2 gramm szemcsés nátriumhidroxidot összekeverünk 200 g (+)-(3 α ,16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-on-hidrokloriddal. A kapott szuszpenziót 1 órán át keverjük, majd 24 órán át melegítjük visszafolyatós hűtő alatt. Az etoxi-etanolt 10 mmHg nyomáson kidesztilláljuk, maximum 70 °C hőmérsékleten.

A kapott maradékot összekeverjük 800 ml vízzel, lassan hozzáadunk 200 ml sósavat, majd a kapott oldatot 30 percig melegítjük 90–95 °C-on. Ezután egy kg jégre öntjük, és 65 tömény ammóniumhidroxid 250 ml-ének lassú hozzáadásá-

val meglágosítjuk. Ezután egyszer 500 ml és négyszer 200 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, megszáritjuk és szárazra bepároljuk. A maradékot összekeverjük 100 ml metanollal, ismét szárazra pároljuk, majd ismét összekeverjük 200 ml metanollal. Ezután 15 percig melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd 20 °C-ra hűtjük le és 30 percig melegítjük e hőmérsékleten. Ezután vákuumszűrőn kiszűrjük és háromszor 50 ml metanollal mossuk a szilárd terméket. A terméket 60 °C-on megszáritjuk. 138,4 gramm cím szerinti vegyületet kapunk, amely 175 °C-on olvad.

$[\alpha]_D^{20} = -92^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1, kloroform).

Ez a termék szerkezeti szempontból azonos a második példa termékével.

A kristályosítás anyalúgijából ugyanennek a vegyületnek további 4,8 grammját nyerjük ki.

4. példa

(+)-(3 α ,16 α)-Eburnamenin-14-(15H)-on

Egy autoklávba betöltünk 45 gramm (+)-(3 α ,16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-on-hidrokloridot, 246,7 ml n nátrium-hidroxidot és 1103 ml ionmentesített vizet. A reakcióelegyet egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, azután felmelegítjük 130–135 °C-ra. Eközben az autokláv nyomása stabilizálódik 2,5 kg $\pm$ 0,1 kg értéken. Ezeket a reakciókörülményeket 24 órán át tartjuk fenn, azután 25 °C-ra hűtjük le az anyagot. Ekkor háromszor 150 ml metilénkloriddal extraháljuk, az extraktumot megszáritjuk és szárazra bepároljuk. A maradékot összekeverjük 45 ml metanollal, ismét szárazra pároljuk, majd újból 45 ml metanollal keverjük össze, 20–25 °C-on 30 percig keverjük, azután a szilárd anyagot vákuumszűrőn kiszűrjük és háromszor 15 ml metanollal átöblítjük. 29,15 gramm cím szerinti terméket kapunk, amely 175 °C-on olvad.

$[\alpha]_D^{20} = -93^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5, kloroform).

A termék szerkezeti szempontból azonos a 2. és 3. példa szerinti termékkel.

5. példa

(+)-(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-(15H)-on

Egy autoklávba betöltünk 1,5 gramm (+)-(3 α ,16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenint, 10,48 ml n nátrium-hidroxidot és 26,2 ml ionmentes vizet. A reakcióelegyet 150 °C-on melegítjük olajfürdővel 24 órán át, keverés közben. Az autokláv belsejében 135 °C hőmérséklet és 2,5 kg nyomás alakul ki. A 24 óra elteltével a készüléket 20 °C-ra hűtjük le és kinyitjuk. A terméket metilénkloriddal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, megszáritjuk, szűrjük és szárazra bepároljuk. A maradékot összekeverjük 1,5 ml metanollal, majd egy órán át hűtjük 18–20 °C-on, azután a szilárd terméket vákuumszűrőn kiszűrjük, átöblítjük és megszáritjuk. 1,31 g cím szerinti terméket kapunk, amely 175 °C-on olvad.

$[\alpha]_D^{20} = -91,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1, kloroform).

Ez a termék szerkezeti szempontból azonos a 2, 3. és 4. példa szerinti termékkel.

6. példa

a) Tablettát készítünk az alábbi összetételben:
(+)-(3 α ,16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenin 30 mg
egy tablettához szükséges segédanyag.

Segédanyagként laktózt, búzakeményítőt, feldolgozott keményítőt, rizskeményítőt, magnéziumsztearátot és talkumot használunk.

b) Zselatinkapszulát készítünk az alábbi összetételrel:
(+)-(3 α ,16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenin 30 mg
egy zselatinkapszulához szükséges segédanyag q. s. 150 mg.

Segédanyagként talkumot, magnéziumsztearátot és aeroszilt használunk.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek biológiai hatását az alábbi kísérletekben vizsgáltuk.

1. Az akut toxicitás meghatározása

Az akut toxicitást 5 vagy 10 darab 20–22 gramm súlyú him egérből álló kísérleti csoportokon vizsgáltuk. Az egereket öt órán át éhezettük. Ezután a vizsgálandó vegyületet orálisan, szonda segítségével adtuk be 0,5%-os metilcellulózzal készített szuszpenzióban. A pusztulási arányt naponta feljegyeztük egy héten keresztül. Az 1. példa szerinti termék LD₅₀ értékét 1000 mg/kg-nál nagyobbak találtuk.

2. Hipobarometrikus anoxia vizsgálat

20–22 gramm súlyú him egereket öt órás éheztetés után tízes csoportokba osztottuk. A vizsgálandó vegyületet orálisan adtuk be az állatoknak 0,5%-os metilcellulóz oldattal készített szuszpenzió alakjában. A hatóanyag beadása után 15 perccel az állatokat két literes exsziakkátorba helyeztük, amelyben egy szivattyú segítségével 90 mmHg értékre csökkentettük hirtelen a nyomást. Az állatok életben maradásának idejét másodpercekben mértük.

Az életben maradás idejének a kontrollhoz viszonyított növekedését %-ban fejeztük ki. Azt tapasztaltuk, hogy az első példa szerinti termék 100 mg/kg dózisban 50%-kal hosszabbítja meg az állatok életbenmaradásának idejét a kontrollhoz képest.

3. Kutya vertebrális és femorális keringésére kifejtett hatás vizsgálata

Ezt a vizsgálatot mindkét nemhez tartozó 10–13 kg-os kopókutyák nyitott mellkasán végeztük, amelyeket klóralózzal anesztetizáltunk.

A ml/perc egységben kifejezett vertebrális keringést Stat-ham típusú elektromágneses keringésmérővel mértük. A mérőeszközt a jobboldali vertebrális artéria elágazásába helyeztük.

A femorális keringést hasonló körülmények között mértük a jobboldali femorális artérián.

Rögzítettük továbbá az artériás nyomást és a szív-frekvencia értékét.

A különféle paramétereket a vizsgálandó vegyület injekciója előtt és az után határoztuk meg, és a maximális változásokat %-ban fejeztük ki. Eredményeinket a következő táblázatban közöljük, ahol n jelzi az egyes dózisokkal folytatott kísérleteink számát.

Vegyület	Dózis mg/kg	Változás %			
		Átlagos artériás nyomás	Szívfrekvencia	Vertebrális keringés	Femorális keringés
		n	n	n	n
1. példa szerinti termék	0,1	4,7 ± 3,7 3	- 2,3 ± 2,3 3	26 ± 3,8 3	27,7 ± 8,9 3
	0,3	2,3 ± 3,8 6	- 2 ± 4,4 6	28 ± 15,5 6	17,3 ± 18,2 6
Vinkamin	0,1	-6,5 ± 6,5 2	-10 ± 10 2	5 ± 5 2	17 1
	0,3	-0,6 ± 1,4 5	-15,2 ± 4,3 5	1,0 ± 11,5 5	-2,8 ± 2,8 4

Kísérleteinkből az alábbi következtetéseket vonhatjuk le.

Az 1. példa szerinti termék 0,1 mg/kg vagy ennél nagyobb intravénás dózisban oly módon növeli a vertebrális keringést, hogy közben nem befolyásolja lényegesen sem a vérnyomást, sem a szívfrekvenciát. Fokozza továbbá a femorális keringést.

A vinkamin hasonló dózisban szabálytalanul módosítja a vertebrális és a femorális keringést (amint a standard deviáció átlagos értékeiből kitűnik), és enyhén csökkenti a szívfrekvenciát.

Szabadalmi igénypontok

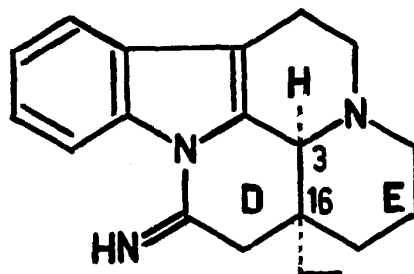
1. Eljárás az (I) képletű (+)-(3α,16α)-14-imino-(15H)-eburnamenin előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási

vegyületként (II) képletű (+)-(3α,16α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-ont vagy annak egy sóját alkálifém-hidroxiddal reagáltatjuk.

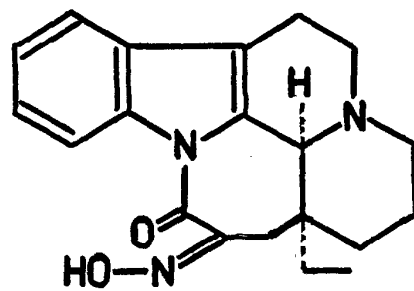
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 100–150 °C-on végezzük.

3. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) képletű (+)-(3α,16α)-14-imino-(15H)-eburnamenint a gyógyszerkészítésben szokásos töltőanyagokkal, hígítószerrel, és kívánt esetben egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

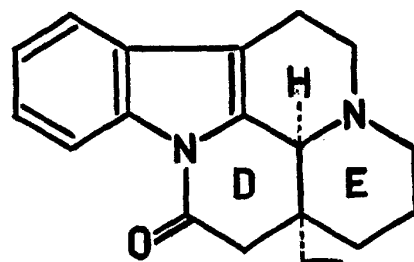
1 rajz



(I)



(II)



(III)

181944
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 461/00