

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.³: C 07 D 461/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



①1

①2 **PATENTSCHRIFT** A5

629 803

②1 Gesuchsnummer: 8285/77

②2 Anmeldungsdatum: 05.07.1977

③0 Priorität(en): 21.07.1976 HU RI 593

②4 Patent erteilt: 14.05.1982

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 14.05.1982

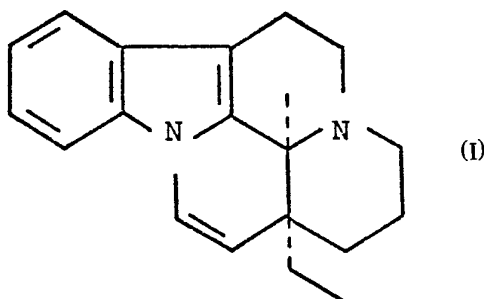
⑦3 Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar R.T., Budapest X
(HU)

⑦2 Erfinder:
Otto Clauder, Budapest I (HU)
Arpad Kiraly, Budapest XIV (HU)
Dr. Jozsef Kökösi, Budapest III (HU)
Dr. Egon Karpati, Budapest XII (HU)
Dr. Laszlo Szporny, Budapest XI (HU)

⑦4 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤4 **Verfahren zur Herstellung eines neuen Alkaloids vom Vincamin-Typ und von Salzen davon.**

⑤7 Es wird das neue Alkaloid vom Vincamin-Typ der
Formel

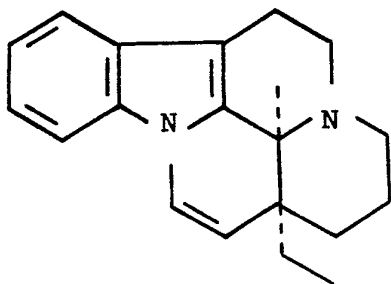


sowie von Säureadditionssalzen davon hergestellt. Die neue Verbindung wird erhalten, indem man entweder Vincaminsäure einer Dehydratisierung und Decarboxylierung unterwirft oder indem man Apovincaminsäure decarboxyliert.

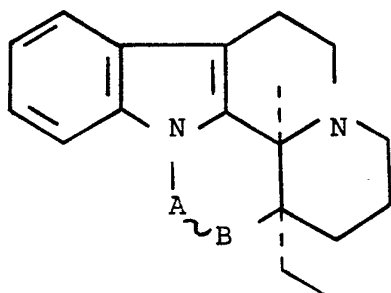
Die erhaltene Verbindung wird in quaternäre Ammoniumsalze überführt.

PATENTANSPRÜCHE

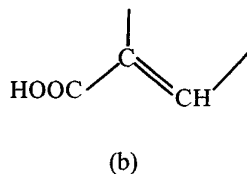
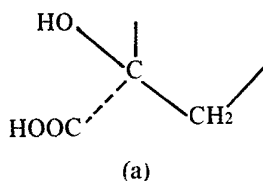
1. Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung der Formel



sowie von Säureadditionssalzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin A~B eine Gruppe der Formeln (a) oder (b)



bedeutet, einer Wärmebehandlung unterwirft, wobei beim Einsatz von Verbindungen der Formel II, worin A~B die Gruppierung (a) bedeutet, eine Dehydratisierung und Decarboxylierung stattfindet und beim Einsatz von Verbindungen der Formel II, worin A~B die Gruppierung (b) ist, eine Decarboxylierung stattfindet, und man eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wärmebehandlung bei 80°C bis 300°C 0,5 bis 4 Stunden lang durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wärmebehandlung bei 100°C bis 260°C, 1 bis 3 Stunden lang durchführt.

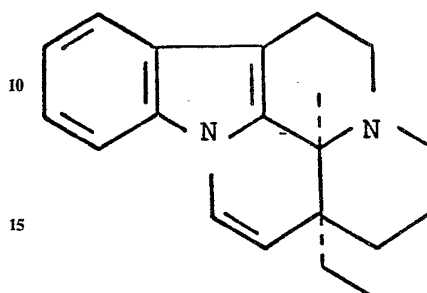
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wärmebehandlung in einer inerten Gasatmosphäre durchführt.

5. Verfahren zur Herstellung von quaternären Ammoniumsalzen der Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt und die genannte Verbindung mit einem Alkylhalogenid umsetzt.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von einem neuen Alkaloid vom Vincamin-Typ und von Salzen davon.

Es wurde gefunden, dass unter den Abbauprodukten des Alkaloids Vincamin sich weitere physiologisch wertvolle Wirkungen besitzende und in der Literatur bisher nicht beschriebene neue Verbindungen befinden. Ein solches therapeutisch aktives Produkt ist das in der Natur nicht vorkommende neue Alkaloid Vincamenin der Formel

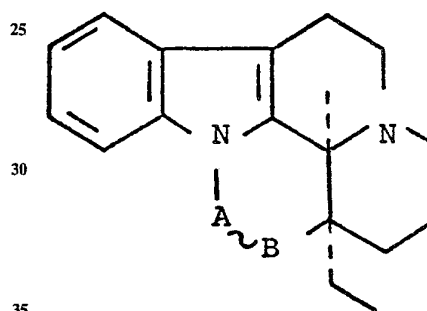
(I)



(I)

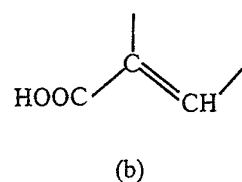
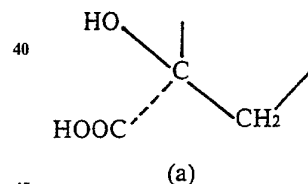
der optischen Antipode des in der Natur vorkommenden Alkaloids Eburnamenin.

Das neue Vincamenin der Formel I und dessen Säureadditionssalze werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



(II)

worin A~B eine Gruppe der Formeln (a) oder (b)



bedeutet, einer Wärmebehandlung unterwirft, wobei beim Einsatz von Verbindungen der Formel II, worin A~B die Gruppierung (a) bedeutet, eine Dehydratisierung und Decarboxylierung stattfindet und beim Einsatz von Verbindungen der Formel II, worin A~B die Gruppierung (b) ist, eine Decarboxylierung stattfindet, und man erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

55 Aus erhaltenen Verbindungen der Formel I stellt man durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze her.

Das Vincamenin kann aus einem Salz freigesetzt bzw. in ein anderes Salz überführt werden.

Die Ausgangsstoffe des erfindungsgemässen Verfahrens können in der folgenden Weise hergestellt werden:

Diejenige Verbindung der Formel II, in welcher A~B die Gruppe der Formel (a) vertritt, d. h. die Vincaminsäure, wird gewöhnlich aus Vincamin durch einfaches Verseifen hergestellt (vgl.: DOS 22 53 750; OE-PS 322 118).

Die Verbindung der Formel II, in welcher A~B die Gruppe (b) ist, also die Apovincaminsäure kann aus Apovincamin durch Verseifen hergestellt werden (vgl.: DT-PS 1 958 514;

OE-PS 291 446).

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Vincamenin wird z. B. so durchgeführt, dass man Vincaminsäure – Formel II, A~B = (a) – etwa 0,5 bis 4 Stunden lang auf 150° bis 300°C erhitzt. Während dieser Wärmebehandlung wird die Vincaminsäure dehydratiert und decarboxyliert; diese beiden Reaktionen können gleichzeitig oder nacheinander stattfinden und so wird die Vincaminsäure in Vincamenin übergeführt.

Diese Reaktion wird vorteilhaft in einer inerten Gasatmosphäre, z. B. in Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Das erhaltene Reaktionsprodukt kann dann in an sich bekannter Weise aufgearbeitet werden, es wird z. B. in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, z. B. in einem Äther oder Kohlenwasserstoff gelöst und die organische Lösung zum Entfernen der unreaktierten Vincaminsäure mit einer basischen wässrigen Lösung gewaschen. Dann wird die organische Phase getrocknet und eingedampft; das Vincamenin bleibt als öliges Produkt zurück. Die in dieser Weise in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltene Vincamenin ist so rein, dass praktisch keine weitere Reinigung erforderlich ist.

Bei einer andern Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird Apovincaminsäure – Formel II, A~B = (b) – der zweckmässig 0,5 bis 4 Stunden dauernden Wärmebehandlung, vorteilhaft bei 200° bis 300°C unterworfen. In diesem Fall wird die Apovincaminsäure decarboxyliert und so in Vincamenin übergeführt.

Auch in diesem Fall ist es vorteilhaft, die Wärmebehandlung in einer inerten Gasatmosphäre, zweckmässig in Stickstoffatmosphäre durchzuführen; das Aufarbeiten des Reaktionsprodukts kann in der oben beschriebenen Weise durchgeführt werden.

Das in ölicher Form erhaltene Vincamenin kann durch Umsetzen mit verschiedenen Säuren in die entsprechenden Säureadditionssalze übergeführt werden; die Säureadditionssalze sind meistens gut identifizierbare kristalline Stoffe. In dieser Weise können z. B. mit Halogenwasserstoffen, vorteilhaft mit Salzsäure, mit ein- oder mehrbasischen Carbonensäuren, z. B. mit Weinsäure, ferner mit Pikrinsäure gebildete Säureadditionssalze hergestellt werden. Die Salzbildung wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel, vorteilhaft in einem aliphatischen Alkohol, z. B. in Äthanol, durchgeführt.

Das Vincamenin wird auch in quaternäre Salze überführt. Zu diesem Zweck kann das Vincamenin in einem inerten organischen Lösungsmittel, zweckmässig in einem aliphatischen Keton, z. B. in Aceton, mit einem Alkylhalogenid, z. B. mit Methyljodid, umgesetzt werden. Die quaternären Salze von Vincamenin sind meistens gut kristallisierbare Verbindungen.

Mit dazu geeigneten Verbindungen kann man aus dem Vincamenin in an sich bekannter Weise auch Molekülverbindungen herstellen; besonders gut ist zu diesem Zweck die Pikrolonsäure geeignet.

Das nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbare Vincamenin und seine Salze haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften.

Die hämodynamische Wirkung von Vincameninhydrochlorid wurde an 8 narkotisierten Hunden untersucht. Die Tiere wurden mit 30 mg/kg i.v. verabreichtem Pentobarbital narkotisiert; der Wirkstoff wurde dann ebenfalls i.v., in Dosen von 1 mg/kg verabreicht. Es wurden die folgenden Parameter untersucht:

arterieller Blutdruck (MABP),
Pulszahl (HR),
Durchblutung in der Arteria carotis interna (CBF),
Gefässwiderstand in der Arteria carotis interna (CVR),
Durchblutung in der Arteria femoralis (FBF),

Gefässwiderstand in der Arteria femoralis (FVR).

Die Werte der obigen Parameter wurden vor der Behandlung (Ausgangswert), sowie 3, 5, 10 und 15 Minuten nach der Verabreichung des Wirkstoffes gemessen; die Änderung der Werte wurde in Prozenten ausgewertet. In der nachstehenden Tabelle sind die Durchschnittswerte von 8 Versuchen und die Streuungen, und zwar in auf den Ausgangswert bezogenen Prozenten angegeben.

Minuten nach der Verabreichung:	3	5	10	15
15 MABP	+1,3± 2,5	+2,4±3,1	+5,8±6,1	+2,9±2,1
HR	-8,9± 4,3	-8,8±4,4	-9,0±3,8	-6,5±3,1
CBF	+0,3± 3,7	-1,7±3,0	-4,8±1,7	-4,8±2,5
CVR	+0,7± 3,5	+3,1±3,5	+4,7±1,7	+6,2±3,0
FBF	+21,4±10,0	+18,6±9,4	+16,4±8,5	+15,3±6,9
20 FVR	-13,0± 7,1	-12,9±6,2	-7,9±6,3	-10,7±5,1

Aus den in der Tabelle zusammengefassten Ergebnissen ist es ersichtlich, dass das Vincameninhydrochlorid die Pulszahl herabsetzt und eine etwa 15–21%ige vasodilatatorische Wirkung auf das femorale Gefässgebiet hat.

Die wirksamen Dosen dieser Wirkstoffe sind bei intravenöser oder oraler Verabreichung zwischen 1 mg/kg und 5 mg/kg. Diese wirksame Dose ist auf einen Tag berechnet und kann auf einmal oder während des Tages in mehreren, untereinander gleichen Teildosen verabreicht werden. Die in gegebenen Fällen vorteilhafteste Dosierung kann jeweils auf Grund des Zustandes des Patienten und der Erfahrungen des Arztes bestimmt werden.

Das erfindungsgemäss hergestellte Vincamenin und seine Salze können als Wirkstoffe, durch Vermischen mit den üblichen festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder sonstigen pharmazeutischen Hilfsstoffen zu den üblichen, zu parenteraler oder enteraler Verabreichung geeigneten Arzneimittelpreparaten verabreicht werden. Als Trägerstoffe können z. B. Wasser, Gelatine, Lactose, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, pflanzliche Öle, wie z. B. Erdnussöl, Olivenöl usw., Tragant, Polyäthylenglykole, Vaseline usw. verwendet werden. Die pharmazeutischen Zubereitungen können in den üblichen Formen, z. B. als Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien usw., oder in flüssiger Form als ölige oder wässrige Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, weiche Gelatinkapseln, injektierbare wässrige oder ölige Lösungen usw. hergestellt werden. Derartige Präparate können auch verschiedene pharmazeutische Hilfsstoffe, z. B. Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Aromastoffe usw., und gegebenenfalls auch weitere bekannte, therapeutisch wirksame Verbindungen enthalten. Die Präparate werden vorteilhaft in zur beabsichtigten therapeutischen Verwendung geeignete Dosierungseinheiten hergestellt. Diese Arzneimittelpreparate können nach den üblichen Methoden, z. B. durch Vermahlen, Sieben, Mischen, Granulieren, Pressen bzw. Lösen usw. hergestellt werden und können gegebenenfalls auch weiteren, in der pharmazeutischen Industrie üblichen Behandlungen unterworfen, z. B. sterilisiert werden.

Als weitere therapeutisch wirksame bekannte Verbindungen, die mit den erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen kombiniert werden können, kommen z. B. Theophyllin, Phenylbarbiturat, Acetylsalicylsäure, ferner Vitamine, z. B. Vitamin E oder P, mit welchen bedeutsame synergistische Wirkungen erzielt werden können, sowie Vitamin C (Ascorbinsäure) und seine Salze und komplexen Derivate,

welche z. B. bei oraler Verabreichung die Resorption des Vincamenins beschleunigen und dadurch ein schnelleres Eintreten der Wirkung ermöglichen. Man kann das Vincamenin auch in der Form von Pamoat als Wirkstoff verwenden, wodurch eine dauerhaftere Wirkung erzielt werden kann; durch die Verwendung des Dioctylsulfosuccinat- oder Laurylsulfatsalzes kann bei oral zu verabreichenden Präparaten der bittere Geschmack des Wirkstoffes eliminiert werden. Die Präparate können ferner gewisse anorganische Salze, z. B. Monoammoniumphosphat oder ein Monoalkaliphosphat enthalten, welche bei oraler Verabreichung die Bildung von stabilen Lösungen begünstigen. Gegebenenfalls kann der Wirkstoff auch in der Form von einem Alkylsulfonat oder von 2-Ketoglutarat eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die nachstehenden Beispiele näher veranschaulicht; die Erfindung ist aber in keiner Weise auf den Inhalt dieser Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

3,4 g (0,01 Mol) Vincaminsäure werden in einem Sulfurierkolben, in Stickstoffatmosphäre, in einem Öl- oder Metallbad auf den Schmelzpunkt (260°C) erhitzt und die Schmelze wird 1–2 Stunden lang bei 240–260°C gehalten. Die auf den Schmelzpunkt erhitzte Vincaminsäure gibt sofort Kohlendioxid ab; wird aber zur Vervollständigung der Reaktion noch weiter bei der erwähnten Temperatur von 240–260°C gehalten. Die Bildung des Vincamenins, bzw. die Überführung der Vincaminsäure in Vincamenin wird durch Dünnschichtchromatographie (auf Silicagelplatte, Laufmittel: das Gemisch von 100 Teilen Chloroform und 14 Teilen Methanol) verfolgt. Wenn der für Vincaminsäure charakteristische Fleck vom Chromatogramm schon verschwindet, kann die Reaktion als beendet betrachtet werden. Der Rückstand der Schmelze wird dann in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z. B. in Äther, Benzol oder Dichloräthan gelöst und die organische Lösung mit je 10 ml N wässriger Natronlauge etwa zweimal und dann mit 10 ml destilliertem Wasser einmal ausgeschüttelt, um die eventuell zurückgebliebene unreaktierte Vincaminsäure zu entfernen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit einem halben Volumen eines organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird mit der ursprünglichen organischen Lösung vereinigt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

Als Rückstand werden 2,70 g Vincamenin (nahezu quantitative Ausbeute) in der Form eines blassgelben Öls erhalten. Dieses ölartige Produkt kann nur im Hochvakuum, bei sehr hohen Temperaturen destilliert werden; Kp. bei 10^{-4} mm Hg: 208–210°C. $[\alpha]_D^{20} = 180^\circ$ ($c = 1\%$, in Chloroform).

Das Pikrat von Vincamenin ist eine gut kristallisierbare Verbindung; F. 170–172°C.

Die mit Pikrolonsäure gebildete Molekülverbindung schmilzt bei 218–220°C.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_2$:

Ber.: C 82,37%, H 7,83%, N 10,07%;
Gef.: C 82,03%, H 7,80%, N 9,95%.

Beispiel 2

Es wird nach Beispiel 1 gearbeitet, mit dem Unterschied, dass die Schmelze des Ausgangsstoffes drei Stunden lang bei 240–260°C gehalten wird. Auf diese Weise werden 2,50 g Vincamenin (90% d.Th.) in Form eines Öls erhalten, dessen Farbe etwas dunkler ist, als diejenige des Produkts von Beispiel 1.

Beispiel 3

3,24 g (0,01 Mol) Apovincaminsäure werden in einem Sulfurierkolben, in Stickstoffatmosphäre, in einem Öl- oder Metallbad auf den Schmelzpunkt erhitzt und die Schmelze wird 1–2 Stunden lang bei 250–260°C gehalten. Die erhaltene Schmelze wird dann in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z. B. in Äther, Benzol oder Dichloräthan gelöst und die organische Lösung mit je 10 ml N wässriger Natronlauge etwa zweimal und dann mit 10 ml destilliertem Wasser einmal ausgeschüttelt, um die eventuell zurückgebliebene unreaktierte Apovincaminsäure zu entfernen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit einem halben Volumen eines organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird mit der ursprünglichen organischen Lösung vereinigt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

Als Rückstand werden 2,10 g Vincamenin (76% d.Th.) in Form eines blassgelben Öls erhalten. Das Pikrat dieses Produkts schmilzt bei 172°C.

Beispiel 4

Es wird nach Beispiel 3 gearbeitet, mit dem Unterschied, dass die Schmelze des Ausgangsstoffes drei Stunden lang bei 250–260°C gehalten wird. Auf diese Weise werden 2,00 g Vincamenin erhalten.

Beispiel 5

2,78 g (0,01 Mol) Vincamenin werden in 9 ml abs. Äthanol gelöst und mit 1 ml äthanolischer, 36,5%iger Salzsäurelösung versetzt. Das Hydrochlorid des Vincamenins wird durch die tropfenweise Zugabe von etwa fünffacher Menge Äther gefällt. Das Hydrochlorid scheidet sich anfangs in ölicher Form aus, kristallisiert aber beim Stehen im Kühlschrank. Es werden auf diese Weise 2,70 g Vincameninhydrochlorid erhalten; F. 246–247°C; $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 1\%$ in Chloroform).

Analyse für $C_{19}H_{22}N_2 \cdot HCl$ (Mol.gew. 316,83):

40 Gef.: C 72,02%, H 7,94%, N 9,83%, Cl 11,5%;
Ber.: C 72,15%, H 7,98%, N 9,10%, Cl 10,7%;

Beispiel 6

1,39 g (0,005 Mol) Vincamenin werden in 8 ml Äthanol gelöst und mit der Lösung von 0,375 g D-Weinsäure in 2 ml Äthanol versetzt. Das Vincamenin-tartrat scheidet sich in ölicher Form aus der Lösung. Dieses ölige Produkt ist in Wasser gut lösbar.

Beispiel 7

0,277 g (0,001 Mol) Vincamenin werden in 1,0 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,5 ml (1,15 g, 0,008 Mol) Methyljodid versetzt. Nach kurzem Stehen sammeln sich ölige Tropfen an der Oberfläche der klaren Lösung; nach kurzem Rühren beginnt das Produkt zu kristallisieren. Das Gemisch wird einen Tag im Kühlschrank stehen gelassen, in dieser Zeit ist das Kristallisieren beendet. Das kristalline Produkt wird abfiltriert, mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 0,42 g Vincamenin-methyljodid (71% d.Th.) erhalten; F. 275°C.

Nach Umkristallisieren aus Äthanol zeigt das Produkt ein optisches Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ$ ($c = 1\%$ in Chloroform).

65 Analyse für $C_{19}H_{22}N_2 \cdot CH_3J$ (Mol.Gew. 420):

Ber.: C 57,38%, H 5,80%;
Gef.: C 57,20%, H 5,73%.

Anwendungsbeispiel

Tabletten mit Vincamenin-hydrochlorid

Es werden die folgenden Stoffmengen eingesetzt:

Vincamenin-hydrochlorid	5 g	5
Gelatine	3 g	
Magnesiumstearat	2 g	
Talkum	5 g	
Kartoffelstärke	40 g	
Milchzucker	95 g	10

Der Wirkstoff wird mit $\frac{3}{4}$ Teil der Kartoffelstärke und mit dem Milchzucker vermischt. Das homogene Gemisch wird mit der wässrigen Lösung der Gelatine zusammengeknetet, granuliert und getrocknet. Das trockene Granulat wird mit dem Talkum, dem zurückgebliebenen $\frac{1}{4}$ Teil der Kartoffelstärke und dem Magnesiumstearat vermischt und zu 1000 Tabletten von je 150 mg Einzelgewicht verpresst. Die Tabletten können zur Erleichterung der Dosierung mit Teilerben versehen werden.