



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 658 656 A5

⑤① Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 461/00  
A 61 K 31/475

// (A 61 K 31/475, 31:21)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer: 3567/83

②② Anmeldungsdatum: 29.06.1983

③⑩ Priorität(en): 30.06.1982 HU 2128/82

②④ Patent erteilt: 28.11.1986

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 28.11.1986

⑦③ Inhaber:  
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar RT, Budapest X  
(HU)

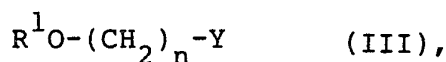
⑦② Erfinder:  
Kreidl, Janos, Dr., Budapest II (HU)  
Czibula, Laszlo, Dr., Budapest XXI (HU)  
Visky, György, Budapest XVIII (HU)  
Farkas, Maria (-Kirjak), Dr., Budapest XXI (HU)  
Mészáros, Judit (-Brill), Budapest XI (HU)  
Groo, Dora, Dr., Budapest II (HU)  
Palosi, Eva, Dr., Budapest II (HU)  
Karpati, Egon, Dr., Budapest II (HU)  
Szporny, Laszlo, Dr., Budapest XI (HU)

⑦④ Vertreter:  
Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder,  
Zürich

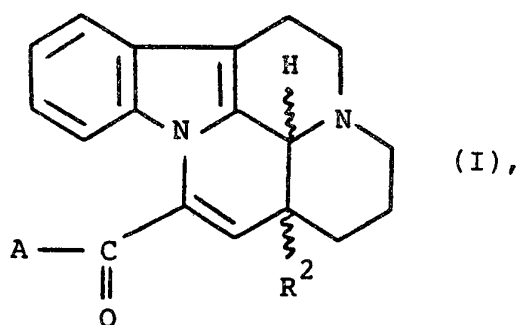
⑤④ Neue Eburnamenin-14-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und die neuen Verbindungen enthaltende Arzneimittelpräparate.

⑤⑦ Die racemischen und optisch aktiven Derivate der allgemeinen Formel I sowie die Säureadditionssalze dieser Verbindungen zeigen pharmazeutische Wirkungen. Die Substituenten in Formel I haben die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung und Stellung.

Die Verbindungen werden hergestellt aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A für eine Methoxygruppe steht und Glycolmonoalkyläthern der allgemeinen Formel III

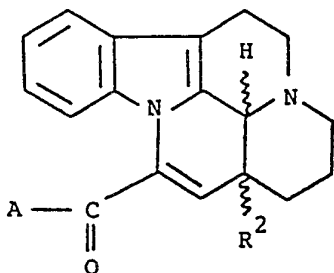


worin Y für eine Hydroxylgruppe, -OMe oder ein Halogenatom steht.



## PATENTANSPRÜCHE

1. Racemische und optisch aktive Eburnamenin-14-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I

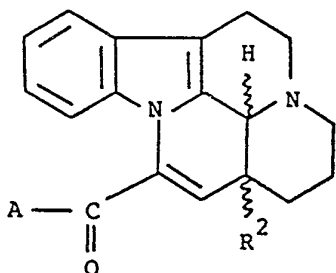


worin

A für eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-O-(CH_2)_n-OR^1$ , in der  $R^1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und n eine Zahl zwischen 2 und 6 bedeutet, steht und die Bedeutung von

$R^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, die mit der Alkylgruppe  $R^1$  identisch oder von dieser verschieden sein kann, wobei das Wasserstoffatom in 3-Stellung und  $R^2$  die Raumstellungen  $\alpha,\alpha$  und/oder  $\beta,\beta$  bzw.  $\alpha,\beta$  und/oder  $\beta,\alpha$  einnehmen, sowie die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

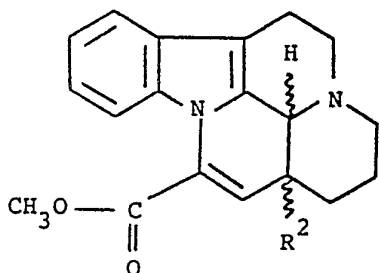
2. Verfahren zur Herstellung racemischer und optisch aktiver Eburnamenin-14-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

A für eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-O-(CH_2)_n-OR^1$ , in der  $R^1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und n eine Zahl zwischen 2 und 6 bedeutet, steht und die Bedeutung von

$R^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, die mit der Alkylgruppe  $R^1$  identisch oder von dieser verschieden sein kann, wobei das Wasserstoffatom in 3-Stellung und  $R^2$  die Raumstellungen  $\alpha,\alpha$  und/oder  $\beta,\beta$  bzw.  $\alpha,\beta$  und/oder  $\beta,\alpha$  einnehmen, sowie der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man die optischen Antipoden oder das Racemat eines Apovinkamin-Derivates der allgemeinen Formel II



worin die Bedeutung von  $R^2$  und die Raumstellung des Wasserstoffatoms in 3-Stellung und des Substituenten  $R^2$  die gleiche Bedeutung wie oben ist, oder deren Säureadditionssalze mit einem Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel III

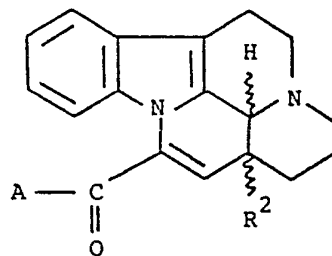


worin die Bedeutung von  $R^1$  und n die gleiche wie oben ist und Y für eine Hydroxylgruppe steht, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkalimonoglycolates der Verbindung der allgemeinen

2

Formel III umgesetzt und gewünschtenfalls die optischen Antipoden oder das Racemat des erhaltenen Derivates der allgemeinen Formel I mit einer dafür geeigneten Säure zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz umgesetzt.

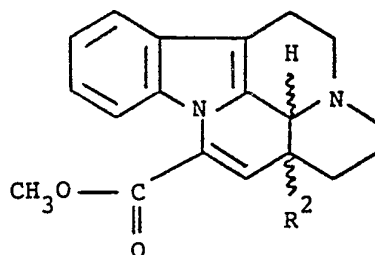
3. Verfahren zur Herstellung racemischer und optisch aktiver Eburnamenin-14-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

A für eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-O-(CH_2)_n-OR^1$ , in der  $R^1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und n eine Zahl zwischen 2 und 6 bedeutet, steht und die Bedeutung von

$R^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, die mit der Alkylgruppe  $R^1$  identisch oder von dieser verschieden sein kann, wobei das Wasserstoffatom in 3-Stellung und  $R^2$  die Raumstellungen  $\alpha,\alpha$  und/oder  $\beta,\beta$  bzw.  $\alpha,\beta$  und/oder  $\beta,\alpha$  einnehmen, sowie der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man die optischen Antipoden oder das Racemat eines Apovinkamin-Derivates der allgemeinen Formel II

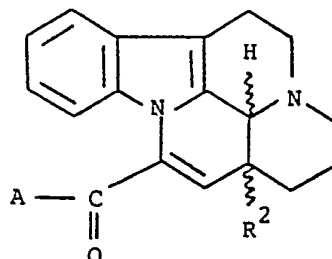


worin die Bedeutung von  $R^2$  und die Raumstellung des Wasserstoffatoms in 3-Stellung und des Substituenten  $R^2$  die gleiche Bedeutung wie oben ist, oder deren Säureadditionssalze zuerst hydrolysiert und die optischen Antipoden oder das Racemat des erhaltenen, an Stelle des Substituenten A eine Hydroxylgruppe aufweisenden Derivates der Verbindung der Formel I oder deren mit einer anorganischen Säure gebildete Säureadditionssalze mit einem Halogenierungsmittel behandelt und die optischen Antipoden oder das Racemat des erhaltenen, an Stelle des Substituenten A ein Halogenatom aufweisenden Derivates der Verbindung der Formel I oder deren Säureadditionssalze mit einem Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel III



worin die Bedeutung von  $R^1$  und n die gleiche wie oben ist und Y für eine Hydroxylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-OMe$  mit Me = Alkalimetallatom steht, umgesetzt und gewünschtenfalls die optischen Antipoden oder das Racemat des erhaltenen Derivates der allgemeinen Formel I mit einer dafür geeigneten Säure zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz umgesetzt.

4. Verfahren zur Herstellung racemischer und optisch aktiver Eburnamenin-14-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

A für eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^1$ , in der  $\text{R}^1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und  $n$  eine Zahl zwischen 2 und 6 bedeutet, steht und die Bedeutung von

$\text{R}^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, die mit der Alkylgruppe  $\text{R}^1$  identisch oder von dieser verschieden sein kann, wobei das Wasserstoffatom in 3-Stellung und  $\text{R}^2$  die Raumstellungen  $\alpha,\alpha$  und/oder  $\beta,\beta$  bzw.  $\alpha,\beta$  und/oder  $\beta,\alpha$  einnehmen, sowie der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man die optischen Antipoden oder das Racemat des an Stelle des Substituenten A eine Hydroxylgruppe enthaltenden Derivates der Verbindung der Formel I oder deren mit einer anorganischen Säure gebildete Säureadditionssalze mit einer Base behandelt, und das erhaltene Derivat der Verbindung der allgemeinen Formel I, worin an Stelle des Substituenten A eine Gruppe  $-\text{OMe}$  mit  $\text{Me} = \text{Alkalimetallatom}$  steht, mit einem Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel III



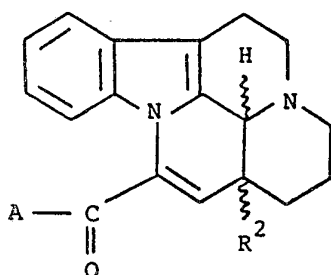
worin die Bedeutung von  $\text{R}^1$  und  $n$  die gleiche wie oben ist und  $\text{Y}$  für ein Halogenatom steht, umsetzt, und gewünschtenfalls die optischen Antipoden oder das Racemat des erhaltenen Derivates der allgemeinen Formel I mit einer dafür geeigneten Säure zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Halogenierung in Gegenwart eines Katalysators vornimmt.

6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelpreparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein racemisches oder optisch aktives Eburnamenin-14-carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel I oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit den in der Pharmazie üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen zu Arzneimittelpreparaten formuliert.

7. Arzneimittelpreparat, gekennzeichnet durch einen Gehalt an racemisch oder optisch aktiver Verbindung der allgemeinen Formel I oder den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen.

Die Erfindung betrifft neue, raceme und optisch aktive Eburnamenin-14-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel (I)



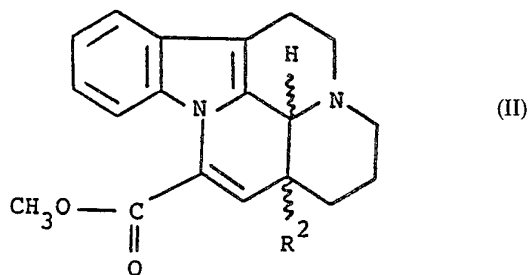
(I)

worin

A für eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^1$ , in der  $\text{R}^1$  eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen und  $n$  eine Zahl zwischen 2 und 6 bedeutet, steht und die Bedeutung von

$\text{R}^2$  Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, die mit der Alkylgruppe  $\text{R}^1$  identisch oder von dieser verschieden sein kann, wobei das Wasserstoffatom in 3-Stellung und  $\text{R}^2$  die Raumstellungen  $\alpha,\alpha$  und/oder  $\beta,\beta$  und/oder  $\alpha,\beta$  und/oder  $\beta,\alpha$  einnehmen. Die Erfindung betrifft ferner die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man die optischen Antipoden oder das Racemat eines Apovinkamin-Derivates der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin die Bedeutung von  $\text{R}^2$  und die Raumstellung des Wasserstoffatoms in 3-Stellung des Substituenten  $\text{R}^2$  die gleiche wie oben ist, oder deren Säureadditionssalze mit einem Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel (III)



worin die Bedeutung von  $\text{R}^1$  und  $n$  die gleiche wie oben ist und  $\text{Y}$  für Hydroxylgruppe steht, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkalimonoglycolates der Verbindung der allgemeinen Formel (III) umsetzt,

oder die Verbindung der allgemeinen Formel (II) zuerst hydrolysiert und die optischen Antipoden oder das Racemat des erhaltenen, an Stelle des Substituenten A eine Hydroxylgruppe aufweisenden Derivates der Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder deren mit einer anorganischen Säure gebildete Säureadditionssalze mit einem Halogenierungsmittel behandelt, und die optischen Antipoden oder das Racemat des erhaltenen, an Stelle des Substituenten A ein Halogenatom aufweisenden Derivates der allgemeinen Formel (I) oder deren Säureadditionssalze mit einem disjunkten Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel (III)



worin die Bedeutung von  $\text{R}^1$  und  $n$  die gleiche wie oben ist und  $\text{Y}$  für eine Hydroxylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-\text{OMe}$  mit  $\text{Me} = \text{Alkalimetallatom}$  steht, umsetzt, oder die optischen Antipoden oder das Racemat des an Stelle des Substituenten A eine Hydroxylgruppe enthaltenden Derivates der Verbindung der allgemeinen Formel (I) der deren mit einer anorganischen Säure gebildete Säureadditionssalzes mit einer Base behandelt,

und das erhaltene Derivat der allgemeinen Formel (I), worin an Stelle von A eine Gruppe  $-\text{OMe}$  mit  $\text{Me} = \text{Alkalimetallatom}$  steht, mit einem disjunkten Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel (III), worin die Bedeutung von  $\text{R}^1$  und  $n$  die gleiche wie oben ist und  $\text{Y}$  für Halogenatom steht, umsetzt, und gewünschtenfalls die optischen Antipoden oder das Racemat des erhaltenen Derivates der Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin A für eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^1$  steht und Bedeutung und Raumstellung der übrigen Substituenten die gleiche wie oben ist, mit einer dafür geeigneten Säure zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz umsetzt.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind biologisch aktiv und weisen wertvolle pharmazeutische Wirkungen auf. Von dieser Verbindungsgruppe weisen diejenigen, in denen das Wasserstoffatom in 3-Stellung und  $\text{R}^2$  die Raumstellung  $\alpha,\alpha$  und/oder  $\beta,\beta$  einnehmen, eine bedeutende antihypoxische Wirkung auf, während die Verbindungen, in denen die Raumstellung des Wasserstoffatoms in 3-Stellung und des Substituenten  $\text{R}^2$   $\alpha,\beta$  und/oder  $\beta,\alpha$  ist, eine erweiternde Wirkung auf die peripheren Gefässe ausüben. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben auch noch andere pharmazeutische Wirkungen.

In den allgemeinen Formeln stehen die Alkylgruppen  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  für gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise für Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, i-Pentyl-, n-Hexyl- oder i-Hexylgruppe. Als Halogenatom  $\text{Y}$  kommen alle Halogene wie

Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom in Frage. Das Alkalimetallatom Me kann für alle Alkalimetalle, zum Beispiel für Natrium oder Kalium, stehen. Die Bedeutung von  $n$  ist 2, 3, 4, 5 oder 6.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (II) können auf die in der ungarischen Patentschrift Nr. 151 295 beschriebene Weise, zum Beispiel durch Dehydratieren des Vinkamins, hergestellt werden.

Diejenigen Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III), in denen Y für Hydroxylgruppe steht, sind handelsübliche Produkte.

Diejenigen Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III), in denen Y für Halogenatom steht, können nach literaturbekannten Methoden (Org. Synth. Coll., vol. I, S 371 [1932] aus disjunkten Glycolmonoalkyläthern der allgemeinen Formel  $R^1O-(CH_2)_n-OH$  und Thionylchlorid hergestellt werden.

Bei der Umsetzung des Apovinkamin-Derivates der allgemeinen Formel (II) mit dem Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel (III) verwendet man als Lösungsmittel zweckmässig einen Überschuss der Verbindung (III). Statt dessen kann als Lösungsmittel jedoch auch ein inertes organisches Lösungsmittel, bevorzugt ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol oder Xylol verwendet werden. Die Reaktion wird bevorzugt am Siedepunkt des Reaktionsgemisches ausgeführt. Das in katalytischer Menge eingesetzte Alkalimonoglycolat der Verbindung der allgemeinen Formel (III) (d.h. eine Verbindung der allgemeinen Formel (III), in der die Bedeutung von  $R^1$  und  $n$  die gleiche wie oben ist und Y für eine Gruppe  $-OMe$  mit  $Me = \text{Alkalimetallatom}$  steht) kann erhalten werden, indem man eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (III), die als Substituenten Y eine Hydroxylgruppe aufweist, mit einem Alkalimetall (Natrium, Kalium, Lithium) oder einem Alkalialkoholat (z.B. Natriummethylat, Kalium-tert.,-butylat, Natrium-tert.-butylat) oder einem Alkalimetallhydrid (z.B. Natriumhydrid, Kaliumhydrid) umsetzt. Man kann das Alkalimonoglycolat auch in situ herstellen, indem man im Überschuss der als Y eine Hydroxylgruppe aufweisenden Verbindung der allgemeinen Formel (III) ein Alkalimetall oder ein Alkalialkoholat in katalytischer Menge löst und die Verbindung der allgemeinen Formel (II) dann dieser Lösung zusetzt.

Die Hydrolyse der Apovinkamin-Derivate der allgemeinen Formel (II) wird in an sich bekannter Weise in Gegenwart einer Base vorgenommen. Als Base kann man zum Beispiel eine anorganische Base, zweckmässig ein Alkalihydroxyd wie zum Beispiel Natriumhydroxyd verwenden. Als Lösungsmittel kommen Gemische aus einem Alkanol mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Wasser, zum Beispiel wässriges Methanol, in Frage.

Zum Halogenieren der an Stelle des Substituenten A eine Hydroxylgruppe aufweisenden Derivates der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann man zum Beispiel Thionylchlorid, Thionylbromid oder Oxalylchlorid verwenden. Die Halogenierung kann in einem hinsichtlich der Reaktionspartner inerten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel in halogenierten aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichloräthan, Chlorbenzol, vorgenommen werden. Gewünschtenfalls wird ein Katalysator, zum Beispiel Dimethylformamid oder Pyridin, eingesetzt.

Die Umsetzung des an Stelle des Substituenten A ein Halogenatom aufweisenden Derivates der Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit dem an Stelle von Y eine Hydroxylgruppe enthaltenden Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel (III) wird zweckmässig in einem Überschuss des letzteren als Lösungsmittel vorgenommen. Statt des Überschusses der Verbindung (III) kann als Lösungsmittel jedoch auch ein hinsichtlich der Reaktanten inertes organisches Lösungsmittel eingesetzt werden. Als solches kommen zum Beispiel Chlorkohlenwasserstoffe wie Chloroform, Dichlormethan oder Dichloräthan, ferner cyclische Äther wie Dioxan oder Tetrahydrofuran in Frage.

Die Umsetzung des an Stelle des Substituenten A ein Halogenatom enthaltenden Derivates der Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit an Stelle von Y eine Gruppe der allgemeinen Formel

$-OMe$  enthaltenden Glycolmonoalkyläther-Derivaten der allgemeinen Formel (III) kann in einem hinsichtlich der Reaktionspartner inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem cyclischen Äther wie Dioxan oder Tetrahydrofuran vorgenommen werden.

Zur Umsetzung der an Stelle des Substituenten A eine Hydroxylgruppe enthaltenden Derivates der Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer Base setzt man als Base im allgemeinen eine anorganische Base, zweckmässig ein festes Alkalihydroxyd, zum Beispiel Kaliumhydroxyd oder Natriumhydroxyd, oder ein Alkalicarbonat, zum Beispiel Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein. Zur Durchführung der Umsetzung kann man zum Beispiel das genannte Derivat mit zweckmässig der äquivalenten Menge des festen Alkalihydroxydes in einem inerten organischen Lösungsmittel, zweckmässig einem Alkanol mit 1-6 Kohlenstoffatomen (Methanol) oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff (Benzol oder Toluol) reagieren lassen und anschliessend das Reaktionsgemisch durch azeotrope Destillation zur Trockne eindampfen. Der trockene Eindampfrückstand, der das entsprechende Alkalisalz ist, kann ohne zwischenzeitliche Reinigung mit dem als Substituenten Y ein Halogenatom enthaltenden disjunkten Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel (III) umgesetzt werden, wobei man als Lösungsmittel ein inertes organisches Lösungsmittel, zweckmässig einen cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran oder einen aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol oder Toluol einsetzt.

Man kann auch so vorgehen, dass man das an Stelle des Substituenten A eine Hydroxylgruppe aufweisende Derivat der Verbindung der allgemeinen Formel (I) und die Base, zweckmässig festes Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat in äquimolarer Menge, zweckmässig unter Ausschluss der Feuchtigkeit, in einem aprotischen dipolaren Lösungsmittel, zum Beispiel Hexamethylphosphorsäuretriämid, Dimethylformamid oder Methyläthylketon, miteinander umsetzt und zu der erhaltenen Lösung, in der das entsprechende Alkalisalz des genannten Derivates vorliegt, das Glycolmonoalkyläther-Derivat der allgemeinen Formel (III) gibt.

Durch Umsetzen mit entsprechenden Säuren können aus den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) physiologisch verträgliche Säureadditionssalze hergestellt werden.

Zur Salzbildung können zum Beispiel die folgenden Säuren verwendet werden; anorganische Säuren wie Halogenwasserstoffe, zum Beispiel Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, ferner Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perhalogensäure wie zum Beispiel die Perchlorsäure, oder organische Säuren, zum Beispiel Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Citronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, Milchsäure, Zimtsäure, Benzoesäure, Phenyllessigsäure, p-Aminobenzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminosalicylsäure usw., ferner Alkylsulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, cycloaliphatische Sulfonsäuren wie Cyclohexylsulfonsäure, Arylsulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure, Naphthylsulfonsäure, Sulfanylsäure, und schliesslich Aminosäuren wie Asparaginsäure, Glutaminsäure, N-Acetylasparaginsäure, N-Acetylglutarsäure usw.

Die Salzbildung kann in einem inerten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel einem aliphatischen Alkohol mit 1-6 Kohlenstoffatomen, vorgenommen werden, indem man die raceme oder optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel (I) in diesem Lösungsmittel löst und zu der Lösung die entsprechende Säure oder deren Lösung so lange zusetzt, bis das Gemisch schwach sauer reagiert (etwa pH 5-6). Anschliessend wird das ausgefallene Säureadditionssalz auf eine geeignete Weise, zum Beispiel durch Filtrieren, abgetrennt.

Die racemen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in an sich bekannter Weise in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden. Man kann jedoch auch so vorgehen, dass man als Ausgangsstoff bereits optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel (II) einsetzt. Zweckmässig verfährt man so, dass — sollen raceme Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden — als Ausgangsstoff raceme Verbindungen der allgemeinen Formel

(II) verwendet werden, während zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel (I) von den entsprechenden, optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ausgegangen wird.

Die in dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen, optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beziehungsweise ihre Racemate oder Säureadditionssalze können gewünschtenfalls weiter gereinigt werden, zum Beispiel durch Umkristallisieren. Das zum Umkristallisieren verwendete Lösungsmittel wird abhängig von den Löslichkeits- und Kristallisationseigenschaften der umzukristallisierenden Substanz gewählt.

Die antihypoxische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für die Gruppe  $-O-(CH_2)_n-OR^1$  steht, wurde mit folgenden Methoden untersucht.

1) *Hypobare Hypoxie* (Baumel T. et al.: Proc. soc. Exp. Biol. [NY] 132, 629 [1969])

24-26 g schwere CFLP-Mäuse beiderlei Geschlechts erhalten nach 16stündigem Hungern die zu untersuchende Substanz als einmalige Dosis von 50 mg/kg intraperitoneal verabreicht. 30 Minuten nach der Applikation werden die Tiere in einen Exsikkator gesetzt, der innerhalb 25 Sekunden auf 73,3 kPa evakuiert wird. Bei diesem Druck wird die Überlebenszeit der Tiere gemessen. Als durch die Behandlung geschützt werden diejenigen Tiere betrachtet, die mehr

als doppelt so lange leben wie die mit einem Placebo behandelten Tiere.

2) *Asphyktische Anoxie* (Caillard C. et al.: Life Sci. 16, 1607 [1975])

Die Mäuse werden wie unter 1) beschrieben behandelt und 30 Minuten nach der Behandlung in luftdicht schliessende Glasgefässe von 100 ml Volumen gesetzt. Die Überlebenszeit wird gemessen. Als geschützt gelten diejenigen Tiere, deren Überlebenszeit um wenigstens 30 % länger ist als die der mit einem Placebo behandelten Tiere.

3) *Normobare Hypoxie*

Die Mäuse werden auf die unter 1) beschriebene Weise behandelt 15 und 30 Minuten nach der Behandlung in einen Glaszylinder von 3 Liter Volumen gesetzt, durch den man ein aus 96 % Stickstoff und 4 % Sauerstoff bestehendes Gasgemisch mit einer Geschwindigkeit von 3 Liter/min strömen lässt. Das Gas kann durch eine Öffnung ungehindert austreten. Die Zeit vom Einbringen der Tiere bis zum 20 Aufhören der Atembewegungen wird gemessen. Diejenigen Tiere, die mehr als doppelt so lange leben wie die nur mit Lösungsmittel behandelten, werden als geschützt betrachtet. In der folgenden Tabelle sind der Durchschnitt der Überlebenszeit ( $\pm$  SE) und die Anzahl der geschützten Tiere in Prozent angegeben.

| Methode                    | Placebo                       | Vinkamin         | (+)-cis-Eburnamenin-14-carbonsäuremethoxy-äthylester |
|----------------------------|-------------------------------|------------------|------------------------------------------------------|
| <i>Hypobare Hypoxie</i>    |                               |                  |                                                      |
| a) Überlebenszeit $\pm$ SE | 64,5 $\pm$ 3,53 <sup>xx</sup> | 129,8 $\pm$ 3,18 | 185,0 $\pm$ 30,52                                    |
| b) geschützte Tiere, %     | —                             | 40               | 60                                                   |
| <i>Asphyktische Anoxie</i> |                               |                  |                                                      |
| a) Überlebenszeit $\pm$ SE | 15,2 $\pm$ 1,04 <sup>x</sup>  | 20,1 $\pm$ 1,09  | 22,4 $\pm$ 1,44                                      |
| b) geschützte Tiere, %     | —                             | 40               | 70                                                   |
| <i>Normobare Hypoxie</i>   |                               |                  |                                                      |
| a) Überlebenszeit $\pm$ SE | 5,0 $\pm$ 0,39 <sup>xxx</sup> | 7,1 $\pm$ 1,12   | 13,5 $\pm$ 0,73                                      |
| b) geschützte Tiere, %     | —                             | 0                | 90                                                   |

x = Limitzeit: 19,8 min

xx = Limitzeit: 129 sec

xxx = Limitzeit: 15,0 min

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass zum Beispiel der erfindungsgemässe (+)-cis-Eburnamenin-14-carbonsäuremethoxyäthylester, verglichen mit dem Placebo beziehungsweise dem in ähnlicher Richtung wirkenden Vinkamin, den Sauerstoffhaushalt des Gehirns günstig beeinflusst. Die Verbindung steigert die Ausnutzbarkeit des Sauerstoffes und verhindert dadurch bei Sauerstoffmangel im Gehirn eine Schädigung der Gehirngewebe. Die Tierversuche wurden unter auf verschiedene Weise hervorgerufenen, zum Tode führenden extremen hypoktischen Bedingungen vorgenommen. Aus den Versuchen kann abgeleitet werden, dass die Vorbehandlung mit den erfindungsgemässen Verbindungen die Überlebenszeit der Tiere verlängerte beziehungsweise dass ein Teil der Tiere den Aufenthalt in der ansonsten auf jeden Fall zum Tode führenden hypoktischen Umgebung überlebte.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können mit den in der Pharmazie üblichen, zur parenteralen oder enteralen Verabreichung geeigneten festen oder flüssigen Träger- und/oder Hilfsstoffen zu Arzneimittelpreparaten formuliert werden. Als Trägerstoffe kommen zum Beispiel in Frage: Wasser, Gelatine, Lactose, Milchkucker, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum,

Pflanzenöle wie Erdnussöl oder Olivenöl. Die erfindungsgemässen 50 Verbindungen können zu unterschiedlichen Darreichungsformen, zum Beispiel zu festen Präparaten (abgerundete oder eckige Tabletten, Dragées, Kapseln wie Hartgelatine-kapseln, Pillen, Suppositorien usw.) oder flüssigen Präparaten (Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen in Wasser oder Öl, Sirup, Weichgelatine-kapseln, injizierbare Lösungen oder Suspensionen in Wasser oder Öl usw.) formuliert werden. Die Menge des festen Trägerstoffes kann innerhalb 55 weiter Grenzen variieren und liegt vorteilhaft zwischen 25 mg und 1 g.

Die Präparate können gegebenenfalls die üblichen Hilfsstoffe, 60 zum Beispiel Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netz- und Emulgiermittel, zum Einstellen des osmotischen Druckes dienende Salze, Puffer, ferner Geruchs- und Geschmacksstoffe enthalten. Die Präparate können auch pharmazeutisch wirksame bekannte Verbindungen enthalten, ohne dass diese mit den erfindungsgemässen Verbindungen 65 eine synergistische Wirkung zeigen. Die Präparate werden zweckmässig in Dosiereinheiten formuliert, die der gewünschten Applikationsart entsprechen. Die Arzneimittelpreparate werden in an sich bekannter Weise, zum Beispiel durch Sieben und Mischen der

Bestandteile, Granulieren und Pressen oder Auflösen hergestellt. Die Präparate können weiteren üblichen Arbeitsgängen (z.B. einer Sterilisierung) unterzogen werden.

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

#### Beispiel 1:

##### (+)-cis-Eburnamenin-14-carbonsäure (3a,16a)

50,5 g (+)-cis-Apovinkamin(3a,16a) werden in der Lösung von 38 g festem Natriumhydroxyd in 400 ml Methanol und 25 ml Wasser am Rückfluss 30 Minuten lang gekocht. Dann wird der Methylalkohol aus der Lösung abdestilliert, der Rückstand wird in 300 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung mit einmolarer Citronensäure auf 6,50 eingestellt. Die ausgefallene Verbindung wird abfiltriert, dreimal mit insgesamt 150 ml destilliertem Wasser gewaschen und dann getrocknet. 46,5 g (95,8 %) schneeweisses, mikrokristallines Produkt werden erhalten.

Schmelzpunkt: 260-261 °C (unter Zersetzung),

$[\alpha]_D^{20}$ : +69° (c = 1, in ammoniakalischem Methanol).

#### Beispiel 2:

##### (+)-cis-Eburnamenin-14-carbonsäurechloridhydrochlorid (3a,16a)

64,5 g der gemäss Beispiel 1 hergestellten (+)-cis-Eburnamenin-14-carbonsäure(3a,16a) werden in 250 ml Dichloräthan suspendiert. Zu der mit 0,1 ml Dimethylformamid versetzten Suspension werden 26,2 g Thionylchlorid tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 40° C 3 Stunden lang gerührt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Zu dem öligen Eindampfrückstand werden 200 ml Cyclohexan gegeben, die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit 2 x 30 ml Cyclohexan gewaschen und dann getrocknet. 70 g der im Titel genannten Verbindung werden erhalten.

Schmelzpunkt: 184-186 °C.

Das Produkt kann ohne weitere Reinigung für den folgenden Reaktionsschritt verwendet werden.

#### - Beispiel 3:

##### (+)-cis-Eburnamenin-14-carbonsäuremethoxyäthylester (3a,16a)

1,8 g 80%iges Natriumhydrid werden in 50 ml Äthylenglycolmonomethyläther gelöst und zu der Lösung 11,3 g des gemäss Beispiel 2 hergestellten (+)-cis-(3a,16a)-Eburnamenin-14-carbonsäurechloridhydrochlorides gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt, dann mit 50 ml Wasser versetzt und mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die Phasen werden voneinander getrennt, dann wird die wässrige Phase noch einmal mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren zur Trockne eingedampft. Der ölige Eindampfrückstand wird dreimal mit je 50 ml n-Hexan behandelt. Die erhaltenen 12,5 g Festsubstanz werden abfiltriert und aus 20 ml Diisopropyläther umkristallisiert. 10,8 g (80%) der obigen Verbindung werden erhalten.

Schmelzpunkt: 102-103 °C,

$[\alpha]_D^{20}$ : +128,9° (c = 1, Chloroform).

#### Beispiel 4:

##### (+)-trans-Eburnamenin-14-carbonsäuremethoxyäthylester-(3a,16β)hydrochlorid

0,2 g metallisches Kalium werden in 100 ml wasserfreiem Äthylenglycolmonomethyläther gelöst. Zu der Lösung werden 8,4 g (0,025 Mol) (+)-trans-Eburnamenin-14-carbonsäuremethylester-(3a,16β) gegeben. Die Lösung wird bei 60° C 30 Minuten lang gerührt und dann das Lösungsmittel bei 20-25 Torr innerhalb einer

Stunde abdestilliert. Der Rückstand wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit 50 ml Wasser versetzt und mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH = 2 eingestellt. Das Kristalle enthaltende Gemisch wird erwärmt, bis sich die Kristalle gelöst haben, und anschliessend wird durch langsames Abkühlen kritallisiert. Das Gemisch lässt man bei 0 ° C 4 Stunden lang stehen, filtriert dann ab, wäscht das Produkt mit 2 x 30 ml kaltem Wasser und trocknet. Die erhaltenen 9,4 g Rohrprodukt werden aus 60 ml Wasser umkristallisiert. 8,5 g (82 %) Hydrochlorid werden erhalten.

Schmelzpunkt: 237-238 °C,

$[\alpha]_D^{20}$ : +147,3° (c = 1, Chloroform).

#### Beispiel 5:

##### (+)-trans-Eburnamenin-14-carbonsäure (3a,16β)

33,6 g (+)-trans-Apovinkamin(3a,16β) werden in der Lösung von 25 g festem Natriumhydroxyd in 250 ml Methanol und 25 ml Wasser 45 Minuten lang am Rückfluss gekocht. Dann wird das Methanol aus der Lösung abdestilliert, der Rückstand wird in 250 ml Wasser gelöst und mit einmolarer Citronensäure auf pH 6,60 angesäuert. Die ausgefallene Verbindung wird abfiltriert, viermal mit insgesamt 160 ml destilliertem Wasser gewaschen und dann getrocknet. 30,5 g (94,1 %) schneeweisses amorphes Produkt werden erhalten. Schmelzpunkt: 208-210 °C (unter Zersetzung),

$[\alpha]_D^{20}$ : +136,1° (c = 1, Dimethylformamid).

#### Beispiel 6:

##### (+)-trans-(3a,16β)-Eburnamenin-14-carbonsäurechloridhydrochlorid

Zu 100 ml Thionylchlorid werden 40 g (0,125 Mol) der gemäss Beispiel 5 hergestellten (+)-trans-Eburnamenin-14-carbonsäure(3a,16β) gegeben. Das Gemisch wird bei 60° C 3 Stunden lang gerührt, wobei alles in Lösung geht. Die Lösung wird auf 20° C gekühlt und mit 25 ml Diisopropyläther versetzt, wobei sich eine gelbe, klebrige Substanz ausscheidet. Diese wird nach Abgiessen der Flüssigkeit mit 150 ml Diisopropyläther gründlich verrieben, abfiltriert, durch Aufschlännen in 2 x 50 ml Diisopropyläther gewaschen und dann getrocknet. 45 g (96 %) Produkt werden in Form eines schwach gelben, amorphen Pulvers erhalten. Schmelzpunkt: 171-172 °C.

#### Beispiel 7:

##### (+)-trans-Eburnamenin-14-carbonsäuremethoxyäthylester-(3a,16β)hydrochlorid

9,4 g (0,025 Mol) des gemäss Beispiel 6 hergestellten (+)-trans-(3a,16β)-Eburnamenin-14-carbonsäurechloridhydrochlorides werden zu 100 ml wasserfreiem Äthylenglycolmonomethyläther gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 60° C eine Stunde lang gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 60 ml kochendem Wasser gelöst, die Lösung kochend mit Aktivkohle geklärt, dann filtriert und das Filtrat gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit 2 x 10 ml kaltem Wasser gewaschen und dann getrocknet. Die erhaltenen 9,2 g Rohprodukt werden in 60 ml kochendem Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geklärt, filtriert, und das Produkt wird durch Abkühlen des Filtrates kristallisiert. 8,3 g (80 %) Produkt werden erhalten. Schmelzpunkt: 237-238 °C,  $[\alpha]_D^{20}$ : +147° (c = 1, Chloroform).

#### Beispiel 8:

##### (+)-cis-Eburnamenin-14-carbonsäuremethoxyäthylester (3a,16a)

16,1 g der gemäss Beispiel 1 hergestellten (+)-cis-(3a,16a)-Eburnamenin-14-carbonsäure werden in 160 ml wasserfreiem Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst. Zu der Lösung werden unter Ausschluss der Feuchtigkeit zuerst 8,3 g feinpulverisiertes, festes, was-

serfreies Kaliumcarbonat und dann bei Raumtemperatur innerhalb 15 Minuten 8,3 g Methoxyäthylbromid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, dann in 300 ml Eiswasser gegossen und viermal mit insgesamt 200 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten benzolischen Phasen werden getrocknet, mit Aktivkohle

geklärt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus 30 ml Diisopropyläther kristallisiert. 14,3 g (75 %) Produkt werden erhalten.

Schmelzpunkt: 102-103° C,

$[\alpha]_D^{20}$ : +128,2° (c = 1, Chloroform).