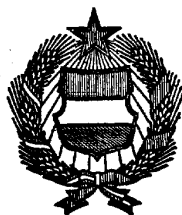


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

Bejelentés napja: 1979. X. 15.

(RI—731)

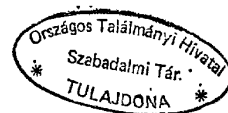
Közzététel napja: 1983. I. 28.

Megjelent: 1985. VII. 31.

181939

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃
C 07 D 461/00



Feltalálók:

dr. Szántay Csaba okl. vegyészmérnök, egyetemi tanár 19%; dr. Szabó Lajos okl. vegyész, 17%; dr. Kalaus György okl. vegyészmérnök, 15%; Dancsi Lajos okl. vegyész, 16,5%; dr. Keve Tibor okl. vegyész, 16,5%; dr. Kárpáti Egon orvos, 10%; dr. Szporny László orvos, 6%
Budapest

Szabadalmaz:

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.,
Budapest

Eljárás halogén-apovinkaminsav-észter-származékok előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás I általános képletű halogén-apovinkaminsav-észter-származékok — mely képletben R¹ jelentése 2—6 szénatomos alkil-csoport, R² jelentése etil-csoport és X jelentése 9-, 10- vagy 11-helyzetű brómatom — és optikai antipódjaik előállítására oly módon, hogy

a) valamely racém vagy optikailag aktív II általános képletű halogén-14-oxo-15-hidroxiimino-E-homo-eburnán-származékok — mely képletben R² és X jelentése az I általános képletnél fent megadottakkal egyező —, illetve savaddíciós sóját valamilyen R¹—OH általános képletű alkoholban — mely képletben R¹ jelentése az I általános képletnél fent megadottal egyező — valamilyen dehidratáló tömény savval kezelünk, vagy

b) valamely racém vagy optikailag aktív III általános képletű halogén-vinkamin származékok — mely képletben R² és X jelentése az I általános képletnél fent megadottakkal egyező — hidrolizálunk, ezt követően az új IV általános képletű halogén-vinkaminsav származékok — mely képletben R² és X jelentése az előzőekben megadottakkal egyező — valamilyen R¹—OH általános képletű alkoholban — mely képletben R¹ jelentése az előzőekben megadottal egyező — valamilyen dehidratáló tömény savval kezeljük, vagy

e) valamely új racém vagy optikailag aktív IV általános képletű halogén-vinkaminsav származékok — mely képletben R² és X jelentése az előzőekben megadottakkal egyező — valamilyen R¹—OH általános képletű alkoholban — mely képletben R¹ jelentése az előzőekben megadottal egyező — valamilyen dehidratáló tömény savval kezelünk.

Az I általános képletű vegyületek értékes gyógyászati hatással rendelkeznek, nevezetesen védeni képesek az agyat az

2

oxigénhiányos állapotban bekövetkező károsodásoktól (antihipoxiás és brain protective hatás).

Az I általános képletű vegyületekben R¹ és R² alkil-csoportként egyenes vagy elágazó láncú csoportot, így metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, n-butil-, i-butil-, terc-butil-csoportot jelenthet, X halogénatomként fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen brómatomot jelenthet.

Az I általános képletű vegyületek közül néhányan, melyek képletében ha az X brómatomként a gyűrű 10-es vagy 11-es helyéhez kapcsolódik, R¹ jelentése etil- vagy n-butil-csoport, ha az X brómatomként a gyűrű 9-es helyéhez kapcsolódik, R¹ jelentése n-butil-csoport, ismertek, a többi vegyület új.

Az ismert vegyületek előállítását az 1940. sz. Európa szabadalmi bejelentés ismerteti. Az előállítás értelmében a megfelelő vinkaminsav-észtert brómozzák, ekkor a 9-, 10- és 11-brómvinkaminsav-észterek elegyét kapják. Ezt követően az izomereleget az egyes izomereket különválasztják, majd hangyasavas vízelvonást végeznek. A bejelentés kitermelési adatokat nem közöl. Az eljárás azonban ipari megvalósítás szempontjából számos hátránnyal rendelkezik. A brómozáskor nem kapnak egyértelmű terméket, hanem izomereleget. Ezt az izomereleget még külön bonyolult szétválasztási műveleteknek kell alávetni. Így az egyes izomerek előállítási kitermelése nyilvánvalóan csak lényegesen alacsonyabb lehet, mintha csak egyetlen izomer keletkezne. A hangyasavas vízelvonásnál pedig a termék elkülönítése a reakcióelegyből jelent nehézséget.

Azt találtuk, hogy az I általános képletű halogén-apovinkaminsav-származékok könnyen hozzáférhető, tisztán előállítható kiindulási anyagokból egyetlen reakciólépésben, jó

181939

kitermeléssel, iparilag egyszerűen kivitelezhető módon állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárás II általános képletű kiindulási anyagai közül azok, melyek képletében az X szubsztituens a gyűrű 10- vagy 11-helyzetétől eltérő helyhez kapcsolódik, új vegyületek és önmaguk is biológiailag aktívak. Az ismert II általános képletű 10- és 11-halogén-származékokat a 178 702 sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint a megfelelő halogén-14-oxo-E-homo-eburnán-származék nitrozálása útján állíthatjuk elő.

A II általános képletű kiindulási anyagokat dehidratáló tömény savként valamilyen dehidratálásra képes tömény szervetlen savval, mint amilyen a tömény kénsav, polifoszforsav stb. vagy vízmentes szerves savval, mint amilyen a vízmentes oxálsav stb., reagáltathatjuk. A reakciót valamely, az I általános képletű vegyületbe bevinni kívánt R¹ csoportnak megfelelő R¹-OH általános képletű alkoholban végezzük.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös foganatosítási módja értelmében valamely II általános képletű vegyületet etilalkoholos közegben tömény vizes kénsav-oldattal reagáltatjuk.

A reakció hőmérséklete és a reakcióidő az alkalmazott dehidratáló tömény savtól és az R¹-OH általános képletű közegtől függ.

A találmány szerinti eljárás értelmében úgy is eljárhatunk, hogy a II általános képletű vegyületet először dezoximáljuk, majd ezt követően metanolban egy bázissal kezeljük (178 702 sz. magyar szabadalmi leírás), és az így kapott III általános képletű vegyületet hidrolizáljuk. A hidrolízis eredményeként új IV általános képletű közbenső vegyületeket állíthatunk elő, melyek önmagukban is biológiai aktivitással rendelkeznek. További előny származik abból, hogy a IV általános képletű vegyületek szabad karboxil-csoporttal rendelkeznek, így a kívánt esetben végzendő rezolválás az eljárás ezen szakaszában előnyösen elvégezhető.

A III általános képletű vegyületek hidrolízisét valamilyen szervetlen bázissal, így egy alkálifémhidroxid, mint amilyen a káliumhidroxid, a nátriumhidroxid stb., valamilyen I—6 szénatomos alifás alkohollal készült oldatával végezzük.

A IV általános képletű vegyületek I általános képletű vegyületekké alakításánál R¹-OH általános képletű alkoholként és dehidratáló tömény savként bármely, a II általános képletű vegyületek I általános képletű vegyületté alakításánál felsorolt alkoholt vagy savat alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti eljárással kapott racém vagy optikailag aktív I általános képletű vegyületeket kívánt esetben további tisztítási műveletnek, például átkristályosításnak vethetjük alá.

A találmány szerinti eljárással előállított racém vagy optikailag aktív új I általános képletű vegyületet kívánt esetben valamilyen savval gyógyászati szempontból elfogadható sav-adíciós sóvá alakíthatjuk, mely eljárás azonban nem képezi a találmány tárgyát. Ilyen savak lehetnek például a szervetlen savak, mint amilyenek a hidrogénhalogenidek, például a sósav, hidrogénbromid stb., a kénsav, a foszforsav; a perhalogénsavak, mint amilyen a perklórsav; a szerves karbonsavak, mint amilyen a hangyasav, ecetsav, propionsav, oxálsav, glikolsav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav, borkősav, aszkorbinsav, citromsav, almasav, szalicilsav, tejsav, benzoészav, fahéjsav; az alkil-szulfonsavak, mint amilyen a metán-szulfonsav; aril-szulfonsavak, mint amilyen a p-toluol-szulfonsav; a ciklohexil-szulfonsavak; az aszparaginsav, glutaminsav, N-acetil-aszparaginsav, N-acetil-glutaminsav stb.

A sóképzést előnyösen valamely, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben, célszerűen valamely 1—6 szénatomos alifás alkoholban, mint amilyen a metanol, végezzük úgy, hogy az I általános képletű bázist a fenti oldószerben oldjuk, majd addig adagoljuk hozzá a megfelelő savat, míg az elegy pH-ja enyhén savas lesz (körülbelül pH = 6-ig). Ezután a kivált I általános képletű vegyület megfelelő sóját a reakcióelegyből, előnyösen valamely vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel, mint amilyen a dietiléter, történő kicsapással elkülönítjük.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek aszimmetriás szénatomot tartalmaznak. A találmány szerinti eljárás az optikai antipódok előállítására is kiterjed. Ilyenkor úgy járunk el, hogy a találmány szerinti eljárásban optikailag aktív II általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárással magas kitermelési hányaddal, jól azonosítható formában állítunk elő I általános képletű vegyületeket, melyek elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a számítottal és az infravörös spektroszkópián úton mért jellemző csoportok sávjainak helye egyértelműen bizonyítja az I általános képletű vegyületek szerkezetét.

A találmány szerinti eljárás IV általános képletű közbenső termékei új vegyületek és önmaguk is biológiailag aktívak.

A találmány oltalmi köre kiterjed arra is, hogy az eljárást az új közbenső termékből kiindulva végrehajthassuk.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek értékes gyógyhatással rendelkeznek, nevezetesen védeni képesek az agyat az oxigénhiányos állapotban bekövetkező károsodásoktól (antihypoxiás és brain protective hatás).

Ismeretes, hogy az érrendszerre ható (vasoaktív) anyagok általánosan használatosak az agyi véráramlás fokozására. Az indolvasz struktúrával rendelkező vegyületek közül számosan hatnak az agyi érrendszerre, így a vinkamin (Solti et al., Cor et Vasa 1964, 6, 138), a (+)-apovinkaminsav-etilészter (Kárpáti and Szporny, Arzheim.-Forsch., 1976, 26, 1908), a (-)-oxo-16-cisz-eburnán (Linee et al., Ann. Pharm. Fr., 1977, 35, 97), a dezetil-epi-21-eburnamonin (Aurousseau et al., Symp. on Pharm. of Vinca Alkaloids, Akadémia Kiadó, Budapest, 1976, p. 5). A vegyületek egy részéről ismert az a tulajdonság is, hogy védeni képesek az agyat az oxigénhiányos állapotban bekövetkező károsodásoktól (antihypoxiás és brain protective hatás); (Bíró et al., Arzheim.-Forsch., 1976, 26, 1918; Dubreuil et al., 7th Int. Congr. of Pharm., Reims, 1978).

Az I általános képletű vegyületeknek az agyi funkciókat védő hatását az agy oxigénhiányos állapotában a vinkamin és a (+)-apovinkaminsav-etilészterrel, mint kémiai közelálló és a gyógyászatban eredményesen használt vegyületekkel hasonlítottuk össze. Az állatkísérletes vizsgálatokhoz az alább ismertetett, általánosan ismert és használt mérési módszert alkalmaztuk.

Vizsgálati módszer: egerek túlélési ideje légköri nyomáson a levegő összetételéhez képest csökkentett oxigéntartalmú légtérben (normobarikus hypoxia-ban).

5 him egeret 3 literes üveghengerbe helyezünk, amelyen 96% nitrogén és 4% oxigén tartalmazó gázkeveréket áramoltatunk. A behelyezéstől az elpusztulásig eltelt időt mérjük. A kezeletlen állatok átlagos pusztulási ideje kétszeresénél a még élő állatokat védettnek tekintjük. Az anyagokat 10—10 állatnak intraperitoneálisan adjuk be 50 mg/testsúlykg-os dózisban 30 perccel az üveghengerbe helyezés előtt.

A vizsgálati eredményeket az alábbi táblázatban foglaljuk össze:

Anyag	Túlélési idő		Védés
	Középérték $\pm$ szórás (percekben)	%	
oldószer kontroll	5.7 $\pm$ 0.73	—	—
(+)-11-bróm-apovinkaminsav-etilészter	6.8 $\pm$ 1.22	+ 19.3	0
(+)-9-bróm-apovinkaminsav-etilészter	10.1 $\pm$ 4.66	+ 77.2	50
($\pm$)-10-bróm-apovinkaminsav-etilészter	8.3 $\pm$ 2.75	+ 45.6	10
(+)-apovinkaminsav-etilészter	7.4 $\pm$ 1.06	+ 29.8	0
vinkamin	7.1 $\pm$ 1.30	+ 24.5	0

A táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a légkör oxigén tartalmának csökkentésével létrehozott agyi oxigénhiányos állapotban (cerebrális hypoxia-ban) az egerek túlélési idejét megnövelik. Ez a növekedés az oldószeres kontroll állatok túlélési idejének 20–60%-a. A referencia anyagoknál a túlélés átlagos megnyúlása 25–30%-os, de 100%-os növekedés (védett állat) nem fordul elő. Ezeknél előnyösebb a ($\pm$)-10-bróm-apovinkaminsav-etilészter, melynél az átlagos túlélési idő 45%-kal fokozódik és 10 közül 1 állat védettnek tekinthető. Még előnyösebb a (+)-9-bróm-apovinkaminsav-etilészter, amely az átlagos túlélési időt közel 80%-kal fokozza és az állatok 50%-a védettnek tekinthető. A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek agyi funkciókat védő tulajdonsága az agyi oxigénhiányos állapotban gyógyászatiilag felhasználható minden olyan esetben, amikor az agyi vérkeringés károsodása miatt az agyi oxigén ellátottsága csökken.

Az I általános képletű hatóanyagot a gyógyászatban szokásos, parenterális vagy enterális adagolásra alkalmas, nem toxikus, iners, az ilyen készítményekben használatos szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményekké alakítjuk. Hordozóanyagként például vizet, zselatint, laktózt, tejcukrot, keményítőt, pektint, magnéziumsztearátot, sztearinsavat, talkumot, növényi olajokat, mint amilyen a földimogyoró olaj, olíva olaj stb. alkalmazhatunk.

A hatóanyagot a szokásos gyógyászati készítmények formájában, például szilárd (gömbölyített vagy szögletes tabletta, dráze, kapszula, mint amilyen a kemény zselatin kapszula, pirula, kúp stb.) vagy folyékony (például olajos vagy vizes oldat, szuszpenzió, emulzió, szirup, lágy zselatin kapszula, injektálható olajos vagy vizes oldat vagy szuszpenzió stb.) alakban készíthetjük ki. A szilárd vivőanyag mennyisége széles határok között változhat, előnyösen körülbelül 25 mg és 1 g közötti érték. A készítmények adott esetben szokásos gyógyászati segédanyagokat, például tartósítószereket, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, emulgálószereket, az ozmózis nyomás beállítására szolgáló sókat, puffereket, ízesítőszereket, illatanyagokat stb. is tartalmazhatnak. A készítmények továbbá adott esetben más gyógyászati értékes ismert vegyületeket is tartalmazhatnak a szinafizmus fellépése nélkül. A készítményt előnyösen olyan dózisegységekben készítjük el, amely megfelel a kívánt beadási módnak. A gyógyászati készítményeket a szokásos módszerekkel készíthetjük el, melyek magukban foglalják például az alkotó-

részeknek a megfelelő készítményekké alakításához szükséges szitálását, keverését, granulálását és préselését vagy feloldását. A készítményeket további szokásos gyógyszeripari műveleteknek vethetjük alá (például sterilizálás).

5 Találmányunkat részletesebben az alábbi kiviteli példák-
kal szemléltetjük az oltalmi kör korlátozása nélkül.

1. példa

($\pm$)-10-Bróm-vinkamin (közbenső termék)

12 g (26 mmól) ($\pm$)-10-bróm-14-oxo-15-hidroxiimino-E-homo-eburnánt (3a, 17a) 240 ml jégcetben oldunk, az oldathoz 24 g vízmentes p-toluol-szulfonsavat és 36 g paraformaldehidet adunk. A reakcióelegyet nedvesség kizárása közben 3 és fél órán át 110 °C-on melegítjük, majd jeges vízre öntjük, tömény vizes ammóniumhidroxid-oldattal pH=9 értékre lúgosítjuk, a kivált ($\pm$)-10-bróm-14,15-dioxo-E-homo-eburnánt (13a, 17a) szűrjük, vízzel mossuk és exszi-
kátorban foszfor(V)-oxid felett szárítjuk. Az így kapott 8,4 g terméket [olvadáspont: 184 °C (bomlik), IR(KBr): 1720 cm⁻¹ (CO), 1690 cm⁻¹ (savamid CO)] tisztítás nélkül visszük tovább, a következő reakciólépésbe azaz 400 ml diklórmétánban oldjuk, szűrjük, és a szűrletből az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A párlási maradékhoz 40 ml-t adunk 10 g kálium-terc-butilat 400 ml abszolút metanollal készített oldatából. Az elegyet 40 °C-ra melegítjük, majd szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, kevés hideg metanollal mossuk, szárítjuk.

Így 3,8 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

Kitermelés: 33%.

Olvadáspont: 220–221 °C (metanoltól).

2. példa

($\pm$)-10-Bróm-vinkaminsav

2,5 g (5,77 mmól) az 1. példa szerint előállított ($\pm$)-10-bróm-vinkamin és 3,4 g (60,6 mmól) káliumhidroxid 75 ml metanollal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 2 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után az oldatot jégcettel pH=6 értékig savanyítjuk, majd jégszekrényben kristályosodni hagyjuk. A kristályokat szűrjük, kétszer 10 ml vízzel mossuk és szárítjuk.

Így 1,9 g ($\pm$)-10-bróm-vinkaminsavat állítunk elő fehér, kristályos termék alakjában.

Kitermelés: 78,5%.

Olvadáspont: 234–236 °C.

Összegképlet: C₂₀H₂₃BrN₂O₃ (Mólsúly: 419,32).

IR színekép (KBr): $\nu_{\max}$: 1635 cm⁻¹ (>C=O).

3. példa

($\pm$)-10-Bróm-apovinkaminsav-etilészter-hidrogénklorid

1,1 g (2,62 mmól) 2. példa szerint előállított ($\pm$)-10-bróm-vinkaminsav-40 ml abszolút etanol és 3,0 ml tömény vizes kénsav-oldat elegyével készített oldatát visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 10 órán keresztül forraljuk. A reakció befejeződése után az elegyet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékhoz 100 ml vizet adunk, majd az oldatot

40%-os nátriumhidroxid-oldattal pH=10-ig lúgosítjuk. A bázikus kémhatású oldatot diklórmétánnal (50, 45, 30 ml) extraháljuk, a szerves extraktumokat szilárd vízmentes magnéziumszulfáttal szárítjuk, szűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 5 ml etanolban oldjuk, az oldat pH-ját sósavgázzal telített etanollal 5-re állítjuk. A savas oldatot 15–20 ml éterrel hígítjuk, kristálykiválás indul meg.

Így 0,9 g (±)-10-bróm-apovinkaminsav-etilészter-hidrogénkloridot állítunk elő fehér kristályos termék alakjában.

Kitermelés: 73,6%.

Olvadáspont: 221–223 °C.

Elemanalízis eredmények a $C_{22}H_{26}BrClN_2O_2$ összegképlet (mólsúly: 465,83) alapján:

számított: C 56,73%, H 5,63%, N 6,01%;

talált: C 56,58%, H 5,49%, N 5,86%.

IR színekép (KBr): $\nu_{\max}$: 1725 cm^{-1} (>C=O);

1625 cm^{-1}

1605 cm^{-1} (>C=C<).

4. példa

(+)-9-Bróm-apovinkaminsav-etilészter

3,5 g (+)-9-bróm-14-oxo-15-hidroxiimino-E-homo-eburnán 70 ml vízmentes etanol és 24,5 ml tömény vizes kénsav-oldat elegyében, nitrogén atmoszférában, 6 órán át 90 °C-on melegítjük. Ezután a reakcióelegyet 250 ml jeges vízre öntjük, majd az elegy kémhatását 25%-os vizes ammóniumhidroxid-oldattal pH=9-re állítjuk. A bázikus kémhatású oldatot háromszor 70 ml diklórmétánnal extraháljuk, a szerves réteget elválasztás után szilárd, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, szűrjük, a szűrletet bepároljuk.

Így 2,5 g cím szerinti vegyületet állítunk elő megszilárduló habos olaj formájában.

Kitermelés: 75%.

Olvadáspont: 76–78 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = +148,8^\circ$ (c=1, dimetilformamid).

5. példa

(+)-11-Bróm-apovinkaminsav-etilészter

3,5 g (+)-11-bróm-14-oxo-15-hidroxiimino-E-homo-eburnán-hidrogénkloridból indulunk ki és a 4. példában leírt módon járunk el.

Így 3,0 g cím szerinti vegyületet állítunk elő halványsárga olaj formájában. A 3,0 g olajat 5 ml éterrel eldörzsöljük, a kapott kristályokat szűrjük, szárítjuk.

Így 2,1 g fehér kristályos 11-bróm-apovinkaminsav-etilésztert állítunk elő.

Kitermelés: 65%.

Olvadáspont: 158–160 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = +80,2^\circ$ (c=1, dimetilformamid).

6. példa

(-)-9-Bróm-14-oxo-15-hidroxiimino-E-homo-eburnán-hidrogénklorid

2,0 g (+)-9-bróm-14-oxo-E-homo-eburnánt [olvadáspont: 192–198 °C, $[\alpha]_D^{25} = +23,6^\circ$ (c=1, kloroform), előállítása az RI—676 asz. magyar szabadalmi bejelentés alapján a megfelelő (+)-14-oxo-E-homo-eburnán brómozásával történt] 18 ml vízmentes benzolban oldunk. Az oldathoz 1,8 ml (minimum 95%-os) tercier-butilnitritet, majd 0,9 g kálium-tercier-butilátot adunk. A reakcióelegyet a nedvesség kizárása mellett szobahőmérsékleten 40 percig keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 0,4 ml jégecetet, majd 9 ml vizet adunk. A keletkezett rétegeket egymástól elválasztjuk, a benzolos oldatot háromszor 5,5 ml vízzel összerázzuk, majd a rétegeket egymástól elválasztjuk, a benzolos réteget szilárd vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk, szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk. A kapott olajat 2,7 ml metilénklorid és 3,6 ml metanol elegyében oldjuk, az oldathoz pH=2–3 értékig sósavas metanolt adagolunk. Az elegyet 4–5 órán át hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük, kevés hideg metanollal mossuk, szárítjuk.

Így 1,7 g cím szerinti kristályos vegyületet állítunk elő.

Kitermelés: 73%.

Olvadáspont: 240–245 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -20,0^\circ$ (c=1, dimetilformamid).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás I általános képletű halogén-apovinkaminsav-észter-származékok — mely képletben R^1 jelentése 2–6 szénatomos alkil-csoport, R^2 jelentése etil-csoport és X jelentése 9-, 10- vagy 11-helyzetű brómatom — és optikai antipódjaik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely racém vagy optikailag aktív II általános képletű halogén-14-oxo-15-hidroxiimino-E-homo-eburnán származékot — mely képletben R^2 és X jelentése az I általános képletnél fent megadottakkal egyező —, illetve savaddíciós sóját valamilyen R^1 -OH általános képletű alkoholban — mely képletben R^1 jelentése az I általános képletnél fent megadottal egyező — valamilyen dehidratáló tömény savval kezeljük, vagy

b) valamely racém vagy optikailag aktív III általános képletű halogén-vinkamin származékot — mely képletben R^2 és X jelentése az I általános képletnél fent megadottakkal egyező — hidrolizálunk, ezt követően az új IV általános képletű halogén-vinkaminsav származékot — mely képletben R^2 és X jelentése az előzőekben megadottakkal egyező — valamilyen R^1 -OH általános képletű alkoholban — mely képletben R^1 jelentése az előzőekben megadottal egyező — valamilyen dehidratáló tömény savval kezeljük, vagy

c) valamely racém vagy optikailag aktív IV általános képletű halogén-vinkaminsav származékot — mely képletben R^2 és X jelentése az előzőekben megadottakkal egyező — valamilyen R^1 -OH általános képletű alkoholban — mely képletben R^1 jelentése az előzőekben megadottal egyező — valamilyen dehidratáló tömény savval kezeljük.

2. Az I. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja az I általános képletű vegyületek szűkebb körét képviselő V képletű, az agy oxigénhiányos állapotában az agyi funkciókat védő hatású (+)-9-bróm-apovinkaminsav-etilészter,

és racemátja előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely a II általános képletű vegyületek szűkebb körébe eső új VI képletű racém vagy optikailag aktív 9-bróm-14-oxo-15-hidroxiimino-E-homo-eburnánt vagy savaddíciós sóját valamilyen R^1-OH általános képletű alkoholban — mely képletben R^1 jelentése etil-csoport — valamilyen dehidratáló tömény savval kezeljük.

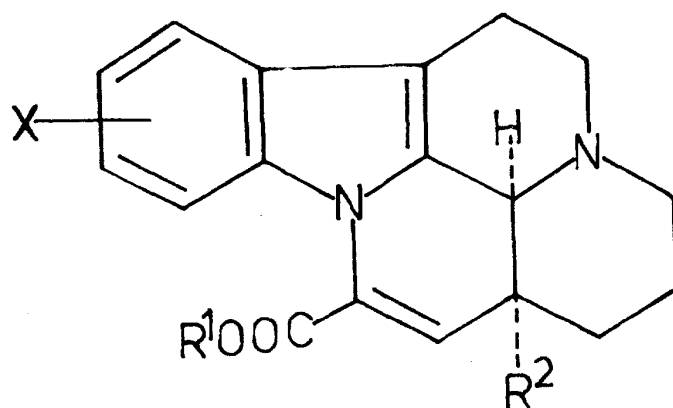
3. Az 1—2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy dehidratáló tömény savként tömény vizes kénsav-oldatot használunk.

4. Az 1. igénypont b) eljárásának fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a III általános képletű halogén-vinkamin származék — mely képletben R^2 és X jelentése az 1. igénypontban megadottakkal egyező — hidrolízisét valamilyen szervetlen bázis, előnyösen egy alkálifémhidroxid, valamilyen 1—6 szénatomos alifás alkohollal készült oldatával hajtjuk végre.

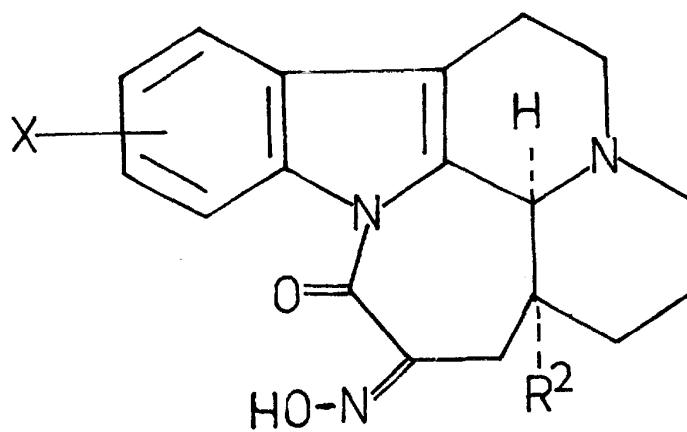
5. Eljárás antihipoxiás hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerint előállított I általános képletű halogén-apovinkaminsav-etilészter származékot — mely képletben R^1 jelentése 2—6 szénatomos alkil-csoport, R^2 jelentése etil-csoport és X jelentése 9-, 10- vagy 11-helyzetű brómatom, azzal a megszorítással, hogy amennyiben R^2 jelentése etil-csoport és X jelentése 10- vagy 11-helyzetű brómatom, R^1 jelentése etil- és n-butil-csoporttól, illetve ha X jelentése 9-helyzetű brómatom, R^1 jelentése n-butil-csoporttól különböző-, vagy optikai antipódjait a gyógyászatban szokásos hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal, adott esetben, a szinergizmus megjelenése nélkül, más gyógyászati értékes ismert vegyülettel összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként a (+)-9-bróm-apovinkaminsav-etilésztert vagy racemátját használjuk.

(2 lap rajz, 6 képlettel)

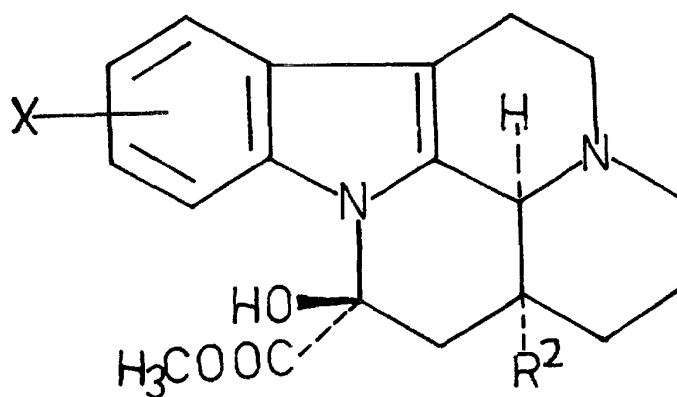


I.

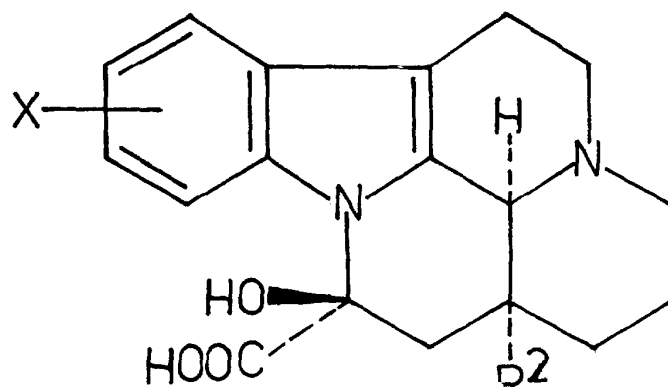


II.

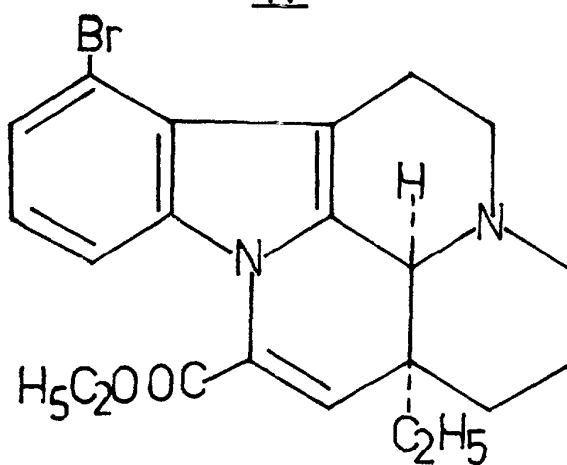
181939
Nemzetközi osztályozás.
C 07 D 461/00



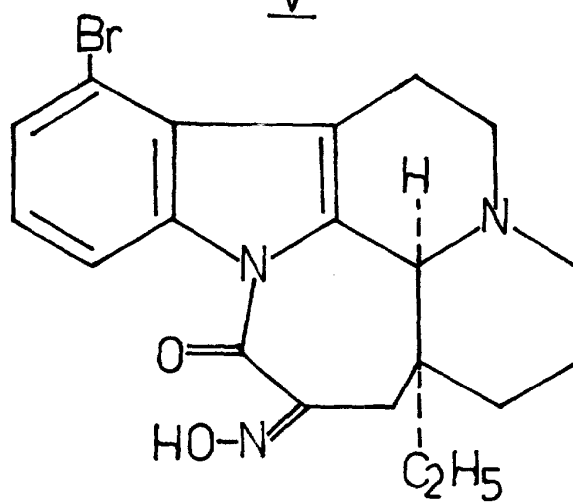
III.



IV



V



VI

181939
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 461/00