

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 151805 B

(21) Patentansøgning nr.: 0758/78

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 461/00

(22) Indleveringsdag: 21 feb 1978

(41) Alm. tilgængelig: 23 aug 1978

(44) Fremlagt: 04 jan 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 feb 1977 FR 7705067

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Andre *Farcilli; FR, Italo *Medici; FR, Robert *Fournex; FR, Fernando *Barzagli; IT

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 20,21-di-nor-eburnameninderivater eller farmaceutisk acceptable additionssalte deraf**

(56) Fremdragne publikationer

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 20,21-di-nor-eburnameninderivater med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller farmaceutisk acceptable additionssalte deraf med mineralsyrer eller organiske syrer.

I forbindelserne med formlen I kan hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen hvert indtage α - eller β -orientering, hvilket bestemmer eksistensen af cis- og trans-diastereoisomere.

Dette vil sige, at i forbindelserne med formlen I kan bindingen mellem D- og E-ringene være cis eller trans.

I forbindelserne med formlen I kan hydrogenatomet i 14-stillingen og hydroxylgruppen i 14-stillingen befinde sig i α - eller β -orientering i forhold til det carbonatom, hvortil de er bundet, hvilket bestemmer eksistensen af A- og B-isomere.

En A-isomer af forbindelsen med formlen I, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i cis-stilling, er beskrevet nedenfor og karakteriseret ved sine fysiske konstanter.

Til denne isomer svarer en vis konfiguration i forhold til carbonatomet i 14-stillingen.

Forbindelserne med formlen I i racemisk form eller i optisk aktiv form, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i cis-stilling, og som udviser denne samme konfiguration i forhold til carbonatomet i 14-stillingen, betegnes "A-isomere".

De epimere i 14-stillingen af disse forbindelser betegnes "B-isomere".

En A-isomer og en B-isomer af forbindelsen med formlen I, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i trans-stilling, er beskrevet nedenfor og karakteriseret ved deres fysiske konstanter.

Til f.eks. A-isomeren svarer en vis konfiguration i forhold til carbonatomet i 14-stillingen. Forbindelserne med formlen I i racemisk form eller i optisk aktiv form, hvor hydrogenatomet i

3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i trans-stilling, og som har denne samme konfiguration med hensyn til carbonatomet i 14-stillingen, betegnes "A-isomere".

5 En tilsvarende konvention gælder for betegnelsen "B-isomere" af disse forbindelser.

Betegnelsen "A-isomer" kan således i givet fald benyttes på to forbindelser, som ikke har samme absolutte konfiguration med hensyn til carbonatomet i 14-stillingen, således som det fremgår af det foregående.

10 Det vil forstås, at blandinger af forskellige isomere med formlen I og navnlig blandinger af A- og B-epimere med formlen I ligeledes falder inden for opfindelsens rammer.

Ved udtrykket "blandinger" ovenfor skal forstås blandinger af isomere i vilkårlige forhold.

15 Additionssaltene med uorganiske eller organiske syrer af forbindelserne med formlen I kan f.eks. være de salte, som dannes med saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, myresyre, benzoesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, oxalsyre, glyoxylsyre, asparaginsyre og ascorbinsyre og alkylmonosulfonsyrer såsom methansulfonsyre, ethansulfonsyre og propansulfonsyre og alkyl-

20 disulfonsyrer såsom methandisulfonsyre og α,β -ethandisulfonsyre og arylmonosulfonsyrer såsom benzensulfonsyre og aryldisulfonsyrer.

Den foreliggende opfindelse angår således en analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i trans-

25 -stilling, og forbindelserne med formlen I, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i cis-stilling.

Blandt de forbindelser, som fås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, skal især nævnes:

30

Isomer A af (3 α ,16 α)-(±)-14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

Denne isomer A kan især karakteriseres ved følgende fysiske konstant:

35 - $^1\text{H-N.M.R.}$ spektrum (deuteropyridin):

kemisk forskydning af hydrogen i 14-stillingen,

$$\delta = 5,90 \text{ ppm } \pm 0,1 \text{ ppm.}$$

- isomer A af (3 β ,16 α)-(±)-14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

5 Denne isomer kan især karakteriseres ved følgende fysiske konstant:

- ¹H-N.M.R.spektrum (deuteropyridin):

kemisk forskydning af hydrogen i 14-stillingen,

$$\delta = 6,26 \text{ ppm } \pm 0,1 \text{ ppm.}$$

- 10 - Isomer B af (3 β ,16 α)-(±)-14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

Denne isomer kan især karakteriseres ved følgende fysiske konstant:

- ¹H-N.M.R.spektrum (deuteropyridin):

15 kemisk forskydning af hydrogen i 14-stillingen,

$$\delta = 5,76 \text{ ppm } \pm 0,1 \text{ ppm.}$$

(De forskellige værdier af δ ovenfor kan variere en smule i afhængighed af milieuets surhed.)

20 Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne med formelen I i racemisk eller optisk aktiv form eller deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer er ifølge opfindelsen ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

25 Ved reduktion af en forbindelse med formlen II kan man altså opnå en eneste isomer A eller B med formlen I eller blandinger i meget varierende forhold af de to isomere A og B.

Mængden af isomer A forøges, når operationsbetingelserne er sådanne, at milieuet er mere stærkt basisk.

Forbindelsen med formlen II kan benyttes i racemisk eller optisk aktiv form.

30 Det eller de produkter med formlen I, som fås ud fra forbindelsen med formlen II, vil naturligvis foreligge i den tilsvarende stereokemiske form.

35 Forbindelsen med formlen II kan benyttes i form af et af sine additionssalte med uorganiske eller organiske syrer. Hvis sådant er tilfældet, kan man få forbindelsen med formlen I i saltform eller ikke i saltform alt efter de valgte operationsbetingelser.

Under foretrukne betingelser for iværksættelse af opfindelsen udføres den beskrevne fremgangsmåde som følger:

- Det benyttede reduktionsmiddel kan være et hydrid, især et blandet hydrid såsom f.eks. lithiualuminiumhydrid eller natriumaluminiumdiethylhydrid.

- Reduktionsreaktionen udføres i et organisk opløsningsmiddel eller en blanding af opløsningsmidler såsom f.eks. en ether som ethylether, tetrahydrofuran eller et aromatisk carbonhydrid såsom toluen, benzen eller xylen.

- Reduktionsreaktionen kan udføres ved en temperatur fra -20°C til reaktionsmilieuets tilbagesvalingstemperatur. Den kan med fordel udføres ved stuetemperatur.

- I tilfælde af, at man som reduktionsmiddel benytter et metalhydrid, frigøres forbindelsen med formlen I fra det som mellemprodukt dannede kompleks med hydridet efter gængs praksis ved tilsætning af en vandig alkalisk opløsning såsom f.eks. en natriumhydroxidopløsning.

- Når man får en blanding af A- og B-epimer, kan man isolere den ene eller den anden eller begge epimere A og B fra blandingen.

Man kan derpå om ønsket behandle den eller de fraskilte isomere med en syre til dannelselse af det tilsvarende salt.

Man kan ligeledes behandle blandingen af A- og B-epimer med en syre og derpå fraskille de opnåede salte eller isolere det ene eller det andet af de opnåede salte af epimer A og B.

- Isoleringen af den ene eller den anden epimer A og B fra deres blanding kan udføres efter de gængse metoder: Chromatografi, direkte krystallisation eller differentiell solubilisering såsom f.eks. differentiell solubilisering i toluen i varmen.

Ligeledes kan ifølge opfindelsen de isomere A med formlen I fremstilles ved en fremgangsmåde, som er ejendommelig ved, at man behandler enten blandingen af epimer A og B eller epimer B selv med et basisk middel.

Under foretrukne betingelser for iværksættelse af opfindelsen kan fremgangsmåden udføres således:

- Det benyttede basiske middel er et alkalimetahydroxid såsom f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller lithiumhydroxid. Det kan ligeledes være f.eks. ammoniak eller bariumhydroxid.

- Reaktionen udføres i et opløsningsmiddel såsom en alkohol, f.eks. ethanol eller methanol.

De optisk aktive former af forbindelserne med formlen I kan desuden fremstilles ved spaltning af de racemiske forbindelser efter gængse metoder.

Helheden af forbindelserne med formlen I samt deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer har interessante farmakologiske egenskaber. De er navnlig cerebraloxxygenatorer og cerebralvasoregulatorer med stor værdi. De medfører navnlig en forøgelse af den cerebrale blodgennemstrømning forsåvidt angår den cerebrale mikrocirkulation.

Disse egenskaber retfærdiggør anvendelsen i terapien som medikamenter af forbindelserne med formlen I i racemisk eller optisk aktiv form samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske syrer.

Blandt disse medikamenter skal især nævnes:

- en forbindelse med formlen I, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i trans-stilling,

- en forbindelse med formlen I, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i cis-stillingen, navnlig

- isomer A af $(3\alpha,16\alpha)-(+)-14,15\text{-dihydro-}20,21\text{-di-nor-eburnamenin-14-ol}$,

- isomer A af $(3\beta,16\alpha)-(+)-14,15\text{-dihydro-}20,21\text{-di-nor-eburnamenin-14-ol}$ og

- isomer B af $(3\beta,16\alpha)-(+)-14,15\text{-dihydro-}20,21\text{-di-nor-eburnamenin-14-ol}$.

Helheden af forbindelserne ovenfor udgør i den humane terapi meget anvendelige medikamenter, nemlig i behandlingen af cere-

brale vasculopatier og alle syndromer fremkaldt ved en ændring af den cerebrale cirkulation. De gør det muligt at forebygge eller formindske virkningerne af cerebral arteriosclerose, cerebrale cirkulationsforstyrrelser og meningo- eller cerebralhemorragi. De kan navnlig benyttes ved behandlingen af cerebral insufficiens, cerebro-vasculære ulykker samt kranietraumatisme.

Forbindelserne med formlen I og deres additionssalte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske syrer kan således benyttes til fremstilling af farmaceutiske præparater, der som aktiv bestanddel indeholder i det mindste en af forbindelserne med formlen I.

Disse præparater udføres på en sådan måde, at de kan indgives ad fordøjelsesvejen eller parenteralt. De kan være faste eller flydende og foreligge i de i den humane medicin gængs benyttede farmaceutiske former såsom f.eks. uoversukrede eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, granulater, stikpiller og injektionspræparater. De fremstilles efter de gængse metoder.

Den eller de aktive bestanddele kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske præparater normalt benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaøsmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler og diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler samt konserveringsmidler.

Den sædvanlige dosis, som varierer med det benyttede produkt, den behandlede patient og den pågældende lidelse, kan f.eks. være 10-200 mg pr. dag hos voksne ad oral vej.

Forbindelserne med formlen II i racemisk og optisk aktiv form er kendte forbindelser, ligesom fremstillingen deraf er kendt.

Forbindelserne med formlen II kan f.eks. fremstilles som angivet i fransk patentskrift 2.190.113 og belgisk patentskrift 764.166.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

Isomer A af (3 α ,16 α)-(±)-14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

5 Man opløser under nitrogenatmosfære under omrøring ved 18°C
 22 g (3 α ,16 α)-(±)-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol i 220 ml vand-
 frit toluen, tilsætter i løbet af 20 minutter under opretholdelse
 af temperaturen på 18°C \pm 1°C 205 ml toluenopløsning på 25 g pr.
 100 g af natriumaluminiumdiethylhydrid, lader henstå under omrø-
 ring ved samme temperatur i 30 minutter, hvorpå man under oprethol-
 10 delse af en temperatur på omkring -10°C i løbet af ca. 40 minutter
 tilsætter 205 ml 5 N natriumhydroxidopløsning og omrører 1 time ved
 25°C, filtrerer, vasker med 2 gange 300 ml vand, tørrer og får 20,4 g
 råprodukt.

15 Man optager råproduktet i en blanding af 250 ml methylen-
 chlorid og 100 ml methanol, behandler med dyrekul, suger fra, va-
 sker med en blanding af methylenchlorid og methanol (50:20), ind-
 damper til tørhed, optager i 60 ml methylenchlorid, inddamper til
 tørhed, udriver med 60 ml methylenchlorid under omrøring i 10 minut-
 20 ter ved 25°C, suger fra, vasker med methylenchlorid, tørrer og får
 18,22 g produkt, hvorefter man omkrystalliserer 18 g af methanol. Der
 fås 17 g produkt, hvorefter man atter renser 16,5 g. Disse 16,5 g pro-
 dukt optages i 100 ml demineraliseret vand. Man tilsætter 200 ml
 1 N saltsyre og derefter 102 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og
 holder under omrøring i 30 minutter ved stuetemperatur, suger fra,
 25 vasker med 2 liter vand, tørrer i ventileret tørreskab ved 70-80°C
 og får 14,7 g af det forventede produkt. Smp. 230°C.

Analyse: C₁₇H₂₀N₂O

beregnet: C% 76,08 H% 7,51 N% 10,44

fundet: 75,8 7,4 10,2

30 U.V.spektrum (ethanol, HCl N/10):

max ved 223 nm $\epsilon = 36.000$

max ved 272 nm $\epsilon = 8.050$

max ved 279 nm $\epsilon = 7.500$

max ved 290 nm $\epsilon = 5.500$

35 N.M.R.spektrum (deuteropyridin):

absorption ved 5,90 ppm: hydrogen i 14-stillingen.

Eksempel 2.

Isomer A af (3 β ,16 α)-(+) -14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

Man suspenderer ved 20°C 30 g hydrochlorid af (3 β ,16 α)-
 5 -(+) -20,21-di-nor-eburnamenin-14-15H-on i 300 ml vandfrit toluen,
 indfører under opretholdelse af en temperatur på 20-22°C 300 ml
 toluenopløsning på 25 g/100 g natriumaluminiumdiethylhydrid, hol-
 der temperaturen på 20-22°C i 30 minutter, tilsætter derpå meget
 10 langsomt 300 ml 5 N natriumhydroxidopløsning, opretholder stadig
 samme temperatur, omrører 30 minutter og ekstraherer ved hjælp af
 ca. 4 liter blanding af methylenchlorid og methanol (1:1), vasker
 ekstrakten med vand, tørrer og destillerer til tørhed under vakuum.
 Man udriver resten flere gange med methanol og får 23,2 g produkt.
 Man optager 22,9 g af dette produkt i 230 ml demineraliseret vand,
 15 tilsætter 100 ml 1 N saltsyre, filtrerer, skyller med vand, tilsæt-
 ter under omrøring 100 ml 1 N natriumhydroxidopløsning, holder
 30 minutter under omrøring, suger fra, vasker med vand, tørrer og
 får 22,4 g af det forventede produkt. Smp. 252°C.

Analyse: C₁₇H₂₀ON₂
 20 beregnet: C% 76,08 H% 7,51 N% 10,44
 fundet: 76,1 7,6 10,2

U.V.spektrum (ethanol, HCl N/10):

max ved 223 nm ϵ = 36.000
 max ved 270 nm ϵ = 8.000
 25 max ved 278 nm
 max ved 289 nm ϵ = 4.700

N.M.R.spektrum (deuteropyridin):

- absorption ved ca. 6,26 ppm: hydrogen i 14-stillingen
 - aromatiske grupper: massivt område centreret om ca. 7,41 ppm.
 30

Eksempel 3.

Isomer A af (3 β ,16 α)-(+) -14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

Trin A: Blanding af epimer A og B af (3 β ,16 α)-(+) -14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.
 35

Man opløser under indifferent gasatmosfære 74,8 g (3 β ,16 α)-
 -(+) -20,21-di-nor-eburnamenin-14-15H-on i 748 ml toluen, tilsætter
 i løbet af 10 minutter ved 20°C 140,6 ml af en opløsning på 25 g pr.
 100 g natriumaluminiumdiethylhydrid i toluen, holder under omrøring
 40 ved 20-21°C i 30 minutter, tilsætter meget langsomt 150 ml 5 N natri-

umhydroxidopløsning, holder under omrøring temperaturen på 20-25°C i 15 minutter, destillerer under vakuum, idet den ydre temperatur er under 45°C og under opretholdelse af konstant reaktionsrumfang ved tilsætning af demineraliseret vand - 1 liter - afkøler til 18-20°C, omrører i 30 minutter, suger fra, vasker med vand, tørrer og får 78,5 g blanding af epimer A og B af (3β,16α)-(±)-14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

N.M.R.spektrum (deuteropyridin):

- absorption ved ca. 6,26 ppm: hydrogen i 14-stillingen.

Dette absorptionsbånd svarer til isomer A.

- absorption ved ca. 5,76 ppm: hydrogen i 14-stillingen.

Dette absorptionsbånd svarer til isomer B.

Trin B: Isomer A af (3β,16α)-(±)-14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

Man blander 78,4 g af det i trin A ovenfor opnåede produkt, 784 ml methanol og 784 ml 5 N natriumhydroxidopløsning, opvarmer til 70-75°C i 2 timer, afkøler til 20-22°C og tilsætter 785 ml methanol og 2350 ml methylenchlorid. Man dekanterer og genekstraherer den vandige fase med 300 ml methylenchlorid. Man tørrer opløsningen, filtrerer, inddamper til tørhed og udriver med methanol. Man suger fra, vasker med methanol og får 67,9 g af det forventede produkt. Smp. 255°C.

Analyselise: $C_{17}H_{20}ON_2$

beregnet: C% 76,08 H% 7,51 N% 10,44

fundet: 76,3 7,4 10,2

N.M.R.spektrum (deuteropyridin):

Absorption ved ca. 6,26 ppm: hydrogen i 14-stillingen.

Eksempel 4.

Isomer B af (3β,16α)-(±)-14,15-dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

Man opløser under indifferent gasatmosfære 10 g hydrochlorid af (3β,16α)-(±)-20,21-di-nor-eburnamenin-14-15H-on i 100 ml toluen. Man tilsætter ved 20°C i løbet af 15 minutter 20 ml toluenopløsning af natriumaluminiumdiethylhydrid med en koncentration på 25 g pr. 100 g. Man holder på 20°C i 30 minutter, hælder i 1 liter isvand, rører om i 10 minutter og suger fra. Man udriver det filtrerede produkt med methylenchlorid, suger fra, samler den

organiske fase, vasker den med vand og tørrer den. Man inddamper til tørhed ved 30°C og krystalliserer resten af ether. Der fås 1,6 g af det forventede produkt. Smp. 235°C.

Analyse: $C_{17}H_{20}ON_2$

5 beregnet: C% 76,08 H% 7,51 N% 10,44
fundet: 76,2 7,7 10,3

N.M.R.spektrum (deuteropyridin):

Absorption ved ca. 5,76 ppm: hydrogen i 14-stillingen.

Farmakologisk undersøgelse.

10 1) Bestemmelse af akut toksicitet.

Den akutte toksicitet bestemmes på hold på 10 han- og hunmus på 20-22 g, som er fastende fra aftenen før forsøget.

15 Stofferne indgives ad intravenøs vej i opløsning i fysiologisk saltvand tilsat nogle dråber saltsyre (de produkter, som skal undersøges, er da i saltsur opløsning).

Dødeligheden konstateres dagligt gennem en uge.

De letale doser 50, DL₅₀, bestemmes ved metoden ifølge J.T. Lichfield og F. Wilcoxon (J. Pharm. Exp. Therap. 96, 99 (1949)), og man får følgende resultater:

Produkt ifølge eksempel	DL ₅₀ mg/kg intravenøst	
	<u>hanmus</u>	<u>hunmus</u>
2	70	64

2) Måling af den cerebrale blodgennemstrømning, termometrimetode for blodstrøm.

25 Man benytter den termometriske metode til måling af blodstrømmen, som er beskrevet af Casella m.fl. i Arch. di Fisiologia 1959, 59, 182, modificeret af Ludwigs (Pflüger's Arch. 1954, 259, 35).

30 Denne metode er baseret på måling af variationer i varmeledningsevnen af vævene; Disse er forbundet med variationer i blodgennemstrømningen. Varmeledningsevnen måles ved hjælp af en termistor anbragt på passende måde i hjernebassen under dura mater.

Man udfører forsøget på hold af katte, som er anæstetiseret ved en intravenøs indgift af en blanding af chloralose og methan.

Man måler desuden dyrenes arterietryk ved hjælp af en elektronisk tryktransduktor.

5 Der fås følgende resultater:

Produkt	Dosis mg/kg <u>intravenøst</u>	Virkninger på cerebralblodstrømmen og arterietrykket
	2,5 mg/kg	klar forøgelse af cerebralblodstrømmen i 10 minutter ledsaget af en lille formindskelse af arterietrykket
Produkt ifølge eksempel 2	0,5 mg/kg	lille forøgelse af cerebralblodstrømmen ledsaget af en lille hypertension
	0,1 mg/kg	lille forøgelse af cerebralblodstrømmen uden ændring af arterietrykket
vincamin	1 mg/kg	moderat og ukonstant forøgelse af cerebralblodstrømmen ledsaget af en lille hypotension

15

20

3) Virkning på vertebralgennemstrømningen og femoralgennemstrømningen hos hund.

Denne undersøgelse udføres på den åbne thorax på hunde af Beagle-racen af begge køn med en vægt på 10-13 kg og anæstetiseret med chloralose.

25

Cerebralgennemstrømningen (udtrykt i ml pr. minut) måles ved hjælp af en elektromagnetisk Statham-tryk-gennemstrømningsmåler anbragt ved begyndelsen af den højre vertebralarterie.

Femoralgennemstrømningen måles under de samme betingelser ved den højre femoralarterie.

Desuden registreres arterietrykket og hjertefrekvensen.

30

De forskellige parametre måles før og efter injektion af produktet, og man beregner de maksimale variationer udtrykt i procent.

I nedenstående tabel angiver n antallet af forsøg for hver dosis produkt.

Konklusion.

5 Produktet ifølge eksempel 2 medfører fra en dosis på 0,1 mg/kg intravenøst en forøgelse af vertebralblodgennemstrømningen, uden at der er nogen væsentlig ændring i arterietrykket og hjertefrekvensen. Desuden medfører det en forøgelse af femoralblodgennemstrømningen.

10 I samme doser vil vincamin modificere vertebral- og femoralgennemstrømningen på uregelmæssig måde (således som de typiske værdier for udsving fra gennemsnittet viser) og fremkalde en lille formindskelse af hjertefrekvensen.

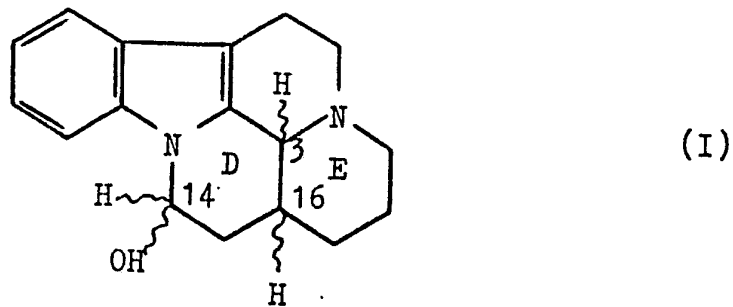
Produkt	Doser mg/kg	Variationer, %							
		gennemsnitligt arterietryk	hjertefrekvens		vertebral gennemstrømning	femoral gennemstrømning	n		
			n		n		n		
ifølge eksempel 2	0,1	-0,2 ± 2,8	4	8,2 ± 3,5	4	15,2 ± 14	4	93,3 ± 6,7	3
	0,3	4,7 ± 1,1	12	8 ± 3,0	12	27,2 ± 11,9	10	44,7 ± 13,2	8
vincamin	0,1	-6,5 ± 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

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 20,21-dinor-eburnameninderivater med formlen I

5

10



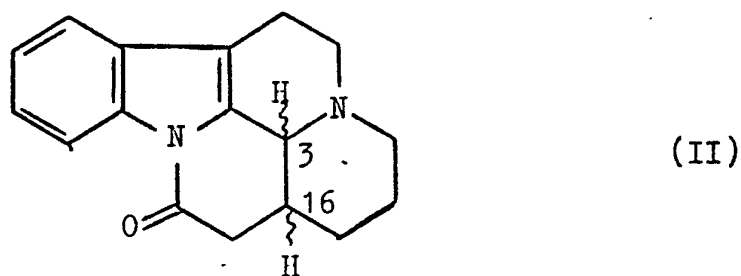
15

20

hvor hydrogenatomet og hydroxylgruppen i 14-stillingen kan indtage den ene eller den anden af de mulige orienteringer, hvortil svarer A- og B-isomere, idet forbindelserne med formlen I er i deres racemiske eller optisk aktive form, eller farmaceutisk acceptable additionssalte deraf med uorganiske eller organiske syrer, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) behandler en forbindelse med formlen II

25



30

35

med et reduktionsmiddel og får epimer A eller epimer B med formlen I eller en blanding deraf, hvorpå man om ønsket behandler reaktionsproduktet med en uorganisk eller organisk syre til dannelse af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, eller

b) til fremstilling af isomer A behandler enten blandingen af epimer A og epimer B eller epimer B selv med et basisk middel.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller forbindelserne med formlen I, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i trans-stilling.

5 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller forbindelserne med formlen I, hvor hydrogenatomet i 3-stillingen og hydrogenatomet i 16-stillingen er i cis-stilling.

10 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller isomer A af $(3\alpha, 16\alpha)-(\underline{+})-14,15$ -dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller isomer A af $(3\beta, 16\alpha)-(\underline{+})-14,15$ -dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.

15 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller isomer B af $(3\beta, 16\alpha)-(\underline{+})-14,15$ -dihydro-20,21-di-nor-eburnamenin-14-ol.