



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

## ⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑬ Gesuchsnummer: 575/84

⑭ Inhaber:  
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT, Budapest X  
(HU)

⑮ Teilgesuch von: 7655/80

⑯ Anmeldungsdatum: 14.10.1980

⑰ Erfinder:  
Szantay, Csaba, Budapest (HU)  
Szabo, Lajos, Budapest (HU)  
Kalaus, György, Budapest (HU)  
Dancsi, Lajos, Budapest (HU)  
Keve, Tibor, Budapest (HU)  
Karpati, Egon, Budapest (HU)  
Szporny, Laszlo, Budapest (HU)

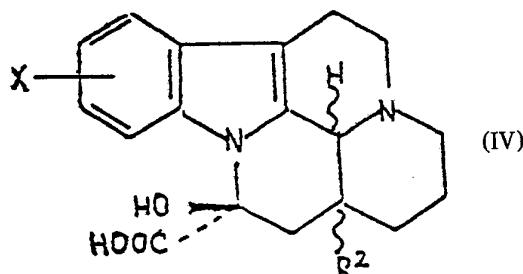
⑯ Patent erteilt: 31.10.1985

⑯ Patentschrift  
veröffentlicht: 31.10.1985⑯ Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

## ⑭ Halogenvincaminsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

⑮ Halogenvincaminsäure-Derivate weisen die Formel auf

Die Verbindungen der Formel IV weisen eine biologische Aktivität auf und werden als Wirkstoffkomponente, die in Arzneimitteln mit Antihypoxie-Wirkung dienen, verwendet.



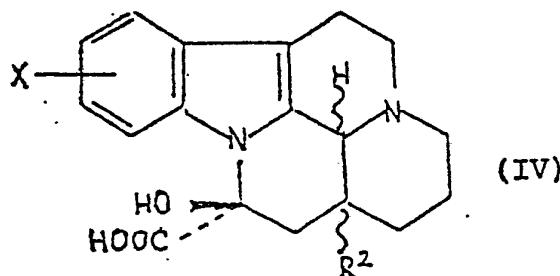
worin R<sup>2</sup> für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen, wobei es sich um 3α,16α-cis-Verbindungen oder um ein Racemat der 3α,16α-cis- und 3β,16β-cis-Verbindungen im Verhältnis 1:1 handelt.

Die Verbindungen der Formel IV können auch als Säureadditionssalze vorliegen.

Die Verbindungen der Formel IV werden erhalten, indem man ein entsprechendes Halogen-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan-Derivat desoximiert und in Methanol mit einer Base behandelt und dann die erhaltene Verbindung hydrolysiert.

## PATENTANSPRÜCHE

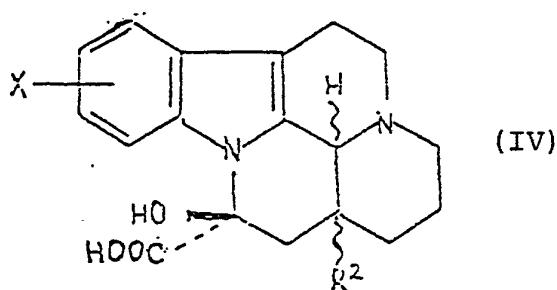
1. Halogenvincaminsäure-Derivate der allgemeinen Formel IV



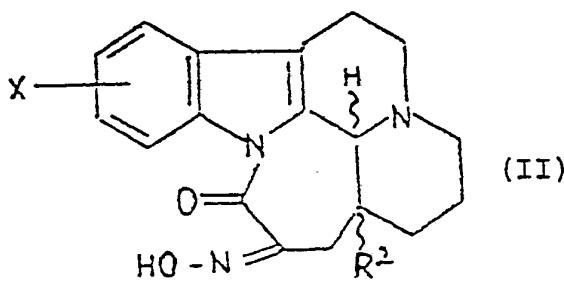
worin  $R^2$  für eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen, wobei es sich um  $3\alpha,16\alpha$ -cis-Verbindungen oder um ein Racemat der  $3\alpha,16\alpha$ -cis- und  $3\beta,16\beta$ -cis-Verbindungen im Verhältnis 1:1 handelt, sowie die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

2. Halogenvincaminsäure-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als optisch reine Verbindungen vorliegen.

3. Verfahren zur Herstellung von Halogenvincaminsäure-Derivaten der allgemeinen Formel IV

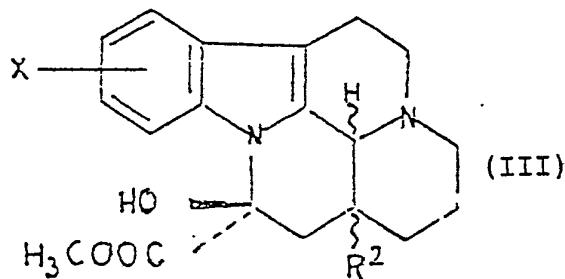


worin  $R^2$  für eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen, wobei die Verbindungen als  $3\alpha,16\alpha$ -cis Verbindung oder als Racemat aus der  $3\alpha,16\alpha$ -cis- und der  $3\beta,16\beta$ -cis-Verbindung im Verhältnis 1:1 vorliegen, sowie die physiologisch verträglichen Säureadditionsalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein optisch reines Halogen-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan-Derivat der allgemeinen Formel II



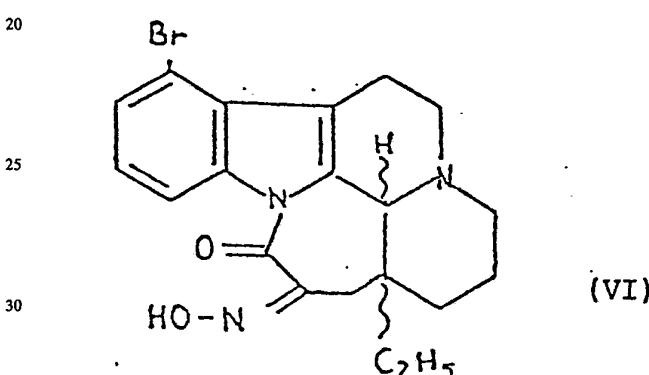
worin die Bedeutung von  $R^2$  und X die gleiche wie oben ist, bzw. sein Säureadditionssalz, bzw. Gemische der optisch reinen Isomeren desoximiert und in Methanol mit einer Base behandelt, und das erhaltene racemische oder optisch aktive Halogenvincamin-Derivat der allgemeinen Formel III

5



worin die Bedeutung von  $R^2$  und X die gleiche wie oben ist, hydrolysiert und gegebenenfalls das erhaltene Halogenvincamin-Derivat der allgemeinen Formel IV in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

4. 9-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan der allgemeinen Formel VI

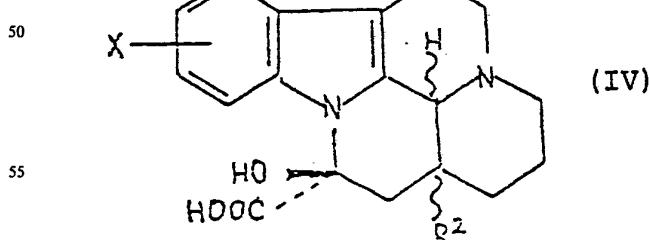


worin die Bedeutung von  $R^2$  und X die gleiche wie oben ist, und sein Säureadditionssalz als Mittel zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 3.

5. ( $\pm$ )-9-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan und seine Säureadditionssalze als Verbindung gemäß Anspruch 4.

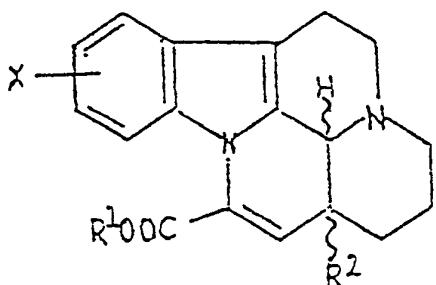
6. (-)-9-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan und seine Säureadditionssalze als Verbindung gemäß Anspruch 4.

7. Arzneimittelpräparat mit Antihypoxie-Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel



worin  $R^2$  für eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen, wobei es sich um  $3\alpha,16\alpha$ -cis-Verbindungen oder um ein Racemat der  $3\alpha,16\alpha$ -cis- und  $3\beta,16\beta$ -cis-Verbindungen im Verhältnis 1:1 handelt, oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz dieser Verbindungen, enthält.

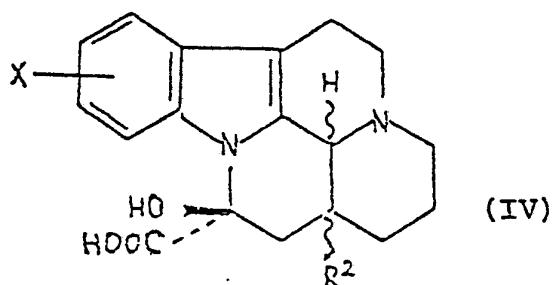
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Halogenvincaminsäure-Derivate, auf ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie auf diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Die genannten neuen Verbindungen stellen Zwischenprodukte zur Herstellung von Halogenapovincaminsäureestern der allgemeinen Formel I



(I)

worin R<sup>1</sup> für eine Alkylgruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen, R<sup>2</sup> für eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen, dar, wie es im belgischen Patent Nr. 885 723 beschrieben ist. Die Verbindungen der Formel I finden als Wirkstoffkomponente in Arzneimitteln mit Anti-hypoxie-Wirkung Verwendung. Die weiter oben genannten erfindungsgemässen Halogenvincaminsäure-Derivate weisen ebenfalls eine pharmazeutische Aktivität auf.

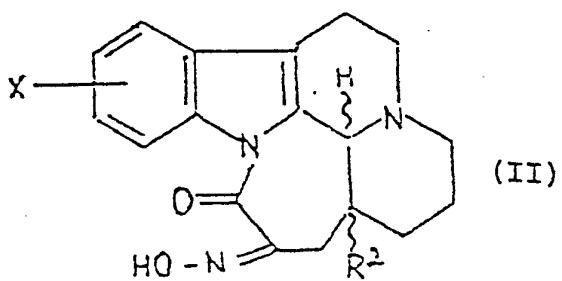
Die erfindungsgemässen Halogenvincaminsäure-Derivate weisen die folgende allgemeine Formel IV auf



(IV)

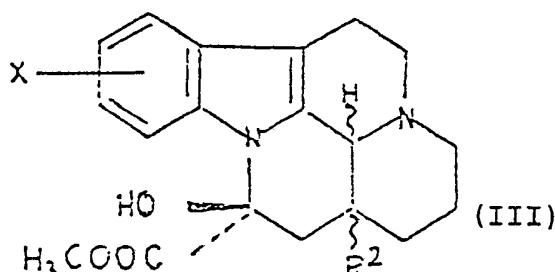
worin R<sup>2</sup> für eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen und X für ein Halogenatom stehen, wobei es sich um 3α,16α-cis-Verbindungen oder um ein Racemat der 3α,16α-cis- und der 3β,16β-cis-Verbindungen im Verhältnis 1:1 handelt. Die Verbindungen können auch als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze vorliegen.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein optisch reines Halogen-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan-Derivat der allgemeinen Formel II



(II)

worin die Bedeutung von R<sup>2</sup> und X die gleiche wie oben ist, bzw. sein Säureadditionssalz, bzw. Gemische der optisch reinen Isomeren desoximiert und in Methanol mit einer Base behandelt, und das erhaltene racemische oder optisch aktive Halogenvincamin-Derivat der allgemeinen Formel III



(III)

worin die Bedeutung von R<sup>2</sup> und X die gleiche wie oben ist, hydrolysiert und gegebenenfalls das erhaltene Halogenvincamin-Derivat der allgemeinen Formel IV in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

Wird die Verbindung der Formel IV als Racemat erhalten, kann sie in optischen Antipoden getrennt werden.

Das 9-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan der Formel VI ist ebenfalls eine neue Verbindung und es kann erhalten werden, indem man racemisches oder optisch aktives 9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan oder sein Säureadditionssalz mit einem nitrosierenden Mittel umsetzt und gegebenenfalls mit einer Säure behandelt, um in das entsprechende Salz überzuführen.

Auch hier, falls die Verbindung der Formel VI als Racemat anfällt, können durch Trennung die optischen Antipoden hergestellt werden.

Als Nitrosiermittel verwendet man ein tertiäres Alkylnitrit und nitrosiert in Gegenwart eines Alkali-tert.-alkoholates in einem inerten Lösungsmittel.

Die Alkylgruppen der Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können gerade oder verzweigt sein, als Beispiele seien die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, i-Pentyl-, n-Hexyl- und i-Hexylgruppe genannt. X als Halogenatom ist Fluor, Chlor, Brom oder Jod und steht vorzugsweise für Brom.

Im erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV werden Verbindungen der allgemeinen Formel II zuerst desoximiert und dann in Methanol mit einer Base behandelt (ungarische Patent-Nr. 178 702 und 181 372) und die auf diese Weise erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel III werden hydrolysiert. Die Produkte der Hydrolyse sind neue Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel IV, die auch an sich biologisch aktiv sind. Vorteilhaft ist, dass die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel IV eine freie Carboxylgruppe aufweisen. Sollen die Verbindungen in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden, so wird das zweckmässig in diesem Abschnitt des Verfahrens vorgenommen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden vorzugsweise mit der Lösung von organischen Basen, zum Beispiel Alkalihydroxyden wie Kaliumhydroxyd, Natriumhydroxyd usw. in einem niederen aliphatischen Alkohol hydrolysiert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV bzw. VI können gegebenenfalls mit physiologisch verträglichen Salzen liefernden Säuren zu Säureadditionssalzen umgesetzt werden. Als geeignete Säuren kommen anorganische Säuren wie die Halogenwasserstoffsäuren, zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perhalogensäuren wie Perchlorsäure, aber auch organische Säuren, z. B. Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Glycolsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, Milchsäure, Benzoesäure und Zimtsäure, ferner Alkylsulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Arylsulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexylsulfonsäuren und Aminosäuren wie Asparaginsäure, Gluta-

minsäure, N-Acetylasparaginsäure, N-Acetylglutaminsäure in Frage.

Die Salzbildung wird bevorzugt in einem hinsichtlich der Reaktion inerten organischen Lösungsmittel, zweckmässig in einem aliphatischen Alkohol mit 1–6 Kohlenstoffatomen vorgenommen. Die Base der allgemeinen Formel IV bzw. VI wird vorzugsweise in dem Lösungsmittel gelöst und die Lösung kann durch Zusatz der entsprechenden Säure auf einen schwach sauren pH-Wert (etwa 6) angesäuert werden. Das gebildete Säureadditionssalz der Verbindung der allgemeinen Formel IV bzw. VI wird dann zweckmässig durch Zusatz eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels (z. B. Diäthyläther) ausgefällt und isoliert.

Die neuen Verbindungen enthalten drei asymmetrische Kohlenstoffatome. Bevorzugt werden auch die optisch reinen Verbindungen isoliert. Die Trennung der Diasteromeren kann in an sich bekannter Weise vorgenommen werden, zum Beispiel als letzter Verfahrensschritt. Man kann jedoch auch so vorgehen, dass man optisch reine Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II einsetzt oder die optischen Isomeren der Intermediärprodukte voneinander trennt und die folgenden Reaktionsschritte mit optisch reinen Verbindungen ausführt.

In dem erfindungsgemässen Verfahren werden die Verbindungen in hoher Ausbeute und gut identifizierbarer Form erhalten. Die Ergebnisse der Elementaranalyse stimmen gut mit den berechneten Werten überein, und die Lage der Banden der charakteristischen Gruppen im IR-Spektrum beweist eindeutig die gewünschte Struktur.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf die Beispiele beschränkt.

#### Beispiel 1

##### (±)-10-Brom-vincamin

12 g (26 mMol) (±)-10-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnan ( $3\alpha,17\alpha$ ) werden in 240 ml Eisessig gelöst. Zu der Lösung werden 24 g wasserfreie p-Toluolsulfonsäure und 36 g Paraformaldehyd gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter dem Ausschluss von Feuchtigkeit 3,5 Stunden lang bei 110 °C gehalten, dann in Eiswasser gegossen und mit konzentriertem wässrigem Ammoniak auf pH 9 alkalisch gemacht. Das ausgefallene (±)-10-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan ( $13\alpha,17\alpha$ ) wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet. Das erhaltene Produkt (8,4 g, Schmp.: 184 °C unter Zersetzung, IR(KBr):  $1720 \text{ cm}^{-1}$  (CO),  $1690 \text{ cm}^{-1}$  (Säureamid-CO)) wird ohne zwischenzeitliche Reinigung weiter umgesetzt. Das Produkt wird in 400 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung filtriert und aus dem Filtrat das Lösungs-

mittel im Vakuum entfernt. Zu dem Eindampfrückstand werden 40 ml eines aus 10 g Kalium-tert.-butylat und 400 ml abs. Methanol bereiteten Gemisches gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40 °C erwärmt und später bei Raumtemperatur 2 Stunden lang stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und dann getrocknet. 3,8 g (33%) des obigen Produktes werden erhalten, das bei 220–221 °C unter Zersetzung schmilzt.

10

#### Beispiel 2

##### (±)-10-Brom-vincaminsäure

2,5 g (5,77 mMol) des gemäss dem Beispiel 1 hergestellten (±)-10-Brom-vincamins und 3,4 g (60,6 mMol) Kaliumhydroxyd werden in 75 ml Methanol gelöst und die Lösung am Rückfluss zwei Stunden lang gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Eisessig auf pH 6 angesäuert und dann zum Kristallisieren in den Eisschrank gestellt. Die Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. 1,9 g (78,5%) des obigen Produktes werden erhalten, das bei 234–236 °C schmilzt.

IR-Spektrum (KBr):  $\nu_{\max} = 1635 \text{ cm}^{-1}$  ( $>\text{C}=\text{O}$ ).

#### Beispiel 3

##### (-)-9-Brom-14-oxo-15-hydroximino-E-homo-eburnanhydrochlorid

2,0 g (+)-9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan (Schmelzpunkt: 192–198 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +23,6^\circ$ , c = 1, Chloroform, Herstellung gemäss ungarischer Patentanmeldung RI-676 durch Bromieren des entsprechenden (+)-14-Oxo-E-homo-eburnans) werden in 18 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Zu der Lösung werden 1,8 ml (wenigstens 95%iges) tert.-Butylnitrit und danach 0,9 g Kalium-tert.-butylat, gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter dem Ausschluss von Feuchtigkeit bei Raumtemperatur 40 Minuten lang gerührt und dann zuerst mit 0,4 ml Eisessig, dann mit 9 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden voneinander getrennt. Die benzolische Phase wird dreimal mit 5,5 ml Wasser ausgeschüttelt und dann über festem wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtern wird die Lösung zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Öl wird in einem Gemisch aus 2,7 ml Methylchlorid und 3,6 ml Methanol gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe von salzaurem Methanol auf 2–3 eingestellt. Das Gemisch wird 4–5 Stunden lang gekühlt, die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und dann getrocknet. 1,7 g (73%) des obigen Produktes werden erhalten, das bei 240–245 °C schmilzt.  $[\alpha]_D^{25} = -20,0^\circ$  (c = 1, Dimethylformamid).

50

55

60

65