

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771764 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771764

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.06.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.06.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.12.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

03.06.1976 CH 7039/76

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Mora, Enrico Corvi, Via Scalabrini 49 29100 Piacenza, Italia, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Vegezzi, Davide, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia vinkamiini- ja apovinkamiinijohdannaisia ja niiden valmistusmenetelmä

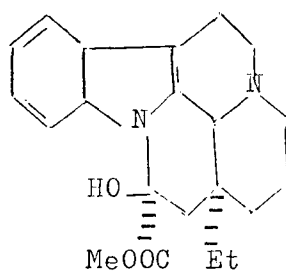
Nya vinkamin- och apovinkaminderivat och deras framställningsförfarande

Enrico Corvi Mora; Via Scalabrini 49, 29100 Piacenza, Italia

Uusia vinkamiini- ja apovinkamiinijohdannaisia ja niiden valmistusmenetelmä -
Nya vinkamin- och apovinkaminderivat och deras framställningsförfarande

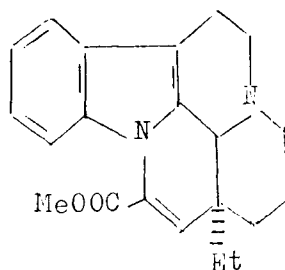
Tämän keksinnön kohteena ovat uudet vinkamiini- ja apovinkamiinijohdannaiset, joilla on mielenkiintoisia terapeuttisia ominaisuuksia niiden vaikuttaessa sydän-verisuonitautitiloissa ja yleensä verenkiertoon.

Vinkamiini, jolla on kaava



(I)

ja apovinkamiini, jolla on kaava



(II)

ovat tunnettuja, ja niitä on käytetty aivoateroskleroosin hoitoon, sillä niillä on tehokas vaikutus aivoihin ja lisäksi kyky aktivoida hermosolujen metaboliaa.

Niiden terapeuttinen vaikutus eri lääkkeenantotavoilla on kuitenkin lyhytaikainen johtuen niiden nopeasta poistumisesta, minkä vuoksi 24 tunnin aikana lääkkeen otto on suoritettava useita kertoja.

Nyt on keksitty, ja se on tämän keksinnön kohteena, että joillakin vinkamiinin ja apovinkamiinin suoloilla tai additiotuotteilla on sama terapeuttinen aktiiviteetti sekä samalla kauemmin kestävä vaikutus, so. ne ovat ns. pitkävaikutteista tyyppiä.

Erityisiä vinkamiinin ja apovinkamiinin suoloja ja additiotuotteita, joilla on yllä mainittu ominaisuus, ovat vinkamiinin ja apovinkamiinin glukooosi-1-fosfaatti-, glukooosi-6-fosfaatti- ja resorsilaattiyhdisteet.

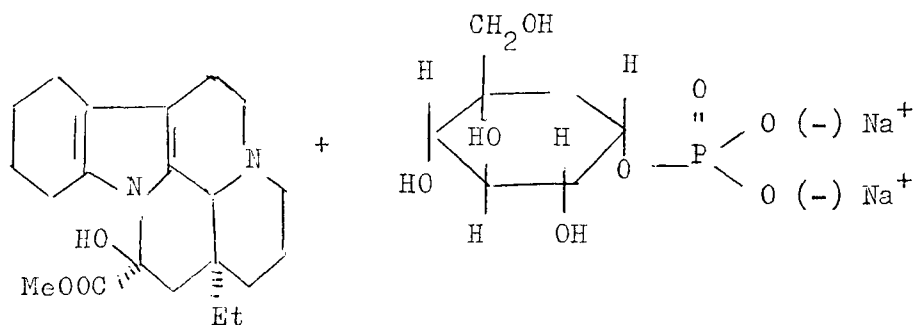
Lähemmin ääriteltyinä nämä suolat ja johdannaiset ovat seuraavat:
 vinkamiini-glukooosi-1-fosfaatin ja -glukooosi-6-fosfaatin dinatriumsuola (moolisuhde noin 50:50 - 25:75);
 vinkamiini-2,4-dihydroksibentsoaatti;
 vinkamiini-glukooosi-1-fosfaatti ja -glukooosi-6-fosfaatti, neutraalisuola;
 vinkamiini-glukooosi-1-fosfaatti ja -glukooosi-6-fosfaatti; hapan suola;
 apovinkamiini-glukooosi-1-fosfaatin- ja glukooosi-6-fosfaatin dinatriumsuola (moolisuhde noin 50:50 - 25:75);
 apovinkamiini-2,4-dihydroksibentsoaatti;
 apovinkamiini-glukooosi-1-fosfaatti ja -glukooosi-6-fosfaatti, neutraali suola;
 apovinkamiini-glukooosi-1-fosfaatti ja -glukooosi-6-fosfaatti, hapan suola.

Yleisessä menetelmässä yllä mainittujen yhdisteiden valmistamiseksi vinkamiini tai apovinkamiini, halutusta suolasta riippuen, saatetaan sopivaan liuottimeen liuotettuna tai suspendoituna kuumana kosketuksiin 2,4-dihydroksibentsoehapon tai glukooosi-1-fosfaatin tai glukooosi-6-fosfaatin liuoksen kanssa, reaktioseosta sekoitetaan reaktion päättymiseen asti, seos väkevöidään, ylimääräinen erottunut vinkamiini tai apovinkamiini suodatetaan, ja suodoksesta ki-
 teytetään haluttu suola.

Keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden valmistuksen erityispiirteet ja yksityiskohdat selviävät seuraavista keksintöä valaisevista esimerkeistä, jotka eivät rajoita sitä. Esimerkeissä on käytetty lähinnä glukooosi-1-fosfaattia, mutta työskentelyolosuhteet ovat olennaisesti samat käytettäessä glukooosi-6-fosfaattia.

Esimerkki 1Vinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin dinatriumsuola

Tämä yhdiste on ekvimolaarinen additiotuote ($C_{21}H_{26}N_2O_3 : C_6H_{11}Na_2O_9P$), jolla on kaava



3,54 g (10^{-2} moolia) vinkamiinia liuotetaan sekoittaen $70^{\circ}C$:n vesihauhteessa seokseen, jossa on 180 ml etyylialkoholia ja 25 ml $CHCl_3$:a.

Tähän liuokseen lisätään tipoittain liuos, jossa on 3,76 g (10^{-2} moolia) glukoosi-1-fosfaattitetrahydraatti-dinatriumsuolaa ($C_6H_{11}Na_2O_9P \cdot 4H_2O$) 20 ml:ssa vettä.

Seosta sekoitetaan kuumana vielä 30 minuuttia, sitten se haihdutetaan noin 50 ml:ksi.

Lisätään vielä 60 ml alkoholia, ja tislataan, kunnes muodostuu sakka.

Tämä vaihe toistetaan 2 kertaa, lopputilavuudeksi saadaan 10 ml.

Saostamisen täydentämiseksi seoksen annetaan seistä jäähauteessa. Tuote suodataan ja kuivataan tuuletetussa lämpökaapissa $60^{\circ}C$:ssa, jolloin saadaan 7,2 g valkeata kiteistä ainetta, joka ei liukene veteen eikä alkoholiin, ja jonka sp. on noin $240^{\circ}C$.

Vinkamiinipitoisuus yhdisteessä on 55 %. Yllä oleva menetelmä toistetaan käyttäen reaktanttien erilaista suhdetta: 2,5 g vinkamiinia ja 7,5 g glukoosi-1-fosfaattitetrahydraatti-dinatriumsuolaa.

Tällöin saadaan 7,8 g edellä olevan tuotteen kanssa identtistä tuotetta, jonka vinkamiinipitoisuus on 26 %.

Esimerkki 2Apovinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin-dinatriumsuola

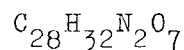
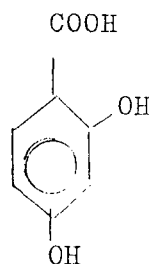
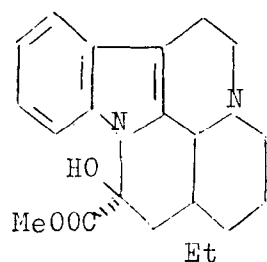
Toistetaan muuten esimerkin 1 menetelmä, paitsi, että additiotuote valmistetaan 3,36 g:sta (10^{-2} moolia) apovinkamiinia ja 3,76 g:sta glukoosi-1-fosfaattitetrahydraatti-dinatriumsuolaa.

Saadaan 7 g valkeata kiteistä ainetta, joka ei liukene veteen eikä alkoholiin, ja jonka sp. $160-165^{\circ}C$.

Additiotuotteen apovinkamiinipitoisuus on 53,1 %. Yllä oleva menetelmä toistetaan muuttaen kuitenkin reaktanttien suhdetta käyttäen 2,5 g apovinkamiinia ja 7,5 g glukoosi-1-fosfaattitetrahydraatti-dinatriumsuolaa. Saadaan 9,8 g edellä olevan kanssa identtistä tuotetta, jonka apovinkamiinipitoisuus on 26%.

Esimerkki 3

Vinkamiini-2,4-dihydroksibentsoaatti (vinkamiini- β -resorsilaatti)



Mol.p. = 508,6

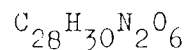
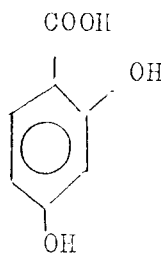
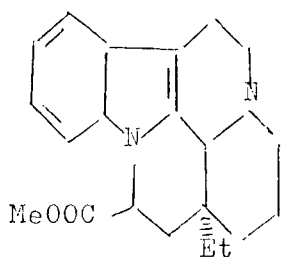
Sopivaan sekoittajalla, pystyjäähdyttäjällä ja tiputussuppilolla varustettuun pulloon valmistetaan suspensio 7,08 g:sta ($2 \cdot 10^{-2}$ moolia) vinkamiinia 100 ml:ssa etanolia. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja sekoittaen, ja siihen lisätään vähitellen 3,08 g ($2 \cdot 10^{-2}$ moolia) 2,4-dihydroksibentsoehappoa liuotettuna riittävään määrään etyylialkoholia. Seosta keitetään tunnin ajan, sitten siihen lisätään 50 ml $CHCl_3$ homogeenisen liuoksen saamiseksi.

Seos haihdutetaan alennetussa paineessa pienempään tilavuuteen, ja suola saostetaan laimentamalla dietyylieetterillä. Suodatetaan Büchner-suppilolla ja kuivataan tuuletetussa lämpökaapissa $50^\circ C$:ssa.

Saadaan 10 g kiteistä tuotetta, joka liukenee etyylialkoholiin, ja jonka sp. on $160-170^\circ C$. Suolan vinakamiinipitoisuus on 69 %.

Esimerkki 4

Apovinkamiini-2,4-dihydroksibentsoaatti



Mol.p. = 490,54

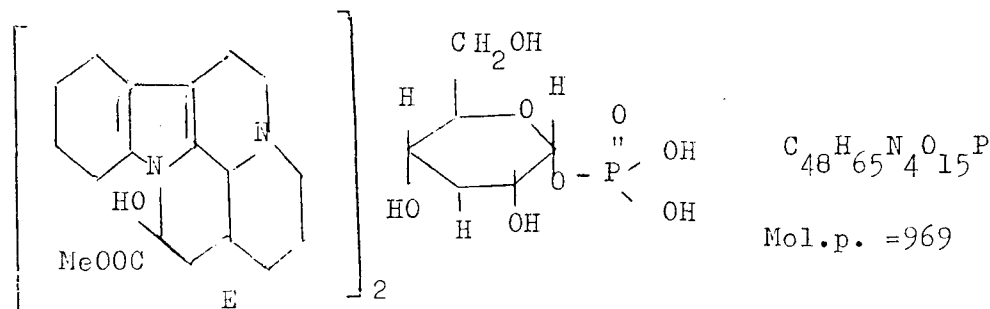
6.73 g ($2 \cdot 10^{-2}$ moolia) apovinkamiinia liuotetaan 100 ml:aan etyylialkoholia, ja liuokseen lisätään 3,08 g ($2 \cdot 10^{-2}$ moolia) resorsyylihappoa (2,4-dihydroksibentsoehappoa) liuotettuna mahdollisimman pieneen määrään etanolia.

Seosta keitetään palautusjähdyttämällä tunnin ajan ja sitten se haihdutetaan pienempään tilavuuteen. Tuote saostetaan lisäämällä dietyylieetteriä ja jähdyttämällä jäähauteessa.

Suodatetaan Bchner-suotimella ja kuivataan tuuletetussa lämpökaapissa 50°C :ssa, jolloin saadaan 9,6 g tuotetta, jolla on sp. $170-173^{\circ}\text{C}$, ja joka liukenee alkoholiin muttei veteen eikä tavallisiin orgaanisiin liuottimiin. Suolan apovinkamiinipitoisuus on 65 %.

Esimerkki 5

Vinkamiini-glukoosi-l-fosfaatti



5,5 g vinkamiinia suspendoidaan seokseen, jossa on 250 ml etyylialkoholia ja 35 ml CHCl_3 . Seosta kuumennetaan vesihauteessa 70°C :ssa sekoittaen, ja siihen lisätään 2 g glukoosi-l-fosfaattia sisältävä vesiliuos.

Seosta sekoitetaan 70°C :ssa 30 minuuttia, sitten se haihdutetaan pienempään tilavuuteen alennetussa paineessa. Seosta käsitellään 2 x 200 ml:lla etanolia, sitten se väkevöidään 80 ml:ksi.

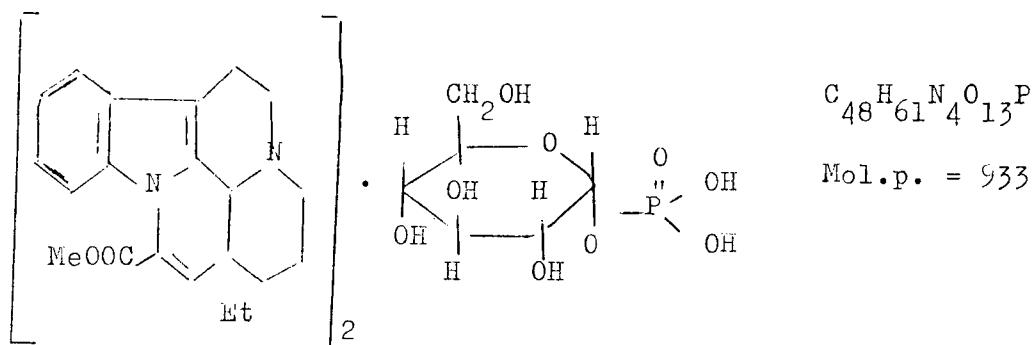
Erottunut ylimääräinen vinkamiini suodatetaan ja suodos haihdutetaan 40 ml:ksi.

Liuos laimennetaan, kunnes se alkaa samentua ja jätetään sitten huoneen lämpötilaan kiteytymään. Suodatetaan ja sakka kuivataan tuuletetussa lämpökaapissa 60°C :ssa, jolloin saadaan 5,2 g vinkamiiniglukoosi-l-fosfaattia valkeana kiteisenä tuotteena, joka on osittain veteen liukenevaa, ja jonka sp. on 210°C (hajoaa).

Suolan vinkamiinipitoisuus on 70,3%.

Esimerkki 6

Apovinkamiini-glukoosi-l-fosfaatti



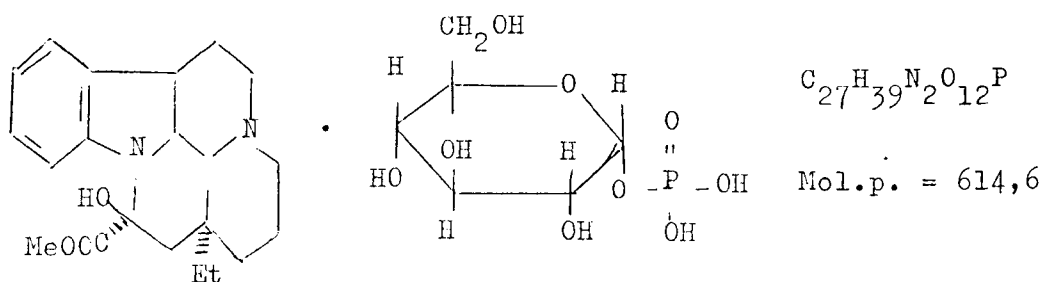
Edellä olevan esimerkin menetelmä toistetaan käyttäen 6,7 g apovinkamiinia ja 2,6 g glukoosi-1-fosfaattia.

Saadaan 6,25 g valkeata kiteistä ainetta, joka liukenee veteen, ja jolla on sp. 155°C (hajoaa).

Tuotteen apovinkamiinipitoisuus on 70 %.

Esimerkki 7

Vinkamiini-glukoosi-1-fosfaatti, hapan suola



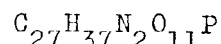
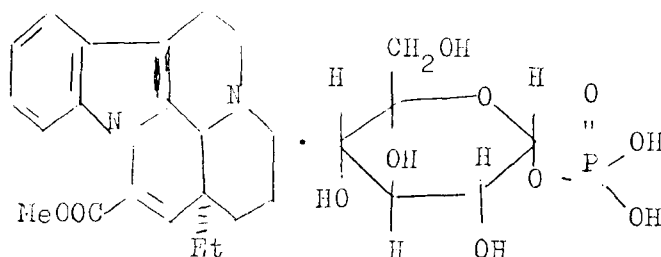
Toistetaan esimerkin 5 menetelmä käyttäen 3,8 g vinkamiinia ja 3,1 g glukoosi-1-fosfaattia.

Saadaan 5,8 g valkeata kiteitä tuotetta, joka on vesiliukoista ja jonka sp. on 172°C.

Suolan vinkamiinipitoisuus on 58,6 %.

Esimerkki 8

Apovinkamiini-glukoosi-1-fosfaatti, hapan suola



Mol.p. = 596,6

Tämä yhdiste valmistetaan edellisen esimerkin menetelmällä 4,3 g:sta glukoosi-1-fosfaattia ja 5,56 g:sta apovinkamiinia.

Saadaan 5,7 g valkeata, kiteistä, vesiliukoista kiinteätä ainetta, jolla on sp. 162°C (hajoaa).

Vastaavat vinkamiinin ja apovinkamiinin suolat ja additiotuotteet glukoosi-6-fosfaatin kanssa saadaan samalla tavalla kuin edellä glukoosi-1-fosfaatin kanssa.

Esillä olevan keksinnön johdannaisilla on suoritettu farmakologisia tutkimuksia, joissa kiinnitettiin erityisesti huomiota ei ainoastaan farmakologiseen vaikutukseen aivoihin, vaan myös vaikutusajan pituuteen.

Tutkittiin seuraavat ominaisuudet:

- akuutti myrkyllisyys intraperitoneaalisti annettuna
- veritaso ei ajankohtina oraalin annon jälkeen
- aivohakuisuus
- verivirran vaihtelut eri ajankohtina intravenöösien annon jälkeen
- verihiutaleiden hengitys

A Akuutti myrkyllisyys

Akuutti myrkyllisyys kokeiltiin sveitsiläistyyppisillä uroshiirillä, joiden keskimääräinen paino oli 20 g, kokeet suoritettiin 5 eläimen ryhmällä Litchfield'in ja Wilcoxon'in menetelmällä (tarkkailuaika: 8 päivää). Yhdisteitä annettiin suspensioina 1-%:isossa karboksimeetyliselluloosassa.

Kaikkien tutkittujen yhdisteiden akuutti myrkyllisyys oli alhainen, kuten voidaan nähdä seuraavasta taulukosta, jossa on myös vinkamiini-HCl:n ja apovinkamiinin arvot.

Tulokset osoittavat siten, että annettaessa yhdisteitä parenteraalisti ne ovat tuskin lainkaan myrkyllisiä. Kaikkien yhdisteiden myrkyllisyys voidaan Gleason'in menetelmän mukaan määritellä vähäiseksi, kohtuulliseksi tai olemattomaksi.

B - Absorptio

Kaikkia yhdisteitä annettiin oraalisti vinkamiinin ja apovinkamiinin suspensioina 5-%:isessa karboksimeetyyliselluloosassa annoksina 100 mg/kg (vinkamiinin ja apovinkamiinin suhteen).

Absorptio määritettiin mittaamalla veritaso seuraavina ajankohtina (minuutteja): 0, 30, 120, 240, 480, 10 tuntia ja 12 tuntia.

Vinkamiini- ja apovinkamiinipitoisuudet määritettiin kromatografisesti.

Vinkamiinin ja apovinkamiinin suolojen ja additiotuotteiden pitkitetyn vaikutuksen arvioinnissa käytettiin seuraavia kriteerejä: pitkäaikaisen vaikutuksen omaavina johdannaisina pidettiin niitä, joilla 120 minuuttia annon jälkeen veritaso oli korkeampi kuin vinkamiinilla ja apovinkamiinilla saatu.

Taulukosta ilmenee, että vinkamiinin suoloilla ja additiotuotteilla saatiin eri aikoina selvästi korkeammat maksimiveritasot kuin vinkamiini-HCl:llä, mikä osoittaa että kyseessä ovat pitkävaikutteista tyyppiä olevat yhdisteet. Taulukosta ilmenee samoin, että apovinkamiinin suoloilla ja additiotuotteilla saadaan selvästi korkeammat maksimiveritasot kuin apovinkamiinilla, mikä osoittaa pitkävaikutteista tehoa. Taulukon sarakeotsikko "Maksimipitoisuuden aika" tarkoittaa maksimiveritasoja määritettyinä edellä ilmoitettuna ajankohtina.

C - Aivohakuisuus

Kaikkia yhdisteitä annettiin annoksina 100 mg/kg laskettuna vinkamiinia tai apovinkamiinin suspensiona 5-%:isessa karboksimeetyyliselluloosaliuoksessa.

Aivohakuisuus määritettiin tappamalla 7 3 rotan ryhmää ajankohtina 30 minuuttia, 1 tunti, 2 tuntia, 4 tuntia, 8 tuntia, 12 tuntia annon jälkeen ja määrittämällä vinkamiinin tai apovinkamiinin pitoisuus aivokudoksesta kromatografisesti.

Koetulokset osoittavat, että keksinnön yhdisteillä saadaan aivoissa pitoisuuksia, jotka ovat yhtä suuret tai suuremmat kuin vinkamiinilla tai apovinkamiinilla saadut, jolloin pitoisuudet eri ajankohtina osoittavat pitkittettyä vaikutusta, joten vinkamiinin ja apovinkamiinin aivohakuisuus säilyy ja joissakin tapauksissa korostuu.

D - Verivirtaus

Aivojen verisuonia laajentavaa vaikutus tutkittiin nukutetuilla koirilla mittamalla valtimoa ympäröivällä Statham-sähkömagneettisella virtausmittarilla verivirta niissä aivovaltimoissa, jotka tällä eläinlajilla ovat tärkeimmät aivojen verentuoajat.

Yhdisteitä annettiin injektioina reisilaskimoon vastaten 5 mg/kg vastaten 5 mg/kg vinkamiinia tai apovinkamiinia, ja ne saivat aikaan sellaisen kohonneen verivirran aivoihin, joka oli vähintään vertailukykyinen ja joissakin tapauksissa ylitti vinkamiinilla ja apovinkamiinilla saadut tulokset.

Tulokset on ilmoitettu taulukossa 4 eläimen ryhmillä suoritetuissa kokeissa yhdisteiden annon jälkeen nikamavaltimossa mitatun aivoihin suuntautuvan verivirran muutos-%:eina. Tulokset osoittavat myös, että keksinnön yhdisteillä on kaikilla verisuonia laajentavaa vaikutusta ja siten vaikutusta aivoverenkiertoon.

Taulukko

Maksimipitoi-
suuden aika
Muutos (%)

(o)

Yhdiste	DL 50 mg/kg i.p.	(Myrkyllisyys)	Maksimipitoi- suuden aika (minuutteja)	Muutos (%)
Vinkamiini-HCl	800	kohtuullinen	20	+ 24.1
Vinkamiini-glukoosi-l-fosfaatti, diNa-suola	2000	olematon	480	+ 27.3
Vinkamiini-2,4-dihyksibentsoaatti	750	kohtuullinen	120	+ 24.8
Vinkamiini-glukoosi-l-fosfaatti	1150	vähäinen	240	+ 29.0
Vinkamiini-glukoosi-l-fosfaatti, hapan suola	700	kohtuullinen	240	+ 26.6
Vinkamiini-glukoosi-6-fosfaatti, diNa-suola	2000	olematon	480	+ 26.3
Vinkamiini-glukoosi-6-fosfaatti	1000	vähäinen	240	+ 28.4
Vinkamiini-glukoosi-6-fosfaatti, hapan suola	800	kohtuullinen	240	+ 28.2
Apovinkamiini	2000	olematon	60	+ 25.6
Apovinkamiini-glukoosi-l-fosfaatti diNa-suola	2000	"	120	+ 27.8
Apovinkamiini-2,4-dihydroksibentsoaatti	650	kohtuullinen	120	+ 29.0
Apovinkamiini-glukoosi-l-fosfaatti	850	"	120	+ 26.4
Apovinkamiini-glukoosi-l-fosfaatti, hapan suola	600	"	240	+ 26.1
Apovinkamiini-glukoosi-6-fosfaatti, diNa-suola	2000	olematon	120	+ 29.3
Apovinkamiini-glukoosi-6-fosfaatti	900	kohtuullinen	120	+ 28.8
Apovinkamiini-glukoosi-6-fosfaatti, hapan suola	700	"	240	+ 30.0

(°) Verivirran muutos %:eina selkärunkavaltimossa koiralla i.v. annon jälkeen.

Samankaltaiset kokeet, joita suoritettiin antaen yhdisteitä intravenöösisti nukutetuille kaniineille, joiden vasen päävaltimo oli eristetty, vahvistivat tuloksen, että keksinnön mukaisilla johdannaisilla on pitkitetty vaikutus. Esimerkiksi annettaessa vinkamiinia tai apovinkamiinia saatiin suurimmat muutokset 3 minuutin kuluttua annosta ja 10 minuutin kuluttua vaikutus oli jo hävinnyt, kun taas annettaessa suoloja tai additiotuotteita maksimivaikutus saatiin 5 minuutin kuluttua annosta ja 30 minuutin kuluttua se oli vielä selvä.

Kaikilla yhdisteillä oli niiden vaikutusta kokeiltaessa verenpaineeseen samankaltainen vaikutus kuin vinkamiinilla ja apovinkamiinilla.

E - Verihiutaleiden hengitys

Kaniineilla on vivo suoritetuista kokeista saatiin tulokseksi, että esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet pystyvät kohottamaan verihiutaleiden hengitysparametreja.

Yllä esitetyn perusteella voidaan siten todeta, että keksinnön mukaisia suoloja ja additiotuotteita voidaan antaa sekä suun kautta että parenteraalasti kauankestävän farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

On syytä korostaa, että anatamalla näitä yhdisteitä on mahdollista alentaa vinkamiiniannosta terapeuttisen vaikutuksen kuitenkin säilyessä tai jopa parantuessa.

Tässä yhteydessä todettakoon, että keksinnön mukaisia yhdisteitä aktiivinaaineena sisältävät farmaseuttiset valmisteet voivat terapeuttisena annoksena sisältää seuraavat määrät:

- 1) 40-129 mg/päivä vinkamiinijohdannaisia
- 2) 40-160 mg/päivä apovinkamiinijohdannaisia.

Patenttivaatimukset:

1. Vinkamiinin ja apovinkamiinin johdannaiset, t u n n e t t u siitä, että ne valitaan seuraavista yhdisteistä: vinkamiinin ja apovinkamiinin glukoosi-1-fosfaatti, glukoosi-6-fosfaatti ja resorsilaatti.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on vinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin dinatriumsuola.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on vinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin neutraalisuola.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on vinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin hapan suola.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on vinkamiini-2,4-dihydroksibentsoaatti.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on apovinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin dinatriumsuola.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on apovinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin neutraali suola.
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on apovinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin hapan suola.
9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on apovinkamiini-2,4-dihydroksibentsoaatti.
10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on vinkamiini-6-fosfaatin dinatriumsuola.
11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on vinkamiini-6-fosfaatin neutraali suola.
12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on vinkamiini-glukoosi-6-fosfaatti hapan suola.
13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on apovinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin dinatriumsuola.
14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on apovinkamiini-glukoosi-1-fosfaatin hapan suola.
15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on apovinkamiini-2,4-dihydroksibentsoaatti.
16. Menetelmä vinkamiinin ja apovinkamiinin yhdisteluokkaan glukoosi-1-fosfaatti, glukoosi-6-fosfaatti ja resorsilaatti kuuluvien johdannaisten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vinkamiini tai vastaavasti

apovinkamiini saatetaan reagoimaan sopivassa liuottimessa liuoksen tai suspension muodossa kuumentaen vastaavasti glukoosi-1-fosfaatin, glukoosi-6-fosfaatin tai 2,4-dihydoksibentsoehapon liuoksen kanssa, reaktioseosta sekoitetaan kunnes reaktio on päättynyt, ja haluttu johdannainen erotetaan.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuottimessa, nimittäin vedessä, alkoholeissa tai klooratuissa hiilivedyissä, lämpötiloissa 20°C :sta reaktioseoksen kiehumapisteeseen.

18. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 -15 mukainen johdannainen valmistettuna patenttivaatimuksen 16 mukaisella menetelmällä.

19. Pitkäaikaisen terapeuttisen vaikutuksen omaava farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena aineosana jonkin patenttivaatimuksen 1-15 mukaista vinkamiinin tai apovinkamiinin johdannaista.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 40-120 mg patenttivaatimuksen 1 mukaista vinkamiinijohdannaista.

21. Patenttivaatimuksen 19 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 40-160 mg patenttivaatimuksen 1 mukaista apovinkamiinijohdannaista.

Patentkrav

1. Derivat av vinkamin och apovinkamin, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av ett glukos-1-fosfat, glukos-6-fosfat eller resorcylat av vinkamin eller apovinkamin.

2. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av en dinatriumaddukt av vinkamin-glukos-1-fosfat.

3. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av ett neutralt salt av vinkamin-glukos-1-fosfat.

4. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av ett surt salt av vinkamin-glukos-1-fosfat.

5. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av vinkamin-2,4-dihydroxibensoat.

6. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av en dinatriumaddukt av apovinkamin-glukos-1-fosfat.

7. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av ett neutralt salt av apovinkamin-glukos-1-fosfat.

8. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av ett surt salt av apovinkamin-glukos-1-fosfat.

9. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av apovinkamin-2,4-dihydroxibensoat.

10. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av en dinatriumaddukt av vinkamin-glukos-6-fosfat.

11. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av ett neutralt salt av vinkamin-glukos-6-fosfat.

12. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av ett surt salt av vinkamin-glukos-6-fosfat.

13. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av en dinatriumaddukt av apovinkamin-glukos-1-fosfat.

14. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av ett surt salt av apovinkamin-glukos-1-fosfat.

15. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det utgöres av apovinkamin-2,4-dihydroxibensoat.

16. Förfarande för framställning av derivat av vinkamin och apovinkamin som utgöres av glukos-1-fosfat, glukos-6-fosfat eller resorcylat av vinkamin eller apovinkamin enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att vinkamin respektive apovinkamin i form av en lösning eller suspension i ett lämpligt lösningsmedel och i varmt tillstånd bringas att reagera med en lösning av glukos-1-fosfat, glukos-6-fosfat respektive 2,4-dihydroxibensoesyra, det hela omröres tills reaktionen är avslutad och önskat derivat separeras.

17. Förfarande enligt krav 16, k ä n n e t e c k n a t av att reaktionen utföres i ett lösningsmedel som utgöres av vatten, alkoholer eller klorerade lösningsmedel, och vid en temperatur mellan 20°C och reaktionsblandningens koktemperatur.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike (FR) H 2 201 898 (A 61 k 27/12) ;

~~Ruotsi - Sverige~~ H 2 274 283 (A 61 K 31/00) ;

~~Saksa - BRD - Tyskland~~ H 2 283 669 (— " —)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

1982-08-17

Niklas Hartig

Allekirjoitus