



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 461/00
A 61 K 31/435

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENT SCHRIFT A5

11

645 643

21 Gesuchsnummer: 6051/80

22 Anmeldungsdatum: 11.08.1980

30 Priorität(en): 13.08.1979 HU RI 722

24 Patent erteilt: 15.10.1984

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.10.1984

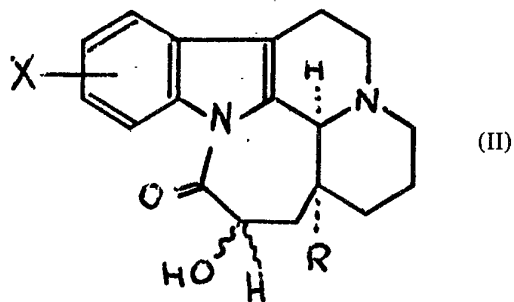
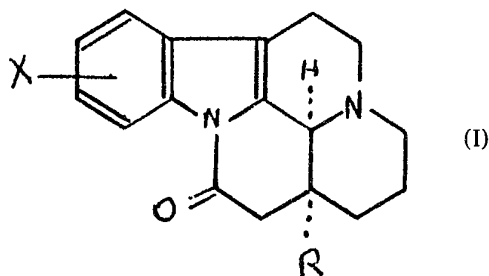
73 Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT, Budapest X
(HU)

72 Erfinder:
Szantay, Csaba, Dr., Budapest XI (HU)
Szabo, Lajos, Dr., Budapest XIII (HU)
Kalaus, György, Dr., Budapest XIII (HU)
Dancsi, Lajos, Budapest XII (HU)
Keve, Tibor, Dr., Budapest XI (HU)
Drexler, Ferenc, Budapest XX (HU)

74 Vertreter:
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E.
Sandmeier, Zürich

54 **Halogenvincamonderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate.**

57 Neue, blutgefässerweiternd wirkende Halogenvincamonderivate der allgemeinen Formel I

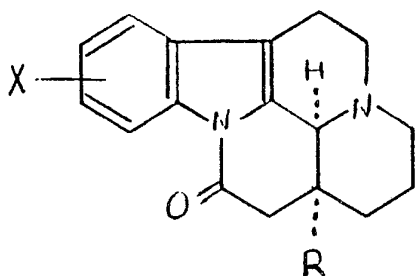


mit Oxydationsmitteln, besonders mit aktivem Mangandioxyd hergestellt.

worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und X ein Halogenatom bedeuten, sowie optische Antipoden davon, werden durch die Behandlung der entsprechenden halogenierten 14-Oxo-15-hydroxy-E-homoeburnan-derivate der allgemeinen Formel II

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und X ein Halogenatom bedeuten, sowie optische Antipoden und therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

2. 10-Bromvincamon-(3 α , 16 α) als Verbindung nach Anspruch 1.

3. 9-Bromvincamon-(3 α , 16 α) als Verbindung nach Anspruch 1.

4. 11-Bromvincamon-(3 α , 16 α) als Verbindung nach Anspruch 1.

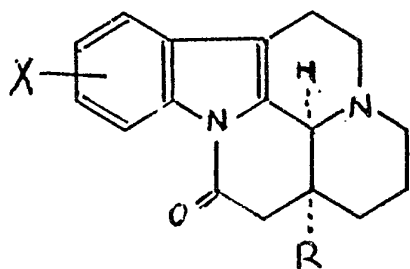
5. (-)-9-Bromvincamon-(3 α , 16 α) als Verbindung nach Anspruch 1.

6. (-)-11-Bromvincamon-(3 α , 16 α) als Verbindung nach Anspruch 1.

7. Arzneimittelpräparat mit blutgefäßerweiternder Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R und X die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, bzw. optische Antipoden und/oder therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze davon, im Gemisch mit pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen enthält.

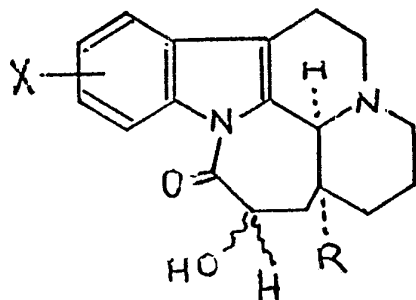
8. Arzneimittelpräparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es 10-Bromvincamon-(3 α , 16 α) enthält.

9. Verfahren zur Herstellung von Halogenvincamonderivaten der allgemeinen Formel I



(I)

worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und X ein Halogenatom bedeuten, sowie von optischen Antipoden und therapeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man halogenierte 14-Oxo-15-hydroxy-E-homoeburnanderivate der allgemeinen Formel II



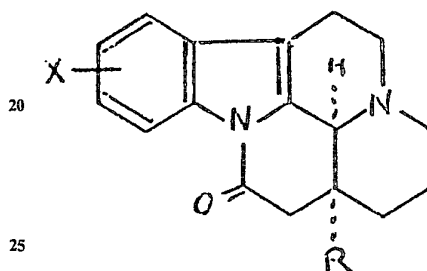
(II)

worin R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder Epimere oder optische Antipoden, bzw. Säureadditionssalze dieser Verbindungen mit Oxydationsmitteln behandelt und gewünschtenfalls die Produkte in ihre therapeutisch anwendbaren Säureadditionssalze überführt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man aktives Mangandioxyd als Oxydationsmittel verwendet.

10

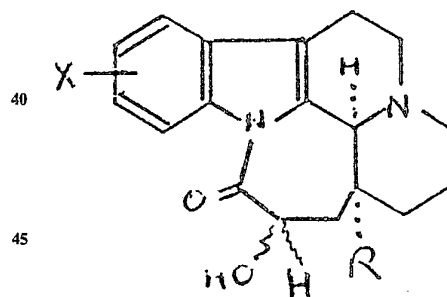
Die Erfindung betrifft die Herstellung von neuen Halogenvincamonderivaten der allgemeinen Formel I



(I)

worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und X ein Halogenatom bedeuten, sowie von optischen Antipoden und therapeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen.

Die der obigen Definition entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen wertvolle gefäßerweiternde Wirkungen und werden erfindungsgemäss derart hergestellt, dass man halogenierte 14-Oxo-15-hydroxy-E-homoeburnanderivate der allgemeinen Formel II



(II)

worin R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder Epimere oder optische Antipoden, bzw. Säureadditionssalze dieser Verbindungen mit Oxydationsmitteln behandelt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in die optischen Antipoden zerlegt und/oder die Produkte in ihre therapeutisch anwendbaren Säureadditionssalze überführt.

In der allgemeinen Formel I kann R als Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe, z.B. eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl- oder Isohexylgruppe bedeuten; die bevorzugten Bedeutungen von R sind Äthyl- oder n-Butylgruppe.

Das Halogenatom X kann in den allgemeinen Formeln I und II ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeuten; bevorzugt wird das Bromatom.

Der Substituent X kann in den allgemeinen Formeln I und II an ein beliebiges Kohlenstoffatom des Benzolrings gebunden sein, es werden aber vorzugsweise 9-, 10- oder 11-Halogen-vincamonderivate nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II des erfindungsgemässen Verfahrens sind ebenfalls neue und gefässerweiternd wirkende Verbindungen.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in welchen der Substituent X in den 9- oder 11-Stellungen steht, können durch direkte Halogenierung der entsprechenden unsubstituierten 14-Oxo-15-hydroxy-E-homoeburnanderivate hergestellt werden; die näheren Einzelheiten dieses Verfahrens sind in der HU-PS Nr. 180 928 beschrieben.

Diejenigen Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in welchen der Substituent X in der 10-Stellung steht, können durch die alkalische Behandlung der entsprechenden 9-Halogen-1-(2-hydroxy-2-alkoxycarbonyl-äthyl)-octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen hergestellt werden; die näheren Einzelheiten dieses Verfahrens sind in der HU-PS Nr. 181 496 beschrieben.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren werden zum Oxydieren der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II vorteilhaft auf Trägerstoffe mit grosser Oberfläche, z.B. auf Celite, aufgetragene aktive Oxydationsmittel, vorzugsweise aktives Mangandioxyd [vgl. Tetrahedron 33, 1803 (1977)] verwendet.

Die Oxydation der Verbindungen der allgemeinen Formel II kann in einem vom Gesichtspunkt der Reaktion inertem aprotischen, apolaren Lösungsmittel durchgeführt werden. Als solche Lösungsmittel kommen z.B. gegebenenfalls durch Halogen substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Dichlormethan, Dichloräthan usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Xylol usw., oder cyclische Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran usw. in Betracht.

Die Oxydation kann bei mässig erhöhten Temperaturen, etwa bei 40° bis 140°C, zweckmässig bei der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels, durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Umsetzen mit für pharmazeutische Zwecke akzeptablen Säuren in die entsprechenden therapeutisch anwendbaren Säureadditionssalze übergeführt werden. Zur Salzbildung können z.B. die folgenden Säuren angewendet werden: Halogenwasserstoffsäuren, wie Salzsäure oder Wasserstoffbromid, Schwefelsäure, Phosphorsäure Salpetersäure, Perhalogensäuren, wie Perchlorsäure, usw., ferner organische Carbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Apfelsäure, Milchsäure, Zimtsäure, Benzoesäure, Phenyllessigsäure, p-Aminobenzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminosalicylsäure, usw., Alkylsulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure usw., cycloaliphatische Sulfonsäuren, wie Cylohexylsulfonsäure, Arylsulfonsäuren, wie p-Toluolsulfonsäure, Naphthylsulfonsäuren, Sulfanilsäure, usw. oder Aminosäuren, wie Asparaginsäure, Glutaminsäure, N-Acetyl-asparaginsäure, N-Acetyl-glutarsäure usw.

Die Salzbildung kann in einem, vom Gesichtspunkt der Reaktion inertem organischen Lösungsmittel, z.B. in einem aliphatischen Alkohol mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen durchgeführt werden, und zwar derart, dass man eine racemische oder optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel löst und zu dieser Lösung die entsprechende Säure gegebenenfalls im selben Lösungsmittel gelöst, so lange zusetzt, bis das Gemisch eine schwach saure Reaktion (etwa pH = 5 bis 6) zeigt. Das auf diese Weise gefällte Säureadditionssalz kann dann auf eine geeignete Weise, z.B. durch Filtrieren isoliert werden.

Die racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auf an sich bekannte Weise in die optischen Antipoden zerlegt werden. Optisch aktive Verbindungen der all-

gemeinen Formel I kann man auch, ausgehend aus optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel II, herstellen.

Die erfindungsgemäss hergestellten racemischen oder optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I, bzw. die Säureadditionssalze davon können gewünschtenfalls weiteren Reinigungsoperationen, z.B. einer Umkristallisierung unterworfen werden. Die Lösungsmittel für die Umkristallisierung können entsprechend der Löslichkeits- und Kristallisierungseigenschaften der einzelnen Substanzen gewählt werden. Im allgemeinen können z.B. aliphatische Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Acetonitril u.ä. zu diesem Zweck verwendet werden.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in reiner, gut identifizierbarer Form erhalten. Die angenommene chemische Struktur der einzelnen Produkte wurde auch durch Infrarot-Spektroskopie (IR) und durch die erhaltenen Werte der Massenspektren eindeutig bestätigt.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden bezüglich ihrer Kreislaufwirkungen verschiedenen pharmakologischen Untersuchungen unterzogen.

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden an mit Chloralose-Urethan narkotisierten Hunden durchgeführt. Es wurden nach den üblichen Methoden die Pulszahl, der arterielle Blutdruck, die Durchblutung in der Arteria femoralis und in der Arteria carotis interna, sowie der Gefässwiderstand dieser beiden Gefässgebiete (Blutdruck dividiert durch den Widerstand der betreffenden Gefässbahn) gemessen. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in wässriger Lösung, in Dosen von 1 mg/kg Körpergewicht, intravenös verabreicht. Es wurden mit jeder zu untersuchenden Substanz 5 bis 6 Messungen durchgeführt. Die erhaltenen Ergebnisse wurden in den nachstehenden Tabellen 1 und 2 zusammengefasst; die Bedeutungen der in den Tabellen verwendeten Abkürzungen:

MABP: mittlerer arterieller Blutdruck (mm Hg)
 HR: Pulszahl (min^{-1})
 CBF: Durchblutung in der Arteria carotis interna ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)
 CVR: Gefässwiderstand in der Arteria carotis interna ($\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$)
 FBF: Durchblutung in der Arteria femoralis ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)
 FVR: Gefässwiderstand in der Arteria femoralis ($\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$)

Als Referenz-Substanz wurde das bekannte und in der Therapie als hypotensives und vasodilatatorisches Mittel verwendete Vincamin unter denselben Bedingungen untersucht.

Die in den Tabellen 1 und 2 angegebenen Messwerte sind Durchschnittswerte von je 5 bis 6 Messungen $\pm$ Fehlergrenze der Durchschnittswerte.

Tabelle 1

Die Wirkung von 10-Bromvincamon-(3 α , 16 α) auf den Blutkreislauf

	Kontroll	Behandelt	Differenz, %
MABP	145 $\pm$ 5,9	140 $\pm$ 7,1	- 3,4
HR	157 $\pm$ 15	154 $\pm$ 16	- 1,9
CBF	65,2 $\pm$ 15	75,8 $\pm$ 14	+ 16
CVR	2,22 $\pm$ 0,36	1,85 $\pm$ 0,17	- 17
FBF	40,4 $\pm$ 11	40,8 $\pm$ 11	+ 1,0
FVR	3,59 $\pm$ 0,52	3,43 $\pm$ 0,49	- 4,5

Tabelle 2

Die Wirkung von Vincamin auf den Blutkreislauf

	Kontroll	Behandelt	Differenz, %
MABP	131 ± 5,2	112 ± 6,1	- 15
HR	181 ± 19	165 ± 15	- 9,1
CBF	39,2 ± 8,6	40,8 ± 8,5	+ 4,1
CVR	3,35 ± 0,56	2,74 ± 0,52	- 18
FBF	35,9 ± 7,2	42,8 ± 7,4	+ 19
FVR	3,65 ± 0,58	2,61 ± 0,53	- 28

Aus den Daten dieser Tabellen ist es ersichtlich, dass durch 10-Bromvincamon-(3 α , 16 α) an narkotisierten Hunden, bei einer intravenösen Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht der Blutdruck und die Pulszahl kaum beeinflusst werden, so dass die systemische Kreislaufwirkung dieser Verbindung auf vorteilhafte Weise niedrig ist. Die hervorragende Wirkung von 10-Bromvincamon-(3 α , 16 α) zeigt sich in einer 17%igen Gefässerweiterung im Bereich der Arteria carotis und in der entsprechenden 16%igen Steigerung der Durchblutung. Es ist bei dieser Verbindung besonders vorteilhaft, dass sie praktisch keine andere Kreislaufwirkungen hat.

Auf Grund dieser spezifischen gefässerweiternden Wirkung ist diese Verbindung zur therapeutischen Verwendung besonders gut geeignet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können unter Verwendung von pharmazeutisch anwendbaren festen oder flüssigen Trägerstoffen und/oder anderen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, nach den üblichen Methoden zu therapeutisch verwendbaren Arzneimittelpräparaten verarbeitet werden. Als Trägerstoffe kommen z.B. Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talk, pflanzliche Öle, wie Erdnussöl, Olivenöl usw. in Betracht. Die Arzneimittelpräparate können in den üblichen, zur parenteralen oder enteralen Verabreichung geeigneten Formen, z.B. als runde oder eckige Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien, oder in flüssiger Form als ölige oder wässrige Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, weiche Gelatinkapseln, injizierbare ölige oder wässrige Lösungen oder Suspensionen usw. hergestellt werden. Die Menge der festen Trägerstoffe kann in den einzelnen Dosierungseinheiten in breiten Grenzen, zweckmässig zwischen 25 mg und 1 g variieren. Die Arzneimittelpräparate können gegebenenfalls auch übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, z.B. Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Einstellung des osmotischen Drucks, Puffer, Geschmack- oder Geruchsmittel usw. enthalten. Gewünschtenfalls kann man den Arzneimittelpräparaten auch weitere, therapeutisch aktive Verbindungen zusetzen. Die Arzneimittelpräparate können in verschiedenen, den beabsichtigten Verabreichungsweisen entsprechenden Dosierungseinheiten hergestellt werden. Die Herstellung dieser Präparate kann nach den üblichen pharmazeutischen Methoden, z.B. durch Malen, Sieben, Vermischen, Granulieren, Pressen oder Lösen der Bestandteile erfolgen. Die Präparate können auch weiteren pharmazeutisch-technischen Operationen (z.B. Sterilieren) unterworfen werden.

Die Herstellung der erfindungsgemässen neuen Verbindungen wird durch die nachstehenden Beispiele näher veranschaulicht; die Erfindung ist aber in keiner Weise auf den Inhalt dieser Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

10-Bromvincamon-(3 α , 16 α)
0,65 g (1,6 mMol) 10-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homoeburnan-(3 α , 17 α) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, die

Lösung mit 10,7 g auf Celite gefälltes aktives Mangandioxyd versetzt und unter ständigem Rühren 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Suspension abfiltriert, der Feststoff auf dem Filter mit Dichlormethan 5 gewaschen, und das mit den Waschflüssigkeiten vereinigte Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird aus 10 ml Methanol kristallisiert; es werden auf diese Weise 0,40 g weisses, kristallines 10-Bromvincamon-(3 α , 16 α) (61,8% d.Th.) erhalten; F. 191–192°C.

Summenformel: C₁₉H₂₁BrN₂O (Molekulargewicht: 373,3).
IR (in KBr): $\lambda_{\max}$ = 1710 cm⁻¹ (Amid-CO).
MS (m/e): 374, 373, 372, 371, 317, 315, 304, 302, 293, 264, 260, 258, 195, 180, 139, 41.

Beispiel 2

9-Bromvincamon-(3 α , 16 α)
0,21 g (0,52 mMol) 9-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homoeburnan-(3 α , 17 α) werden in 20 ml trockenem Dioxan gelöst, 20 die Lösung mit 3 g auf Celite gefälltes aktives Mangandioxyd versetzt und unter ständigem Rühren 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Suspension abfiltriert, der auf dem Filter gebliebene Feststoff mit je 5 ml trockenem Dioxan dreimal gewaschen und das mit den 25 Waschflüssigkeiten vereinigte Filtrat zur Trockne eingedampft. Das als Rückstand erhaltene rohe Produkt wird aus 5 ml Methanol kristallisiert. Es werden auf diese Weise 0,083 g kristallines 9-Bromvincamon-(3 α , 16 α) (42,7% d.Th.) erhalten; F. 188–189°C.

Summenformel: C₁₉H₂₁BrN₂O (Molekulargewicht: 373,3).
IR (in KBr): $\lambda_{\max}$ = 1700 cm⁻¹ (Amid-CO).

Beispiel 3

11-Bromvincamon-(3 α , 16 α)
0,668 g (1,66 mMol) 11-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homoeburnan-(3 α , 17 α) werden in 70 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 10 g auf Celite gefälltes aktives Mangandioxyd versetzt und unter ständigem Rühren 5 Stunden 40 unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Suspension abfiltriert, der auf dem Filter gebliebene Feststoff mit je 15 ml trockenem Dichlormethan dreimal gewaschen und das mit den Waschflüssigkeiten vereinigte Filtrat in 45 Vakuum zur Trockne eingedampft. Das als Rückstand erhaltene feste, rohe Produkt wird aus 10 ml Methanol kristallisiert. Es werden auf diese Weise 0,3 g kristallines 11-Bromvincamon-(3 α , 16 α) (48,5% d.Th.) erhalten; f. 207–209°C.

Summenformel: C₁₉H₂₁BrN₂O (Molekulargewicht: 373,3)
IR (in KBr): $\lambda_{\max}$ = 1695 cm⁻¹ (Amid-CO).

Beispiel 4

(-)-11-Bromvincamon-(3 α , 16 α)
0,4 g (0,99 mMol) (+)-11-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homoeburnan-(3 α , 17 α) werden in 40 ml trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 6,0 g auf Celite gefälltem, aktivem Mangandioxyd versetzt. Das Gemisch wird unter ständigem Rühren 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Suspension abfiltriert, der auf dem 60 Filter gebliebene Feststoff mit je 10 ml trockenem Dichlormethan dreimal gewaschen; die Waschflüssigkeiten werden mit dem Filtrat vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand (0,35 g) wird aus 5 ml Acetonitril kristallisiert. Es werden auf diese Weise 0,182 g kristallines (-)-11-Bromvincamon-(3 α , 16 α) erhalten (49,2% d. 65 Th.); F. 162–164°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -96,2° (c = 1, in Chloroform).

IR (in KBr): $\lambda_{\max}$ = 1710 cm⁻¹ (Amid-CO).

Beispiel 5

(-)-9-Bromvincamon-(3 α , 16 α)

0,2 g (0,49 mMol) (+)-9-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homoeburnan-(3 α , 17 α) werden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 3,0 g auf Celite gefälltem, aktivem Mangandioxyd versetzt und das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei das Reaktionsgemisch während des Kochens ständig gerührt wird. Nach dem Abkühlen wird die Suspension abfiltriert und der auf dem Filter gebliebene Feststoff mit je 5 ml trockenem Dichlormethan dreimal

gewaschen. Die Waschflüssigkeiten werden mit dem Filtrat vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das als Rückstand erhaltene ölige rohe Produkt (0,15 g) wird aus 3 ml Acetonitril kristallisiert. Es werden auf diese Weise 0,09 g kristallines (-)-9-Bromvincamon-(3 α , 16 α) erhalten (48,6% d. Th.); F. 185–187°C; $[\alpha]_D^{25} = -14,8^\circ$ (c = 1, in Chloroform).

Summenformel: C₁₉H₂₁BrN₂O (Molekulargewicht: 373,30). IR (in KBr): $\lambda_{\text{max}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$ (Amid-CO).