



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166322

(51) Int. Cl.³ C 07 D 461/00

(83)

(21) Patentsøknad nr. 852796
(22) Inngivelsesdag 11.07.85
(24) Lopedag 11.07.85
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Ailment tilgjengelig fra 13.01.86
(44) Utlegningsdag 25.03.91

(71)(73) Søker/Patenthaver RICHTER GEDEON VEGYESZETI
GYAR R.T.,
19 Gyömroi ut,
H-Budapest X, HU

(72) Oppfinner ANDRAS VEDRES, Budapest,
CSABA SZANTAY, Budapest, ISTVAN HOLOVAI,
Budapest, BELA STEFKO, Budapest, DORA GROS,
Budapest, EGON KARPATI, Budapest, BELA KISS,
Vecses, EVA PALOSI, Budapest, MIKLOS RIESZ,
Budapest, ZSOLT SZOMBATHELYI, Budapest,
LASZLO SZPORNY, Budapest, MARIA ZAJER,
Budapest, HU

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 11.07.84, HU, nr. 2704/84.

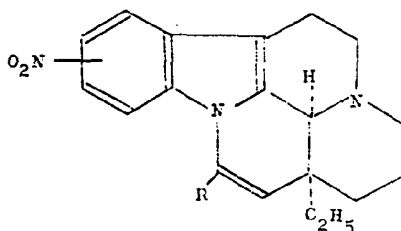
(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE NITROAPOVINCAMINSYRE-
DERIVATER.

(57) Sammendrag

(56) Anførte publikasjoner

BRD (DE) off.skrift nr. 3204509,
Fransk (FR) off.skrift nr. 2320302,
2341585, 2342980, 2442846.
Chemical Abstracts, vol. 91, 1979,
no. 74767f.

Nye racemisk og optisk aktive 9- eller
11-nitroapovincaminsyrederivater av generell formel



(I)

hvor

R betegner en -CO-X-gruppe, hvori X betegner halogen,
eller

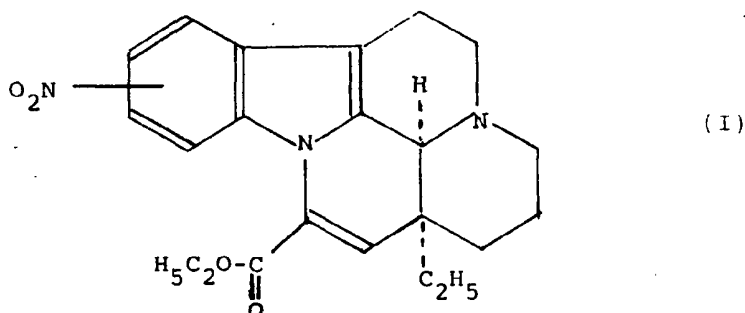
betegner en -CO-OR¹-gruppe hvori R¹ betegner en
eventuelt mono- eller polysubstituert
alifatisk, alicyclisk eller aromatisk
gruppe; eller

betegner en -CO-NR²R³-gruppe hvori R² og R³ betegner
hydrogen eller alkyl som eventuelt danner
en mett heterocyclisk gruppe sammen
med det tilstøtende nitrogenatom, og
eventuelt med ett eller flere ytterligere
nitrogenatomer eller andre heteroatomer,
og hvor R³ også kan være en aminogruppe
når R² betegner hydrogen; eller

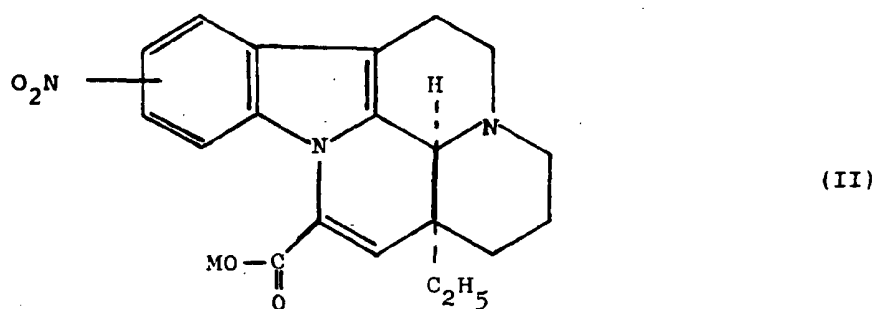
betegner en cyanogruppe,
utviser terapeutisk aktivitet. Fremstilling av for-
bindelsene er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive 9- eller 11-nitroapovincaminsyrederivater.

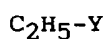
Nærmere bestemt angår oppfinnelsen en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive, racemiske eller optisk aktive 9- eller 11-nitroapovincaminsyrederivater av generell formel I



så vel som syreaddisjonssalter derav, som er kjennetegnet ved at et racemisk eller optisk aktivt 9- eller 11-nitroapovincaminsyrederivat med den generelle formel II



hvor M betegner et hydrogenatom eller et metallatom, eller når betydningen av M er forskjellig fra et metallatom, et syreaddisjonssalt derav, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



hvor Y betegner en hydroxylgruppe eller en syrerest, eventuelt i nærvær av en uorganisk base, og, om ønsket, at et således erholdt 9- eller 11-nitroapovincaminsyrederivat omdannes til et syreaddisjonssalt derav på kjent måte.

5 Syreaddisjonssaltene kan dannes med uorganiske syrer slik som hydrohalogenider, hydrobromider, sulfater, fosfater og saltene av perhalogensyrer, f.eks. av perklorsyre; men syrekomponentene av disse salter kan også være organiske syrer slik som f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, 10 glycolsyre, maleinsyre, hydroxymaleinsyre, fumarsyre, vinsyre, ascorbinsyre, citronsyre, eplesyre, salicylsyre, melkesyre, kanelsyre, benzoesyre, fenyleddiksyre, p-amino-benzoesyre p-hydroxybenzoesyre og p-aminosalicylsyre; eller alkansulfonsyrer, f.eks. methan- eller ethansulfonsyre e.l.; 15 eller alicycliske sulfonsyrer, f.eks. cyclohexansulfonsyre; arylsulfonsyrer, f.eks. naphthalen-, p-toluen- eller p-amino-benzensulfonsyre o.l., såvel som aminosyrer, f.eks. aspartin-, glutamin-, N-acetylaspartin- eller N-acetyl-glutaminsyre o.l.

20 Blant derivatene av nitroapovincaminsyre er bare methylesteren av 9- og 11-nitroapovincaminsyre blitt rapportert i fransk patentskrift 2 342 980.

Utgangsmaterialene av generell formel II anvendt ved fremstillingen ifølge oppfinnelsen er nye forbindelser hvis 25 fremstilling er beskrevet i norsk patentsøknad nr. 852794. Prinsippet for fremstillingsprosessen består i at apovincaminsyre nitreres, hvorpå de således erholdte 9- og 11-nitroapovincaminsyrer separeres fra hverandre på en enkel måte.

30 I henhold til fremgangsmåten for fremstilling av sluttproduktene med formel (I) kan i tillegg til forbindelsene av generell formel II også saltene derav anvendes som utgangsmaterialer. Disse salter kan på den ene side være syreaddisjonssalter som kan dannes ved anvendelse av de 35 ovenfor angitte syrer, og på den annen side kan de være metallsalter eller ammoniumsalter som kan fremstilles ved anvendelse av en uorganisk base, hensiktsmessig et alkali-metallhydroxyd, f.eks. natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd eller

• ammoniumhydroxyd; og disse salter kan også være kvartære forbindelser som kan syntetiseres ved hjelp av f.eks. et alkylhalogenid inneholdende 1 til 4 carbonatomer slik som methyl-, ethyl- og propylklorid eller methyl-, ethyl- og propylbromid eller -jodid, eller ved anvendelse av et alkylsulfat inneholdende 1 til 4 carbonatomer slik som methyl- eller ethylsulfat e.l.

Når betydningen av M er et hydrogenatom i utgangsmaterialet av generell formel II, betegner Y i forbindelsen av den generelle formel C_2H_5-Y hensiktsmessig en hydroxylgruppe, dvs. at en syre forestres direkte med en alkohol. Denne forstringen kan fortrinnsvis utføres under anvendelse av et overskudd av forbindelsen av generell formel C_2H_5-Y hvori Y betegner en hydroxylgruppe, hensiktsmessig under vannfrie betingelser og fortrinnsvis i nærvær av en katalysator. Denne katalysator kan være en organisk eller uorganisk syre, f.eks. hydrogenklorid, fortrinnsvis i gassform, såvel som svovel eller p-toluensulfonsyre o.l. Et vannbinende middel, f.eks. en egnet molekylsil kan også anvendes.

Når fremstillingen ifølge oppfinnelsen utføres under anvendelse av en forbindelse av generell formel C_2H_5-Y hvori Y betegner en syrerest, kan M i utgangsmaterialet av generell formel II betegne enten et hydrogenatom eller et metallatom. Når M i forbindelsene av generell formel II betegner et hydrogenatom utføres fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen hensiktsmessig i nærvær av en uorganisk base, f.eks. i nærvær av et alkalimetallhydroxyd slik som lithium-, kalium- eller natriumhydroxyd; eller i nærvær av et alkalicarbonat slik som natrium- eller kaliumcarbonat; eller ved anvendelse av ammoniumhydroxyd som en base. Når M i forbindelsen av generell formel II betegner hydrogenatom kan det egnede metallsalt dannes i reaksjonsblandingen ved tilsetning av den egnede uorganiske base. Deretter reagerer det således dannede carboxylatanion med forbindelsen av generell formel C_2H_5-Y .

Når Y i forbindelsen av generell formel C_2H_5-Y betegner et halogenid som en syrerest, dvs. reaktanten er

166322

4

ethylhalogenid, kan reaksjonen hensiktsmessig utføres i nærvær av et organisk aprotisk polart løsningsmiddel slik som f.eks. acetonitril, dimetylformamid o.l. på en slik måte at når M i forbindelsen av generell formel II betegner et metallatom, tilsettes ethylhalogenidet i svakt overskudd til suspensjonen inneholdende det egnede metall i et løsningsmiddel. Denne reaksjon utføres ved en temperatur mellom 50 og 120°C. En blanding av et organisk løsningsmiddel med vann kan også anvendes som løsningsmiddel, men i dette tilfelle utføres reaksjonen fortrinnsvis i nærvær av en egnet faseoverføringskatalysator.

Når Y i forbindelsene av generell formel C_2H_5-Y betegner eksempelvis sulfat som en syrerest, er reaktanten ethylsulfat. Reaksjonen mellom forbindelsene av generell formel II og ethylsulfat representerer en sjelden anvendt metode for forestring eller alkylering innen alkaloidkjemien og i særdeleshet innen vincaminderivatfeltet. En spesiell fordel med denne reaksjon består i at de ønskede forbindelser erholdes selektivt i et høyt utbytte og uten noen kvaternisering. Denne reaksjon kan utføres i nærvær av en uorganisk base, f.eks. et alkalimetallhydroxyd slik som lithium-, kalium- eller natriumhydroxyd; eller i nærvær av et alkalicarbonat, f.eks. kalium- eller natriumcarbonat; eller ved anvendelse av ammoniumhydroxyd i form av en vandig løsning. Ethylsulfatreaktanten anvendes i et svakt overskudd, hensiktsmessig ved romtemperatur. Anvendelse av vann som løsningsmiddel er fordelaktig, selv om reaksjonen kan utføres i et hvilket som helst inert organisk løsningsmiddel.

Om ønsket kan som nevnt forbindelsene av generell formel I fremstilt i henhold til oppfinnelsen overføres til syreaddisjonssalter ved anvendelse av hvilke som helst av de ovenfor angitte syrer.

Dannelsen av syreaddisjonssaltene kan utføres i et hvilket som helst inert organisk løsningsmiddel slik som en alifatisk alkohol inneholdende 1 til 6 carbonatomer ved oppløsning av en racemisk eller optisk aktiv forbindelse av generell formel I i det ovenfor angitte løsningsmiddel, og

tilsetning av den egnede syre eller en løsning av den egnede syre i det ovenfor angitte løsningsmiddel til løsningen av forbindelsen av generell formel I inntil oppløsningen blir svakt sur (dvs. opp til en pH-verdi på 5 til 6). Deretter separeres det utfelte syreaddisjonssalt fra blandingen på egnet måte, f.eks. ved filtrering.

De racemiske og optisk aktive forbindelser av generell formel I såvel som deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter utviser verdifulle terapeutiske egenskaper, nemlig vasodilaterende, spasmolytisk, antihypoksisk og anti-konvulsiv effekt.

Den vasodilaterende effekt ble studert på hunder bedøvet med en kloralose-pentobarbitalblanding. Den ekstremitale blodstrømning ble målt i lårarterien, mens den cerebrale blodstrømning ble observert i den indre halsarterie. Elektromagnetiske strømningsmeters ble anvendt for måling av blodstrømning. Testforbindelsene ble administrert intravenøst i en dose på 1 mg/kg kroppsvekt til 6 hunder, og den prosentvise forandring av de målte parametere ble vurdert. Ethyl-(+)-apovincamat (uttrykket "apovincamater" angir esterene av apovincaminsyre som også kalles "apovincamater"), en vanlig anvendt terapeutisk cerebral vasodilator, ble anvendt som referanselegemiddel.

Sirkulasjonseffekter (forandring i %) av en intravenøs dose på 1 mg/kg kroppsvekt i bedøvede hunder

Forbindelse	Halsarterie strømning	Lårarterie strømning
Ethyl-(+)-apovincamat (referanselegemiddel)	+30	+15
Ethyl-9-nitroapovincamat	+95	0

Den spasmolytiske aktivitet av forbindelsene ble bestemt under anvendelse av den tradisjonelle metode, dvs. på isolert marsvinileum (Magnus, R., Pflügers Arch. 102, 123 (1904)). Papaverin og ethyl-(+)-apovincamat som anvendes som terapeutiske spasmolytiske midler, ble anvendt som refe-

166322

6

• ranseforbindelser.

Inhibering av bariumkloridfremkalt kontraksjon av marsvin-
ileum

5

Forbindelse	ED ₅₀ µg/ml
-------------	---------------------------

10 Papaverin (referanselegemiddel)	5,4
Ethyl-(+)-apovincamat (referanselegemiddel)	2,0
Ethyl-9-nitroapovincamat	1,0

15

Ifølge én metode ble den antihypoksiske aktivitet studert på bevisste mus under normobarisk hypoxia. Fem hun-
mus ble anbragt i en glassylinder på 3 liter gjennomstrømmet
20 av en gassblanding inneholdende 96% nitrogen og 4% oxygen.
Tidsintervallet fra utlevering opp til avliving av dyrene
ble målt i 15 minutter som et maksimum. Dyrene ble betraktet
som beskyttet når de var i live dobbelt så lenge sammen-
lignet med tid frem til avlivning på ubehandlede dyr. Test-
25 forbindelsene ble administrert intraperitonealt til 10 dyr
hver i en dose på 50 mg/kg kroppsvekt 30 minutter før
anbringelse i glassylinderen.

30

35

- Antihypoksisk effekt av de intraperitoneale doser av 50 mg/kg kroppsvekt på bevisste mus under normobarisk hypoxia

5	Forbindelse	Overlevelsestid	Beskyttelse	
		Gjennomsnitt $\pm$ avvik	%	%
	Kontroll	6,0 $\pm$ 1,04	-	-
	Ethyl-(+)-apovincamat			
10	(referanselegemiddel)	6,4 $\pm$ 1,58	7	-
	Vincamin			
	(referanselegemiddel)	6,1 $\pm$ 1,30	2	-
	Methyl-9-nitroapovincamat			
	(referanselegemiddel)	6,5 $\pm$ 1,52	8	0
15	Ethyl-9-nitroapovincamat	13,4 $\pm$ 2,37	123	80
	Ethyl-11-nitroapovincamat	11,0 $\pm$ 3,35	83	50

Den antihypoksiske aktivitet ble undersøkt også under
20 anvendelse av to andre metoder.

Ifølge den asfyksiske anoxia-test (Caillard O. et al.: Life Sci. 16, 1607 (1975)) ble dyrene sultet i 16 timer og ble deretter behandlet oralt, hvorefter de én time etter behandling ble anbragt i tett lukkede glasskolber med et volum
25 på 100 ml. Overlevelsestiden ble registrert som tidsintervallet fra lukking av kolben opp til den siste respirasjon. Dyrene ble betraktet som beskyttet når de var i live i en tid lenger enn 30% av den midlere overlevelsestid for kontrollgruppen.

30 Ifølge den hypobariske hypoxia-test (Baumel J. et al.: Proc. Soc. Biol. N.Y. 132, 629 (1969)) ble dyrene fastet i 16 timer og ble deretter behandlet oralt, og én time etter behandlingen ble de anbrakt i en eksikator hvori trykket ble nedsatt til 170 mm/Hg i løpet av 20 sekunder. Overlevelses-
35 tiden ble registrert fra dette tidspunkt opp til den siste respirasjon. Dyrene ble betraktet som beskyttet når de var i livet i en tid lenger enn 100% mer enn den midlere overlevelsestid for kontrollgruppen. ED₅₀-verdien (dvs. den dose

166322

8

- * som var effektiv i 50%) ble beregnet fra prosenten av de beskyttede dyr under anvendelse av probittanalysemetoden.

5	Forbindelse	Asfyxisk anoxia ED ₅₀ mg/kg p.o.	Hypobarisk hypoxia mg/kg p.o.
	Mefenytol (referanse- legemiddel)	> 80,0	> 80,0
10	Ethyl-(+)-apovincamat (referanselegemiddel)	> 50,0	> 50,0
	9-nitroapovincaminsyre- ethylester.HCl	42,7	> 50,0

15

Den antikonvulsive aktivitet ble undersøkt under anvendelse av følgende metoder.

- Ved anvendelse av den maksimale elektrosjokkmodellen (Swinyard E.A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1959)) ble et sjokk (20 mA, 0,2 sek, HSE Shock Equipment Type 207) gitt til mus som veide 22 til 24 g under anvendelse av hornhinneelektroder. Dyrene ble betraktet som beskyttet når den toniske ekstensjon av de nedre ekstremiteter ble opphevet.

- 25 Ved anvendelse av metrazolslagmodellen (Everett, G.M. og Richards, R.K.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 81, 402 (1944)) ble en subkutan dose på 125 mg/kg pentylentetrazol administrert til mus etter forbehandling. De vedvarende kloniske konvulsjoner såvel som de toniske ekstensorkonvulsjoner som ble opphevet ved behandlingen ble registrert.

- 30 Ved anvendelse av strykningslagmetoden (Kerley, T.L. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 132, 360 (1961)) ble toniske ekstensorkonvulsjoner fremkalt med en intraperitoneal dose på 2,5 mg/kg strykninnitrat. Slike dyr ble betraktet som beskyttet når de toniske ekstensorkonvulsjoner ble opphevet som en effekt av behandlingen og dyrene forble i live.

De neurotoksiske bivirkninger ble observert under

- anvendelse av følgende metoder.

Ved anvendelse av muskelinkoordineringsmodellen (roterende stavmetode) (H. Kwibara et al.: Japan J. Pharmacol. 27, 117 (1977)) ble de dyrene utvalgt som etter forutgående trening kunne forbli 120 sekunder på en horisontal stav med en diameter på 20 mm som roterte med 12 omdreining pr. minutt. En muskel-inkoordineringsvirkning ble konstatert når dyrene falt ned fra den roterende stav innen tidsgrensene.

Ved bestemmelse av den muskelrelakserende aktivitetstest (strekk) ble hammus som veide 18 til 22 g opphengt etter forbena på en horisontal wire med en diameter på 5 mm. Dyrene ble betraktet som å ha hypomyotonia hvis de ikke kunne trekke opp bakbena til forbena på grunn av behandlingen i løpet av 5 sekunder.

Forbindelse	Antikonvulsiv effekt			Neurotoksisk effekt
	Max.	Metrasol	Stryknin	Roterende
Strekk	elektrosjokk	slag	slag	stav
	ED ₅₀ mg/kg po.			ED ₅₀ mg/kg po.
Mefenytol (referanse- 154,3 legemiddel	26,3	24,5	0	78,6
9-nitro-apo- vincaminsyre ethylester.HCl	25,6	27,6	20*	180 mg/kg er ineffektiv

* ved administrering av en dose på 30 mg/kg po er inhiberingen 20%.

På basis av de ovenfor angitte undersøkelser kan det fastslås at den biologiske aktivitet meget fordelaktig influeres ved en substitusjon med en nitrogruppe i "A"-

166322

10

• ringen. Dette vises ved det faktum at den cerebrale vasodilaterende effekt signifikant økes sammenlignet med referanseforbindelsen som har en lignende kjemisk struktur. Ennvidere kommer denne vasodilaterende virkning til syne
5 spesifikt i hjerneregionene og observeres ikke, eller bare sjeldent i blodkarene i ekstremitetene hvilket er forskjellig fra virkningsmåten for referanseforbindelsen.

I tillegg til sirkulasjonseffektene utviser forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen en signifikant beskyttende aktivitet mot en cerebral hypoksisk skade som fremkaller død hos dyrene. Denne effekt kan være ledsaget av en økning i sirkulasjonen, men kan også fremkomme som en uavhengig virkning på hjernemetabolismen, hvilket vil si at hjernecellene er i stand til å fortsette deres virkning til
15 tross for den lave oxygentilførsel. Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen øker betydelig dyrenes toleranse i sterkt hypoksiske tilstander som er livstruende. Forbindelsene utviser også spasmolytisk effekt hvilket er blitt vist på isolerte tarmmuskler. Denne effekt er vesentlig høyere
20 enn effekten av papaverin anvendt som referanseforbindelse. Forbindelsene som utviser en betydelig spasmolytisk aktivitet utviser generelt en uttrykt sirkulasjonseffekt og utviser også en antihypoksisk aktivitet hvilket understreker en fordelaktig farmakologisk virkning utvist på cellene
25 eller på cellemembranene som er særlig betydningsfull under patologiske betingelser.

Kvaliteten og styrken av den antikonvulsive virkning av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er lik de av mefenytoin anvendt som referanseforbindelse, men ingen
30 neurotoksisk bivirkning ble observert etter administrering av den seksdobbelte antikonvulsive dose. Således er den terapeutiske indeks (dvs. forholdet mellom den neurotoksiske ED₅₀-verdi og den antikonvulsive ED₅₀-verdi) mer fordelaktig enn for referanseforbindelsen.

35 De aktive forbindelser av generell formel I kan overføres til farmasøytiske preparater ved å blande disse med vanlige ikke-toksiske, inerte faste eller væskeformige bærere og/eller additivmaterialer som vanligvis anvendes i

- disse preparater og som er anvendbare for parenteral eller enteral administrering.

Oppfinnelsen illustreres ytterligere i de etterfølgende eksempler.

5

EKSEMPEL 1

Fremstilling av ethyl-9-nitroapovincamatmonohydroklorid

En løsning av 3,6 g (0,01 mol) (+)-9-nitroapovincaminsyre i 200 ml vannfri methanol ble mettet med tørr gassformig hydrogenklorid i nærvær av 2 g av en molekylsil (3 Å, Aldrich 20,859-2) under avkjøling. Reaksjonsblandingen ble deretter kokt under tilbakeløpskjøling mens gassformig hydrogenklorid ble innført i to timer. Molekylsilen ble fjernet ved filtrering og vasket med ethanol. Den ethanoliske løsning ble fordampet under dannelsen av 4,3 g (99% utbytte) av det urene hydroklorid som fordampningsrest, som ble trituret med 10 ml aceton. De erholdte krystaller ble filtrert, vasket med 5 ml aceton og tørket under dannelsen av 3,7 g (88% utbytte) av den ønskede forbindelse, sm.p.: 220-224°C.

20

Analyse:

Beregnet for $C_{22}H_{26}N_3O_4Cl$ (molekylvekt 431,99):

C 61,16, H 6,06, N 9,72, Cl 8,22%,

Funnet C 61,14, H 6,60, N 9,57, Cl 8,11%.

25

EKSEMPEL 2

Fremstilling av ethyl-9-nitroapovincamat

En løsning inneholdende 9,0 g (0,023 mol) (+)-9-nitroapovincamin og 0,3 g kaliumtertiærbutoxyd i 250 ml vannfri ethanol ble kokt under tilbakeløpskjøling i to timer og ble deretter fordampet til tørrhet. Residuet ble tatt opp i en blanding av 350 ml diklormethan og 100 ml vann. Etter separering av lagene ble diklormethanløsningen vasket to ganger, hver gang med 100 ml vann, den organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat, ble filtrert og fordampet. Det oljeaktige residuum ble trituret med 50 ml ether under dannelsen av gule krystaller som ble filtrert, vasket med ether og tørket under dannelsen av 8,3 g (91%

35

166322

12

- utbytte) av den ønskede forbindelse, sm.p.: 125-126°C, $[\alpha]_D$ = +241,9° (c = 1, kloroform).

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, δ ppm):

- Et = 1,02 (t) 3, 1,93 (q) 2; EtO = 1,39 (t) 3, 4,40 (q) 2;
- 5 H-3 = 4,11 (s) 1; H-15 = 6,28 (s) 1; H-10 = 7,85 (dd) 1 (J = 8 og 1 Hz); H-11 = 7,10 (t) 1 (J = 8 Hz); H-12 = 7,41 (dd) 1 (J = 8 og 1 Hz); skjelettprotoner = 1,3-3,4 (m) 10.

EKSEMPEL 3

- 10 Fremstilling av ethyl-11-nitroapovincamat

- En blanding inneholdende 7,3 g (0,02 mol) (+)-11-nitroapovincaminsyre, 100 ml aceton, 20 ml 1N vandig natriumhydroxydløsning og 3 ml (0,023 mol) ethylsulfat ble omrørt ved romtemperatur i tre timer. pH-verdien på
- 15 blandingen ble deretter justert til 8 ved tilsetning av konsentrert vandig ammoniumhydroxydløsning, og blandingen ble konsentrert under redusert trykk. De utfelte krystaller ble filtrert, vasket med vann og tørket under dannelsen av
- 6,8 g (86% utbytte) av den ønskede forbindelse, sm.p.: 166-167°C, $[\alpha]_D$ = +110,98° (c = 0,4, kloroform).
- 20

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, δ ppm):

- Et = 1,02 t (3), 1,93 q (2); EtO = 1,41 t (3), 4,46 q (2);
- H-3 = 4,11 s (1); H-15 = 6,30 s (1); H-9 = 7,41 d (1) (J = 8,8 Hz); H-10 = 7,96 dd (1) (J = 8,8 og 2 Hz); H-12 = 8,2 d
- 25 (1) (J = 2 Hz); skjelettprotoner = 1,66-3,5 m (10).

EKSEMPEL 4

Fremstilling av ethyl-11-nitroapovincamat

- 7,3 g (0,02 mol) (+)-11-nitroapovincaminsyre og 0,12 g
- 30 kaliumhydroxyd ble oppløst i 20 ml vannfri ethanol. Ethanolen ble destillert fra denne løsning, det gjenværende gule krystallinske kaliumsalt ble suspendert i 25 ml acetonitril hvorpå 0,18 ml ethyljodid ble tilsatt til denne suspensjon. Blandingene ble kokt under tilbakeløpskjøling og
- 35 under omrøring i tre timer hvorpå løsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Residuet ble tatt opp i 50 ml vann og 50 ml ethylacetat, blandingen ble gjort alkalisk til pH 8, og etter grundig risting ble fasene separert. Det

166322

13

- vandige lag ble vasket to ganger, hver gang med 20 ml ethylacetat, den kombinerte organiske løsning ble vasket tre ganger, hver gang med 10 ml vann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat, ble filtrert og fordampet til tørrhet.
- 5 Residuet ble triturerert med 10 ml ether, de erholdte gule krystaller ble filtrert og vasket med ether under dannelsen av 6,8 g (86% utbytte) av den ønskede forbindelse, sm.p.: 166-167°C, $[\alpha]_D = 110,98^\circ$ (c = 0,4, kloroform).

10

15

20

25

30

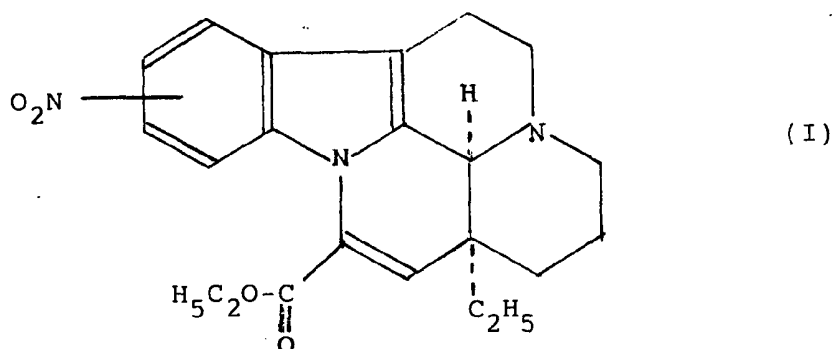
35

166322

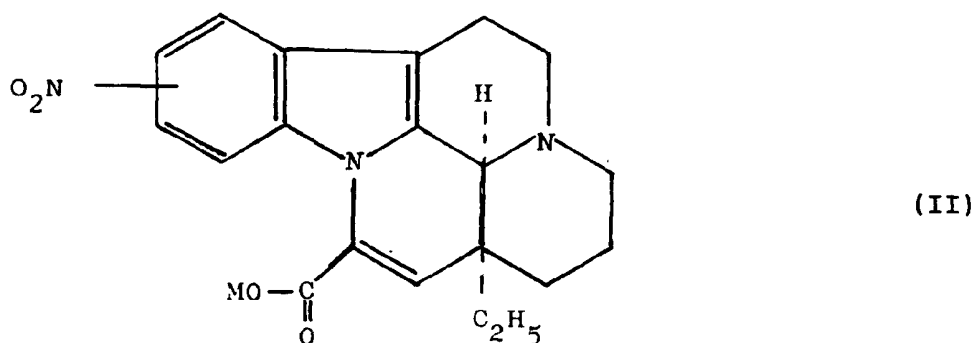
14

P a t e n t k r a v

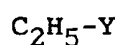
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive, racemiske eller optisk aktive, 9- eller 11-nitroapovincaminsyrederivater med formel I



15 så vel som syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at et racemisk eller optisk aktivt 9- eller 11-nitroapovincaminsyrederivat med den generelle formel II



hvor M betegner et hydrogenatom eller et metallatom, eller når betydningen av M er forskjellig fra et metallatom, et syreaddisjonssalt derav, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



35 hvori Y betegner en hydroxylgruppe eller en syrerest, eventuelt i nærvær av en uorganisk base, og, om ønsket, at et således erholdt 9- eller 11-nitroapovincaminsyrederivat omannes til et syreaddisjonssalt derav på kjent måte.