



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

250700
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 11 07 85
(21) {PV 9904/85}

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 07 84
(2702/84) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 13 09 85

(45) Vydáno 15 07 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 519/04
C 07 D 461/00
C 07 D 471/22

(72)
Autor vynálezu

VEDRES ANDRÁS, SZÁNTAY CSABA dr., MOLDVAI ISTVÁN,
STEFKÓ BÉLA dr., BUDAPEŠT (MLR)

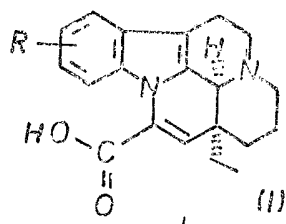
(73)
Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R. T., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob přípravy racemických a opticky aktivních derivátů
9- nebo 11-substituované apovincaminové kyseliny

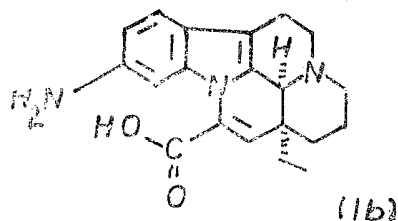
1

Vynález se týká způsobu přípravy racemických a opticky aktivních derivátů 9- nebo 11-substituované apovincaminové kyseliny obecného vzorce I



2

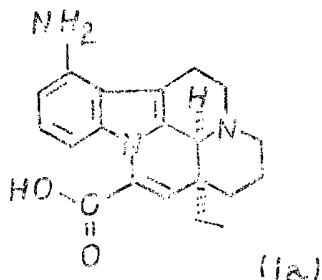
a Ib



kde

R je 9- nebo 11- aminoskupina,
a jejich soli.

9- a 11-aminoapovincaminová kyselina má
vzorec Ia



Nové sloučeniny vzorce I, kde R má výše uvedený význam, jsou použitelnými mezi-produkty pro přípravu biologicky účinných eburnanových derivátů substituovaných v kruhu A, jako deriváty acylaminoapovincaminové kyseliny, jak je uvedeno v maďarské patentní přihlášce č. 2704/84 a 2703/82.

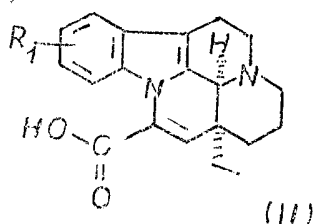
Podle stavu techniky se 9- a 11-aminovinamin připraví z příslušných nitrosloúčenin katalytickou hydrogenací [viz např. francouzská zveřejněná přihláška č. 2 341 585 a 2 320 302]. Francouzská patentní přihláška č. 2 342 980 také uvádí přípravu 9- a 11-aminoapovincaminu z příslušných nitrosloúčenin redukcí zinkovým prachem za přítomnosti chloridu vápenatého. Podle uve-

řejněných údajů se reakce provádí při nízkém výtěžku.

Při studiu reakcí známých z literatury se došlo k závěru, že redukce nitroapovincaminové isomery katalytickou hydrogenací se může provádět pouze při velice nízkém výtěžku. Hlavní produkt je dihydroderivát, získaný nasycením 14,15-dvojně vazby.

Neočekávaně bylo zjištěno, že se deriváty aminoapovincaminové kyseliny vzorce Ia a Ib mohou získat redukcí příslušných nitrosloučenin katalytickou hydrogenací prakticky kvantitativně.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 je 9- nebo 11-nitroskupina, redukuje a případně se získaná sloučenina vzorce I, kde R má výše uvedený význam, štěpí a/nebo se případně převede na sůl. Katalytická hydrogenace se může provádět v alkalickém nebo také kyselém prostředí, avšak s výhodou se provádí ve vodno-alkoholickém prostředí za téměř neutrálních podmínek. Za těchto podmínek se nepozoruje nasycení dvojně vazby mezi atomy v poloze 14 a 15. Jako katalyzátor se s výhodou použije palladium na uhlí nebo Raneyův nikl. Po skončení katalytické hydrogenace se katalyzátor odfiltruje a žádaný produkt se izoluje známým způsobem, např. odpařením rozpouštědla.

Vzhledem k jednoduchosti reakce a dosaženým vysokým výtěžkům je výhodná katalytická hydrogenace, redukce se může také provádět chemickými redukčními činidly (Bruckner, Gy.: Organic Chemistry II/1, 469, Trankönyvkiadó, Budapest, Hungary, 1977).

Z uvedených redukčních činidel se mohou použít ve způsobu taková činidla, při kterých nenastává nasycení 14,15-dvojně vazby. Aminosloučeniny se mohou připravit Béchampovou redukcí, ale redukce se může také provádět zinkem v ledové kyselině octové nebo cínem nebo zinkem v kyselině chlorovodíkové. Stejně vhodně jsou varianty těchto postupů, které se mohou provádět v neutrálním prostředí, ale redukce se např. dithionitátem sodným nebo sírníkem sodným atd.

Může být konstatováno, že také ve způsobu podle vynálezu je redukční stupeň snadno proveditelný a získá se prakticky kvan-

titativně 9- a 11-aminoapovincaminová kyselina.

Zejména je výhodné, že se mohou aminy vzorce Ia a Ib získané způsobem podle vynálezu, zejména katalytickou hydrogenací, přeměnit na jiné, biologicky účinné eburnové deriváty, např. přímo na příslušné deriváty kyseliny acylaminoapovincaminové bez izolace z reakční směsi. To je v důsledku vysoké čistoty a vynikajícího výtěžku způsobu.

9- a 11-nitroderiváty vincaminu a apovincaminu jsou známými sloučeninami, které se mohou např. připravit jak popsáno ve francouzské zveřejněné patentní přihlášce č. 2 341 585, 2 320 302 a 2 342 980. Vincamin a apovincamin se nitrují kyselinou dusičnou v ledové kyselině octové a získá se směs obsahující 9- a 11-nitrosloučeniny v daném poměru. V případě vincaminu reakce probíhá příznivě k tvorbě 11-nitrovincaminu [Bull. Soc. Chim Belg., 88, 1—2(1979)], zatímco při nitraci apovincaminu se získá ve větším množství 9-nitrovincamin. Nebyla nalezena účinná metoda pro změnu poměru dvou izomerů, které mohly být odděleny pouze těžkopádným chromatografickým postupem za cenu velké ztráty materiálu.

Sloučeniny vzorce I se mohou případně převést na adiční soli s kyselinou reakcí s kyselinou podle známých metod. Tyto kyseliny zahrnují mezi jinými anorganické kyseliny jako halogenvodíkové kyseliny, např. kyselinu chlorovodíkovou a bromovodíkovou, kyselinu sírovou, fosforečnou, dusičnou, kyselinu chloristanu, atd.; organické karboxylové kyseliny, jako např. kyselinu mravenčí, octovou, propionovou, šťavelovou, glykolovou, maleinovou, fumarovou, hydroxymaleinovou, jantarovou, vinnou, askorbovou, citrónovou, jablečnou, salicylovou, mléčnou, skořicovou, benzoovou, fenylctoovou, p-aminobenzoovou, p-hydroxybenzoovou, p-aminosalicylovou atd.; alkylsulfonové kyseliny jako např. kyseliny methansulfonovou, ethansulfonovou, atd., cykloalifatické sulfonové kyseliny jako kyselinu cyklohexylsulfonovou; arylsulfonové kyseliny jako kyselinu p-toluensulfonovou, naftylsulfonovou, sulfanilovou, atd.; aminokyseliny, např. kyselinu asparaginovou, glutaminovou, N-acetylasparaginovou, N-acetylglutarovou, atd.

Tvorba soli se může např. provádět v inertním organickém rozpouštědle jako alifatickém alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku tak, že se racemická nebo opticky účinná sloučenina vzorce I rozpustí v rozpouštědle a zvolená kyselina nebo její roztok se stejným rozpouštědlem se přidá k prvnímu roztoku až je slabě kyselý (pH 5 až 6). Potom se adiční sůl s kyselinou oddělí a může se odstranit z reakční směsi např. filtrací.

Deriváty apovincaminové kyseliny podle vynálezu tvoří vzhledem ke svému kyselému charakteru také soli s anorganickými báze-

mi. Kovové soli se připraví známými metodami. Jako anorganická báze se s výhodou použijí hydroxidy alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako hydroxid sodný, draselný nebo vápenatý.

Sloučeniny vzorce I, kde R má výše definovaný význam, se mohou převést také na monokvarterní soli. Kvarternizace se s výhodou provádí s ekvivalentním množstvím nebo slabým přebytkem příslušného alkylhalogenidu, s výhodou bromidu nebo jodidu, v inertním rozpouštědle při zvýšené teplotě.

Sloučeniny vzorce I a jejich soli získané ve formě racemátu se mohou příkladně známým způsobem štěpit.

Racemické nebo opticky účinné sloučeniny vzorce I a jejich soli se mohou případně dále čistit, např. překrystalováním. Rozpouštědla použitá pro překrystalování se zvolí s ohledem na krystalizační vlastnosti a rozpustnost sloučenin, které se mají překrystalovat.

Vynález bude blíže objasněn v následujících příkladech, aniž by byl omezen rozsah vynálezu.

Příklad 1

Příprava (—) 9-amino-apovincaminové kyseliny

3,6 g (0,01 molu) (+) 9-nitro-apovincaminové kyseliny se rozpustí ve směsi 10 ml ethanolu a 5 ml vody. K roztoku se přidá 0,04 g 10% palladia na uhlí jako katalyzátoru a směs se míchá ve vodíkové atmosféře při teplotě místnosti. Když se spotřebuje 0,03 mol plynného vodíku, katalyzátor se odfiltruje a promyje se 3 × 2 ml 40% vodného ethanolu. Získaný roztok se může použít například pro přípravu příslušného acylaminového derivátu.

K izolaci (—) 9-amino-apovincaminové kyseliny se roztok odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se trituruje 20 ml ethanolu, získané krystaly se odfiltrují, promyjí 2 × 3 ml ethanolu. Získá se 2,85 g (85 %) žádané sloučeniny. Produkt taje až při 340 °C.

$[\alpha]_D = -25$ (c = 0,4 pyridin).

Ultrafialové spektrum (ethanol obsahující 0,5 ml 1 n chlorovodíkové kyseliny/λnm:

210 (43), 222 (4,53), 263 (4,05), 333 (78).

¹H-NMR spektrum (DMSO-d₆) δ:

Et: 0,93(3), asi 1,8(2), H-3: 4,44s(1), NH₂OH: 4,75(3), H-15: 5,68s(1), H-10: 6,25, H-11, H-12: 6,72(1-1), skeletové protony 1,2-3,4.

Hmotové spektrum M (rel. int. %):

333(67), 308(67), 295(18), 293(55), 267(92), 264(92), 223(100).

Příklad 2

Příprava (4) 11-amino-apovincaminové kyseliny

3,6 g (0,01 mol) (+) 11-nitro-apovincaminové kyseliny se rozpustí ve směsi 5 ml ethanolu a 10 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného. K roztoku se přidá 0,04 g 10% palladia na uhlí jako katalyzátoru a směs se míchá ve vodíkové atmosféře při teplotě místnosti. Po spotřebování 0,03 mol (720 ml) plynného vodíku se katalyzátor odfiltruje a promyje 3 × 2 ml 50% vodného ethanolu. Získaný roztok se může případně použít přímo např. pro přípravu různých acylaminových derivátů.

K izolaci (+) 11-amino-apovincaminové kyseliny se přidá k roztoku 10 ml 1 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a roztok se potom zahustí ve vakuu na polovinu objemu. Koncentrovaný roztok se nechá stát přes noc. Vysrážený krystalický produkt se odfiltruje a promyje ledovou vodou. Získá se 3,1 g (92 %) žádané sloučeniny o teplotě tání 200 až 202 °C za rozkladu.

$[\alpha]_D = +77,89$ (c = 0,4, pyridin).

Ultrafialové spektrum (ethanol obsahující 0,5 ml 1 n kyseliny chlorovodíkové/λ nm:

210 (4,32), 220 (4,43), 272 (3,98), 313 (3,77).

¹H-NMR spektrum (DMSO-d₆) δ:

Et: 0,90t(3), asi 1,80q(2), H-3: 4,29s(1), H-15: 5,72s(1), H-9: 7,10d(1), (J = 9 Hz), H-10: 6,43dd(1), H-12: 6,64d(1), J = 2 Hz).

Hmotové spektrum M/C₂₀H.

Hmotové spektrum N (C₂₀H₂₃N₃O₂, rel. int. procent):

337 (54), 308 (85), 293 (15), 267 (100).

Příklad 3

Příprava (+) 11-amino-apovincaminové kyseliny

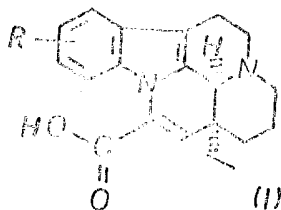
7,3 g (0,02 molu) (+) 11-nitro-apovincaminové kyseliny se rozpustí ve směsi 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 50 ml vody, k roztoku se přidá 7,3 g práškovitého cínu. Směs se vaří 1/4 hodiny, načež se roztok ze zbytku cínu dekantuje a zředí se 50 ml vody. Potom se uvádí do roztoku plynný sirovořík, dokud se nepozoruje oddělování tmavěhnědé sraženiny. Reakční směs se uvede do varu, ochladí se na 20 °C a vysrážený sirník cínatý se odfiltruje. Čirý roztok se zahustí ve vakuu na 1/3 objemu. Koncentrovaný roztok se nechá stát přes noc v chladničce.

Získaný krystalický produkt se odfiltruje a promyje ledovou vodou. Získá se 5,8 g (86 %) žádané sloučeniny.

Při smíšení produktu s produktem podle příkladu 4 nenastává snížení teploty tání.

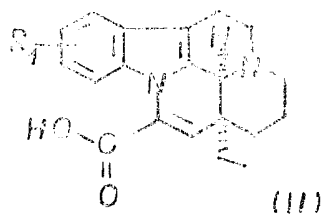
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy racemických a opticky aktivních derivátů 9- nebo 11-substituované apovincaminové kyseliny obecného vzorce I



kde

R je 9- nebo 11-aminoskupina, a jejích solí, vyznačený tím, že sloučenina obecného vzorce II



kde

R₁ je 9- nebo 11-nitroskupina, redukuje a případně se získaná sloučenina vzorce I, kde R má výše uvedený význam, štěpí a/nebo se případně převede na sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se redukce provádí katalytickou hydrogenací.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se hydrogenace provádí za přítomnosti paládía na uhlí nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru při téměř neutrálním pH.

4. Způsob podle bodu 1—3, vyznačený tím, že se redukce provádí za použití chemického redukčního činidla.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačený tím, že se jako chemické redukční činidlo použije cín v prostředí kyseliny chlorovodíkové.