

(19) HU

MAGYAR
NEMZETI TÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11)

192932

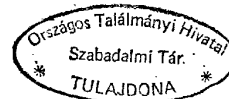
Bejelentés napja: (22) 1985.05.10. (21) 1758/85.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO

C 07 D 461/00

Közzététel napja: (41) (42) 1986.10.28.

Megjelent: (45) 1988.10.14



Feltalálók: (72)

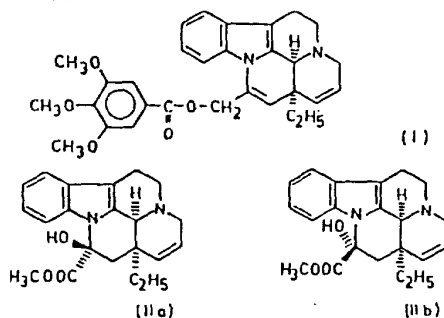
dr. Galambos János 27%, dr. Keve Tibor 23%,
dr. Stefko Béla 19%, dr. Fekete György 12%
dr. Zsádon Béla 12%, Kassai Ferencné 5%
Horváth Károlyné dr. Otta Klára 2% Budapest.

Szabadalmaz: (73)

Richter Gedeon
Vegyészeti Gyár Rt.,
Budapest(54) ELJÁRÁS APOVINKAMINOL-SZÁRMAZÉK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA1
(57) KIVONAT

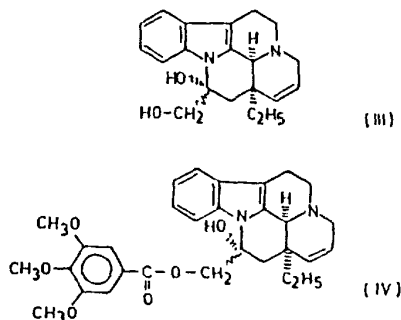
A találmány tárgya új eljárás az /I/ képletű 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4',5',-trimetoxi-benzoát előállítására.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy a) egy /IIa/ és/vagy egy /IIb/ képletű 17,18-dehidro-vinkamin-, illetve opivinkamin-származékot komplex fémhidriddel reagáltatnak, a kapott /III/ képletű hidrox-vinkaminol-származékot savmegkötőszert és adott esetben 4-helyettesített-piridinszármazék katalizátor jelenlétében 3',4',5',-trimetoxi-benzoesavval vagy annak acilezésre alkalmas származékával acileznek, a kapott /IV/ képletű acilezett hidrox-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratálják, vagy



2
a2) egy (III) képletű hidrox-vinkaminol-származékot savmegkötőszert és adott esetben 4-helyettesített-piridin-származék katalizátor jelenlétében 3',4',5',-trimetoxi-benzoesavval vagy annak acilezésre alkalmas származékával acileznek, a kapott (IV) képletű acilezett hidrox-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratálják, vagy
5
10 a3) egy (IV) képletű acilezett hidrox-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratálják, majd az a1/, a2/ vagy a3/ eljárással kapott (I) képletű terméket izolálják.

15 Az eljárással kitűnő minőségű, közvetlenül a bőrgyógyászatban felhasználható termék kapható.



192932

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4',5'-trimetoxi-benzoát előállítására.

Ismeretes a 183 323 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásból, hogy az (I) képletű 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4',5'-trimetoxi-benzoát kimagasló PDE (foszfo-diészteráz-enzim) gátló hatása miatt psoriasis kezelésére alkalmas. A vegyületet a fenti szabadalmi leírás szerint az egyébként ismert (IIa) és (IIb) képletű 17,18-dehidro-vinkaminból illetve epivinkaminból vagy ezek keverékéből kiindulva állították elő. Először a (IIa) vagy (IIb) képletű vegyületeket vagy ezek keverékét alkalmas vízelvonószerekkel kezelve 17,18-dehidro-apovinkamin képeztek, majd ezt szelektív redukálószerrel 17,18-dehidro-apovinkaminollá alakították. A kapott terméket acilezték trimetoxi-benzoesavnak acilezésre alkalmas származékával és az (I) képletű, cím szerinti vegyületet kapták.

A fenti szabadalmi leírás példái szerint a vízelvonást kloroformos oldatban hangyasav és acetil-klorid jelenlétében, a redukciót dietil-éteres oldatban lítium-alumínium-hidriddel, az acilezést benzoesav oldatban trimetoxi-benzoil-kloriddal végezték.

Kísérleteink alapján megállapítottuk, hogy a fenti reakciósor megvalósítása során az alábbi nehézségekkel kell számolni:

1. A 17,18-dehidro-apovinkamin előállításakor a fenti szabadalmi leírás példáiban ismertetett módon, illetve az irodalomból ismert egyéb általános vízelvonási körülmények között a (IIa) és (IIb) vegyületek hidroxil-csoportja nem távolítható teljesen el. Ennek következtében a visszamaradt hidroxil-vegyület a reakcióban kapott termék szennyezettségét növeli.

2. Az acilezést nagy acilezőszer-felesleggel végezték, melynek eltávolítása körülményes a reakcióelegyből, a visszamaradó felesleg a termékkel együtt kristályosodhat, így azt jelentős mértékben szennyezheti.

3. A reakciósor megvalósításakor (II/a) és (II/b) vegyületekből kiindulva két intermediert izoláltak. Ez a többszöri izolálás a kitermelést rontja. Mivel ezek az intermedierek rendkívül jól kristályosodó anyagok, a reakcióelegyben visszamaradva, a termékkel együtt kristályosodtak, azt szennyezték. A fázistermékek izolálásának másik hátránya, hogy a szárítási idők miatt nagyobb méretekben a gyártástechnológiai idő jelentősen megnövekszik.

A találmány célja a fenti nehézségek kiküszöbölésével egyszerű, gyors módszer kidolgozása a kívánt, ismert céltermék előállítására.

A találmány azon a felismerésen alapszik, hogy az irodalomban eddig le nem írt fázistermékeken keresztül, célszerűen a fázistermékek izolálása nélkül, 10-12%-kal jobb

termeléssel és nagyságrendileg nagyobb tisztaságban állítható elő az (I) képletű vegyület.

A találmány tehát eljárás az (I) képletű 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4',5'-trimetoxi-benzoát előállítására, amely abban áll, hogy

- a1) egy (IIa) és/vagy egy (IIb) képletű 17,18-dehidro-vinkamin- illetve epivinkamin-származékot komplex fémhidriddel reagáltatunk, a kapott (III) képletű hidroxil-vinkaminol-származékot savmegkötőszerekkel és adott esetben 4-helyettesített-piridin-származék katalizátor jelenlétében 3, 4, 5-trimetoxi-benzoesavval vagy annak acilezésre alkalmas származékával acilezzük, a kapott (IV) képletű acilezett hidroxil-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratáljuk, vagy
- a2) egy (III) képletű hidroxil-vinkaminol-származékot savmegkötőszerekkel és adott esetben 4-helyettesített-piridin-származék katalizátor jelenlétében 3,4,5-trimetoxi-benzoesavval vagy annak acilezésre alkalmas származékával acilezzük, a kapott (IV) képletű acilezett hidroxil-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratáljuk, vagy
- a3) egy (IV) képletű acilezett hidroxil-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratálunk, majd az a1), a2) vagy a3)-eljárással kapott (I) képletű terméket izoláljuk.

Eljárásunkban -a 183.323 számú magyar szabadalmi leíráshoz hasonlóan - a (IIa) vagy (IIb) képletű vegyületeket vagy ezek keverékét használjuk kiindulási anyagként.

A találmány szerinti eljárásban komplex fémhidridként alkáli-fém hidrideket előnyösen lítium-alumínium-hidridet használunk. 3,4,5-trimetoxi-benzoesav acilezésre alkalmas származékaként savkloridot, katalizátorként 4-dimetil-aminopiridint vagy 4-pirrolidínopiridint, savmegkötőszerként trietil-amint használunk.

A találmány egy előnyös kivitelezési módja szerint az első lépésben a II/a vagy II/b képletű vegyületeket, vagy ezek keverékét toluolos és tetrahidrofuranos közegben lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk, ilyen módon a (III) képletű, irodalomban le nem írt vegyületet kapjuk. Ezután a fenti vegyület hidroxilmetil-csoportjának primer hidroxilját a terciér és primer alkoholok reakciókészségbeli különbségének felhasználásával acilező katalizátor, előnyösen 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében 1 ekvivalens acilezőszer (trimetoxi-benzoil-klorid) segítségével acilezzük. A kapott (IV) képletű szintén új vegyületből hangyasav és acetilklorid segítségével 1 mól vizet elvonva kapjuk az (I) képletű 17,18-dehidro-apovinkaminol-trimetoxi-benzoátot.

A találmány szerinti eljárás előnye tehát az, hogy a reakciósor lefolytatása során fázis-termékek izolálása nem szükséges. A reakcióelegyből a reakciólépések után csupán a feleslegessé váló reagenseket távolítjuk el extrakciós úton, vagy szűréssel, így az izolálásnál fellépő, hőkezeléssel együttjáró bomlások elkerülhetők. A reakciósor végén a rosszul kristályosodó melléktermékek mellől a termék magas nyeredéssel és tisztán kristályosodik.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban mutatjuk be.

1. példa

A.) 100,0 g 17,18-dehidro-vinkamin és 17,18-dehidro-epivinkamin keveréket szuszpendálunk 435,0 g (500 ml) toluolban, majd a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük. Ezután az elegyhez 15,0 g lítium-alumínium hidridet, majd 10 perc alatt 88,7 g (100 ml) absz. tetrahidrofuránt adunk. A beadagolás után a reakcióelegyet 60-70 °C-ra melegítjük. A reakcióidő: 0,5-1 óra (VRK: Szilikagél, benzol-metanol 3:1). A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, majd intenzív keverés közben 20 perc alatt 50,0 g (50 ml) vizet adunk hozzá. Beadagolás után a kapott elegyhez 1320 g (1000 ml) diklórmétánt és 75,0 g vízmentes nátrium-szulfátot adunk. A kivált alumínium-hidroxidot és a szárítószert kiszűrjük, kétszer 132,0 g (kétszer 100 ml) diklórmétánnal mossuk. A kapott diklórmétános oldat 95%-ban 17,18-dehidro-14-hidroxi-vinkaminolt tartalmaz.

B.) Az A.) lépésben kapott oldathoz szobahőmérsékleten 1,0 g dimetil-amino-piridint és 27,2 g (36 ml) trietilamint adunk, majd hozzáecsepegtetjük 1 mólekvalens trimetoxibenzoilklorid 924,0 g (700 ml) diklórmétánnal készült oldatát. Beadagolási idő 1 óra.

A reakció lefutását VRK-val ellenőrizzük (Szilikagél, benzol-metanol 3:1). A reakcióidő 2,5 óra.

A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet kétszer 1000 ml 2%-os nátrium-hidroxid oldattal, majd kétszer 1000 ml vízzel mossuk, majd a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószert kiszűrjük.

A kapott diklórmétános oldat 83,5%-nyi 17,18-dehidro-14-hidroxi-vinkaminol-3',4',5'-trimetoxi-benzoátot tartalmaz.

C.) A B.) lépésben kapott oldathoz szobahőmérsékleten 183,0 g (150 ml) vízmentes hangyasavat és 347 g (250 ml) acetil-kloridot adunk. 4 órai kevertetés után a reakcióelegyhez további 69,4 g (50 ml) acetilkloridot adunk.

A reakció lefutását VRK-val követjük (Szilikagél, benzol-metanol 3:1). A reakció

lefutása után (összesen 6 óra) az elegyhez 500 ml vizet adunk, majd koncentrált ammónium-hidroxid oldattal állandó keverés és hűtés közben pH=8-ra lúgosítjuk.

A szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 660 g (500 ml) diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk. A szárítószert kiszűrjük, a szűrletet vákuumban max. 60 °C-on besűrítjük, majd az oldószert desztillálás közben vízmentes etanolra cseréljük. A végtérfogat 150-200 ml. A kapott kristályszuszpenziót 0-5 °C-on 12 órát kristályosítjuk. A kristályokat kiszűrve és kétszer 100 ml hűtött etanollal mosva, megszáritva (fénytől védve, max. 50 °C-on) 114,1 g 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4', 5'-trimetoxi-benzoáthoz jutunk.

Termelés: 80,3% (17,18-dehidro-vinkamin-ra számolva). A termék fizikai adatai:

Op.: 142-143 °C

(α)_D: +26,5 (c = 1, kloroform)

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ =261, 303, 314 nm

IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 1722 (>C=O)

1650 (>C=C<)

1591 (Ar)

1504

1215 (C-O-C)

1128

865 Ar(1H)

743 Ar(4H)

¹H NMR (deuterokloroformban)

δ (ppm) 4,31 (s, H-3)

2,45-3,6 (m, H-5,6,19)

7,64 (d/8Hz; H-9)

7,0-7,25 (m, H-10, 11)

7,45 (d/ 8Hz/, NH₂)

5,20 (s, H-15)

5,34/d (10Hz), H-17

5,53 (m, H-18)

1,78/q (7,5 Hz); H-20/

1,04/t (7,5 Hz), H-21/

5,37; 5,48/d, (13Hz), -O-CH₂-/

7,21/s, OAr/3,73/s, m-OMe/

3,85/s, p-OMe/

A reakció intermediereinek fizikai adatai:

A.) 17,18-Dehidro-14-hidroxi-vinkaminol

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ (nm) 230, 282, 290

IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3380 (OH), 1452 (indol+Ar), 1105 (C-O/H) 1038 (C-O/H/), 741 (Ar/4H/)

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 3,98 (s) H-3

2,45-3,5 (m) H-5,6, 19

7,63 (m) H-9

7,0-7,25 (m) H-10,11

7,47 (m) H-12

2,23/d, 15Hz/ H-15 (ax)

2,42/d, 15Hz/ H-15 (eq)

5,72/d, 10Hz/ H-17

5,6 (m) H-18

1,64; 1,91 (m) H-20

1,01/t, 7,5Hz/ H21

3,98, 4,38/d, 12Hz/
O-CH₂-
1,7 (br *) OH
2,75 (br *) OH

B.) 17,18-dehidro-14-hidroxi-vinkaminol-
-3',4',5'-trimetoxi-benzoát

UV (EtOH) ($\lambda_{\max}$) 273

IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹)

3524 OH
1718 C=O
1653 C=C
1221 C-O-C
1128
1107 C-O(H)
865 Ar (1H)
741 Ar (4H)

¹HNMR(CDCl₃)

δ ppm 3,99 (s) H-3
2,45-3,5 (m) H+5, 6,19
7,70 (m) H-9
7,0-7,25 (m) H-10,11
7,45 (m) H-12
2,31/d, 15Hz/ H-15 (ax)
2,41/d, 15Hz/ H-15 (eq)
5,75/d, 10Hz/ H-17
5,62 (m) H-18
1,65; 1,93 (m) H-20
1,01/t, 7,5Hz/ H-21
4,90; 5,00/d, 11,5Hz/ -O-
-CH₂-
7,01 (s) O-Ar
3,75 (s) m-OMe
1,6 (br *) OH

2. példa

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a B. lépésben 1,0 g dimetil-amino-piridin helyett 1,2 g 4-pirrolidino-piridin katalizátort használunk.

Termék: 115 g 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4',5'-trimetoxi-benzoát (80,8%)

3. példa

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a B. lépésben az acilezést 1 mólekvalens trimetoxi-benzoilklorid helyett 1,5 mólekvalens 3',4',5'-trimetoxi-benzoésav diklórmétános oldatával, a keletkező víz folyamatos kidesztillálása mellett, végezzük.

Termék: 110 g 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4',5'-trimetoxibenzoát (77,4%)

4. példa

1000 g 17,18-dehidro-vinkamint (17,18-dehidro-vinkamin tartalom: 90% 17,18-dehidro-epivinkamin tartalom 9,2% / szuszpendálunk 4350 g (5000 ml) toluolban, majd a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük.

Ezután hozzáadunk 150 g litium-alumínium-hidridet, majd keverés közben apró részletekben hozzámérünk 887 g (1000 ml) tetrahidro-furánt (hőmérséklet max. 10 °C). A beadagolás után a reakcióelegyet 60-65 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten 2 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, majd intenzív keverés közben 500 g (500 ml) vizet adunk hozzá (hőmérséklet max. 10 °C). Beadagolás után a reakcióelegyhez 750 g vízmentes nátriumsulfátot, majd 10 perc keverés után 13200 g (10000 ml) diklórmétánt adunk. További 10 perc keverés után a kivált alumínium-hidroxidot és szárítószert kiszűrjük, kétszer 2640 g (kétszer 2000 ml) diklórmétánnal mossuk. A szűrletről atomoszférikus nyomáson ledesztillálunk 6000 ml-t.

A desztillációval vízmentesített oldathoz szobahőmérsékleten hozzámérünk 300 g (412 ml) trietilamint, a reakcióelegyet 40 °C-ra melegítjük, majd 45 perc alatt hozzácsépegtetjük a hatóanyag-láthatalom alapján számított 1,05 mólekvalens trimetoxi-benzoil-klorid 9240 g (7000 ml) diklórmétánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 40 °C-on kevertetjük. A reakció lefutása után (2-2,5 óra után) a reakcióelegyet kétszer 10000 ml 2%-os nátriumhidroxid oldattal, majd kétszer 10000 ml vízzel kikeverjük, majd a szerves fázist atomoszférikus desztillációval víztelenítjük. A víztelenített oldathoz 1830 g (1500 ml) vízmentes hangyasavat és 347,0 g (2500 ml) acetilkloridot adunk, majd 2 óráig 40 °C-on történő keverés után továbbá 69,4 g (500 ml) acetilkloridot mérünk hozzá. A reakció lejátszódása után az elegyhez 5000 g (5000 ml) vizet adunk, majd ammónium-hidroxid-oldattal állandó keverés és hűtés közben (hőmérséklet max. 30 °C) pH=8-8,5-re lúgosítjuk. Elválasztás után a vizes fázist 6600 g (5000 ml) diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 10000 ml vízzel kikeverjük, majd elválasztás után az oldathoz 700 g vízmentes nátrium-sulfátot, 1000 g alumínium-oxidot és 100 g szenet adunk. 15 perc keverés után a szárítószert és a derítőanyagokat kiszűrjük, kétszer 2640 g (kétszer 2000 ml) diklórmétánnal mossuk, majd a szűrletet vákuumban 60 °C-on besűrítjük, majd az oldószert desztillálás közben háromszor 1620 g (háromszor 2000 ml) vízmentes etanol besziváztatásával etanolra cseréljük. (Végtérfogatl: 2500-3000 ml). A kapott kritálysuszpenziót 0-5 °C-on 12 órát kristályosítjuk. A kristályokat szűrjük, kétszer 810 g (kétszer 1000 ml) 0-5 °C-os etanollal mossuk. A kristályokat megszáritva (fénytől védve, max. 50 °C-on). 1104,2 g (77,7%) 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4',5'-trimetoxi-benzoátot kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű 17,18-dehidro-apovinkaminol-3',4',5'-trimetoxi-benzoát előállítására, azzal jellemezve, hogy

a₁) egy (IIa) és/vagy egy (IIb) képletű 17,18-dehidro-vinkamin-, illetve epivinkamin-származékot komplex fémhidriddel reagáltatunk, a kapott (III) képletű hidrox-vinkaminol-származékot savmegkötő-
10
tószer és adott esetben 4-helyettesített-piridin-származék katalizátor jelenlétében 3,4,5-trimetoxi-benzoesavval vagy annak acilezésre alkalmas származékával acilezzük, a kapott (IV) képletű acilezett
15
hidrox-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratáljuk, vagy

a₂) egy (III) képletű hidrox-vinkaminol-származékot savmegkötő-
20
tószer és adott esetben 4-helyettesített-piridin-származék katalizátor jelenlétében 3,4,5-trimetoxi-benzoesavval vagy annak acile-

zésre alkalmas származékával acilezünk, a kapott (IV) képletű acilezett hidrox-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratáljuk, vagy

5 a₃) egy (IV) képletű acilezett hidrox-származékot savklorid jelenlétében hangyasavval dehidratálunk, majd az a₁), a₂) vagy a₃)-eljárással kapott (I) képletű terméket izoláljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy komplex-fémhidridként litiumaluminium-hidridet használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy 4-helyettesített-piridin-származékként 4-dimetil-amino-piridint vagy 4-pirrolidinopiridint használunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy savkloridként acetilkloridot használunk.

1 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.566.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

