



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

81799

C (11) Patenti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen 10 10 1989

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 461/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	852749
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	11.07.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	11.07.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	12.01.86
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
11.07.84 HU 2702/84 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., 19 Gyömrői ut., Budapest, Hungary, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Vedres, Andras, 56, Füredi u., Budapest, Hungary, (HU)
2. Szantay, Csaba, 8, Zombolyai u., Budapest, Hungary, (HU)
3. Moldvai, Istvan, 107, Kossuth L. u., Budapest, Hungary, (HU)
4. Stefko, Bela, 2/b., Orlay u., Budapest, Hungary, (HU)

(74) Asiamies - Ombud: Seppo Laine Ky

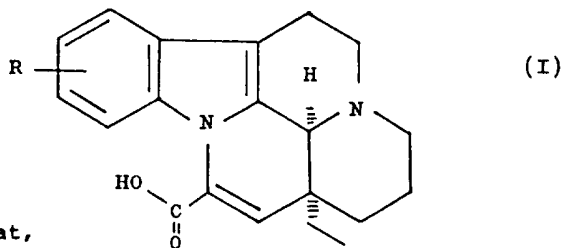
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

9- tai 11-substituoidut apovinkamiinihappojohdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi
9- eller 11-substituerade apovinkaminsyraderivat och förfarande för framställning därav

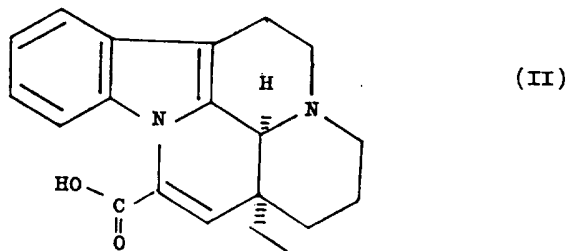
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena ovat uudet raseemiset ja optisesti aktiiviset 9- tai 11-substituoidut kaavan (I)



mukaiset apovinkamiinihappojohdannaiset ja niiden suolat, jossa kaavassa R on 9- tai 11-nitro- tai -amino-ryhmä. Keksinnön mukaan saadaan edelleen aikaan menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi, jonka menetelmän mukaan nitraataan ja haluttaessa pelkistetään kaavan (II)

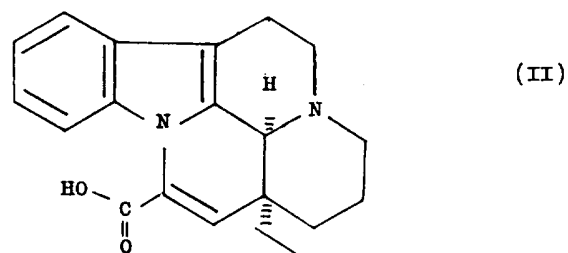
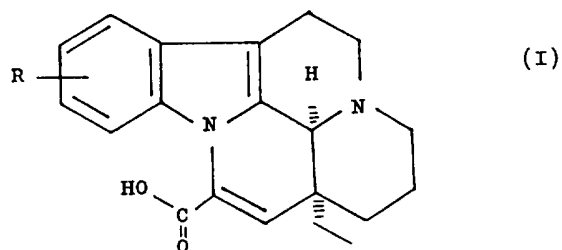


mukainen apovinkamiinihappo.

Uudet kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteita valmistettaessa biologisesti aktiivisia A-renkaassa substituoituja eburnaanijohdannaisia, kuten nitroapovinkamiinihappoestereitä tai asyyliamino-apovinkamiinihappojohdannaisia.

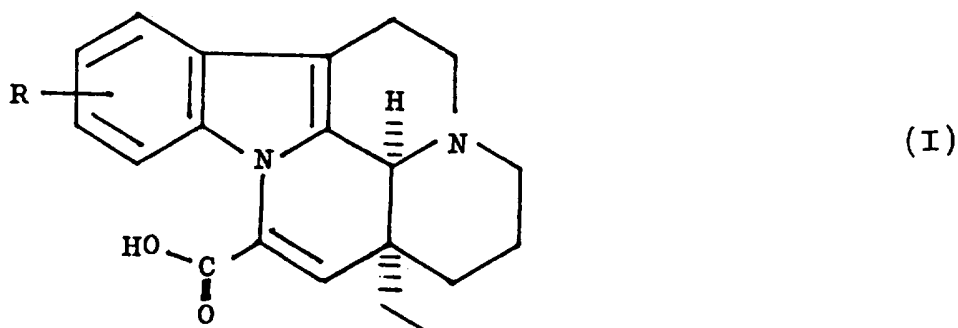
Uppfinningen avser nya racemiska och optiskt aktiva 9- eller 11-substituerade apovinkaminsyraderivat med formel (I), vari R är en 9- eller 11-nitro- eller -aminogrupp, samt salt därav. Uppfinningen avser vidare ett förfarande för framställning av dessa föreningar, enligt vilket förfarande man nitrerar och, om så önskas, reducerar en apovinkaminsyra med formel (II).

De nya föreningarna med formel (I) är värdefulla mellanprodukter vid framställning av biologiskt aktiva eburnanderivat, som är substituerade i ring A, t.ex. nitroapovinkaminsyraestrar eller acylaminoapovinkaminsyraderivat.



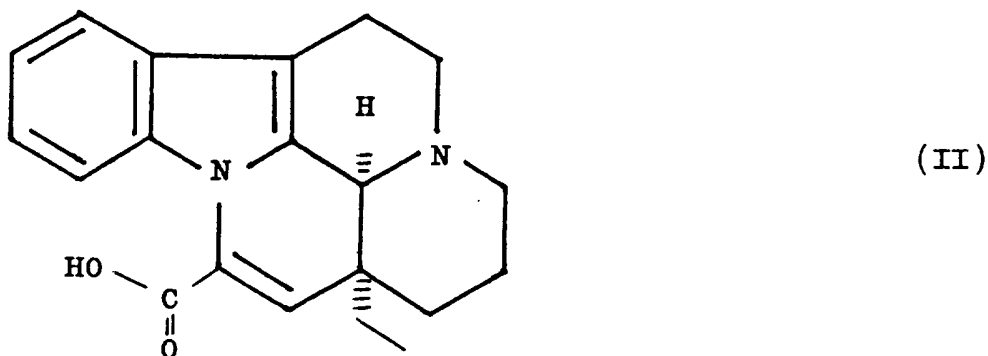
9- tai 11-substituoidut apovinkamiinihappojohdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Keksinnön kohteena ovat uudet 9- tai 11-substituoidut apovinkamiinihappojohdannaiset ja menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi. Etenkin keksinnön kohteena ovat uudet ra-seemiset ja optisesti aktiiviset kaavan (I)



mukaiset nitro- ja aminoapovinkamiinihappojohdannaiset ja niiden suolat, jossa kaavassa R on 9- tai 11-nitro- tai -amino-ryhmä.

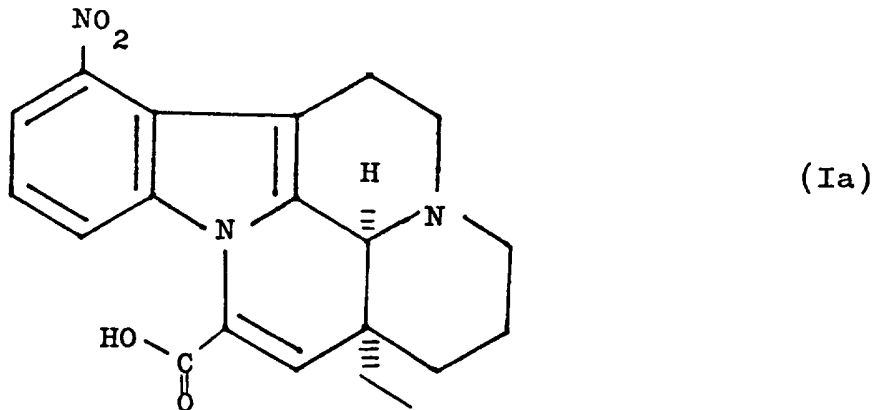
Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä kaavan (I) mukais-
ten uusien yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi.
Tässä menetelmässä nitrataan kaavan (II)



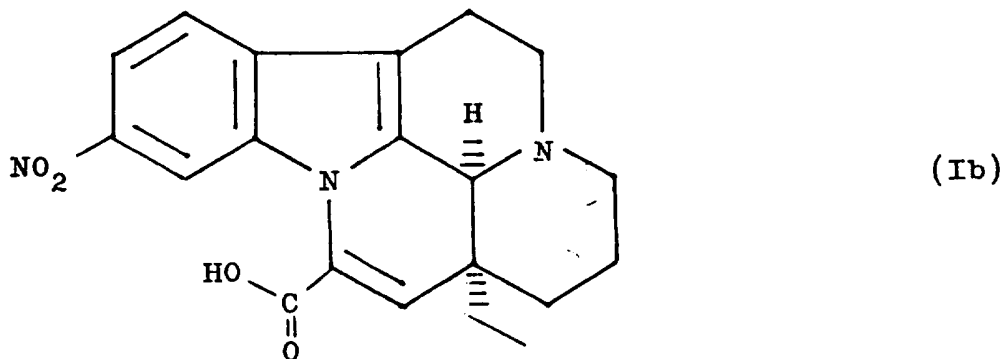
mukainen apovinkamiinihappo, haluttaessa pelkistetään saatu 9- ja/tai 11-nitroapovinkamiinihappo (valinnaisesti reaktio-

seoksesta erottamisen jälkeen) ja haluttaessa jaetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R merkitsee samaa kuin yllä, ja/tai haluttaessa muunnetaan se sen suolaksi.

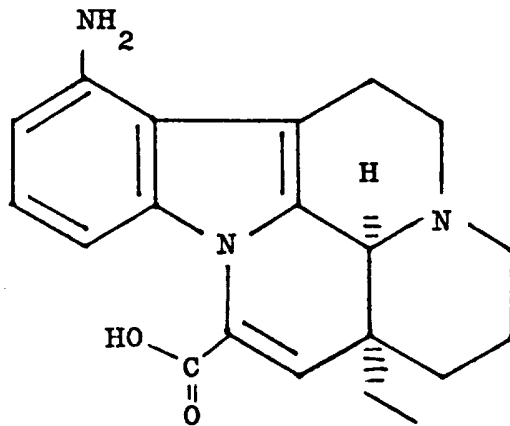
9- ja 11-nitro-apovinkamiinihapon kaava on (Ia)



ja vastaavasti (Ib)

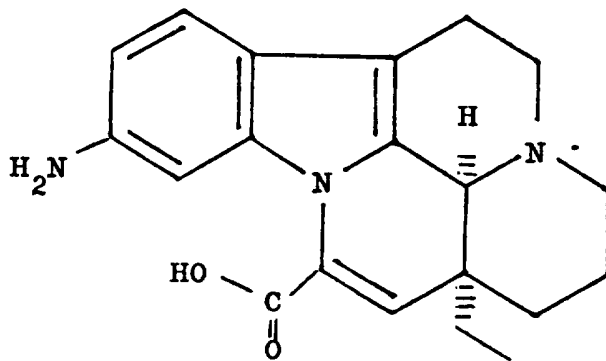


kun taas vastaavien niiden pelkistyksen avulla saatujen aminoyhdisteiden kaava on (Ic)



(Ic)

ja (Id)



(Id)

Uudet kaavan (I) mukaiset yhdisteet (R merkitsee samaa kuin yllä) ovat käyttökelpoisia välituotteita valmistettaessa biologisesti aktiivisia A-renkaassa substituoituja eburnaani johdannaisia, kuten nitro-apovinkamiinihappoestereitä tai asyyliamino-apovinkamiinihappojohdannaisia, joita on esitetty rinnakkaisissa HU-patenttihakemuksissamme 2704/84 ja vastaavasti 2703/82.

Keksinnön mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan nitraamalla kaavan (II) mukainen apovinkamiinihappo ja haluttaessa pelkistämällä tämän jälkeen saadut nitro-yhdisteet. Apovinkamiinihappo on tunnettu yhdiste, joka on ensin esitetty HU-patenttijulkaisussa 160,367 (GB-patenttijulkaisu 1,252,618).

Tekniikan tasolla ei tunneta menetelmää apovinkamiinihapon nitraamiseksi; 9- ja 11-nitro-apovinkamiinihappo ovat uusia

yhdisteitä. Toisaalta vinkamiinin ja apovinkamiinin 9- ja 11-nitro-johdannaiset ovat tunnettuja yhdisteitä, jotka voidaan valmistaa esimerkiksi FR-patenttijulkaisuissa 2,341,585, 2,320,302 ja vastaavasti 2,342,980 esitetyllä tavalla. Sekä vinkamiini että apovinkamiini nitrattiin typpihapolla jää-etikassa ja tuloksena saatiin seos, joka sisälsi 9- ja 11-nitro-yhdisteitä määrättyssä suhteessa. Vinkamiinin kohdalla reaktio oli edullinen 11-nitro-vinkamiinin muodostukselle [Bull. Soc. Chim. Belg. 88 (1979), 1-2], kun taas apovinkamiinin nitrauksesta saadaan suurempi osamäärä 9-nitro-apovinkamiinia. Ei löydetty mitään tehokasta menetelmää kahden isomeerin suhteen muuttamiseksi, vaan ne saatiin erotetuiksi vain monimutkaisilla kromatografisilla menetelmillä suuren materiaalitappion kustannuksella.

Keksinnön mukaisesti apovinkamiinihappo nitrataan edullisesti samoin typpihapolla jääetikaväliaineessa. Kuitenkin on yllättäen todettu, että reaktio-olosuhteiden sopivan valinnan avulla nitrauksen tuotteiden (kaavojen (Ia) ja (Ib) mu-kaisten yhdisteiden) suhteeseen voidaan vaikuttaa määrättyissä rajoissa. Jos reaktio siten suoritetaan puhtaassa jääetikassa tai jääetikassa, joka sisältää 1 - 3 % (til./til.) asetonitriiliä tai dimetyyliformamidia, saadaan kaavojen (Ia) ja (Ib) mukaisia 9- ja 11-nitro-apovinkamiinihap-poja suunnilleen samoissa määrissä. Toisaalta, jos jääetikka sisältää 10 - 50 % (til./til.) kloroformia, reaktio siirtyy 11-nitro-apovinkamiinihapon muodostuksen suuntaan. Lisäksi nitrauksen kulkuun voidaan vaikuttaa muuttamalla lämpötilaa. Vaikka reaktio voidaan suorittaa laajoissa lämpötilarajois-sa, esim. -15...+45°C:ssa, on edullisempaa työskennellä 0...+16°C:ssa. Tällä lämpötila-alueella alhaisemmissa lämpö-tiloissa 11-nitro-apovinkamiinihappo on vallitseva ja mukana olevien epäpuhtauksien määrä jää alle 5%:in. Lämpötilan ylä-ajan puitteissa saadaan kaksi nitro-isomeeriä lähes ident-tisinä määrinä ja vaikeasti tunnistettavien sivutuotteiden määrä on hieman lisääntynyt.

Jos reaktio suoritetaan 0...+16°C:ssa, reaktio päättyy noin kahden tunnin sisällä. Kaatamalla nitraamalla saatu seos

jääveteen 9- ja 11-nitro-apovinkamiinihappo saostuvat yhdessä nitraattisuolojen muodossa. Saatujen tuotteiden koko saanto on korkea (noin 75 - 85 %). Nämä kaksi yhdistettä erotetaan sopivimmin kiteyttämällä nitraattisuolojen kautta. Saadun seoksen uudelleenkiteytys 50 %:sesta vesipitoisesta alkoholista tuottaa ensin 9-nitro-apovinkamiinihappo-nitraatin, minkä jälkeen puhdas 11-nitro-apovinkamiinihappo-nitraatti saostuu emäliuoksen konsentroinnin jälkeen (sekatuotteen pienen määrän saostuttua). Erottamisen jälkeen 9- ja 11-nitro-apovinkamiinihapot voidaan vapauttaa vastaavista nitraattisuoloista tunnetulla tavalla, liuottamalla yhdiste alkali-vesiliuokseen ja saostamalla hapon lasketulla määrällä. Mieluummin nitraattisuola liuotetaan etanoliseen liuokseen, joka on tehty emäksiseksi natriumhydroksidilla (50 %) ja vastaava apovinkamiinihappojohdannainen saostetaan sitten kloorivetyhapon lasketulla määrällä.

Keksinnön mukaisesti kaavojen (Ic) ja (Id) mukaiset amino-yhdisteet valmistetaan pelkistämällä vastaavat kaavojen (Ia) ja (Ib) mukaiset nitro-yhdisteet.

Tekniikan tasolla tunnetuista menetelmistä, 9- ja 11-amino-vinkamiinin valmistusta vastaavista nitro-yhdisteistä katalyyttisen hydrauksen avulla voidaan katsoa vastaavan tätä reaktiovaihetta (ks. esim. FR-patenttijulkaisut 2,341,585 ja 2,320,302). Ranskalaisessa patenttijulkaisussa 2,342,980 esitetään myös 9- ja 11-amino-apovinkamiinin valmistus vastaavista nitro-yhdisteistä sinkkijauheen avulla tapahtuvan pelkistyksen avulla kalsiumkloridin läsnäollessa. Julkaistujen tietojen mukaan reaktio suoritetaan kohtalaisin saannoin.

Tekniikan tasolla tunnettujen reaktioiden tutkimus on johtanut siihen johtopäätökseen, että nitro-apovinkamiini-isomeerien pelkistys vastaaviksi amino-apovinkamiini-isomeereiksi katalyyttisen hydrauksen avulla voidaan suorittaa ainoastaan hyvin alhaisella saannolla. Päätuote on dihydrojohdannainen, joka saadaan tyydyttymällä 14,15-kaksoissidos.

Olemme yllättäen todenneet, että kaavojen (Ia) ja (Ib) mukaiset nitro-apovinkamiinihappojohdannaiset voidaan pelkistää vastaaviksi kaavojen (Ic) ja (Id) mukaisiksi amino-johdannaisiksi katalyyttisen hydrauksen avulla käytännöllisesti katsoen kvantitatiivisesti. Katalyyttinen hydraus voidaan suorittaa alkalisessa tai yhtä hyvin happamassa väliaineessa, mutta mieluummin se suoritetaan vesi-alkoholiväliaineessa lähes neutraaleissa olosuhteissa. Tällaisissa olosuhteissa ei voida havaita mitään 14- ja 15-asemassa olevien hiiliatomien kaksoissidoksen tyydytystä. Katalysaattorina käytetään mieluummin palladium-hiiltä tai Raney-nikkeliä. Kun katalyyttinen hydraus on suoritettu, katalysaattori suodatetaan pois ja haluttu tuote eristetään tunnetulla tavalla, esim. haihduttamalla liuotin.

Vaikka reaktion yksinkertaisuuden ja saatujen korkeiden saantojen johdosta katalyyttinen hydraus on edullisin, pelkistys voidaan yhtä hyvin suorittaa kemiallisilla pelkistysaineilla [Bruckner, Gy.: Organic Chemistry II/1, 469, Tankönyvkiadó, Budapest, Unkari, 1977]. Esitetyistä pelkistysaineista voidaan käyttää niitä esillä olevassa menetelmässä, jotka eivät tyydytä 14,15-kaksoissidosta. Siten aminoyhdisteet voidaan valmistaa Béchamp-pelkistyksen avulla, mutta pelkistys voidaan suorittaa myös sinkillä jääetikassa tai tinalla tai sinkillä kloorivetyhapossa. Näiden menetelmien muunnelmat, jotka voidaan suorittaa neutraalissa väliaineessa, ovat yhtä sopivia, mutta pelkistys voidaan suorittaa myös alkalisessa väliaineessa, esim. natriumditioniitillä tai natriumsulfidilla jne.

Voidaan tehdä se johtopäätös, että keksinnön mukaisessa menetelmässä myös pelkistysvaihe on helppo suorittaa ja se tuottaa 9- ja 11-amino-apovinkamiinihappoa käytännöllisesti katsoen kvantitatiivisesti.

Etenkin on edullista, että keksinnön mukaisella menetelmällä, etenkin katalyyttisen hydrauksen avulla saadut kaavojen (Ic) ja (Id) mukaiset amiinit voidaan muuntaa toisiksi, bio-

logisesti aktiivisiksi eburnaani-johdannaisiksi, esim. vastaaviksi asyyliamino-apovinkamiinihappojohdannaisiksi suoraan eristämättä niitä reaktioseoksesta. Tämä johtuu menetelmän suuresta puhtaudesta ja erinomaisesta saannosta.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan haluttaessa muuntaa niiden happoadditiosuoloiksi saattamalla ne reagoimaan hapon kanssa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Tällaisia happoja ovat mm. epäorgaaniset hapot, kuten halogeenivetyhapot, esim. kloorivety- ja bromivetyhapot, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, perhalogeenihapot, esim. perkloorihappo jne.; orgaaniset karboksyylihapot, kuten esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, oksaalihappo, glykolihiappo, maleiinihiappo, fumaarihiappo, hydroksimaleiinihiappo, meripihkahappo, viinihiappo, askorbiinihiappo, sitruunahappo, omenahappo, salisyylihiappo, maitohappo, kanelihappo, bentsoehappo, fenyylietikkahappo, p-aminobentsoehappo, p-hydroksibentsoehappo, p-aminosalisyylihiappo jne.; alkyylisulfonihapot, kuten esimerkiksi metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo jne.; sykloalifaattiset sulfonihapot, kuten sykloheksyylisulfonihappo; aryylisulfonihapot, kuten p-tolueenisulfonihappo, naftyylisulfonihappo, sulfaniilihiappo jne.; aminohapot, esim. asparagiinihiappo, glutamiinihiappo, N-asetyyliasparagiinihiappo, N-asetyyli-glutaarihiappo jne.

Suolanmuodostus voidaan suorittaa esimerkiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten C₁₋₆-alifaattisessa alkoholissa, niin että raseeminen tai optisesti aktiivinen kaavan (I) mukainen yhdiste liuotetaan liuottimeen ja valittu happo tai siitä saman liuottimen kanssa muodostettu liuos lisätään ensimmäiseen liuokseen, kunnes siitä tulee hieman hapan (pH 5 - 6). Tämän jälkeen happoadditiosuola erottuu ja se voidaan poistaa reaktioseoksesta esim. suodattamalla.

Keksinnön mukaiset apovinkamiinihappojohdannaiset muodostavat - niiden happaman luonteen vuoksi - myös suoloja epäorgaanisten emästen kanssa. Metallisuolat valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Epäorgaanisena emäksenä käytetään

sopivimmin alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksideja, kuten natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidia.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet (R merkitsee samaa kuin yllä) voidaan muuntaa myös monokvaternaarisiksi suoloiksi. Kvaternointi suoritetaan edullisesti vastaavan alkyylihalidin, sopivimmin bromidin tai jodidin ekvivalenttisen määrän tai pienen ylimäärän kanssa inertissä liuottimessa korotetussa lämpötilassa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, kun ne on saatu rasemaatin muodossa, voidaan haluttaessa hajottaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan (I) mukaiset raseemiset tai optisesti aktiiviset yhdisteet ja niiden suolat voidaan haluttaessa puhdistaa edelleen, esim. uudelleenkiteyttämällä. Uudelleenkiteytykseen käytetyt liuottimet valitaan ottamalla huomioon uudelleenkiteyttävien yhdisteiden kiteytymisominaisuudet ja liukenevuus.

Keksintöä havainnollistetaan yksityiskohtaisesti seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

(+)-9-nitro-apovinkamiinihapon valmistus

32,2 g (0,1 moolia) (+)-apovinkamiinihappoa ($[\alpha]_D^{20} = +220,48$, $c = 2$, pyridiini) liuotetaan 180 ml:aan jääetikkaa. Liuos jäähdytetään 16°C :seen ja siihen lisätään sekoittaen 5...15 minuutissa seos, jossa on 52 ml jääetikkaa ja 52 ml savuavaa typpihappoa (ominaispaino = 1,52). Lisäyksen aikana pidetään huoli siitä, että lämpötila pysyy 16°C :ssa. Reaktioseosta sekoitetaan samassa lämpötilassa vielä 50 minuutin ajan ja sitten se kaadetaan 1 litraan jäävettä. Saostuneet kiteet suodatetaan pois ja pestään kolme kertaa 100 ml:lla jäävettä ja tämän jälkeen 50 ml:lla eetteriä. Saatu raaka tuote on aiotun yhdisteen nitraattisuola ja se painaa 32,2 g

(75 %). Raaka nitraattisuola liuotetaan 800 ml:aan lämmintä 50 %:sta vesipitoista etanoliliuosta, siitä poistetaan väri hiilellä ja liuoksen annetaan seistä yön yli. Saostuneet kiteet suodatetaan pois ja pestään kolme kertaa 20 ml:lla 50 %:sta vesipitoista etanoliliuosta. Saadaan 12,8 g (29 %) (+)-9-nitro-apovinkamiinihapponitraattia, joka sulaa 232-234°C:ssa.

Saatu kiteinen aine liuotetaan 160 ml:aan 50 %:sta etanolia, jonka lämpötila on 60-70°C, samalla kun liuoksen pH saate-
taan arvoon 7,5 1 N natriumhydroksidilla. Tämän jälkeen liuokseen lisätään 10 %:sta vesipitoista kloorivetyhappoa, kunnes pH on 6,5 ja jäähtyessä erottuneet keltaiset kiteet suodatetaan pois ja pestään kolmella 20 ml:n annoksella vettä. Saadaan 7,4 g (20 %) (+)-9-nitro-apovinkamiinihappoa. Pyridiinin ja etanolin 1:1-seoksesta suoritettua uudelleenki-
teytyksen jälkeen tuote sulaa 260-262°C:ssa. $[\alpha]_D = +317,32$ (c= 0,4, pyridiini);

UV-spektri (etanoli, joka sisältää 0,5 ml 1 N kloorivetyhap-
poa): λ_{nm} : 210 (4,46), 287 (4,01);

¹H-NMR-spektri (DMSO-d₆) δ : Et (0,96(t)3, 1,90(q)2, H-3
4,52(s)1, H-15 6,26(s)1, H-10 7,90(dd)1,
(J = 8 ja 1 Hz), H-11 7,80(t)1 (J = 8Hz),
H-12 7,74(dd)1 (J = 8 ja 1 Hz).

Analyysi yhdisteelle C₂₀H₂₁N₃O₄ (367,39):

laskettu: C = 65,38 %, H = 5,76 %, N = 11,43 %;

löydetty: C = 65,30 %, H = 6,00 %, N = 11,44 %.

Puhtaan (+)-9-nitro-apovinkamiinihapponitraatin erotuksen jälkeen jäljelle jääneestä emäliuoksesta voidaan eristää (+)-11-nitro-apovinkamiinihappo esimerkissä 2 esitetyllä me-
netelmällä.

Esimerkki 2(+)-11-nitro-apovinkamiinihapon valmistus

32,2 g (0,1 moolia) (+)-apovinkamiinihappoa liuotetaan 180 ml:aan jääetikkaa. Liuokseen lisätään 77 ml kloroformia. Seos jäädytetään 0°C:seen ja siihen lisätään sekoittaen 10 - 20 minuutin kuluessa seos, jossa on 52 ml jääetikkaa ja 52 ml savuavaa typpihappoa (ominaispaino: 1,52) huolehtimalla samalla siitä, että lämpötila pysyy 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan samassa lämpötilassa vielä tunnin ajan ja sitten se kaadetaan 1 litraan jäävettä. Vesi dekantoidaan saadusta paksusta tahmeasta materiaalista ja jäännös trituroidaan 200 - 300 ml:lla jäävettä. Vesifaasi poistetaan. Kiteinen massa trituroidaan 200 - 300 ml:lla eetteriä, suodatetaan, pestään kolme kertaa 100 ml:lla jäävettä ja tämän jälkeen 50 ml:lla eetteriä (suodattimella) ja kuivataan. Saadaan 37,8 g (85 %) raakaa 9-nitro-apovinkamiinihapponitraattia. Raaka suola liuotetaan 900 ml:aan lämmintä 50 %:sta vesipitoista etanolia, liuoksesta poistetaan väri hiilellä ja sen annetaan seistä huoneenlämpötilassa yön yli. Saostuneet kiteet suodatetaan pois ja pestään kolme kertaa kulloinkin 20 ml:lla 50 %:sta etanolia. Saadaan 7,9 g 9-nitro-apovinkamiinihapponitraattia. Annetaan seistä yön yli, minkä jälkeen emäliuoksesta vielä saostuu kiteistä 9-nitro-apovinkamiinihappo-nitraattia, joka suodatetaan pois ja pestään kolmella 10 ml:n annoksella 50 %:sta vesipitoista etanolia. Paino: 1 g.

Emäliuos ja yhdistetty pesuliuos konsentroidaan puoleen tilavuuteen, saostuneet kiteet suodatetaan pois ja pestään kolme kertaa 50 ml:lla vettä. Saadaan 24,9 g (58 %)

(+) 11-nitro-apovinkamiinihapponitraattia, joka sulaa 211-214°C:ssa. Saatu suola liuotetaan 500 ml:aan 50 %:sta vesipitoista etanolia 60-70°C:ssa lisäämällä noin 60 ml 1 N natriumhydroksidiliuosta. Haluttaessa liuoksen pH säädetään arvoon 7. Jäähtyessä saostuneet keltaiset kiteet suodatetaan pois ja pestään kolme kertaa 40 ml:lla vettä. Saadaan 15 g (40 %) 11-nitro-apovinkamiinihappoa. Pyridiinin ja etanolin

1:1-seoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen sulamispiste on 250-254°C.

$[\alpha]_D = +187,43$ ($c = 0,4$, pyridiini).

UV-spektri (etanoli, joka sisältää 0,5 ml 1 N kloorivetyhappoa): λ nm: 212 (4,32), 254 (4,13), 316 (3,98).

$^1\text{H-NMR}$ -spektri: (DMSO- d_6) δ : Et 0,93(t)3, 1,9 (limitysten liuotinpiikin kanssa), H-3 4,20(s)1, H-15 6,20(s)1, H-9 7,60(d)1, ($J = 9$ Hz), H-10 7,93(dd)1 ($J = 9$ ja 2 Hz), H-12 8,38(d)1 ($J = 2$ Hz).

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (367,39):

laskettu: C = 65,38 %, H = 5,76 %, N = 11,43 %;

löydetty: C = 65,42 %, H = 5,84 %, N = 11,40 %.

Esimerkki 3

(-) 9-amino-apovinkamiinihapon valmistus

3,6 g (0,01 moolia) (+)-9-nitro-apovinkamiinihappoa, joka on valmistettu esimerkin 1 mukaisesti, liuotetaan seokseen, jossa on 10 ml etanolia ja 5 ml vettä. Liuokseen lisätään 0,04 g 10 %:sta palladium-hiilellä-katalysaattoria ja seosta sekoitetaan vetyatmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Kun 0,03 moolia vetykaasua on kulutettu, katalysaattori suodatetaan pois ja pestään kolme kertaa 2 ml:lla 50 %:sta vesipitoista etanolia. Saatua liuos käytetään suoraan esimerkiksi vastaavien asyyliaminojohdannaisten valmistukseen.

(-)-9-amino-apovinkamiinihapon eristämiseksi liuos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös trituroidaan 20 ml:lla etanolia, saadut kiteet suodatetaan pois, pestään kaksi kertaa 3 ml:lla etanolia. Näin saadaan 2,85 g (85 %) aiottua yhdistettä. Tuote sulaa vasta 340°C:ssa.

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

UV-spektri (etanoli, joka sisältää 0,5 ml 1 n kloorivetyhappoa) λ nm: 210 (4,43), 222 (4,53), 263 (4,05), 333 (3,78).

$^1\text{H-NMR}$ -spektri (DMSO- d_6) δ : Et 0,93(3), suunnilleen 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), rankopro-
tonit 1,2-3.4.

Massaspektri M (suht. int./%): 333(67), 308(67), 295(18),
293(55), 267(92), 264(92), 223(100).

Esimerkki 4

(+)-11-amino-apovinkamiinihapon valmistus

3,6 g (0,01 moolia) (+)-11-nitro-apovinkamiinihappoa liuote-
taan seokseen, jossa on 5 ml etanolia ja 10 ml 1 N natrium-
hydroksidin vesiliuosta. Liuokseen lisätään 0,04 g 10 %:sta
palladium-hiilellä-katalysaattoria ja seosta sekoitetaan
vetyatmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Kun 0,03 moolia (720
ml) vetykaasua on kulunut, katalysaattori suodatetaan pois
ja pestään kolme kertaa 2 ml:lla 50 %:sta vesipitoista eta-
nolia. Saatua liuos voidaan haluttaessa käyttää suoraan esi-
merkiksi erilaisten asyyliamino-johdannaisten valmistukseen.

(+)-11-amino-apovinkamiinihapon eristämiseksi 10 ml 1 N
kloorivetyhappoliuosta lisätään liuokseen, joka sitten kon-
sentrroidaan puoleen tilavuuteen tyhjössä. Konsentroidun
liuoksen annetaan seistä yön yli. Saostunut kiteinen tuote
suodatetaan pois ja pestään jäävedellä. Saadaan 3,1 g (92 %)
otsikkoyhdistettä, joka sulaa 200-202°C:ssa hajoten.

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

UV-spektri (etanoli, joka sisältää 0,5 ml 1 n kloorivetyhap-
poa) λ nm: 210 (4,32), 220 (4,43), 272 (3,98),
313 (3,77).

¹H-NMR-spektri: (DMSO-d₆) δ : Et: 0,90t(3), suunnilleen
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).

Massaspektri M (C₂₀H₂₃N₃O₂, suht. int./%): 337(54), 308(85),
293(15), 267(100).

Esimerkki 5(+)-11-amino-apovinkamiinihapon valmistus

7,3 g (0,02 moolia) (+)-11-nitro-apovinkamiinihappoa liuotetaan seokseen, jossa on 100 ml konsentroitua kloorivetyhappoa ja 50 ml vettä, ja liuokseen lisätään 7,3 g tinajauhetta. Seosta keitetään neljänneksen ajan, minkä jälkeen liuos dekantoidaan jäljellä olevasta tinasta ja laimennetaan 50 ml:lla vettä. Tämän jälkeen johdetaan vetykaasua liuokseen, kunnes havaitaan tummanruskean sakan erottuminen. Reaktioseos saatetaan kiehumaan, jäähdytetään 20°C:seen ja tinasulfidisakka suodatetaan pois. Kirkas liuos konsentroidaan kolmannekseen tilavuudestaan tyhjössä. Konsentroidun liuoksen annetaan seistä jääkaapissa yön yli. Saatu kiteinen tuote suodatetaan pois ja pestään jäävedellä. Saadaan 5,8 g (86 %) aiottua yhdistettä.

Tuote ei tuota mitään sulamispisteen alenemista sekoitettuna esimerkin 4 mukaisen tuotteen kanssa.

Esimerkki 6(+)-11-nitro-apovinkamiinihappo-kaliumsuolan valmistus

3,6 g (0,01 moolia) (+)-11-nitro-apovinkamiinihappoa liuotetaan 200 ml:aan etanolia, joka sisältää 0,56 g kaliumhydroksidia. Liuos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen seoksesta, jossa on 100 ml asetonia ja 5 ml etanolia. Saadaan 3,2 g aiottua kaliumsuolaa keltaisena kiteisenä aineena. Sulamispiste: ei sulamista alle 340°C:n.

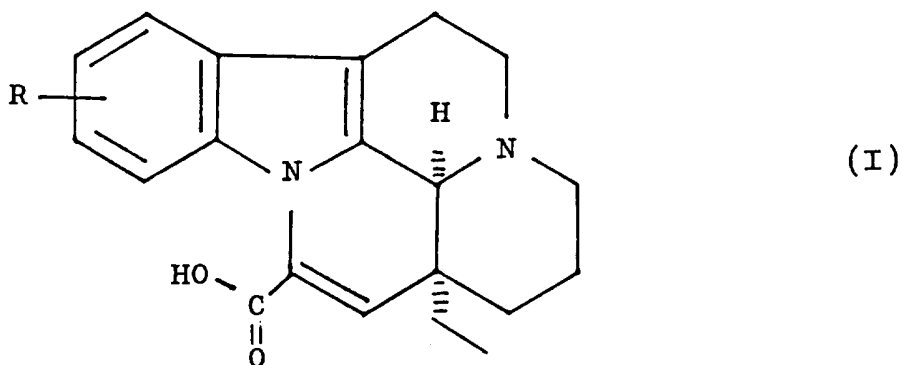
Esimerkki 7(+)-11-nitro-apovinkamiinihappo-oksalaatin valmistus

Liuos, jossa on 0,36 g (0,001 moolia) (+)-11-nitro-apovinkamiinihappoa 30 ml:ssa kuumaa vettä, tehdään emäksiseksi pH-arvoon 7,8 konsentroidulla ammoniumhydroksidiliuoksella. Kuuma liuos tehdään happamaksi pH-arvoon 3 konsentroidulla oksaalihapon vesipitoisella liuoksella ja seos jäähdytetään

huoneenlämpötilaan. Saadut kiteet suodatetaan pois ja pestään kylmällä vedellä. Saadaan 0,35 g (78 %) aiottua oksalaattisuolaa. Sulamispiste: 278-280°C.

Patenttivaatimukset:

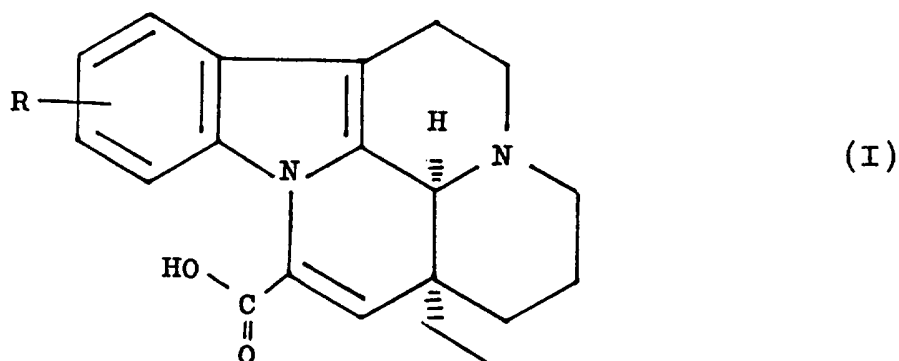
1. Raseemiset ja optisesti aktiiviset kaavan (I)



mukaiiset 9- tai 11-substituoidut apovinkamiinihappojohdannaiset ja niiden suolat, jossa kaavassa R on 9- tai 11-nitro- tai -amino-ryhmä.

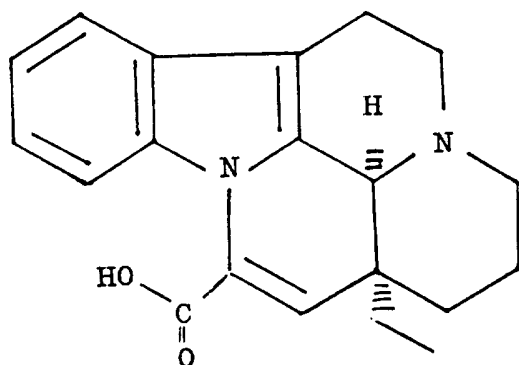
2. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
 (+)-9-nitro-apovinkamiinihappo,
 (+)-11-nitro-apovinkamiinihappo,
 (-)-9-amino-apovinkamiinihappo,
 (+)-11-amino-apovinkamiinihappo,
 tai näiden yhdisteiden suola.

3. Menetelmä kaavan (I)



mukaisten raseemisten ja optisesti aktiivisten 9- tai 11-substituoitujen apovinkamiinihappojohdannaisien ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R on 9- tai

11-nitro- tai -amino-ryhmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II)



(II)

mukainen apovinkamiinihappo nitrataan ja haluttaessa pelkistetään saatu 9- ja/tai 11-nitro-apovinkamiinihappo, valinnaisesti reaktioseoksesta suoritettua erottamisen jälkeen, ja haluttaessa jaetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R merkitsee samaa kuin yllä, ja/tai haluttaessa muunnetaan se sen suolaksi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nitraus suoritetaan konsentroidulla typpihapolla jääetikka-väliaineessa.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nitraus suoritetaan jääetikassa, joka sisältää 10...50 % (til./til.) kloroformia.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 3 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nitraus suoritetaan 0...+16°C:ssa.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 3 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 9- ja/tai 11-nitro-apovinkamiinihapot erotetaan nitraattisuolojensa kautta.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 3 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistys suoritetaan katalyyttisen hydrauksen avulla.

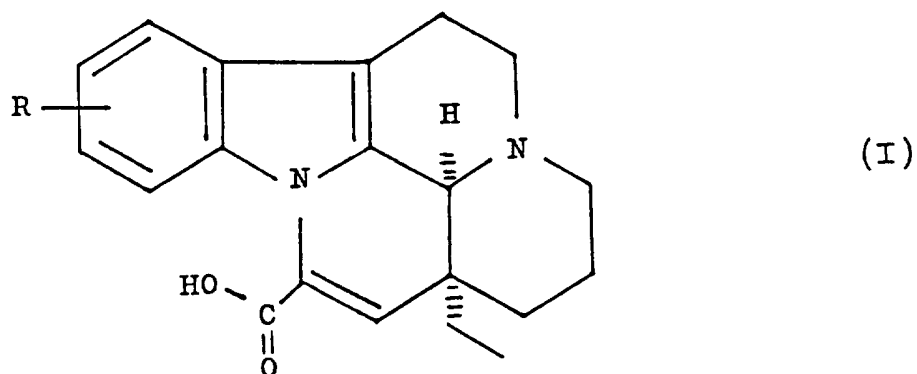
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että hydraus suoritetaan palladium-hiilellä- tai
Raney-nikkeli-katalysaattorin avulla lähes neutraalissa pH-
arvossa.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 3 - 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että pelkistys suoritetaan kemialli-
sella pelkistysaineella.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kemiallisena pelkistysaineena käytetään ti-
naa kloorivetyhappo-väliaineessa.

Patentkrav:

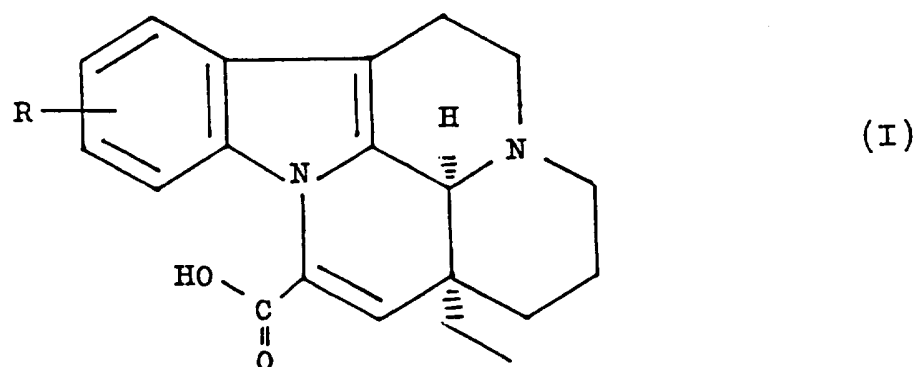
1. Racemiska och optiskt aktiva 9- eller 11-substituerade apovinkaminsyraderivat och salter därav med formeln (I)



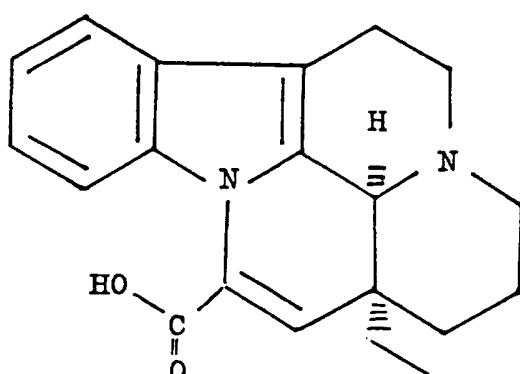
vari R är en 9- eller 11-nitro- eller -aminogrupp.

2. Förening, k ä n n e t e c k n a d av att den är
 (+)-9-nitro-apovinkaminsyra,
 (+)-11-nitro-apovinkaminsyra,
 (-)-9-amino-apovinkaminsyra,
 (+)-11-amino-apovinkaminsyra
 eller ett salt av dessa föreningar.

3. Förfarande för framställning av racemiska och optiskt aktiva 9- eller 11-substituerade apovinkaminsyraderivat och salter därav med formeln (I),



vari R är en 9- eller 11-nitro- eller -aminogrupp, enligt vilket förfarande apovinkaminsyra med formeln (II)



(II)

nitreras och, om så önskas, reduceras den erhållna 9- och/eller 11-nitroapovinkaminsyra, valbart efter separering från reaktionsblandningen, och, om så önskas, uppdelas en erhållen förening med formeln (I), vari R har samma betydelse som ovan, och/eller, om så önskas, överförs den- samma till ett salt därav.

4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a t av att nitreringen utförs med koncentrerad salpetersyra i isättiksyramedium.

5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a t av att nitreringen utförs i isättika, som innehåller 10... 50 % (vol./vol.) kloroform.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 3 - 5, k ä n n e t e c k n a t av att nitreringen utförs vid 0...+16°C.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 3 - 6, k ä n n e t e c k n a t av att 9- och/eller 11-nitroapovinkaminsyrorna avskiljs via sina nitratsalter.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 3 - 7, k ä n n e t e c k n a t av att reduceringen utförs medelst katalytisk hydrering.

9. Förfarande enligt patentkrav 8, k ä n n e t e c k n a t av att hydreringen utförs i närvaro av en palladium-kol- eller Raney-nickel katalysator vid nästan neutralt pH.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 3 - 7,
k ä n n e t e c k n a t av att reduceringen utförs med ett
kemiskt reduktionsmedel.

11. Förfarande enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k -
n a t av att såsom kemiskt reduktionsmedel används tenn
i saltsyramedium.