



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 D 461/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



12 PATENTSCHRIFT A5

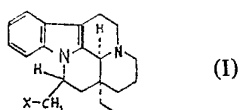
11

634 573

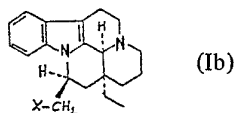
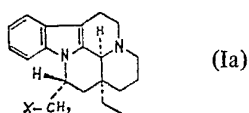
21 Gesuchsnummer:	5446/81	73 Inhaber:	Richter Gedeon Vegyészeti Gyar R.T., Budapest X (HU)
62 Teilgesuch von:	10677/76		
22 Anmeldungsdatum:	23.08.1976	72 Erfinder:	Dr. Otto Clauder, Budapest (HU) Dr. Jozsef Kökösi, Budapest (HU) Dr. Laszlo Szporny, Budapest (HU) Dr. Egon Karpati, Budapest (HU)
30 Priorität(en):	01.09.1975 HU RI 577		
24 Patent erteilt:	15.02.1983		
45 Patentschrift veröffentlicht:	15.02.1983	74 Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von neuen 14-substituierten Vincanderivaten.

- 57 Es werden neue 14-substituierte Vincanderivate der Formel



in der Form eines Epimerengemisches oder von den epimeren Formen derselben der allgemeinen Formeln



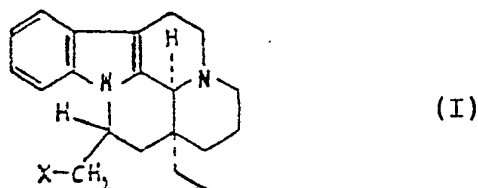
worin X in den Ansprüchen definiert ist, hergestellt. Zuerst setzt man Desoxyvincaminol in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure und dann mit einem Metallazid um und reduziert anschliessend zu Aminoverbindungen. Durch Acylierung dieser Aminoverbindung erhält man entsprechende Acylderivate. Durch Umsetzung der genannten Aminoverbindung

mit einem Halogenkohlen säureester oder einem S-Alkylisothiuroniumsalz erhält die in die Aminogruppe entsprechend substituierten Verbindungen. Verbindungen, in welchen X eine gegebenenfalls durch aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffgruppe oder durch substituierte Derivate dieser Gruppen mono- oder disubstituierte Aminogruppe bedeutet, werden aus den genannten Aminoverbindungen hergestellt, indem man diese zuerst mit einer entsprechenden Carbonylverbindung umsetzt und anschliessend reduziert.

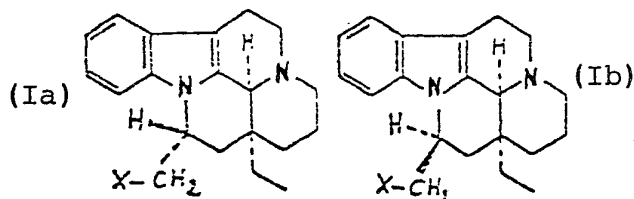
Die neuen Verbindungen und auch ihre Salze können zur Behandlung von zu hohem Blutdruck verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

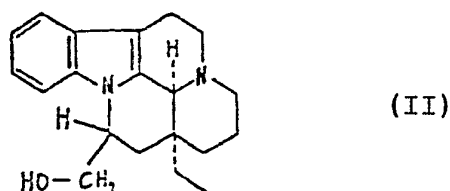
1. Verfahren zur Herstellung von neuen 14-substituierten Vincanderivaten der allgemeinen Formel



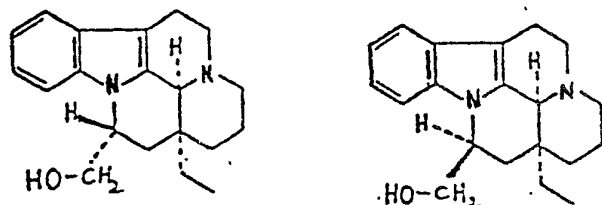
in der Form eines Epimerengemisches oder von den epimeren Formen derselben der allgemeinen Formeln



worin X eine Aminogruppe bedeutet, bzw. von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel



in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren der Formeln

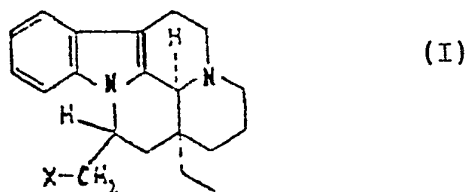


(IIa)

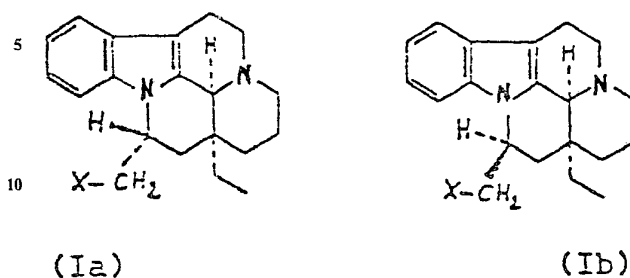
(IIb)

mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonyloxygruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid einer nucleophilen Substitution unterwirft und die erhaltenen, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindungen reduziert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

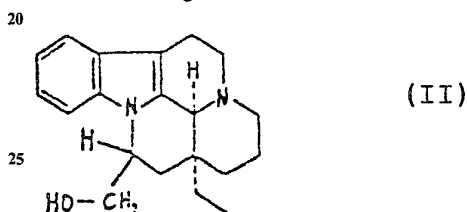
2. Verfahren zur Herstellung von neuen 14-substituierten Vincanderivaten der allgemeinen Formel



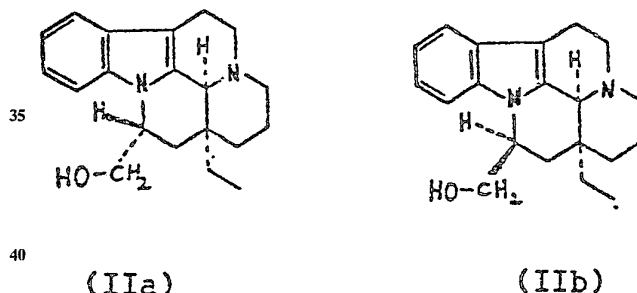
in der Form eines Epimerengemisches oder von den epimeren Formen derselben der allgemeinen Formeln



15 worin X eine durch Acyl substituierte Aminogruppe bedeutet, bzw. von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel

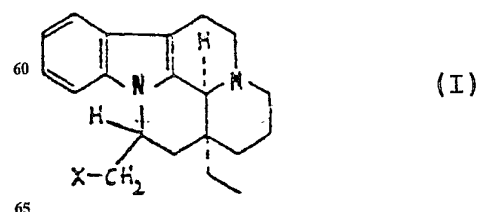


in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren der Formeln

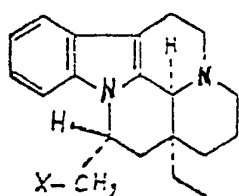


mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonyloxygruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid umgesetzt, in der erhaltenen, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindung diese Gruppe reduziert, und die erhaltenen, an der Stelle von X eine Aminogruppe enthaltenden Verbindungen die Aminogruppe acyliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

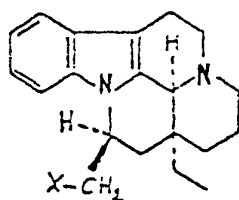
3. Verfahren zur Herstellung von neuen 14-substituierten Vincanderivaten der allgemeinen Formel



in der Form eines Epimerengemisches oder von den epimeren Formen derselben der allgemeinen Formeln

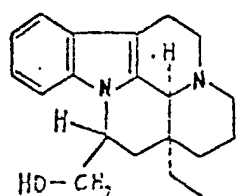


(Ia)



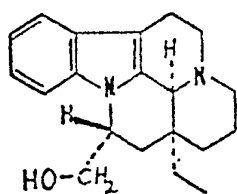
(Ib)

worin X eine durch Alkyloxycarbonyl-, Cycloalkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonylgruppen oder durch substituierte Derivate dieser Gruppe substituierte Aminogruppe bedeutet, bzw. von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel

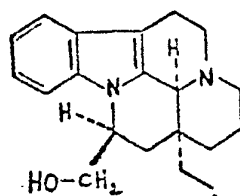


(II)

in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren der Formeln



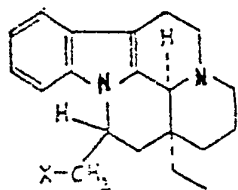
(IIa)



(IIb)

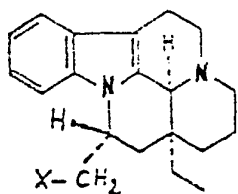
mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt, und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonylgruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid umgesetzt, in der erhaltenden Verbindung diese Gruppe reduziert, und die erhaltene, an der Stelle von X eine Aminogruppe enthaltende Verbindung die Aminogruppe mit einem Halogenkohlenwasserstoff umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung von neuen 14-substituierten Vincanderivaten der allgemeinen Formel

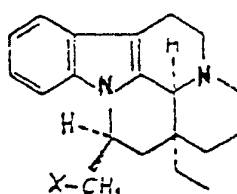


(I)

in der Form eines Epimerengemisches oder von den epimeren Formen derselben der allgemeinen Formeln

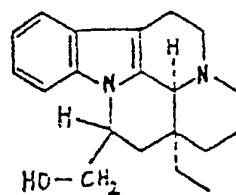


(Ia)



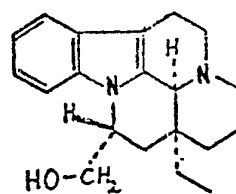
(Ib)

worin X eine durch eine Aminocarboimidogruppe substituierte Aminogruppe bedeutet, bzw. Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel

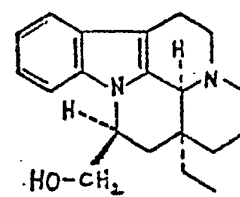


(II)

in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren der Formeln



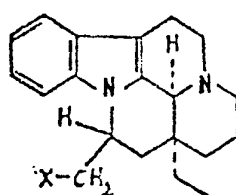
(IIa)



(IIb)

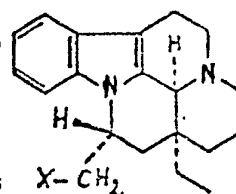
mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt, und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonylgruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid umgesetzt, in der erhaltenden, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindung diese Gruppe reduziert, und die erhaltene, an der Stelle von X eine Aminogruppe enthaltenden Verbindung die Aminogruppe mit einem S-Alkylisothiuroniumsalz umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung von neuen 14-substituierten Vincanderivaten der allgemeinen Formel

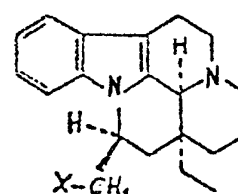


(I)

in der Form eines Epimerengemisches oder von den epimeren Formen derselben der allgemeinen Formeln

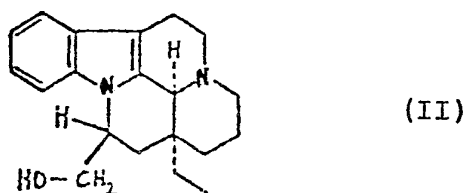


(Ia)

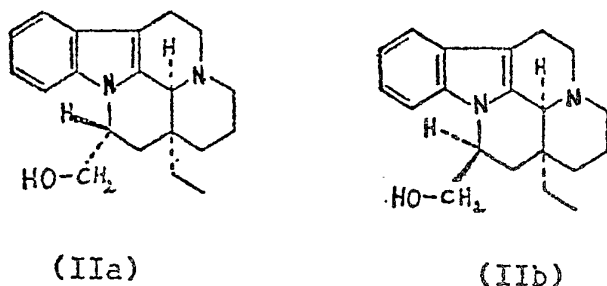


(Ib)

worin X eine durch aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffgruppen oder durch substituierte Derivate dieser Gruppen mono- oder disubstituierte Aminogruppe bedeutet, bzw. Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel

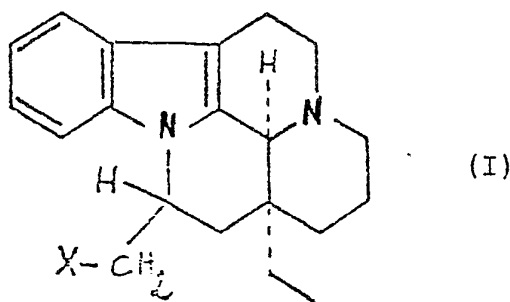


in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren der Formeln

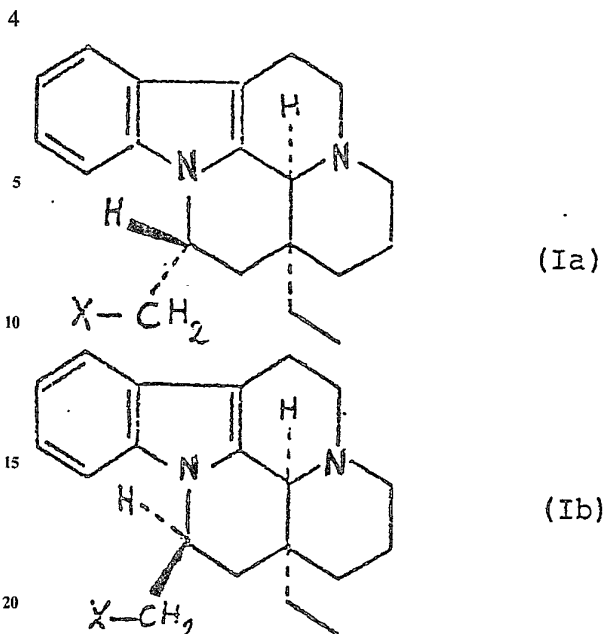


mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt, und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonylgruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid umgesetzt, in der erhaltenen, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindung diese Gruppe reduziert, und die erhaltenen, an der Stelle von X eine Aminogruppe enthaltenden Verbindung die Aminogruppe mit einer entsprechenden Carbonylverbindung umgesetzt und anschliessend reduziert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer, in der 14-Stellung eine substituierte Methylgruppe enthaltende Vincanderivate der allgemeinen Formel



sowie die epimeren Formen derselben der allgemeinen Formeln



worin X eine Aminogruppe, eine durch Acyl substituierte Aminogruppe, eine durch Alkoxycarbonyl-, Cycloalkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonylgruppen oder durch substituierte Derivate dieser Gruppe substituierte Aminogruppe, eine durch eine Aminocarboimidogruppe substituierte Aminogruppe oder eine durch aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffgruppen oder durch substituierte Derivate dieser Gruppen mono- oder disubstituierte Aminogruppe bedeutet. Ferner können die Säureadditionssalze dieser Verbindungen hergestellt werden.

Es ist schon bekannt, dass neben dem besonders auf die Blutgefäße des Gehirns erweiternd wirkenden Vincamin vor allem die am 14-Kohlenstoffatom substituierten Derivate des Vincamins ähnliche wertvolle physiologische Eigenschaften zeigen. Derartige Derivate sind z.B. das durch in saurem Medium durchgeführte Dehydratierung von Vincamin hergestellte Apovincamin und das durch Curtius'schen Abbau hergestellte Vincamon [vgl.: Clauder & Mitarb.: Tetrahedron Letters 1147 (1963), bzw. ungarische Patentschriften 151 295 und 157 688], ferner das Vincanol und das Isovincanol [Clauder & Mitarb.: ungarische Patentschrift 157 687], das Desoxyvincamin und das Epidesoxyvincamin [J. Mokry & Mitarb.: Chem. Zvesti 17, 41-53 (1963)], bzw. Lloydia 27, 428 (1964), das Desoxyvincaminol und das Epidesoxyvincaminol [V. Kovacic & I. Kompis: Coll. Czech. Chem. Commun. 34, 809-818 (1969); Oliver & Mitarb.: C.R. Acad. Sci. Paris 268, 1442 (1969)], sowie die Acetyloxy-Derivate von Desoxyvincaminol und Epidesoxyvincaminol (französische Patentschrift 2 035 784).

Es wurde nun gefunden, dass die neuen, in der 14-Stellung eine substituierte Methylgruppe enthaltenden Vincanderivate der allgemeinen Formel I, sowie die epimere Formeln derselben der allgemeinen Formeln Ia bzw. Ib, worin X die obige Bedeutung hat, ebenfalls wertvolle physiologische Eigenschaften zeigen.

In den neuen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia bzw. Ib hat X vorteilhaft die folgenden Bedeutungen.

Als mono- oder disubstituierte Aminogruppe kann X besonders die folgenden Typen von Substituenten enthalten: gesättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen, wobei die Alkylgruppen z.B. Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Amyl-, Isoamyl- oder Hexylgruppen, vorteilhaft aber Methyl- oder Ethylgruppen, die Alkenylgruppen z.B. Allyl-,

Propenyl- oder Butenyl-, vorteilhaft aber Alkylgruppen sein können;

cycloaliphatische Gruppen, besonders 3 bis 20 Kohlenstoffatome enthaltende Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-, z.B. Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppen;

araliphatische Kohlenwasserstoffgruppen, besonders 7 bis 20 Kohlenstoffatome enthaltende mono- oder polycyclische araliphatische Gruppen, z.B. Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylpropionyl-, Phenylbutyl-, Naphthylmethyl-, Naphthylethyl-, Naphthylpropyl- oder Naphthylbutylgruppen;

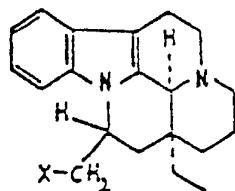
Acylgruppen, besonders solche von aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren; als Beispiele der aus aliphatischen Carbonsäuren ableitbaren Acylgruppen können die Formyl-, Acetyl- und Propionylgruppen, ferner die Acylgruppen von ungesättigten einbasischen Carbonsäuren, z.B. von der Acrylsäure, Methacrylsäure, Vinylessigsäure, Crotonsäure usw. erwähnt werden, wobei in erster Linie die Acetylgruppe in Frage kommt; die erwähnten aliphatischen Acylgruppen können im vorteilhaft 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkyl- bzw. Alkenyl- oder Alkynylteil gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei als Substituenten Halogenatome, wie Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome (welche bei mehrfacher Substitution zu demselben oder zu verschiedenen Kohlenstoffatomen gebunden sein können), ferner Oxogruppen, Aminogruppen oder Aryl-, z.B. Phenyl-, Diphenyl- oder Naphthylgruppen in Betracht kommen;

als von aromatischen Carbonsäuren ableitbare Acylgruppen kommen in erster Linie die Acylgruppen der Benzoesäure, der Diphenylcarbonsäuren oder der Naphthoesäuren in Betracht; wobei diese Acylgruppen gegebenenfalls im aromatischen Kern z.B. durch Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Nitro-, Amino-, Hydroxyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Sulfo-, Thio- oder Oxogruppen und/oder durch Halogenatome einfach oder mehrfach substituiert sein können;

als von aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren ableitbare Acylgruppen kommen besonders die Acylgruppen von niederen Alkansulfonsäuren, z.B. von Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure oder Propansulfonsäure, ferner von mono- oder polycyclischen, gegebenenfalls im Kern z.B. durch Alkylgruppen substituierten Arylsulfonsäuren, z.B. von Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder von Naphthalinsulfonsäuren in Betracht;

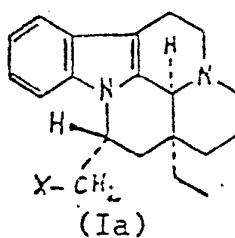
die als Substituenten der Aminogruppe ebenfalls in Frage kommende Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkyloxycarbonylgruppen können die Oxycarbonyl-Derivate der oben erwähnten verschiedenen Kohlenwasserstoffgruppen sein.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel

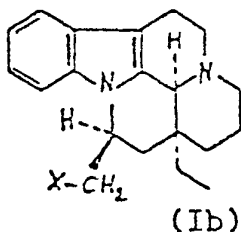


(I)

in der Form eines Epimerengemisches oder von den epimeren Formen derselben der allgemeinen Formeln

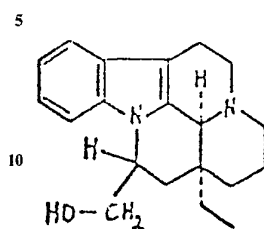


(Ia)



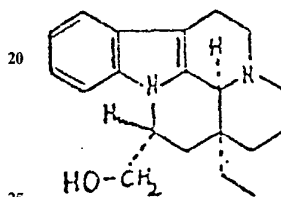
(Ib)

worin X eine Aminogruppe bedeutet, bzw. von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel

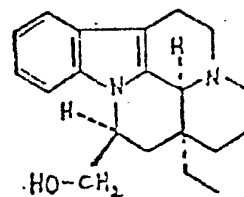


(II)

15 in der Form eines der beiden Epimeren der Formeln



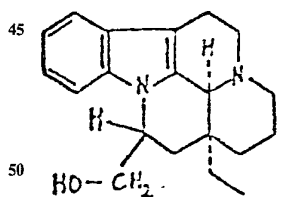
(IIa)



(IIb)

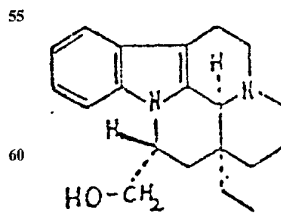
30 mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonyloxygruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel
35 I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid einer nucleophilen Substitution unterwirft und die erhaltenen, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindungen reduziert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

40 Neue Verbindungen, in welchen X eine durch Acyl substituierte Aminogruppe bedeutet, werden erfindungsgemäß hergestellt, indem man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel

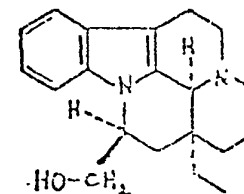


(II)

in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren der Formeln



(IIa)

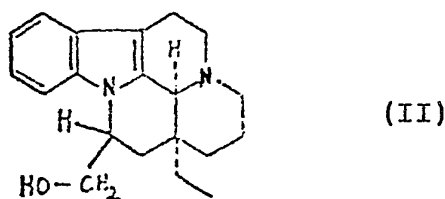


(IIb)

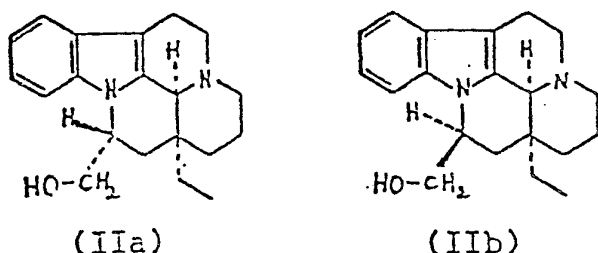
mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure

umsetzt und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonyl-oxygruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid umsetzt, in der erhaltenen, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindung diese Gruppe reduziert, und die erhaltenen, an der Stelle von X eine Aminogruppe enthaltenden Verbindung die Aminogruppe entsprechend acyliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen, worin X eine durch Alkoxycarbonyl-, Cycloalkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonylgruppen oder durch substituierte Derivate dieser Gruppe substituierte Aminogruppe bedeutet, bzw. von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, ist dadurch gekennzeichnet, dass man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel

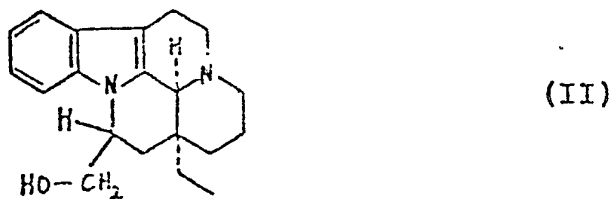


in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren der Formeln



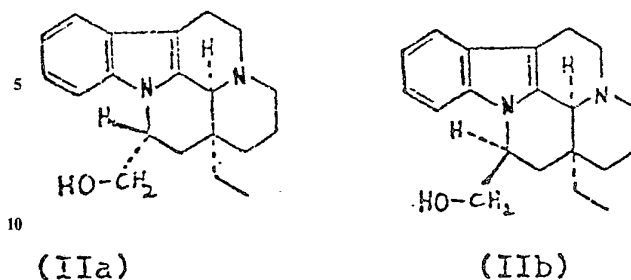
mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonyl-oxygruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid umsetzt, in der erhaltenen, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindung diese Gruppe reduziert, und die erhaltenen, an der Stelle von X eine Aminogruppe enthaltenden Verbindung die Aminogruppe mit einem Halogenkohlen säureester umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Neue Verbindungen, worin X eine durch eine Aminocarboimidogruppe substituierte Aminogruppe bedeutet, bzw. von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, werden erfindungsgemäss erhalten, indem man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel



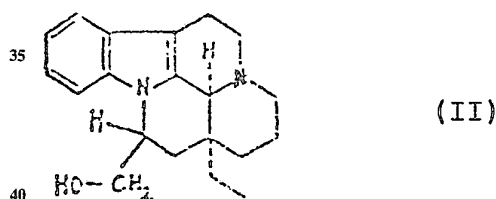
in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden

Epimeren der Formeln

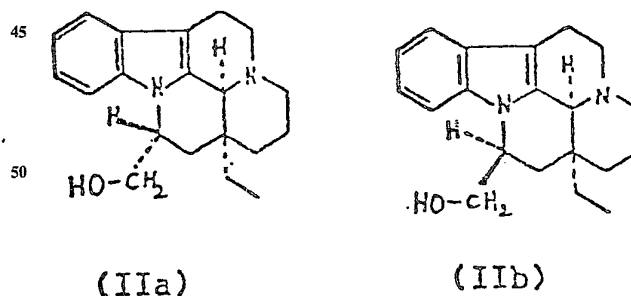


mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonyl-oxygruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid umsetzt, in der erhaltenen, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindung diese Gruppe reduziert, und die erhaltenen, an der Stelle von X eine Aminogruppe enthaltenden Verbindung die Aminogruppe mit einem S-Alkylisothiuroniumsalz umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Das Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen, in welchen X eine durch aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffgruppen oder durch substituierte Derivate dieser Gruppen mono- oder disubstituierte Aminogruppe bedeutet, bzw. Säureadditionssalze dieser Verbindungen, ist dadurch gekennzeichnet, dass man das Desoxyvincaminol der allgemeinen Formel



in der Form eines Epimerengemisches oder eines der beiden Epimeren der Formeln



mit einem funktionellen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt und die erhaltene, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonyl-oxygruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib mit einem Metallazid umsetzt, in der erhaltenen, an der Stelle von X eine Azidogruppe enthaltenden Verbindung diese Gruppe reduziert, und die erhaltenen, an der Stelle von X eine Aminogruppe enthaltenden Verbindung die Aminogruppe mit einem Halogenkohlen säureester umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Gewünschtenfalls können die erhaltenen Verbindungen

der allgemeinen Formel I epimerisiert und/oder die einzelnen Epimeren voneinander getrennt werden.

Erhaltene Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib können in Säureadditionssalze überführt werden, oder man kann aus den Salzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib freisetzen.

Vorteilhaft werden nach den oben beschriebenen erfindungsgemässen Verfahren solche Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib, sowie Säureadditionssalze davon hergestellt, welche an der Stelle von X eine Alkylgruppe substituierte Benzolsulfonyloxygruppe, eine Amino-, Acylamino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkenylamino-, Aralkylamino- oder Alkoxy-carbonylaminogruppe enthalten.

Besonders vorteilhaft werden solche Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib, sowie Salze davon hergestellt, in welchen X ein Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Butylamino-, Allylamino-, Benzylamino-, Acetyl-amino- oder Athoxycarbonylaminogruppe vertritt.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte Epimerengemisch von Desoxyvincaminol der Formel II, bzw. die reinen Epimeren Desoxyvincaminol der Formel IIa oder Epidesoxyvincaminol der Formel IIb werden im ersten Schritt des erfindungsgemässen Verfahrens mit einem reaktionsfähigen Derivat einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure umgesetzt. Als reaktionsfähiges Derivat der Sulfonsäure wird vorteilhaft ein Halogenid, besonders das Chlorid davon, z.B. Benzolsulfonsäurechlorid der p-Toluolsulfonsäure verwendet. Die Reaktion wird zweckmässig in Gegenwart eines Säurebindemittels durchgeführt. Als Säurebindemittel können anorganische Basen, z.B. Alkalihydrogencarbonate, wie Natriumhydrogencarbonat, Alkalicarbonate, wie Kaliumcarbonat, oder Erdalkalioxyde, wie Magnesiumoxyd, ferner z.B. organische tertiäre Basen, wie Triethylamin oder Pyridin verwendet werden. Die Menge des Säurebindemittels kann zwischen breiten Grenzen schwanken, vorteilhaft wird aber eine mit der während der Reaktion gebildeten Säure mindestens äquivalente Menge eingesetzt. Wird eine flüssige Base, z.B. Pyridin als Säurebindemittel verwendet, so kann diese gleichzeitig auch als Reaktionsmedium dienen. Ansonsten können aber auch beliebige, vom Gesichtspunkt der Reaktion inerte organische Lösungsmittel als Reaktionsmedium verwendet werden. Die Reaktion wird vorzugsweise unter Ausschluss der Feuchtigkeit, mit wasserfreien Stoffen durchgeführt. Die Reaktionstemperatur kann in Abhängigkeit von den reagierenden Stoffen verschieden sein, zweckmässig wird aber bei verhältnismässig niederen Temperaturen, etwa bei 0°C gearbeitet.

Die im oben beschriebenen Verfahren erhaltenen, an der Stelle von X eine gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Sulfonyloxygruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib werden dann in einem zweiten Reaktionsschritt in die entsprechenden Azidoverbindungen überführt. Bevorzugt wird mit einem Alkaliazid umgesetzt.

Besonders vorteilhaft verwendet man Natriumazid. Das Azid wird zweckmässig in Überschuss eingesetzt und ein dipolares, aprotisches, organisches Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid wird als Reaktionsmedium verwendet. Bei einer vorteilhaften Ausführungsform dieser Reaktion wird die mit dem erwähnten organischen Lösungsmittel hergestellte Lösung der Sulfonyloxy-Verbindung mit der wässrigen Lösung des Azids versetzt. Die Reaktion wird zweckmässig bei erhöhter Temperatur, etwa bei 70–130°C, mit Reaktionszeiten von etwa 10 Minuten bis eine Stunde durchgeführt. Als Reaktionsprodukt werden Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib erhalten, in welchen X die Azidogruppe bedeutet (d.h. 14-Azidomethylvinan und Epimeren davon).

Verbindungen, in welchen X eine Azidogruppe ist, werden durch Reduktion in Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib, in welchen X eine Aminogruppe ist, übergeführt. Diese Reduktion kann vorteilhaft durch katalytische Hydrierung durchgeführt werden. Als Hydrierungskatalysator können besonders die für solche Zwecke bekanntlich geeignete Metalle, wie Palladium, Platin, Nickel, Eisen, Kupfer, Chrom, Zink, Molybden, Wolfram und ähnliche sowie die Sulfide oder Oxyde davon verwendet werden. Am besten haben sich für diesen Zweck die Edelmetalle, wie Palladium oder Platin, ferner Raney-Nickel bewährt. Die Edelmetall- usw. Katalysatoren können auch in auf die Oberfläche von einem Träger, z.B. von Aktivkohle, Siliziumdioxid, Aluminiumoxyd, von Erdalkalisulfaten oder Erdalkalicarbonaten niedergeschlagenen Formen eingesetzt werden. So ist z.B. Palladium/Aktivkohle in den meisten Fällen besonders gut geeignet, aber der zu verwendende Katalysator kann in jedem gegebenen Fall unter Berücksichtigung der Natur der zu reduzierenden Verbindung und der Reaktionsbedingungen gewählt werden. Die katalytische Hydrierung wird vorzugsweise in einem vom Gesichtspunkt der Reaktion inerten Lösungsmittel, z.B. in einem niederen aliphatischen Alkohol, wie Methanol oder Ethanol durchgeführt. Die Reaktionstemperatur, der Wasserstoffdruck und die Reaktionszeit können in Abhängigkeit von den zu reduzierenden Stoffen variieren, aber im allgemeinen kann die Hydrierung zweckmässig bei Raumtemperatur und unter normalem Druck, bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme hydriert werden. Das Reaktionsgemisch der Hydrierung kann in der üblichen Weise, z.B. durch Ausfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrats, aufgearbeitet werden.

Durch Acylieren der Aminoverbindung der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib ($X = NH_2$) werden die entsprechenden, an der Stelle von X eine Acylaminogruppe enthaltenden Verbindungen hergestellt. Die Acylierung kann mit beliebigen, in der organischen Chemie üblichen Acylierungsmitteln durchgeführt werden. Als Beispiele von geeigneten Acylierungsmitteln können aliphatische oder aromatische Carbonsäuren, ferner funktionelle Derivate davon, wie Säurehalogenide, vorteilhaft Säurechloride, Anhydride, wie reine oder gemischte Anhydride oder innere Anhydride, wie Ketone sowie Ester, vorteilhaft mit niederen Alkanolen gebildete Ester der Carbonsäuren erwähnt werden.

Werden als Acylierungsmittel freie aliphatische oder aromatische Carbonsäuren verwendet, so ist es zweckmässig irgendein zu solchen Zwecken übliches Kondensationsmittel, vorteilhaft ein Wasserbindemittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid zur Beschleunigung bzw. Vervollständigung der Reaktion zuzusetzen; bei reaktionsfähigen Reaktionskomponenten kann aber die Acylierung auch ohne Kondensationsmittel mit genügender Reaktionsgeschwindigkeit durchgeführt werden.

Bei der Verwendung von aliphatischen oder aromatischen Säurehalogeniden oder Säureanhydriden als Acylierungsmittel ist es zweckmässig Säurebindemittel zu verwenden. Als Säurebindemittel können anorganische Basen, wie Metalloxyde, vorteilhaft Erdalkalioxyde, z.B. Magnesiumoxyd, Alkalihydrogencarbonate, z.B. Natriumhydrogencarbonat, Alkalicarbonate, z.B. Kaliumcarbonat, ferner organische tertiäre Amine, wie Pyridin oder Triäthylamine, z.B. Triäthylamin und ähnliche verwendet werden. Die Menge des zugesetzten Säurebindemittels kann zwischen weiten Grenzen variieren, zweckmässig wird aber mindestens die zum Binden der in der Reaktion gebildeten Säure erforderliche Menge von Säurebindemittel zugesetzt. Werden die als Säurebindemittel verwendeten tertiären Basen im Überschuss zugesetzt, so können sie zugleich als Lösungsmittel bzw. Reaktionsme-

dium der Acylierung dienen. In Fällen, wo die Reaktionsfähigkeit der eingesetzten Reaktionskomponenten genügend gross ist, kann die Acylierung mit Säurehalogeniden auch ohne Säurebindemittel mit genügender Reaktionsgeschwindigkeit durchgeführt werden.

Die Acylierung wird meistens in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Als Lösungsmittel kann gegebenenfalls ein Überschuss des Acylierungsmittels (z.B. wenn Essigsäureanhydrid als Acylierungsmittel verwendet wird) oder der als Säurebindemittel verwendeten Base (z.B. von Pyridin) dienen, es können auch andere, vom Gesichtspunkt der Reaktion inerte organische Lösungsmittel, z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlormethan, 1,2-Dichloräthan, Trichloräthylen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, ferner Aceton, Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Alkancarbonsäureester, wie Äthylacetat, Amide, wie Dimethylformamid, Sulfoxyde, wie Dimethylsulfoxyd und ähnliche verwendet werden.

Die Reaktionstemperatur der Acylierung kann in Abhängigkeit von den eingesetzten Reaktionskomponenten und Lösungsmitteln zwischen weiten Grenzen variieren. Die Reaktionstemperatur kann ebenfalls zwischen weiten Grenzen, und zwar in Abhängigkeit von den Reaktionskomponenten und der Reaktionstemperatur, schwanken.

Durch das Alkylieren der primären Aminoverbindung der allgemeinen Formel I, bzw. Ia oder Ib (worin $X = NH_2$) werden sekundäre oder tertiäre Amine der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib hergestellt. Die Alkylierung kann mit den üblichen Alkylierungsmitteln, z.B. mit Alkylhalogeniden der allgemeinen Formel $Hal-R$, mit Dialkylsulfaten der allgemeinen Formel SO_2/OR_2 oder mit Arylsulfonsäurealkylestern der allgemeinen Formel $Ar-SO_2OR$, worin Hal ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod, besonders aber Jod, Ar eine aromatische Gruppe, besonders eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R ein 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltende, gerade oder verzweigte Alkylgruppe, z.B. eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl- oder Isohexylgruppe bedeuten, durchgeführt werden. Als Beispiele von geeigneten Alkylierungsmitteln können niedere Alkyljodide, wie Methyljodid oder Äthyljodid, Dialkylsulfate, wie Dimethylsulfat oder Diäthylsulfat, p-Toluolsulfonsäure-alkylester und ähnliche erwähnt werden. Die Alkylierung wird unter den üblichen Reaktionsbedingungen, gegebenenfalls in Gegenwart von üblichen (z.B. oben erwähnten) Säurebindemitteln durchgeführt.

Primäre Amine der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib (worin $X = NH_2$) werden aber in solcher Weise in sekundäre oder tertiäre Amine überführt, indem man das primäre Amin mit einer Carbonylverbindung, d.h. mit einem Aldehyd oder Keton umsetzt und dann die erhaltene Schiff-Base durch katalytische Hydrierung zu dem entsprechenden sekundären Alkylamin bzw. tertiären Dialkylamin der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib reduziert. Die katalytische Hydrierung kann in Gegenwart von üblichen, oben schon erwähnten Katalysatoren durchgeführt werden.

Die Dimethylaminoverbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib (worin $X = Dimethylaminogruppe$) können vorteilhaft auch so hergestellt werden, dass man die entsprechende primäre Aminoverbindung ($X = NH_2$) oder ein Säureadditionssalz davon mit wässriger Formaldehydlösung behandelt und anschliessend katalytisch, vorteilhaft in Gegenwart von Palladium-Aktivkohle, hydriert.

Eine weitere Möglichkeit der Überführung der primären Amine der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib in weitere Derivate der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib besteht

darin, dass man das primäre Amin mit einem Halogencarbonsäureester der allgemeinen Formel $Hal-COOR'$, worin Hal ein Halogenatom, z.B. Fluor-, Brom-, Jod- oder vorteilhaft Chloratom und R' eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe bedeuten, umsetzt. Die Reaktion kann in Gegenwart von einem inerten Lösungsmittel, vorteilhaft von einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan durchgeführt werden. In dieser Weise werden Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib hergestellt, welche an der Stelle von X eine Alkoxy-carbonylamino-, Cycloalkyloxy-carbonylamino-, Aryloxy-carbonylamino- bzw. Aralkyloxy-carbonylamino-Gruppe enthalten.

Die primären Aminoverbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib (also das 14-Aminomethyl-vincan und reine epimeren Formen) werden ferner auch mit S-Alkylisothiuroniumsalzen umgesetzt. Als Isothiuroniumsalze werden zweckmässig niedere Alkylgruppen enthaltende S-Alkylisothiuroniumhalogenide, wie -chloride, -bromide, besonders aber -jodide eingesetzt. Die Reaktion wird zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie in einem wasserfreien aliphatischen Alkohol, z.B. in absolutem Äthanol, bei mässig erhöhter Temperatur, z.B. zwischen 50°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt. Die Reaktionszeit kann in Abhängigkeit von den reagierenden Verbindungen, von dem verwendeten Lösungsmittel und von der Reaktionstemperatur etwa 2 bis 8 Stunden betragen. In dieser Weise werden Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib hergestellt, welche an der Stelle von X eine durch einen Aminocarboiminorest substituierte Aminogruppe (also eine Guanidinogruppe) enthalten.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib können gewünschtenfalls in bekannter Weise in quaternäre Salze übergeführt werden. Die Bildung von quaternären Salzen kann z.B. so durchgeführt werden, dass man die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib, worin X die obige Bedeutung hat, mit einem niederen Alkylhalogenid, z.B. mit Methyljodid umsetzt. Die Reaktion wird vorteilhaft in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. in Aceton durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia oder Ib, worin X die obigen Bedeutungen hat, können ferner, ebenfalls in an sich bekannter Weise, in mit nicht toxischen anorganischen oder organischen Säuren gebildete, therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze übergeführt werden. Solche nichttoxische anorganische Salze sind z.B. die Hydrohalogenide, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid oder Hydrojodid, ferner die Sulfate, Phosphate, Phosphite und Nitrate.

Zur Bildung von Säureadditionssalzen mit organischen Säuren können z.B. die folgenden nichttoxischen Säuren verwendet werden: gesättigte aliphatische Monocarbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Capronsäure, Önanthensäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Dicarbonsäuren, wie Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, α -Methylglutarsäure, β -Äthylglutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure usw.; ungesättigte aliphatische Dicarbonsäuren, wie Maleinsäure, Fumarsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure, Itaconsäure, sowie Acetylendicarbonsäure usw.; gesättigte aliphatische Polycarbonsäuren, wie Tricaraballylsäure, Campheronsäure usw.; durch Phenylgruppe substituierte Alkancarbonsäuren, wie Phenylessigsäure, Phenylpropionsäure, Phenylbuttersäure usw.; aliphatische Oxymonocarbonsäuren, wie Glycolsäure, Milchsäure, Hydracrylsäure etc.; aliphatische Oxydicarbonsäuren, wie Apfelsäure, Weinsäure usw.; aliphatische Oxytricarbonsäuren, wie Citronensäure; gegebenenfalls mono- oder polysubstituierte aromatische Mono- und Dicarbonsäuren, wie Benzoesäure, Zimtsäure, Phthal-

säure, Terephthalsäure, Chlorbenzoesäuren, Methylbenzoesäuren, Methoxybenzoesäuren, Nitrobenzoesäuren, Anthranilsäure, p-Aminobenzoesäure, p-Aminosalicylsäure; gegebenenfalls substituierte aromatische Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Propansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Äthylensulfonsäure usw.; gegebenenfalls substituierte aromatische Sulfonsäuren, wie Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäuren, Halogenbenzolsulfonsäuren, z.B. Chlorbenzolsulfonsäuren, Xylosulfonsäure, Sulfanilsäure, Naphthalin-1-sulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure usw.; Aminocarbonsäuren, wie Methionin, Tryptophan, Lysin, Arginin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, N-Acetyl-asparaginsäure, N-Acetyl-glutaminsäure; ferner heterocyclische Säuren, z.B. Ascorbinsäure.

Die Säurebildung wird vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in einem aliphatischen Alkohol, wie in Methanol, Äthanol, Isopropanol usw. durchgeführt. Das entstandene Säureadditionssalz kann aus der alkoholischen Lösung z.B. mit Äther gefällt werden.

Aus den in obiger Weise hergestellten Säureadditionssalzen können gewünschtenfalls die Basen in bekannter Weise freigesetzt werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I (bzw. Ia oder Ib) werden meistens in kristalliner Form enthalten. Falls das Produkt in öliger Form oder als amorphes Pulver anfällt, kann es aus den üblichen Lösungsmitteln kristallisiert, bzw. im Fall von ölartigen Basen durch Salzbildung in kristalline Form gebracht werden.

Gewünschtenfalls können die erhaltenen Produkte durch an sich bekannte Methoden, z.B. durch Umkristallisieren weiter gereinigt werden.

Aus den in der Form eines Epimerengemisches erhaltenen Produkte können die einzelnen epimeren Formen nach an sich bekannten Methoden getrennt werden. Man kann auch die erhaltenen Produkte nach an sich bekannten Methoden epimerisieren. Solche Operationen können gewünschtenfalls auch mit beliebigen Zwischenprodukten des Verfahrens durchgeführt werden; in solchen Fällen können dann die bis zum gewünschten Endprodukt noch erforderlichen Reaktionsschritte mit den erhaltenen reinen epimeren Formen der Zwischenprodukte durchgeführt werden, wobei man das Endprodukt ebenfalls in der entsprechenden epimeren Form erhält.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I (bzw. Ia oder Ib) zeigen vasoaktive Wirkungen. In erster Linie zeigen diese Verbindungen gewisse natürliche Wirkstoffe, wie Norepinephrin, Serotonin, Istamin usw. antagonisierende Eigenschaften. Diese Wirkungen können an Versuchstieren, wie an Ratten und Hunden, nach üblichen Methoden nachgewiesen werden; im Gegensatz zu den bekannten vasoaktiven Verbindungen zeigen die erfindungsgemässen neuen Wirkstoffe längere Wirkungsdauer und äusserst niedrige Toxizität. An Hunden zeigen diese Verbindungen auch hypotensive (blutdruckherabsetzende) Wirkungen, wobei aber gleichzeitig die durch die lebenswichtigen Organe (Herz, Gehirn) durchströmende Blutmenge erhöht wird. Die erwähnte antagonisierende Wirkung der neuen Verbindungen wurde nach den klassischen Messmethoden, an Blutgefässpräparaten bzw. an Ratten mit zerstörtem Rückenmark nachgewiesen. Ferner zeigen die neuen Verbindungen auch eine spasmolytische Aktivität, welche nach der üblichen Methode, an isoliertem Darmpräparat nachgewiesen werden kann. Die pharmakologische Aktivität der neuen Verbindungen ist bei sämtlichen Verbindungen der allgemeinen Formel I (bzw. Ia oder Ib) annähernd von der gleichen Grössenordnung.

Auf Grund der obigen pharmakologischen Eigenschaften

können die erfindungsgemäss hergestellten neuen Verbindungen besonders in der Behandlung von verschiedenen, mit Gefässverengung verbundenen Krankheitsformen, sowie zur ergänzenden Behandlung von hohem Blutdruck in der Therapie verwendet werden. Diese Wirkstoffe können in der Form von freien Basen, bzw. von Säureadditionssalzen oder quartären Salzen, oral, rektal oder parenteral, in täglichen Dosen von etwa 10 bis 100 mg verabreicht werden. Ferner können die erfindungsgemäss hergestellten neuen Verbindungen auch als Ausgangsprodukte zur Herstellung von weiteren pharmakologisch aktiven Verbindungen eingesetzt werden.

Zur Herstellung von die neuen Wirkstoffe enthaltenden Arzneimittelpreparaten werden die neuen Wirkstoffe gewöhnlich mit den in der Pharmazie üblichen, zur parenteralen, z.B. subcutanen, intramuskularen, intravenösen, intraperitonealen usw. oder zur enteralen, z.B. oralen, perlingualen, sublingualen, rektalen usw. Verabreichung geeigneten, nicht toxischen und gegenüber den Wirkstoffen chemisch inerten Trägerstoffen und gegebenenfalls mit anderen an sich bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und nach den üblichen Methoden zu festen und flüssigen Arzneiformen (Tabletten, Dragees, Kapsulen, Suppositorien, harte und weiche Gelatine-Kapseln, ölige oder wässrige Lösungen oder Suspensionen, Salben, Creme, Puder usw.) verarbeitet werden. Diese Präparate können gewünschtenfalls auch an sich bekannte Zusätze, z.B. Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgiermittel, Lösungsvermittler, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Drucks, Puffersubstanzen, Geschmacks- und/oder Aromastoffe usw., ferner gegebenenfalls auch weitere Wirkstoffe enthalten. Als Trägersubstanzen können beispielsweise Wasser, Gelatine, Lactose, Stärke, Pectine, Searylalkohol, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Benzylalkohole, pflanzliche Öle, wie Erdnussöl, Olivenöl usw., Polyalkylen-glykole, Vaseline usw. verwendet werden. Die hergestellten Präparate können gewünschtenfalls auch sterilisiert werden.

Die erfindungsgemässen Verfahren werden durch die nachstehenden Beispiele näher veranschaulicht; es ist aber zu bemerken, dass die Erfindung in keiner Weise auf den Inhalt dieser Beispiele beschränkt ist.

Präparat 1

Herstellung von Apovincamin (Ausgangsstoff)

40 g Vincamin werden in 400 ml 98%iger Ameisensäure gelöst, und die Lösung wird 90 Minuten lang bei 110°C gehalten. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit 200 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt. Der pH-Wert wird anschliessend mit Ammoniak auf 9 eingestellt. Der ausfallende weisse Niederschlag wird abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid und konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Das Produkt wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Man erhält 30,20 g (80%) Apovincamin, das bei 160–162°C schmilzt. Aus der Mutterlauge werden noch weitere 6,8 g (17%) Apovincamin gewonnen, die Gesamtausbeute beträgt damit 37 g (97%).

Präparat 2

Herstellung von epimerem Desoxyvincamin (Ausgangsstoff)

33,6 g (0,1 Mol) Apovincamin werden in 250 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 5 g 10%iger Palladiumkohle bei Zimmertemperatur und atmosphärischem Druck bis zur Aufnahme eines Äquivalents Wasserstoff hydriert (etwa 3 Stunden). Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Eindampfungsrückstand wird in 250 ml destilliertem Wasser aufgenommen und das Gemisch

unter intensivem Rühren mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gemacht. Die viel Niederschlag enthaltende Lösung wird filtriert und der Niederschlag auf dem Filter mit destilliertem Wasser gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum über Phosphorpentoxid und konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Man erhält 33 g (98%) epimeres Desoxyvincamin.

Präparat 3

Herstellung von Desoxyvincaminsäure (Ausgangsstoff)

33,8 g (0,1 Mol) des Epimerengemisches von Desoxyvincamin werden zusammen mit 11,2 g (0,2 Mol) Kaliumhydroxyd, 300 ml Alkohol und 350 ml destilliertem Wasser unter Rühren zwei Stunden lang am Rückfluss gekocht. Danach wird der Alkohol abgedampft und die zurückbleibende wässrige Lösung zuerst mit Eisessig, dann mit 2 molarer Essigsäure unter Rühren und Söhlen auf pH 3-4 angesäuert. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus, welcher filtriert und mit wenig Wasser des pH-Wertes 3 gewaschen wird. Das Produkt wird im Vakuum über Phosphorpentoxid und konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Man erhält 27,5 g (85%) Desoxyvincaminsäure, die bei 277–279°C schmilzt.

Präparat 4

Herstellung von Desoxyvincamin (Ausgangsstoff)

Zu einem Gemisch von 32,4 g (0,1 Mol) Desoxyvincaminsäure und 300 ml absolutem Methanol wird bei 0°C unter Rühren so viel ätherische Diazomethanlösung gegeben, dass die gelbe Farbe bleibt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen und danach eingengt. Man erhält 31,2 g (82%) Desoxyvincamin in Form weißer Kristalle, die bei 164–166°C schmelzen.

Präparat 5

Herstellung von Epi-desoxyvincamin (Ausgangsstoff)

3,36 g Epi-desoxyvincamin werden in Aceton gelöst und der Lösung so lange destilliertes Wasser zugesetzt, bis sie sich trübt. Das Gemisch wird über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen, wobei sich weisse Kristalle ausscheiden. Diese werden abfiltriert und mit wenig alkoholhaltigem Wasser gewaschen. Auf diese Weise erhält man 0,35 g Desoxyvincamin, das bei 164°C schmilzt.

$[\alpha]_D = -110^\circ$ ($c = 1$, Chloroform)

$n_D = 0,74$ (l).

Die Mutterlauge wird weiter mit Wasser verdünnt, wodurch sich eine weisse kristalline Substanz ausscheidet. Die Kristalle werden abfiltriert und mit destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Produkt aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 2,8 Epi-desoxyvincamin, das bei 125°C schmilzt.

$[\alpha]_D = +100^\circ$ ($c = 1$, Chloroform).

IR-Spektrum: 1750 cm^{-1} ($-\text{COOCH}_3$).

max. 230, 284, 289.

Präparat 6

Herstellung von Desoxyvincaminol (Ausgangsstoff)

33,8 g (0,1 Mol) Desoxyvincamin werden in 1800 ml absolutem Äther suspendiert und zu der Suspension 12 g (0,3 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in kleineren Dosen gegeben. Das Reaktionsgemisch wird am Rückfluss eine Stunde lang gekocht. Dann wird der Komplex durch Zutropfen von 40 ml destilliertem Wasser bei 0°C zersetzt. Der ausgefallene weisse Niederschlag wird abfiltriert und mit Äther mehrmals gründlich gewaschen. Der Äther wird im Vakuum entfernt, zurück bleiben 30 g (97%) Desoxyvincamin in Form weißer Kristalle, die bei 170°C schmelzen.

Präparat 7

Herstellung von Epi-desoxyvincaminol (Ausgangsstoff)

Es wird auf die im Beispiel 6 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass statt Desoxyvincamin Epi-desoxyvincamin eingesetzt wird. Man erhält in 95%iger Ausbeute Epi-desoxyvincaminol, das bei 205°C schmilzt.

Beispiel 1

Desoxyvincaminol-tosylat

15,5 g (0,05 Mol) Desoxyvincaminol werden in 50 ml absolutem Pyridin gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Dann werden zu der Lösung bei 0°C 11,4 g (0,06 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ml absolutem Pyridin zutropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C zwei Stunden lang, bei Zimmertemperatur weitere 3 Stunden lang stehen gelassen und dann in 600 ml 10%ige Natriumbicarbonatlösung eingegossen. Der ausgeschiedene Niederschlag wird mit je 100 ml Chloroform 6mal extrahiert. Die vereinigten chloroformischen Phasen werden zuerst mit 100 ml 10%iger Natriumbicarbonatlösung, dann mit 110 ml destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mit Äther aufgenommen, wobei eine Kristallisation einsetzt. Zur Entfernung des Pyridins wird zweimal mit Äther abgedampft. Man erhält einen rosafarbenen kristallinen Rückstand. Dieser wird mit 50 ml Acetonitril vermischt und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen, die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 16,3 g (70%) Desoxyvincaminol-tosylat, das bei 145–147°C schmilzt.

Durch Einengen der Mutterlauge werden weitere 3,5 g (15%) Produkt gewonnen, wodurch die Gesamtausbeute auf 19,8 g (85%) ansteigt.

Analyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($M = 464$)

Ber.: C 69,85% H 6,90% N 6,04%

Gef.: C 69,85% H 6,78% N 6,56%

Beispiel 2

Epidesoxyvincaminoltosylat

3,1 g (0,1 Mol) Epidesoxyvincaminol werden in 15 ml absolutem Pyridin gelöst. Zu der Lösung werden bei 0°C 2,38 g (0,0125 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 15 ml absolutem Pyridin getropft. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur 24 Stunden lang stehen gelassen. Danach werden dem Gemisch 150 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugesetzt, der ausgeschiedene Niederschlag wird mit je 60 ml Chloroform dreimal extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden zuerst mit 2×25 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, dann mit 25 ml Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zweimal mit je 25 ml Äther zur Trockne eingedampft. Der feste, schwach rosa gefärbte Rückstand wird in 20 ml Acetonitril aufgenommen, wobei sich schöne weisse Kristalle ausscheiden. Die kristallisierende Lösung wird über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Anderntags werden die Kristalle abfiltriert und mit wenig Acetonitril gewaschen. Man erhält 3,00 g (60%) Epidesoxyvincaminoltosylat, das bei 164–166°C schmilzt.

Analyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($M = 464$)

Ber.: C 69,85% H 6,90% N 6,04%

Gef.: C 69,70% H 6,81% N 6,37%

Beispiel 3

14-(Azidomethyl)-vincan
4,64 g (0,01 Mol) Desoxyvincaminolitosylat werden in 46,4 ml Dimethylformamid gelöst und zu der Lösung die mit 6 ml Wasser bereitete Lösung von 1,625 g (0,025 Mol) Natriumazid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten lang bei 100°C gehalten, dann abgekühlt und in 400 ml 10%-ige wässrige Natriumbicarbonatlösung eingegossen. Das niederschlaghaltige Gemisch wird dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird im Vakuumtrockenschrank über Phosphorpentoxyd und konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Es werden 3,2 g (96%) 14-(Azidomethyl)-vincan in Form eines Öles erhalten.

Beispiel 4

14-(Azidomethyl)-N₆-methyl-vincaniumjodid
0,335 g (1 mMol) 14-(Azidomethyl)-vincan werden in 4 ml absolutem Aceton gelöst und zu der Lösung 0,5 ml Methyljodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anderntags wird dem Gemisch Äther zugetropft, wobei sich eine ölige Substanz ausscheidet. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und der Niederschlag mit 2 × 5 ml absolutem Äther gewaschen. Anschliessend wird der Niederschlag in Methanol gelöst und so lange absoluter Äther zugetropft, bis sich die Lösung trübt. Das Gemisch wird in den Kühlschrank gestellt. Man erhält 0,31 g 14-(Azidomethyl)-N₆-methyl-vincaniumjodid in Form weissgelber Kristalle, die unter Zersetzung bei 194–195°C schmelzen. Die Ausbeute beträgt 65%.

Beispiel 5

14-(Aminomethyl)-vincan-dihydrochlorid
0,335 g (1 mMol) 14-(Azidomethyl)-vincan werden in 12 ml absolutem Äthanol gelöst. Die Lösung wird in Gegenwart von 0,4 g 10%iger Palladiumkohle bei Zimmertemperatur und atmosphärischem Druck 6 Stunden lang hydriert, wobei der Apparat von Zeit zu Zeit mit Wasserstoff durchgespült wird. Dann wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung auf ein Drittel ihres Volumens eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mit trockenem Salzsäuregas gesättigt. Zu der Lösung wird absoluter Äther getropft, wodurch sich weisse Kristalle ausscheiden. Diese werden abfiltriert und mit Äther gewaschen. Man erhält 0,32 g (84%) 14-(Aminomethyl)-vincan-dihydrochlorid, welches bei 280°C unter Zersetzung und Braunfärbung schmilzt.

Analyse für C₂₀H₂₉N₃Cl₂ (M = 382)

Ber.: C 62,83% H 7,64% N 10,99% Cl 18,54%
Gef.: C 62,42% H 7,69% N 10,70% Cl 18,63%

Beispiel 6

14-(Dimethylaminomethyl)-vincan-dihydrochlorid
a) 0,382 g (1 mMol) 14-(Aminomethyl)-vincan-dihydrochlorid werden in 6 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 0,2 ml 30%-igem Formalin (2 mMol) vermischt und dann in Gegenwart von 0,4 g 10%-iger Palladiumkohle bei Zimmertemperatur und atmosphärischem Druck bis zur Aufnahme von zwei Äquivalenten Wasserstoff hydriert, was etwa drei Stunden in Anspruch nimmt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat mit Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und dann mit 3 × 10 ml Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit wenig Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 3 ml absolutem

Alkohol gelöst und die Lösung mit trockenem Salzsäuregas gesättigt. Dann wird zu der Lösung Äther getropft, wobei sich weisse Kristalle ausscheiden. Diese werden abfiltriert und mit Äther gewaschen. Man erhält 0,312 g (76%) 14-(Dimethylaminomethyl)-vincan-dihydrochlorid, das bei 220°C in eine andere Kristallform übergeht und bei 260°C unter Zersetzung schmilzt.

Man erhält 14-(Dimethylaminomethyl)-vincan-dihydrochlorid, das bei 258°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse für C₂₂H₃₃N₃Cl₂ (M = 410)

Ber.: C 64,40% H 8,12% N 10,24% Cl 17,24%
15 Gef.: C 63,90% H 8,31% N 10,62% Cl 16,94%

Beispiel 7

14-(Butylaminomethyl)-vincan-dihydrochlorid
0,16 g 14-(Butylaminomethyl)-vincan werden in 3 ml absolutem Alkohol gelöst. In die Lösung wird trockenes Salzsäuregas eingeleitet, wodurch sich eine weisse, gallertartige Substanz abscheidet. Die niederschlaghaltige Lösung wird eine Nacht im Kühlschrank stehen gelassen, dann wird das Produkt abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd getrocknet. Man erhält 0,14 g (74%) 14-(Butylaminomethyl)-vincan-dihydrochlorid, das bei 253°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse für C₂₄H₃₇N₃Cl₂ (M = 438)

Ber.: C 65,74% H 8,51% N 9,58% Cl 16,17%
Gef.: C 65,62% H 8,53% N 9,73% Cl 16,10%

Beispiel 8

14-(Allylaminomethyl)-vincan-dihydrochlorid
0,15 g 14-(Allylaminomethyl)-vincan werden in 3 ml absolutem Alkohol gelöst, und die Lösung wird mit trockenem Salzsäuregas gesättigt. Durch Zugabe von absolutem Äther scheidet sich ein weisser, gelartiger Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert und auf dem Filter mit absolutem Äther gewaschen. Man erhält 0,12 g 14-(Allylaminomethyl)-vincan-dihydrochlorid, das bei 236°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse für C₂₃H₃₃N₃Cl₂ (M = 422)

Ber.: C 65,40% H 7,87% N 9,94% Cl 16,79%
Gef.: C 65,39% H 7,84% N 10,10% Cl 16,60%

Beispiel 9

14-(Acetamidomethyl)-vincan
a) 0,155 g (0,5 mMol) 14-(Aminoäthyl)-vincan werden in 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Die Lösung wird unter atmosphärischem Druck und unter Stickstoff 4 Stunden lang bei 100°C gehalten. Danach wird der Überschuss des Essigsäureanhydrids im Vakuum abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung zuerst dreimal mit je 10 ml 10%-iger wässriger Natriumbicarbonatlösung, dann mit 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das beim Eindampfen erhaltene gelbe Harz wird aus einem Alkohol-Wasser-Gemisch kristallisiert. Auf diese Weise erhält man 0,11 g 14-(Acetamidomethyl)-vincan, das bei 178–181°C schmilzt.

b) 0,155 g (0,5 mMol) 14-(Aminoäthyl)-vincan werden in 3 ml Essigsäureanhydrid gelöst und die Lösung mit 0,1 ml

Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur im Dunkeln 24 Stunden lang stehen gelassen und danach in 20 ml gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung eingegossen. Der ausgefallene weisse Niederschlag wird abfiltriert, auf dem Filter mit destilliertem Wasser gewaschen, dann getrocknet und schliesslich aus einem Alkohol-Äther-Gemisch umkristallisiert. Es werden 0,15 g 14-(Acetamidomethyl)-vincan erhalten, das bei 178–180°C schmilzt.

Analyse für $C_{22}H_{29}N_3O$ ($M = 351$)

Ber.: N 11,96%

Gef.: N 12,03%

Beispiel 10

14-(Äthoxycarbonylaminomethyl)-vincan
0,155 g (0,5 mMol) 14-(Aminomethyl)-vincan werden in 4 ml Dichlormethan gelöst und zu der Lösung 0,05 g (0,5 mMol) Kohlensäureäthylester gegeben. Die Lösung wird am Rückfluss 4 Stunden lang gekocht, danach mit 15 ml Dichlormethan verdünnt und zuerst mit 2×10 ml 10%-iger wässriger Natriumbicarbonatlösung, dann mit wenig Wasser gewaschen. Die Lösung wird über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mit einem Gemisch aus Äther und Petroläther behandelt, wobei sich ein amorpher, weisser Niederschlag abscheidet. Es werden 0,10 g 14-(Äthoxycarbonylaminomethyl)-vincan erhalten.

Analyse für $C_{23}H_{31}N_3O_2$ ($M = 381$)

Ber.: C 72,4% N 11,02%

Gef.: C 72,1% N 10,87%

Beispiel 11

14-(Guanidinomethyl)-vincan-dihydrochlorid
0,155 g (0,5 mMol) 14-(Aminomethyl)-vincan werden in 5 ml absolutem Alkohol gelöst und zu der Lösung 0,1 g S-Methyl-isothiuroniumjodid gegeben. Die Lösung wird im Stickstoffstrom am Rückfluss 4 Stunden lang gekocht und danach im Vakuum eingedampft. Als Eindampfrückstand wird eine weisslich-gelbe, schaumige Substanz erhalten, die mit 10 ml 5%-iger Natriumbicarbonatlösung vermischt und dann zweimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert wird. Die chloroformischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in trockenem Alkohol aufgenommen, die Lösung mit trockenem Salzsäuregas gesättigt und anschliessend mit Äther versetzt, wodurch sich ein dunkler Niederschlag abscheidet, der sofort abfiltriert wird. Das Filtrat wird weiter mit Äther versetzt, wobei sich eine weisse, kristalline Substanz abscheidet. Auf diese Weise werden 0,12 g (56%) 14-(Guanidinomethyl)-vincan-dihydrochlorid erhalten, das bei 235°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse für $C_{21}H_{31}N_5Cl_2$ ($M = 424$)

Ber.: N 16,50% Cl 16,71%

Gef.: N 16,67% Cl 16,38%