



C (45) *alkoksiapovinkamiinihappoestereiden valmistamiseksi ja menetelmässä käytettävä välituote - Förfarande för framställning av alkoksiapovinkaminsyraestrar och mellanprodukt för användning vid förfarandet*

(51) Kv.ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 461/00, 471/14, 471/22

SUOMI-FINLAND

(FI)

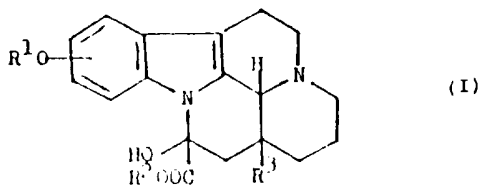
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 822925
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 23.08.82
(23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag 23.08.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 24.02.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.01.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 23.08.81
Unkari-Ungern(HU) 2436/81 Toteennäytetty-Styrkt

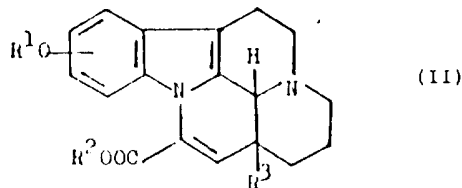
- (71) Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., 19-21, Gyömrői ut, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Csaba Szantay, Budapest, Lajos Szabo, Budapest, György Kalas, Budapest, Tibor Keve, Budapest, Lajos Dancsi, Budapest, Janos Galambos, Erd, Ferenc Vezekenyi, Budapest, Tibor Acs, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä alkoksiapovinkamiinihappoestereiden valmistamiseksi ja menetelmässä käytettävä välituote - Förfarande för framställning av alkoksiapovinkaminsyraestrar och mellanprodukt för användning vid förfarandet

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee kaavan (I) mukaisten alkoksiapovinkamiinihappojen estereiden



ja/tai kaavan (II) mukaisten alkoksiapovinkamiinihapon estereiden valmistusmenetelmää



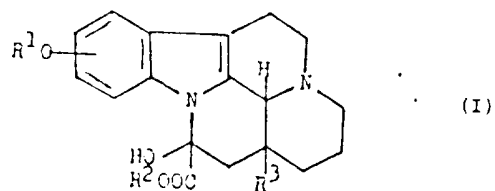
jolloin mainituissa kaavoissa R¹, R² ja R³ itsenäisesti merkitsevät alkyyli-ryhmiä, joissa on 1-6 hiiliatomia.

Kaavojen (I) ja (II) mukaiset yhdisteet ovat farmaseuttisesti aktiivisia, täten joillakin niistä on psykostimulaatin aktiivisuutta.

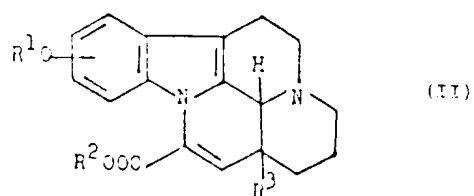
75161

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett nytt förfarande för framställning av alkoxivincaminsyrastrar med formeln (I)



och/eller alkoxiapovincaminsyrastrar med formeln (II):

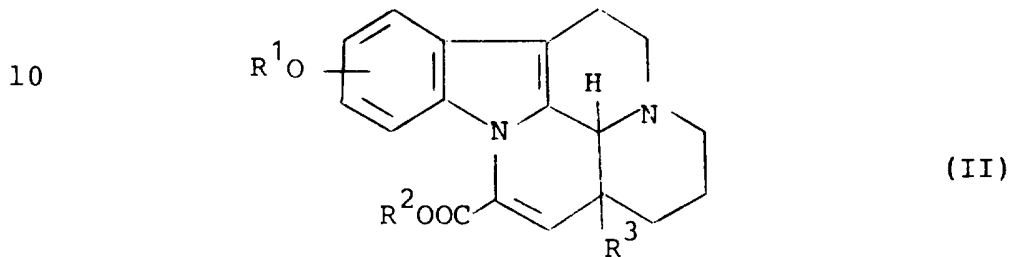


där R^1 , R^2 och R^3 självständigt står för alkylgrupper med 1 till 6 kolatomer.

Föreningarna med formlerna (I) och (II) är farmaceutiskt aktiva, således uppvisar några av dem psykostimulerande aktivitet.

Menetelmä alkoksiapovinkamiinihappoestereiden valmistamiseksi ja menetelmässä käytettävä välituote.

Keksintö koskee uutta menetelmää kaavan (II) mukaisten
5 alkoksiapovinkamiinihappoestereiden ja niiden epimeerien, rasemaattien, optisten antipodien sekä farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyliä, ja tässä menetelmässä käytettäviä välituotteita.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat farmaseuttisesti
20 aktiivisia ja eräillä niistä on psykostimulanttinen vaikutus. Niitä voidaan lisäksi käyttää lähtöaineina valmistettaessa verisuonia laajentavia aineita, esim. apovinkinoltrimetoksibentsoyylimestereitä (ks. HU-patenttijulkaisu 170 180). Eräät näistä yhdisteistä, esim. (+)-11-metoksi-vinkamiini-
25 [(+)-vinkiini] sekä (+)-11-metoksi-apovinkamiini- [(+)-apovinkiini] ovat natiivisia aineita, joita esiintyy kasveissa. (+)-vinkiini voidaan eristää kasveista, kuten on kuvattu julkaisussa Pharm. Acta. Helv. 35, 96 (1960) ja Coll Czech. Chem. Somm. 26, 867 (1961).

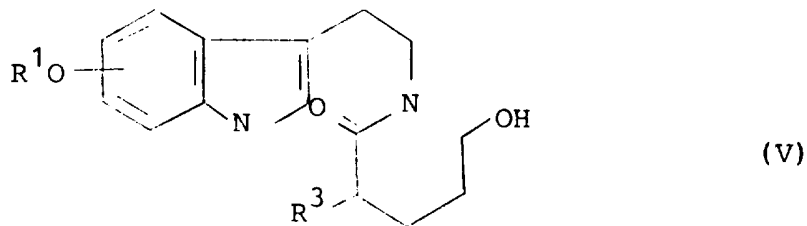
30 DE-patenttijulkaisussa 2 458 164 kuvataan eräitä cis-vinkamiinihapon ja cis-apovinkamiinihapon estereitä, joiden A-rengas on monosubstituoitu, jolloin substituentti voi olla alkoksiryhmä. Esimerkein on kuitenkin kuvattu vain 10-metoksi-yhdisteen valmistus. Julkaisussa kuvattu valmistus-
35 menetelmä on hankala, monivaiheinen synteesi, jossa käytetään vaikeasti saatavia lähtöaineita ja reagensseja.

Esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä haluttu lopputuote valmistetaan uusien välituotteiden kautta erinomaisella saannolla helposti saatavissa olevista, yksinkertaisista lähtöaineista käyttäen yksinkertaisin reaktiovai-

5 heita.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että raseeminen tai optisesti aktiivinen alkoksi-indolijohdannainen, jonka kaava on

10

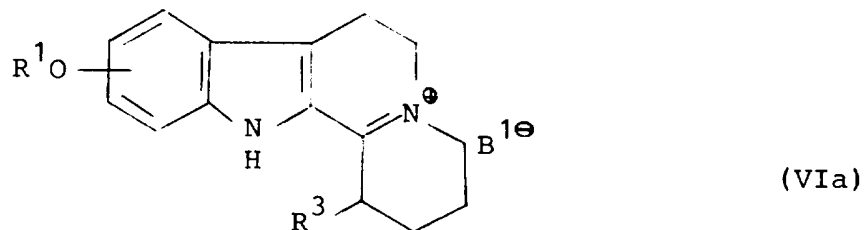


15

jossa R¹ ja R³ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan fosforioksihalogenidin kanssa, ja saatua alkoksiheksahydroindolokinolitsiniumsuolaa, jonka

20 kaava on

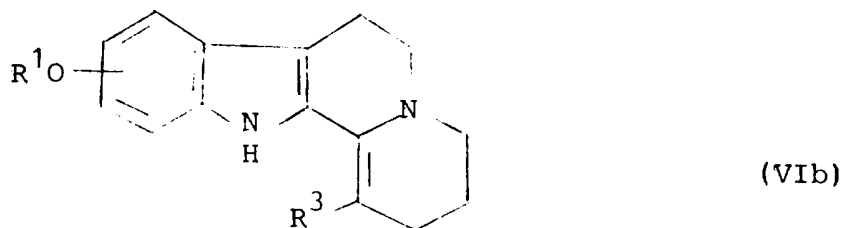
25



jossa R¹ ja R³ tarkoittavat samaa kuin edellä ja B¹ on happotähde, käsitellään emäksellä, ja saatu heksahydroindolokinolitsiini, jonka kaava on

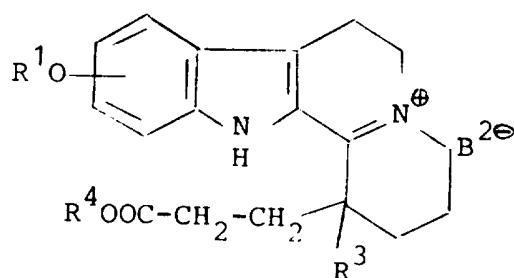
30

35



jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan akryylihapoesterin kanssa, jonka kaava on $CH_2=CH-COOR^4$, jossa R^4 on C_{1-6} -alkyyli, ja saatu alkoksihek-

5



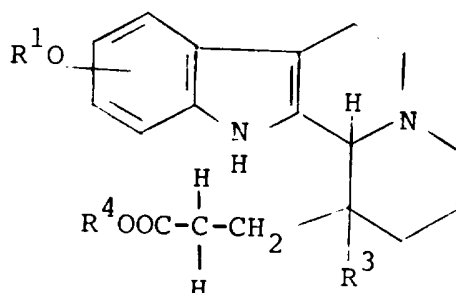
10

(VII)

jossa R^1 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja B^2 on happotähde, muutetaan tyydyttyneeksi ja saatu epimeerinen seos erotetaan, minkä jälkeen saatua oktahydroindolokinoliti-

15

siiniesteriä, jonka kaava on



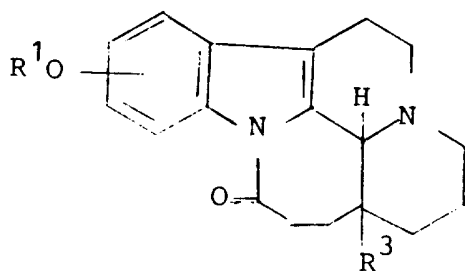
20

(VIII)

25

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suolaa käsitellään vahvalla emäksellä, ja saatu alkoksihomoeburnaani, jonka kaava on

30

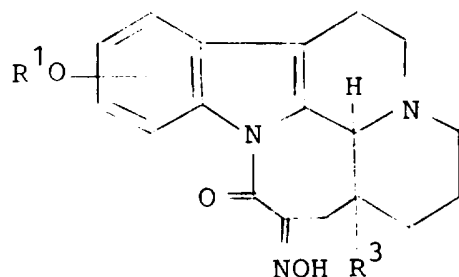


35

(IX)

jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y^1 ja Y^2 tarkoittavat vetyä, tai sen suola oksimoidaan, ja saatu alkoxihomoeburnaani, jonka kaava on

5

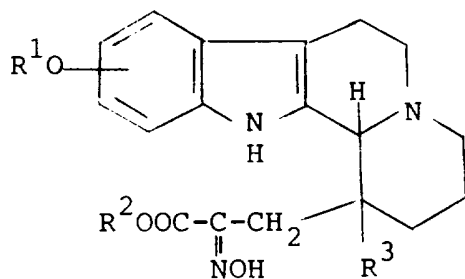


(IX')

10

jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan alkanolin kanssa, jonka kaava on R^2-OH , jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, alkalisen reagenssin läsnäollessa, minkä jälkeen saatua oktahydroindolokinolitsiiniesteriä, jonka kaava on

20



(VIII')

25

jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään vahvalla konsentroidulla hapolla. Keksintö koskee myös kaavan VIII mukaista välituotetta.

30 Termi C_{1-6} -alkyyli tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, joissa on 1-6 hiiliatomia, esim. metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyyliä, sek-

butyyliä, tert-butyyliä, n-pentyyliä, isopentyyliä, n-heksyyliä tai isoheksyyliä, edullisesti metyyliä tai etyyliä.

Happotähde (B^1, B^2) voi olla minkä tahansa orgaanisen tai edullisesti epäorgaanisen hapon tähde, esim. halogenidi, kuten kloridi tai edullisesti perhalogenaatti, esim. perkloraatti.

Lähtöaineena käytettävä kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan valmistaa julkaisussa Tetrahedron 33, 1803 (1977) kuvatulla tavalla.

10 Kaavojen (VIa), (VIb), (VII), (VIII), (VIII'), (IX) ja (IX') mukaiset välituotteet ovat uusia yhdisteitä.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan V mukainen yhdiste saatetaan fosforioksihalogenidin, edullisesti fosforioksikloridin kanssa. Reaktio suoritetaan edullisesti 15 fosforioksikloridin ylimäärän läsnäollessa, joka toimii myös liuottimena, seoksen kiehumispisteessä.

Kaavan (VIa) mukaista yhdistettä voidaan käsitellä epäorgaanisella emäksellä, edullisesti alkalimetallihydroksidin vesiliuoksella, esim. natriumhydrokdisilla tai kaliumhydroksidilla, reaktion suhteen inertissä, veteen sekoittomattomassa, orgaanisessa liuottimessa, kuten mahdollisesti halogenoidussa alifaattisessa tai aromaattisessa hiilivedyssä, edullisesti dikloorimetaanissa. Tämän reaktion avulla saatu, kaavan (VIb) mukainen yhdiste reagoi kaavan 20 $CH_2=CH-COOR^4$ mukaisen yhdisteen kanssa ilman eliminaatiota.

Kaavan (VII) mukainen yhdiste voidaan muuttaa tyydyt-
tyneeksi kemiallisella, pelkistäväällä aineella, edullisesti metallihydridillä, esim. litiumaluminiumhydridillä tai edullisesti natriumboorihydridillä tai katalyyttisesti akti-
30 voidulla vedyllä, jolloin katalyysaattori edullisesti on hiilellä oleva palladium. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti alifaattisessa alkoholissa, erityisesti metanolissa, huoneen lämpötilassa. Reaktiossa saadaan $12b\alpha$ - ja $12b\beta$ -epimeerien seos. Epimeerit
35 voidaan erottaa esim. preparatiivisen ohutlevykromatografian avulla ja seuraavat menetelmän vaiheet voidaan suorittaa myös vastaavasti $12b\alpha$ - ja $12b\beta$ -epimeerien avulla.

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen käsittelyssä voidaan vahvana emäksenä käyttää esim. alkalimetalli-tert-alkoholaattia, edullisesti natrium-tert-butylaattia. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyissä, edullisesti toluenissa.

Kaavan (IX) mukaisen yhdisteen oksimointi suoritetaan tert-alkyylinitriitillä, edullisesti tert-butyylinitriitillä, vahvan emäksen läsnäollessa, kuten alkalimetalli-tert-alkoholaatin, esim. kalium-tert-butylaatin läsnäollessa, inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyissä, edullisesti toluenissa.

Kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen käsittely vahvalla emäksellä ja kaavan (IX) mukaisen yhdisteen oksimointi suoritetaan edullisesti kosteudelta suojatuissa olosuhteissa ja huoneen lämpötilassa.

Kaavan (IX') mukaisen yhdisteen ja kaavan R^2-OH mukaisen yhdisteen välisessä reaktiossa käytetään alkalisena reagenssina esim. mahdollisesti reaktioseoksessa in situ muodostunutta alkalimetallialkoholaattia, edullisesti natriummetylaattia. Reaktio suoritetaan edullisesti suunnilleen reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Kaavan (VIII') mukaisen yhdisteen käsittely vahvalla konsentroidulla hapolla voidaan edullisesti suorittaa käyttämällä rikkihappoa, orgaanista sulfonihappoa, esim. bentseenisulfonihappoa, toluenisulfonihappoa, edullisesti p-toluenisulfonihappoa. Reaktio suoritetaan yleensä liuottimessa, esim. kaavan R^2-OH mukaisessa alkoholissa tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä, edullisesti toluenissa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

1-etyyli-1-(2'-metoksikarbonyylietyyli)-9-metoksi-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsin-5-ium-perkloraatti

5 0,5 g (1,3 mmol) 1-etyyli-9-metoksi-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsin-5-ium-perkloraattia [Heterocycles 6, 321 (1977)] 10 ml:ssa dikloorimetaania sekoitetaan 9,3 ml:n kanssa 2,5-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta viiden minuutin ajan.

10 Orgaaninen jae erotetaan, kuivataan kaliumkarbonaatin kanssa, suodatetaan, suodokseen lisätään 0,8 ml metyyliakrylaattia ja liuoksen annetaan seisoa huoneen lämpötilassa yhden päivän ajan. Liuoksesta liuotin poistetaan tislaamalla tyhjöissä, öljymäinen haihdutusjäännös liuotetaan 5 ml:aan metanolia, liuoksen pH säädetään neljäksi 79-%:isella perkloorihapon liuoksella, saostuneet kiteet poistetaan suodattamalla, pestään 1 ml:lla metanolia ja kuivataan.

0,52 g otsikon mukaista yhdistettä saadaan.

Saanto: 85 %.

20 Sulamispiste 173-174°C (metanoli).

IR-spektri (KBr): 3400 (indoli-NH); 1716 (esteri-CO); 1628 (C=N); 1595 cm⁻¹ (aromaattinen).

Esimerkki 2

25 (+)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-9-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydro-indolo[2,3-a]kinolitsiini ja (+)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-9-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydro-indolo[2,3-a]kinolitsiini

30 Suspensioon, jossa on 0,40 g (0,87 mmol) 1-etyyli-1-(2'-metoksikarbonyylietyyli)-9-metoksi-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsin-5-ium-perkloraattia (esimerkki 1) 10 ml:ssa metanolia, lisätään 25 mg natriumboorihydridiä 0°C:ssa samalla jatkuvasti sekoittaen ja sekoittamista jatketaan edelleen 35 minuutin ajan. Liuoksen pH säädetään sitten 7,5:ksi jäätikkahapolla ja liuotin poistetaan tislaamalla tyhjöissä. Öljymäinen tislauksjäännös liuotetaan 15 ml:aan dikloorimetaania ja liuosta ravistellaan

5 ml:n kanssa 5-%:ista natriumkarbonaatin vesiliuosta. Organinen jae erotetaan, kuivataan kiinteään, vedettömän magnesiumsulfaatin kanssa, suodatetaan ja liuotin poistetaan suodoksesta tislaamalla tyhjössä. Saadaan 0,30 g öljymäistä
 5 tuotetta, joka sitten edelleen puhdistetaan preparatiivisen ohutlevykromatografian avulla (Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆, 14:3 bentseenin ja metanolin seos, eluutio asetonilla).

Kerroksesta, jolla on suurempi R_f-arvo, saadaan 0,12 g öljymäistä tuotetta, joka kiteytetään metanolista.

10 Täten saadaan 0,06 g otsikon mukaista trans-12b^{PH}-yhdistettä.

Saanto: 18,6 %.

Sulamispiste: 103-104°C (metanoli).

15 IR-spektri (KBr): 3350 (indoli-NH); 1705 (esteri-CO); 1620 cm⁻¹ (aromaattinen).

Massaspektri m/e (%): 370 (M⁺, C₂₂H₃₀N₂O₃, 80); 369 (72); 355 (10); 339 (9,4); 311 (2,7); 297 (100); 295 (7,3); 283 (5,1); 267 (7,3); 341 (4,5); 227 (27); 215 (15); 201 (9,0); 200 (27); 199 (16).

20 Vyöhykkeestä, jolla aluution jälkeen on alhaisempi R_f-arvo, saadaan 0,17 g öljymäistä liuotetta. Öljy liuotetaan 1 ml:aan metanolia, liuoksen pH säädetään neljäksi suolahapon metanoliliuoksella, saostuneet kiteet poistetaan suodattamalla, pestään 0,5 ml:lla metanolilla ja kuivataan.
 25 0,12 g otsikon mukaista 12b^{PH}-esteriyhdistettä saadaan hydrokloridina, jolla on samat fysikokemialliset ominaisuudet kuin esimerkin 1 mukaisella tuotteella.

Saanto: 34 %.

Esimerkki 3

30 1-etyyli-10-metoksi-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-perklooraatti

1,05 g (3,49 mmol) N-(6-metoksi-indolyyli-3-etyyli)- α -etyyli- δ -valerolaktaamia [Tetrahedron 33, 1803 (1977)], joka on 25 ml:ssa juuri tislattua fosforioksidikloridia, kei-
 35 tetään typpivirran alla kahden tunnin ajan. Reaktioseoksesta poistetaan ylimäärä fosforioksidikloridia tislaamalla

tyhjössä, jäännös liuotetaan 50 ml:aan dikloorimetaania, liuosta ravistellaan 10 ml:n kanssa 5-%:ista ammoniumhydrokloridin vesiliuosta, orgaaninen jae pestään 5 ml:lla vettä, kuivataan kiinteään vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja suodatetaan. Liuotin poistetaan suodoksesta tislaamalla tyhjössä, öljyjäännös liuotetaan 3 ml:aan metanolia ja liuos tehdään happameksi pH = 5-6:een 70-%:isella perkloorihapon vesiliuoksella. Saostunut aine poistetaan suodattamalla, pestään 1 ml:lla metanolia ja kuivataan.

10 Saadaan 850 mg raakaa, otsikon mukaista tuotetta.
Saanto: 63,5 %.
Sulamispiste: 200-213°C.

Raaka tuote toistokiteytetään 5 ml:sta metanolia. Saadaan 605 mg otsikon mukaista yhdistettä keltaisena, ki-
15 teisenä aineena.

Saanto: 45,4 %.
Sulamispiste: 220-222°C.
IR-spektri (KBr): 3250, 1620, 1565, 1540, 1260 cm⁻¹.

Esimerkki 4

20 1-etyyli-1-(2'-metoksykarbonyylietyyli)-10-metoksi-
1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsiiniumper-
kloraatti

Seosta, jossa on 121 mg (0,3 mmol) 1-etyyli-10-metoksi-
si-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsiinium-
25 perkloraattia (esimerkki 3), 7,5 ml vettä, 0,5 ml 10-%:ista
natriumhydroksidin vesiliuosta sekä 3 ml dikloorimetaania
sekoitetaan huoneen lämpötilassa 10 minuutin ajan. Orgaani-
nen jae erotetaan, jauhetaan kiinteään, vedettömän kaliumkar-
bonaatin kanssa, suodatetaan, suodokseen lisätään 0,2 ml
30 akryylihapon metyyliesteriä ja seoksen annetaan seisoa 20
tunnin ajan. Reaktioseoksesta poistetaan reagoivan aineen
ylimäärä ja liuotin tislaamalla tyhjössä.

Saadaan 125 mg öljymäistä tislausjäännöstä, joka sit-
ten liuotetaan 1 ml:aan metanolia ja käsitellään perkloori-
35 hapon 70-%:isella vesiliuoksella. Saadaan 52 mg otsikon
mukaista perkloraattia.

Saanto: 37 %.

Sulamispiste: 125-127°C.

IR-spektri (KBr): 3280, 1720, 1620, 1580, 1520, 1345, 1080 cm⁻¹.

5 Esimerkki 5

(±)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12 β α -oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini ja (±)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12 β β -oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini

52 mg (0,11 mmol) 1-etyyli-1-(2'-metoksikarbonyylietyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsiniumperkloraattia (esimerkki 4) liuotetaan 10 ml:aan metanolia ja liuokseen lisätään 8 mg natriumboori-
15 hydridiä. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan, lisätään yksi pisara etikkahappoa ja metanoli poistetaan tislaamalla. Jäännös jaetaan 3,5 ml:n välillä dikloorimetaania ja 1 ml:n välillä 10-%:ista natriumkarbonaatin vesiliuosta. Erottamisen jälkeen orgaaninen kerros kuivataan kiinteän, vedettömän magnesiumsulfaatin avulla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Haihdutusjäännöksenä saadaan 50,3 mg tuoteseosta. Preparatiivisen ohutlevykromatografian avulla suoritettun erottamisen jälkeen saadaan a)- ja b)-tuote ($R_{fa} > R_{fb}$), bentseenin ja metanolin seos 8:2).

25 Tuote a) on 9,6 mg (±)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12 β β -oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiinia.

Saanto: 23 %.

Sulamispiste: 120-123°C.

30 IR-spektri (KBr): 1710, 1630, 1460, 1440, 1265, 1150, 1030 cm⁻¹.

Massaspektri m/e (%): 370 (M⁺, 59); 369 (61); 297 (100); 227 (23); 215 (10); 200 (37); 199 (20); 107 (16).

35 Tuotteena b) saadaan 13 mg (±)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12 β α -oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiinihydrokloridia.

Saanto: 29 %.

Sulamispiste: 195-196°C.

Yhdisteen IR- ja massaspektriä koskevat tiedot ovat identtiset esimerkissä 4 annettujen tietojen kanssa.

5 Esimerkki 6

3(S),17(S)-11-metoksi-14-okso-E-homo-eburnaani

0,76 g (1,87 mmol) (-)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbo-
nyylietyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo-
[2,3-a]kinolitsiinin hydrokloridia ja 0,72 g (7,42 mmol)

10 natrium-tert-butylaattia sekoitetaan 15 ml:ssa absoluuttis-
ta tolueenia, typpikehän alla, huoneen lämpötilassa, viiden
tunnin ajan. Reaktioseokseen lisätään 0,8 g ammoniumkloridia
10 ml:ssa vettä, seosta sekoitetaan viiden minuutin ajan,
orgaaninen jae erotetaan ja vesijaetta uutetaan neljällä 5
15 ml:n suuruisella dikloorimetaanin erällä. Yhdistetyt orgaa-
niset jakeet kuivataan kiinteään, vedettömän magnesiumsulfaa-
tin päällä, suodatetaan ja suodoksesta liuotin poistetaan
tislaamalla tyhjöissä.

20 Öljymäisen tuotteen 0,60 g:n suuruinen jäännös kitey-
tetään 2 ml:sta metanolia. Saostuneet kiteet poistetaan suo-
dattamalla, pestään 0,5 ml:lla metanolia ja kuivataan.

Saadaan 267 mg otsikon mukaista tuotetta.

25 Emäliuoksesta voidaan eristää lisää 65 mg otsikon mu-
kaista liuotetta käyttämällä preparatiivista kerroskromato-
grafiaa (Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆, bentseenin ja metanolin seos
14:3; R_f lähtöaine L R_f lopputuote; eluointi asetonilla).

Täten saadaan kaikkiaan 332 mg otsikon mukaista yhdis-
tettä.

Kokonaissaanto: 52,5 %.

30 Sulamispiste: 138-140°C (metanoli).

IR-spektri (KBr): 1685 (amidi-CO); 1600 cm⁻¹ (aro-
maattinen).

35 Massaspektri m/e (%): 338 (M⁺, C₂₁H₂₆N₂O₂, 100);
337 (82); 323 (2); 310 (11); 309 (16); 296 (8); 295 (5);
282 (18); 281 (20); 267 (9); 168 (10).

Esimerkki 7

(+)-3(S),17(S)-11-metoksi-14-okso-15-hydroksi-imino-E-homo-eburnaani

Liukseen, jossa on 0,34 g (1,00 mmol) 3(S),17(S)-11-
5 metoksi-14-okso-E-homo-eburnaania (esimerkki 6) 4,6 ml:ssa
tolueenia, lisätään 0,92 ml tert-butyylinitriittiä ja 0,29
g kalium-tert-butylaattia tyypikehässä, jonka jälkeen reaktio-
tioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 20 minuutin ajan.

Tämän jälkeen seokseen lisätään liuos, jossa on 0,77
10 g ammoniumkloridia 5 ml:ssa vettä ja seosta sekoitetaan kol-
men minuutin ajan. Orgaaninen jae erotetaan, vesijae uute-
taan kolmella 5 ml:n erällä dikloorimetaania, yhdistetyt
orgaaniset jakeet kuivataan magensiumsulfaatin päällä, suo-
datetaan ja suodoksesta liuotin poistetaan tislaamalla tyh-
15 jössä. Saadaan 0,34 g öljymäistä tuotetta. Raaka tuote liuo-
tetaan 3 ml:aan asetonitriiliä, liuoksen pH säädetään nel-
jäksi metanoliin valmistetun suolahapon avulla ja otsikon
mukainen saostunut hydrokloridiyhdiste poistetaan suodatta-
malla, pestään 1 ml:lla asetonitriiliä ja kuivataan.

20 Saadaan 185 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 46 %.

Sulamispiste: 228-230°C (asetonitriili, hajoaa).

IR-spektri (KBr): 3400 (OH); 1700 (amidi-CO); 1630
(C=N); 1610 cm⁻¹ (aromaattinen).

25 Massaspektri m/e (%): 368 (M⁺, C₂₁H₂₅N₂O₃, 100); 366
(62); 351 (19); 350 (28); 338 (26); 337 (78); 323 (19); 322
(63); 310 (10); 295 (10); 293 (14); 281 (18); 267 (16); 200
(9,4); 199 (13).

30 $[\alpha]_D^{20} = +125^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = 175,9^\circ$ (c = 0,82; dikloorime-
taani).

Esimerkki 8

(-)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyyli-2'-hydroksi-
iminoetyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini

35 0,40 g (1,08 mmol) (+)-3(S),17(S)-11-metoksi-14-okso-
15-hydroksi-imino-E-homo-eburnaania (esimerkki 7), joka on

5 ml:ssa abosluttista metanolia, keitetään yhden tunnin ajan, kun läsnä on 0,13 g natriummetylaattia ja kosteus on suljettu pois.

Jäähdyttämisen jälkeen natriummetylaatti hajotetaan etikkahapon kanssa ja liuos haihdutetaan kuivaksi tyhjöissä. Jäännökseen lisätään vettä 2 ml, pH säädetään kahdeksaksi ammoniumhydroksidin vesiliuoksella 1:1 ja seosta uutetaan kolmella 5 ml:n erällä dikloorimetaania. Orgaaninen jae kuivataan kiinteällä, vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja tähteksi jäävä 0,35 g:n suuruinen öljymäinen tuote liuotetaan 1 ml:aan metanolia. Liuoksen pH säädetään neljäksi metanoliin valmistetulla suolahapolla, saostunut otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridi poistetaan suodattamalla, pestään 0,5 ml:lla metanolia ja tämän jälkeen 1 ml:lla eetteriä sekä kuivataan.

Saadaan 225 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 47,8 %.

Sulamispiste: 221-222°C (metanoli).

IR-spektri (KBr): 3300 (NH, OH); 1720 (esteri-CO); 20 1618 cm^{-1} (aromaattinen).

NMR-spektri m/e (%); 399 (M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$, 100); 398 (57); 384 (15); 383 (20); 382 (56); 372 (6,9); 370 (16); 368 (9,2); 340 (25); 323 (13); 322 (24); 308 (8,9); 297 (36); 267 (13).

25 Emäksen optinen kiertokyky:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -95,2$; $[\alpha]_{546}^{20} = -121,1^{\circ}$ (c = 0,64; kloroformi).

Esimerkki 9

(+)-3(S), 17(S)-apovinkiini

30 44 mg (0,10 mmol) (-)-1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyyli-2'-hydroksi-iminoetyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12, 12 β -oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiinin hydrokloridia (esimerkki 8) liuotetaan seokseen, jossa on 3,75 ml metanolia sekä 1,35 ml väkevöityä rikkihappoa ja liuosta kuumentaan vesihauteella yhden tunnin ajan.

Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadetaan 10 ml:aan jäävettä, pH säädetään kahdeksaksi väkevöidyllä ammoniumhydroksidin vesiliuoksella ulkopuolista jäähdytystä käyttäen ja seosta uutetaan kolmella 5 ml:n suuruisella erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivataan kiinteän, vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja suodoksesta liuotin poistetaan tyhjöissä. Jäännösöljy, joka painaa 43 mg, puhdistetaan preparatiivisen kerroskromatografian avulla Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆' bentseenin ja metanolin seos 14:3; eluointi asetonilla).

Saadaan 20 mg (15 %) (+)-apovinkiinia. Tuote muutetaan sitten tartraatiksi 10 mg:n avulla D-viinihappoa. Suolan fysikokemialliset ominaisuudet ovat identtiset luonnosta peräisin olevasta (+)-apovinkiinistä valmistetun tartraatin ominaisuuksien kanssa.

Sulamispiste: 111-113°C (asetoni/etyyliasetatti).

$[\alpha]_D^{20} = +70,1^{\circ}$; $[\alpha]_{546}^{20} = +62,6^{\circ}$ (c = 0,60, pyridiini).

10 mg (+)-apivinkiinia liuotetaan 1 ml:aan dikloorimetaania, liuoksen pH säädetään viideksi metanoliin valmistetulla suolahappoliuoksella. Liuotin poistetaan tyhjöissä, öljymäinen jäännössuola liuotetaan 1 ml:aan lämmintä etyyliasetattia, jäähdyttämisen jälkeen saostuneet hydrokloridikiteet poistetaan suodattamalla, pestään 0,4 ml:lla etyyliasetattia ja tämän jälkeen 1 ml:lla eetteriä sekä kuivataan.

Hydrokloridin sulamispiste: 218-219°C (etyyliasetatti).

Esimerkki 10

(+)-3(S),17(S)-apivinkiini

30 mg (0,074 mmol) (+)-3(S),17(S)-11-metoksi-14-okso-15-hydroksi-imino-E-homo-eburnaenin hydrokloridia (esimerkki 7) liuotetaan seokseen, jossa on 0,9 ml väkevöityä rikkihappoa ja metanolia ja joka valmistetaan lisäämällä 1,35 ml väkevöityä rikkihappoa pisaroittain 3,75 ml:aan absoluuttista metanolia 0°C:ssa. Sitten liuosta kuumennetaan vesihautella 2,5 tunnin ajan. Reaktion edistymistä seurataan

ohutlevykromatografian avulla (adsorbentti: K6-G silikageeli; bentseenin ja metanolin seos 14:3; R_f lähtöaine $\langle R_f$ lopputuote).

Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadetaan 8 ml:aan jäävet-
 5 tä, pH säädetään kahdeksaksi väkevöidyllä ammoniumhydroksi-
 din vesiliuoksella jäähdyttäen samalla jäiden avulla ja
 seosta uutetaan kolmella 4 ml:n suuruisella erällä dikloori-
 metaania. Yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivataan kiinteän,
 vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja suodok-
 10 sesta liuotin poistetaan tislaamalla tyhjössä. Tislausjään-
 nöksenä saadaan 30 mg öljymäistä tuotetta. Tuote liuotetaan
 2 ml:aan dikloorimetaania ja liuoksen pH säädetään viideksi
 metanoliin valmistetulla suolahappoliuoksella. Liuotin pois-
 tetaan tislaamalla tyhjössä. Öljymäinen jäännössuola kitey-
 15 tetään 2 ml:sta etyyliasetaatia.

Saadaan 16 mg otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridia.
 Saanto: 53,5 %.

Sulamispiste: 218-219°C.

Tuotteen muut fysikokemialliset ominaisuudet ovat yh-
 20 denmukaiset esimerkki 9 mukaan valmistetun (+)-apovinkiinin
 hydrokloridin ominaisuuksien kanssa.

Esimerkki 11

11-metoksi-14-okso-E-homo-eburnaani-(3 β ,17 α)

Esimerkissä 6 kuvatun menetelmän mukaisesti, mutta
 25 aloittamalla 1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-10-
 metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12 β -oktahydroindolo[2,3-a]kinolit-
 siinin hydrokloridi lähtöaineena, saadaan otsikon mukainen
 yhdiste.

Esimerkki 12

30 11-metoksi-14-okso-15-hydroksi-imino-E-homo-eburnaani-
 (3 β ,17 α)

Esimerkissä 7 kuvatun menetelmän mukaisesti, mutta
 aloittamalla 11-metoksi-14-okso-E-homo-eburnaani-(3 β ,17 α),
 joka on valmistettu esimerkin 11 mukaan, saadaan otsikon mu-
 35 kainen yhdiste.

Esimerkki 13

1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino-etyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini

- 5 Esimerkissä 8 kuvatun menetelmän mukaisesti, mutta aloittamalla esimerkin 12 mukaan valmistetusta 11-metoksi-14-okso-15-hydroksi-imino-E-homo-eburnaani-(3 β ,17 α), saadaan otsikon mukainen yhdiste.

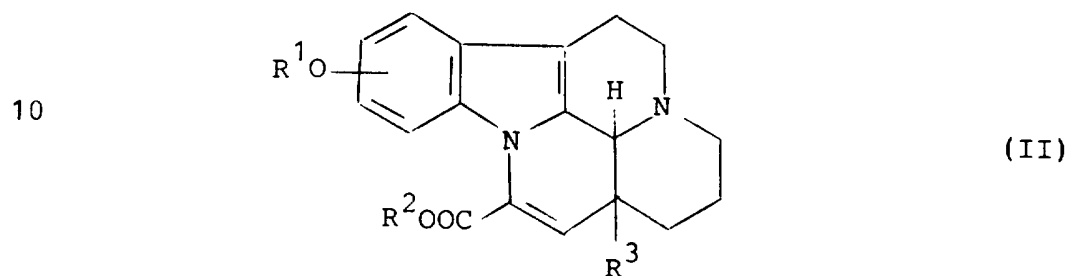
Esimerkki 14

- 10 Trans-apovinkiini-(3 β ,17 α)

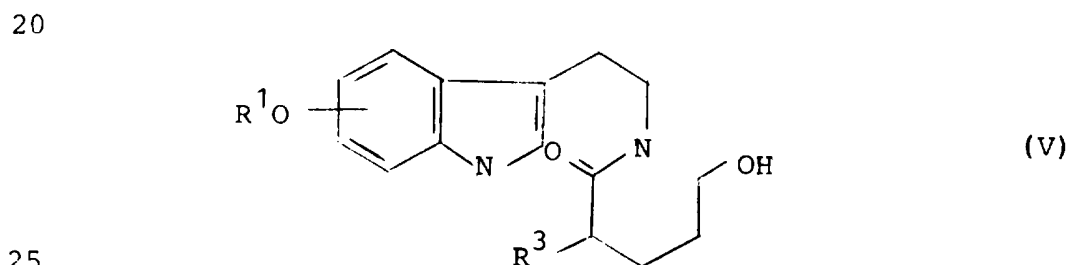
Esimerkissä 9 tai esimerkissä 10 kuvatun menetelmän mukaisesti, mutta aloittamalla 11-metoksi-14-okso-15-hydroksi-imino-E-homo-eburnaani-(3 β ,17 α) tai 1 α -etyyli-1 β -(2'-metoksikarbonyyli-2'-hydroksi-iminoetyyli)-10-metoksi-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiinista (esimerkki 12 tai 13), saadaan otsikon mukainen yhdiste.

Patenttivaatimukset

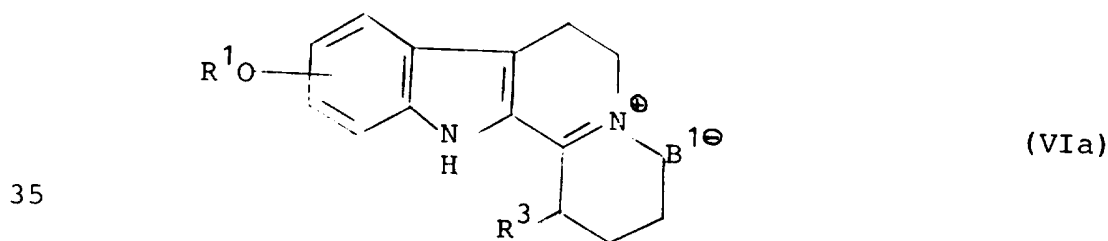
1. Menetelmä kaavan II mukaisten alkoksiapovinkamiini-
 happoestereiden ja niiden epimeerien, rasemaattien, optisten
 5 antipodien sekä farmaseuttisesti hyväksyttävien happoaddi-
 tiosuolojen valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat toisistaan riippu-
 matta C_{1-6} -alkyyliä, t u n n e t t u siitä, että raseeminen
 tai optisesti aktiivinen alkoksi-indolijohdannainen, jonka
 kaava on

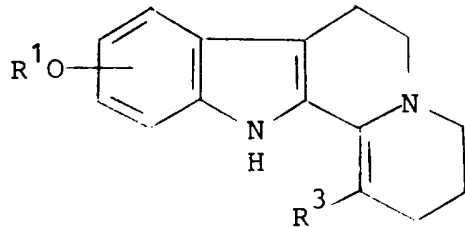


jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suo-
 la saatetaan reagoimaan fosforioksihalogenidin kanssa, ja
 saatua alkoksiheksahydroindolokinolitsiniumsuolaa, jonka kaa-
 30 va on



jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja B^1 on happotähde, käsitellään emäksellä, ja saatu heksahydroindolokinolitsiini, jonka kaava on

5

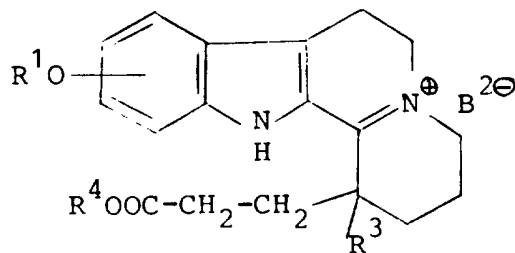


(VIb)

10

jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan akryylihapoesterin kanssa, jonka kaava on $CH_2=CH-COOR^4$, jossa R^4 on C_{1-6} -alkyyli, ja saatu alkoksiheksahydroindolokinolitsiniumesteri, jonka kaava on

15

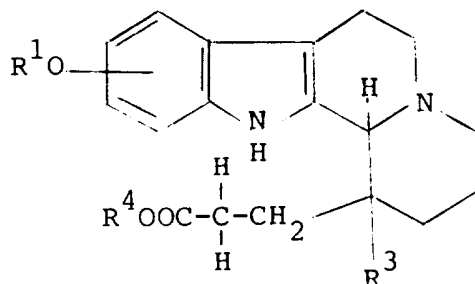


(VII)

20

jossa R^1 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja B^2 on happotähde, muutetaan tyydyttyneeksi ja saatu epimeerinen seos erotetaan, minkä jälkeen saatua oktahydroindolokinolitsiiniestieriä, jonka kaava on

25



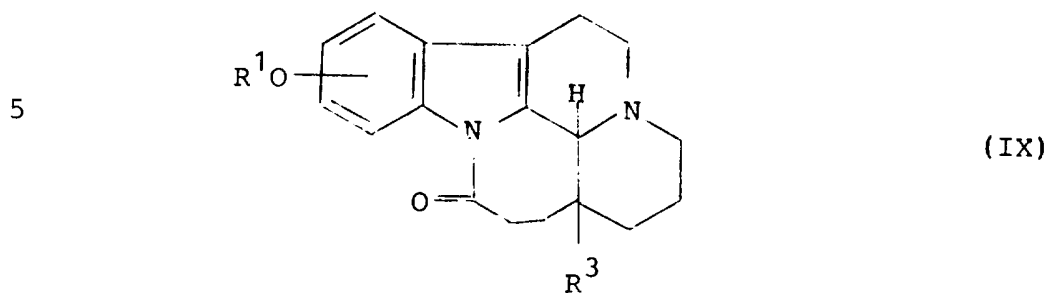
(VIII)

30

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suolaa käsitellään vahvalla

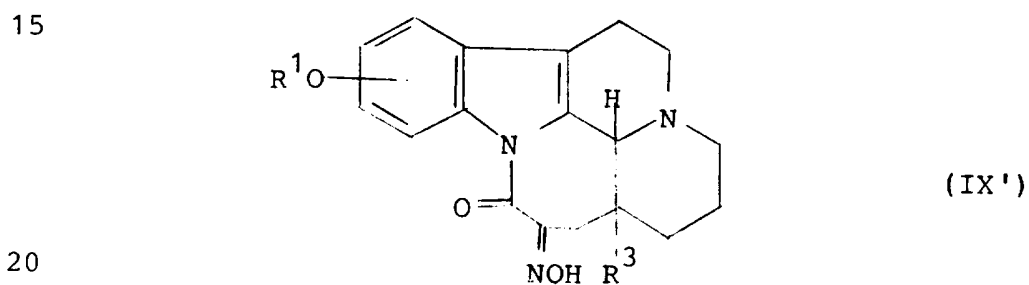
35

emäksellä, ja saatu alkoksihomoeburnaani, jonka kaava on



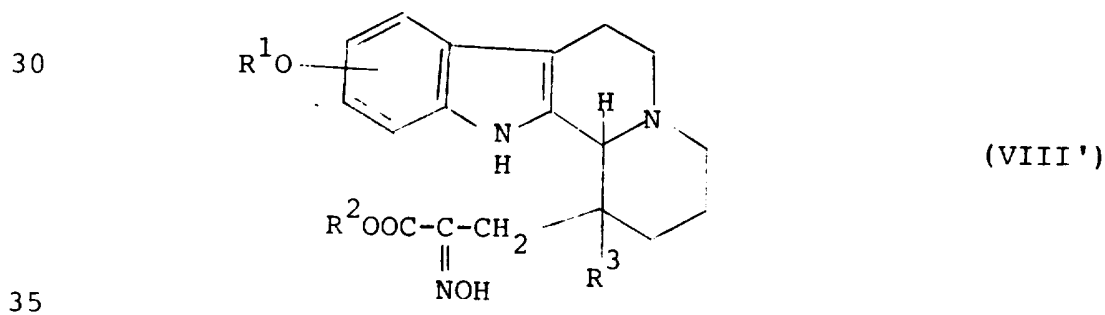
10

jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola oksimoidaan, ja saatu alkoksihomoeburaani, jonka kaava on



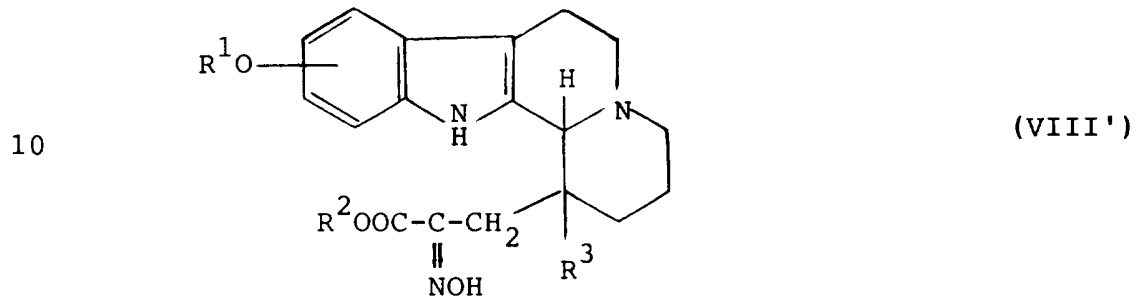
jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan alkanolin kanssa, jonka kaava on

25 R^2-OH , jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, alkalisen reagenssin läsnäollessa, minkä jälkeen saatua oktahydroindolokinolitsiiniesteriä, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään vahvalla konsentroidulla hapolla.

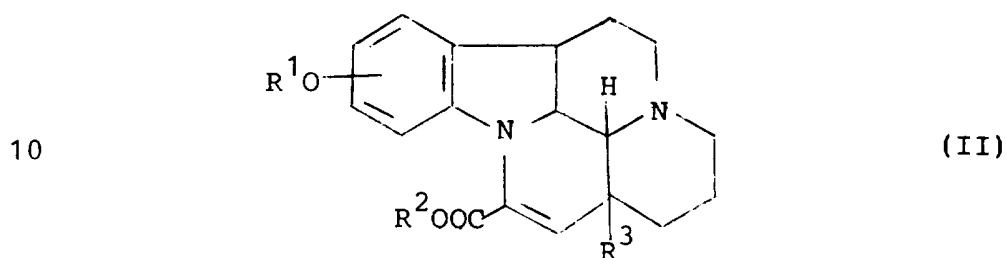
2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisessa menetelmässä välituotteina käytettävät oktahydroindolokinolitsiinies-
5 terit, joiden kaava on



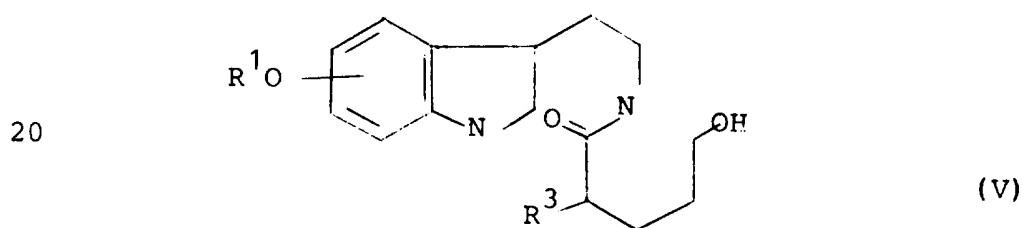
15 jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat toisistaan riippumatta C_{1-6} alkyylillä, ja niiden epimeerit, rasemaatit, optiset antipodit sekä suolat.

Patentkrav

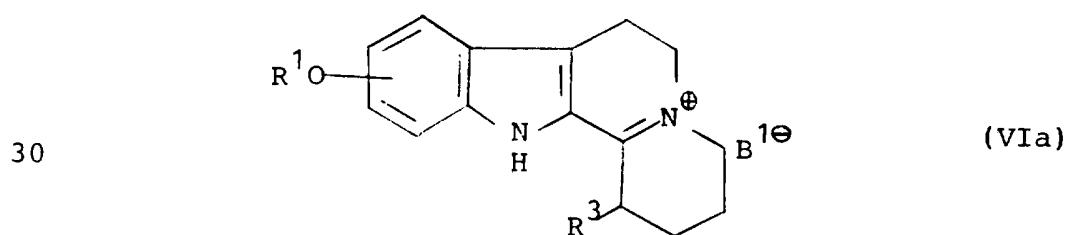
1. Förfarande för framställning av alkoxiapovinkamin-
 syraestrar med formeln II och epimerer, racemat, optiska
 5 antipoder samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter
 därav,



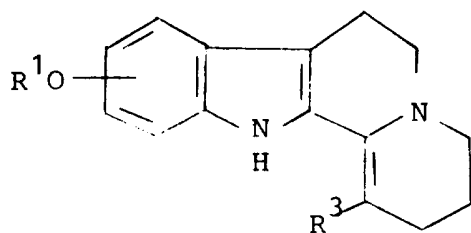
i vilken formel R^1 , R^2 och R^3 betecknar oberoende av varand-
 15 ra C_{1-6} -alkyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett race-
 matiskt eller optiskt aktivt alkoxiindolderivat med formeln



där R^1 och R^3 betecknar samma som ovan, eller ett salt därav
 25 omsätts med en fosforoxihalogenid, och det erhållna alkoxi-
 hexahydroindolokinoliziniumsaltet med formeln



där R^1 och R^3 betecknar samma som ovan och B^1 är en syra-
 35 rest, behandlas med en bas, och det erhållna hexahydroindolo-
 kinolizinet med formeln

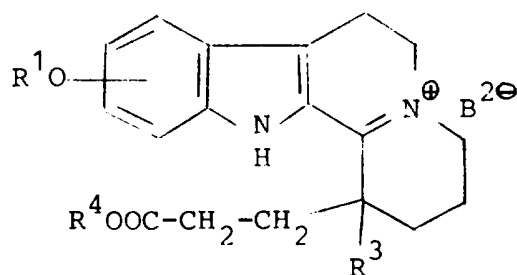


(VIb)

5

där R^1 och R^3 betecknar samma som ovan, omsätts med en akrylsyraester med formeln $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR}^4$, där R^4 är C_{1-6} -alkyl, och den erhållna alkoxihexahydroindolokinoliziniumestern med formeln

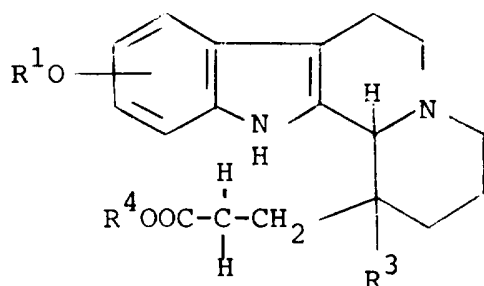
15



(VII)

där R^1 , R^3 och R^4 betecknar samma som ovan och B^2 är en syrares, gör mättad och den erhållna epimerblandningen separeras, varefter den erhållna oktahydroindolokinolizines-tern med formeln

25



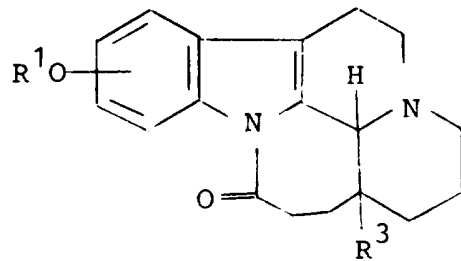
(VIII)

30

där R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar samma som ovan,

tecknar väte, eller ett salt därav behandlas med stark bas,
och det erhållna alkoxihomoeburnanet med formeln

5

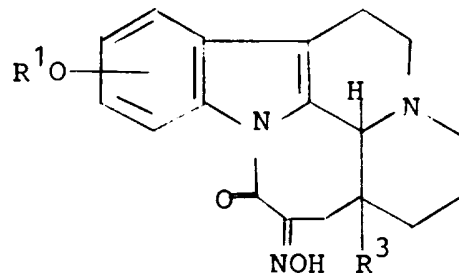


(IX)

10

där R^1 och R^3 betecknar samma som ovan, eller ett salt
därav oximeras, och det erhållna alkoxihomoeburnanet
med formeln

15

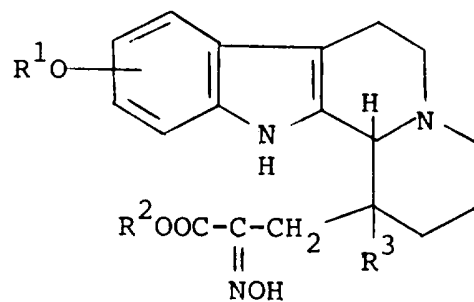


(IX')

20

där R^1 och R^3 betecknar samma som ovan, eller ett salt därav
25 omsätts med en alkohol med formeln R^2-OH , där R^2 betecknar
samma som ovan, i närvaro av ett alkaliskt reagens, varefter
den erhållna oktahydroindolokinolizinstern med formeln

30



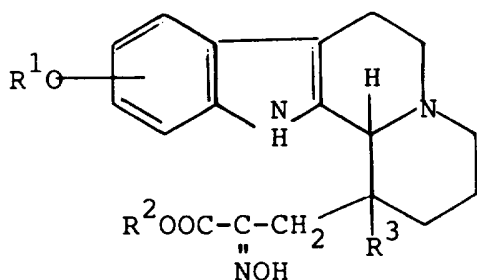
(VIII')

35

75161

där R^1 , R^2 och R^3 betecknar samma som ovan, behandlas med en stark, koncentrerad syra.

2. Oktahydroindolokinolizinestrar för användning som mellanprodukter vid förfarandet enligt patentkravet 1, vilka har formeln



(VIII')

10

15

där R^1 , R^2 och R^3 betecknar oberoende av varandra C_{1-6} -alkyl, och epimerer, racemat, optiska antipoder samt salter därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 2 036 732 (C 07 D 471/22).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 70 020 (C 07 D 471/22).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Chemical Abstracts, vol. 86 (1977), 190305z,
Heterocycles, vol. 6 (1977) nro 3, p. 321-325.