



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.01.1972 (P. 153162)

Pierwszeństwo: 29.01.1971 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1976

MKP C07d 57/06

Int. Cl.²
C07D 519/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
ul. Rynek 10, 00-250 Warszawa

Twórcy wynalazku: Csaba Szántay, Lajos Szabó, György Kalaus, Vilmos Simonidesz

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT, Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania winkaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania winkaminy z 16-epiwinkaminy.

Winkamina jest ważnym środkiem terapeutycznym i jest stosowana jako specjalny lek rozszerzający naczyń mózgowych i obwodowych (L. Szpony, K. Szász: Arch. Exp. Path. Pharmac. 236—296 (1959). Winkaminę wyodrębnić można z naturalnego źródła jakim jest Vinca minor L. (Patenty węgierskie 146,703 i 147,282) lub wytwarzać syntetycznie (Patent USA 3.454,583; J. Am. Chem. Soc. 86, 2946 (1964); Lloydia 27, 435 (1964); Gibson, Saxton: Chem. Commun. 1490 (1969). Oprócz winkaminy, Vinca minor zawiera również 16-epiwinkaminę, którą również wyodrębnić można z materiałów farmaceutycznych (Morky, Kempis: Lloydia 27, 428 (1964). W znanych sposobach wytwarzania, oprócz winkaminy powstaje w dużych ilościach 16-epiwinkamina, co wpływa na znaczne obniżenie wydajności procesu.

Inną niedogodnością w wytwarzaniu winkaminy jest to, że wyodrębnia się ją razem z 16-epiwinkaminą i wymagany do celów farmaceutycznych stopień czystości osiągnąć można wyłącznie metodą chromatograficzną lub za pomocą innych kosztownych metod oczyszczania.

Według wynalazku sposób wytwarzania polega na epimeryzacji 16-epiwinkaminy do winkaminy, w epimeryzacji tej przekształca się 16-epiwinkaminę lub mieszaninę epimerów w czystą winkaminę.

2

Epimeryzacja jest procesem znanym i szeroko stosowanym w stereochemii, jednakże znane metody epimeryzacji prowadzone są w ostrych technologicznych warunkach i nie można ich stosować do epimeryzacji 16-epiwinkaminy bez obawy rozkładu pożądanej substancji.

Stwierdzono niespodziewanie, że zarówno czystą 16-epiwinkaminę jak i mieszaninę 16-epiwinkaminy i winkaminy można z bardzo dobrą wydajnością przekształcić w winkaminę, jeśli roztwór 16-epiwinkaminy lub mieszaniny 16-epiwinkaminy i winkaminy potraktuje się jednym lub więcej metalami z grup: IA, IB, IIA, IIB, IVB, VB, VIB, VIIB, lub VIII układu okresowego pierwiastków. (Perry's Chemical Engineers Handbook, Vol. I. 4th Ed., Mc Graw — Hill, New York — Toronto — London, 1963) oraz/albo jednym lub więcej związkami wymienionych metali. Proces epimeryzacji można przeprowadzić przez ogrzewanie omawianych roztworów w obecności metalu lub związku tego metalu, jednak w pewnych przypadkach przekształcenie nastąpić może podczas pozostawienia wymienionej wyżej mieszaniny na dłuższy okres czasu w temperaturze pokojowej. Omawiany proces można zastosować do epimeryzacji odmiany racemicznej i optycznie czynnej 16-epiwinkaminy.

W sposobie według wynalazku mieszaninę 16-epiwinkaminy i winkaminy otrzymaną na przykład przez ekstrakcję Vinca minor albo wytwor-

rzoną w procesie syntezy winkaminy, lub czystą 16-epiwinkaminę rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, szczególnie w ksylenie (najkorzystniej, gdy stężenie roztworu wynosi 1% wyjściowej substancji). Do roztworu dodaje się jeden lub więcej metali należących do grup: IA, IB, IIA, IIB, IVB, VB, VIB, VIIB, VIII układu okresowego pierwiastków albo jeden lub więcej związków powyższych metali i ogrzewa się mieszaninę reakcyjną przez odpowiedni okres czasu na przykład przez kilka godzin. Jako czynniki epimeryzujące stosuje się metale, takie jak srebro, platyna, pallad lub rod oraz/lub związki metali, na przykład sole nieorganiczne i organiczne srebra, rtęci, miedzi, wapnia, manganu, magnezu, kobaltu, niklu, chromu, wanadu, tytanu, żelaza, platyny, palladu, rutenu lub najkorzystniej ich mieszaniny. Spośród wymienionych, szczególnie korzystne są srebro lub rtęć i/lub ich sole, na przykład węglan srebra lub octan srebra. Metale i/lub ich związki stosuje się w postaci czystej lub w połączeniu z nośnikiem.

Jako rozpuszczalniki stosuje się zwykle stosowane rozpuszczalniki organiczne zdolne do rozpuszczania 16-epiwinkaminy, na przykład węglowodory alifatyczne i aromatyczne oraz chlorowcopochodne węglowodorów, jak chloroform, czterochlorek węgla, dekalina, benzen, toluen i ksylen; alkohole, jak metanol, etanol, izopropanol i n-butanol lub inne obojętne rozpuszczalniki, jak acetonitryl, dwumetyloformamid itp.

Epimeryzację prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, po kilku godzinach ogrzewania oddestylowuje się rozpuszczalnik, a suchą pozostałość krystalizuje się z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników. Oczyszczanie roztworu winkaminy można również przeprowadzić za pomocą adsorbentu używanego w chromatografii, na przykład tlenkiem glinu P wg Mercka.

W innym sposobie wytwarzania według wynalazku jako czynniki epimeryzujące stosuje się alkoholany metali alkalicznych, na przykład metanolany lub etanolany sodu, potasu lub litu, a jako rozpuszczalniki alkohole, jak metanol, etanol, izopropanol lub n-butanol. Reakcję przeprowadza się przez ogrzewanie, najkorzystniej w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej lub kilku godzin.

Sposób wytwarzania według wynalazku bliżej wyjaśniają następujące przykłady.

Przykład I. 200 mg ($\pm$) -epiwinkaminy rozpuszcza się w 20 ml ksylenu. Do roztworu dodaje się 0,75 g węglanu srebra osadzonego na 1,5 g celitu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się i utrzymuje w temperaturze wrzenia w ciągu 3—4 godzin. Reakcję można kontrolować za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Następnie odsąca się katalizator, przemywa gorącym ksylem, a roztwory ksyleneowe łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu do około 20% początkowej objętości. Zagęszczony roztwór pozostawia się do krystalizacji na jeden dzień, po czym krystaliczny produkt odsąca się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 170 mg (85%)

($\pm$) -winkaminy o temperaturze topnienia 227—228°C.

Przykład II. 200 mg ($\pm$) -epiwinkaminy rozpuszcza się w 20 ml czterowodoronaftalenu, do roztworu dodaje się 0,5 g octanu srebra i uzyskaną zawieszinę miesza się intensywnie w ciągu 5 godzin w temperaturze 130°C. Octan srebra odsąca się, a rozpuszczalnik oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu. Pozostałość krystalizuje się z ksylenu. Otrzymuje się 150 mg (75%) ($\pm$) -winkaminy o temperaturze topnienia 226—228°C.

Przykład III. 20 mg ($\pm$) -epiwinkaminy rozpuszcza się w 2 ml ksylenu i do roztworu dodaje się mieszaninę tlenku rodu i tlenku platyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia przy intensywnym mieszaniu w ciągu 8 godzin. Następnie odsąca się katalizator, a rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie metanolu i chlorku metylenu 1:200 i poddaje chromatografii na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinu P wg Mercka, substancję o wyższej wartości R_f wymywa się i otrzymuje 5 mg (25%) ($\pm$) -winkaminy o temperaturze topnienia 225—228°C.

Przykład IV. 150 mg ($\pm$) -epiwinkaminy i 50 mg ($\pm$) -winkaminy rozpuszcza się w 20 ml ksylenu. Do roztworu dodaje się 0,75 g węglanu srebra osadzonego na 1,5 g celitu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3—4 godzin. Reakcję można kontrolować za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Następnie katalizator odsąca się i przemywa gorącym ksylem. Roztwory ksyleneowe łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu do około 20% początkowej objętości. Zagęszczony roztwór pozostawia się na jeden dzień do krystalizacji, a następnie wykryształizowaną substancję odsąca się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 177 mg ($\pm$) -winkaminy o temperaturze topnienia 227—228°C.

Przykład V. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie I z tym, że jako substancję wyjściową stosuje się optycznie czynną (+)-16-epiwinkaminę. Otrzymuje się 170 mg (85%) (+)-winkaminy o temperaturze topnienia 227—228°C.

Przykład VI. 200 mg epiwinkaminy rozpuszcza się w 20 ml izopropanolu i do roztworu dodaje się 200 mg octanu rtęciowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 20 minut. Przekształcenie substancji wyjściowej w winkaminę jak wskazują oznaczenia chromatograficzne jest ilościowe. Krystaliczny produkt odsąca się. Wydajność chromatograficznie czystej winkaminy: 198 mg (99,0%).

Przykład VII. 200 mg epiwinkaminy rozpuszcza się w 20 ml acetonitrylu i do roztworu dodaje się 200 mg octanu rtęciowego. Mieszaninę ogrzewa się przez jedną godzinę w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu oddziela się krystaliczny produkt. Wydajność chromatograficznie czystej winkaminy: 190 mg (95,0%).

Przykład VIII. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie VII, z tym, że zamiast acetonitrylu używa się 20 ml dwumetyloformamidu. Wydajność czystej winkaminy: 100 mg (50%).

Przykład IX. 300 mg epiwinkaminy i 60 mg octanu rtęciowego w 20 ml ksyleny ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Po ochłodzeniu oddziela się wykrystalizowany produkt. Wydajność czystej winkaminy: 240 mg (80%).

Przykład X. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie IX, z tym, że zamiast octanu rtęciowego stosuje się jako czynniki epimeryzujące następujące związki: chlorek palladu, octan miedziowy, chlorek miedziawy, tlenek rutenu, chlorek żelazowy, octan manganawy, tlenek kobaltawy, siarczan niklawy, tlenek chromowy lub ewentualnie octan srebrowy. Wydajność czystej winkaminy: 30 mg — 90 mg (10—30%).

Przykład XI. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie IX, z tym, że zamiast octanu rtęciowego używa się jako czynnika epimeryzującego 80 mg nadchloranu magnezowego. Wydajność czystej winkaminy: 60 mg (20%).

Przykład XII. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie IX, z tym, że zamiast octanu rtęciowego używa się jako czynnika epimeryzującego 80 mg chlorku wapniowego. Wydajność czystej winkaminy: 45 mg (15%).

Przykład XIII. 200 mg epiwinkaminy rozpuszcza się w 20 ml metanolu i do roztworu dodaje się 50 mg metanolanu sodu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez jedną godzinę. Po ochłodzeniu oddziela się krystaliczny produkt. Wydajność chromatograficznie czystej winkaminy: 195 mg (97,4%).

Przykład XIV. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie XIII, z tym, że zamiast epiwinkaminy stosuje się jako materiał wyjściowy taką samą ilość mieszaniny epiwinkaminy i winkaminy. Wydajność chromatograficznie czystej winkaminy: 178 mg (98,5%).

Przykład XV. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie XIII, z tym, że zamiast metanolanu sodu stosuje się jako czynnik epimeryzujący równoważną ilość metanolanu potasu. Wydajność czystej winkaminy: 198 mg (99,0%).

Przykład XVI. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie XIII, z tym, że zamiast metanolanu sodu stosuje się jako czynnik epimeryzujący metanolan litu. Wydajność czystej winkaminy: 191 mg (95,5%).

Przykład XVII. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie XIII, z tym, że do roz-

puszczenia wyjściowej epiwinkaminy używa się izo-propanolu zamiast metanolu, a jako czynnik epimeryzujący stosuje się równoważną ilość izo-propanolanu sodu zamiast metanolanu sodu. Wydajność czystej winkaminy: 198 mg (99,0%).

Przykład XVIII. Proces wytwarzania prowadzi się jak w przykładzie XIII, z tym, że zamiast metanolanu sodu stosuje się jako czynnik epimeryzujący 60 mg octanu sodu. Wydajność czystej winkaminy: 190 mg (95,0%).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania winkaminy z 16-epiwinkaminy, **znamienny tym**, że na roztwór 16-epiwinkaminy lub roztwór mieszaniny 16-epiwinkaminy i winkaminy działa się metalem należącym do grup: IA, IB, IIA, IIB, IVB, VB, VIB, VIIIB lub VIII układu okresowego pierwiastków lub związkami tych metali.

2. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 16-epiwinkaminę stosuje się w postaci racemicznej lub optycznie czynnej.

3. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako metal lub jego związek stosuje się srebro lub jego związek.

4. Sposób wytwarzania według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako związek srebra stosuje się węglan srebra lub octan srebra.

5. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako metal lub jego związek stosuje się platynę lub tlenek platyny.

6. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako metal lub jego związek stosuje się rod lub tlenek rodu.

7. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek metalu stosuje się mieszaninę tlenku platyny i tlenku rodu.

8. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek metalu stosuje się octan rtęciawy.

9. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek metalu stosuje się alkoholan metalu alkalicznego i jako rozpuszczalnik niższy alkohol alifatyczny.

10. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się węglowodór aromatyczny.

11. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się ksylen lub czterowodoronaftalen.

12. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces epimeryzacji prowadzi się w temperaturze 40—150°C.