



# [12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 86 1 03220 A

C07D 471 / 22

A61K 31 / 435

/(C07D 471 / 22,

221 : 00, 221 : 00,

221 : 00, 209 : 00)

CN 86 1 03220 A

[43] 公开日 1987年11月18日

(21) 申请号 86 1 03220

(22) 申请日 86.5.9

(30) 优先权

(32) 85.5.10 (33) HU (31) 1758 / 85

(71) 申请人 格德昂·理查德化学工厂股份公司

地址 匈牙利布达佩斯

(72) 发明人 扎诺斯·加拉姆伯斯 蒂伯尔·凯维

比拉·斯蒂夫科 吉奥吉·弗克特

比拉·萨登 安纳·卡萨·尼·希格

克拉拉·霍瓦恩·尼·奥塔

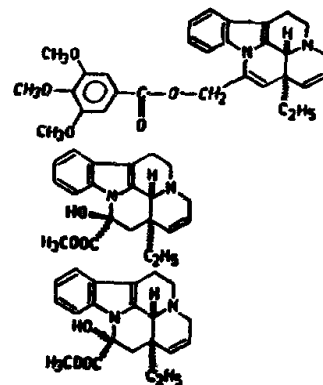
(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
代理部

代理人 张元忠 王 杰

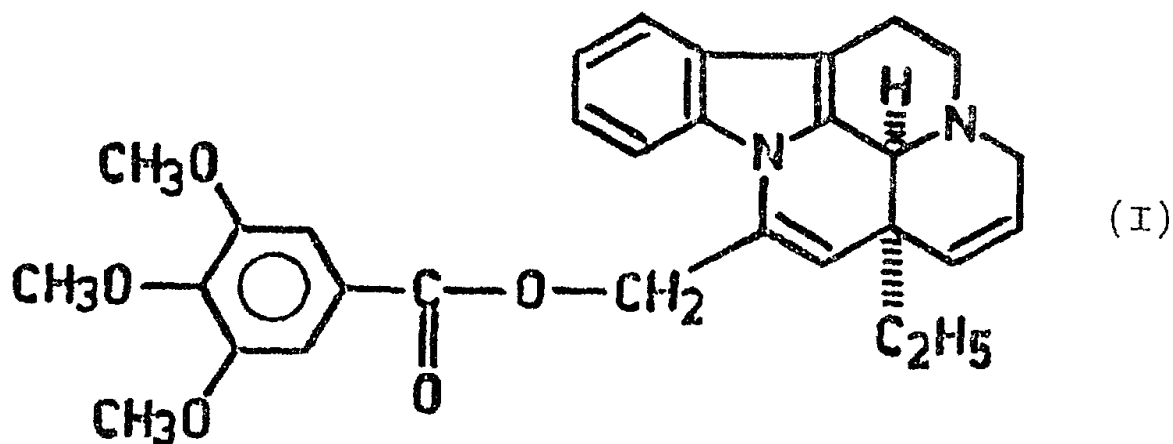
(54) 发明名称 制备阿朴长春蔓胺醇衍生物的新方法

(57) 摘要

本发明涉及制备结构式为(I)的17,18-脱氢-阿朴长春蔓胺醇的三甲氧基苯甲酸酯的新方法。以结构式为(II a)的17,18-脱氢-长春蔓胺和 / 或结构式为(II b)的17,18-脱氢-表长春蔓胺为原料,先用复合金属氢化物还原;再用3,4,5-三甲氧基苯甲酸或其有酰化作用的衍生物,选择酰化所得的羟基长春蔓胺醇衍生物;最后,在酰氧存在下,用甲酸处理此酰化的羟基长春蔓胺醇衍生物,得到结构式为(I)的化合物。如果需要,可把得到的结构式为(I)的化合物转化为其酸加成盐。

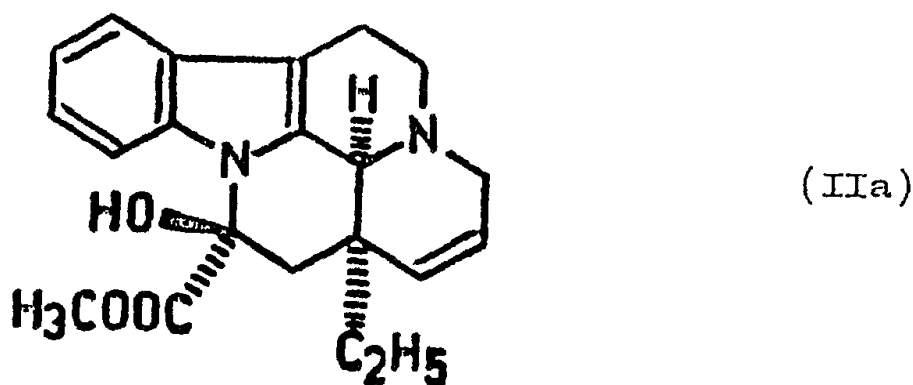


1、结构式为 ( I ) 的 17, 18 - 脱氢 - 阿朴长春蔓胺醇的 3', 4', 5' - 三甲氧基 - 苯甲酸酯及其酸加成盐的制备方法,

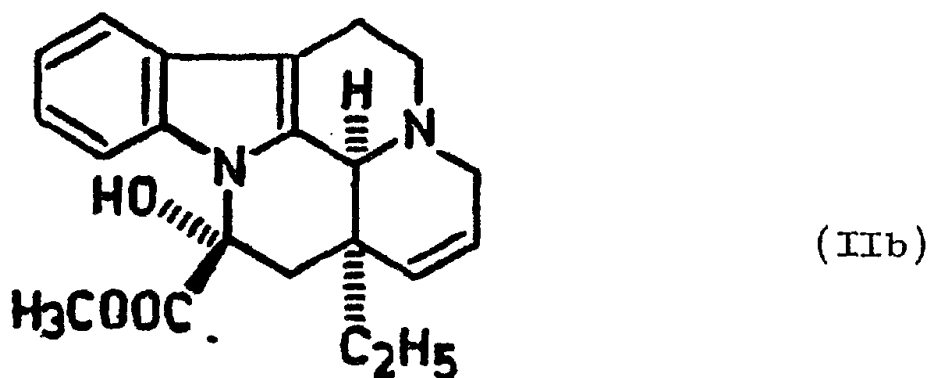


其特征是,

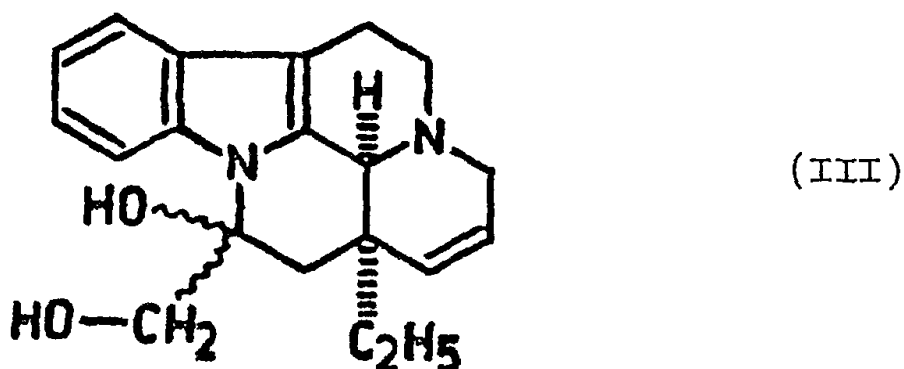
a) 结构式为 ( II a ) 的 17, 18 - 脱氢 - 长春蔓胺和 / 或结构式为 ( II b ) 的 17, 18 - 脱氢 - 表长春蔓胺与一种复合金属氢化物反应,



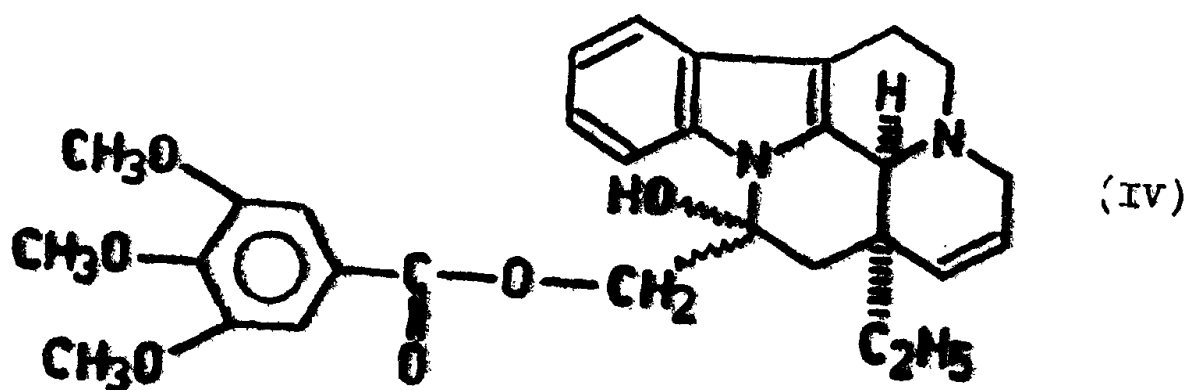
用 3, 4, 5 - 三甲氧基 - 苯甲酸或其有酰化作用的衍生物, 任意地在催化剂和 / 或酸结合剂存在下, 选择酰化得到的结构为 ( III ) 的羟基长春蔓胺醇衍生物,



在一种酰氯存在下，用甲酸处理得到的结构式为 (IV) 的酰化羟基衍生物，或者



b) 任意在催化剂和/或酸结合剂存在下，用 3, 4, 5-三甲氧基



苯甲酸或其有酰化作用的衍生物选择酰化结构式 (III) 的羟基—长春萘胺醇衍生物，在一种酰氯存在下，用甲酸处理得到的结构式为 (IV) 的

酰化羟基一衍生物，

c) 在一种酰氯存在下，用甲酸处理结构式为 (IV) 的酰化羟基一衍生物，分离出由 a)， b) 或 c) 制得的结构式为 (I) 的产品，如果需要，可把这些产品转化成它的酸加成盐。

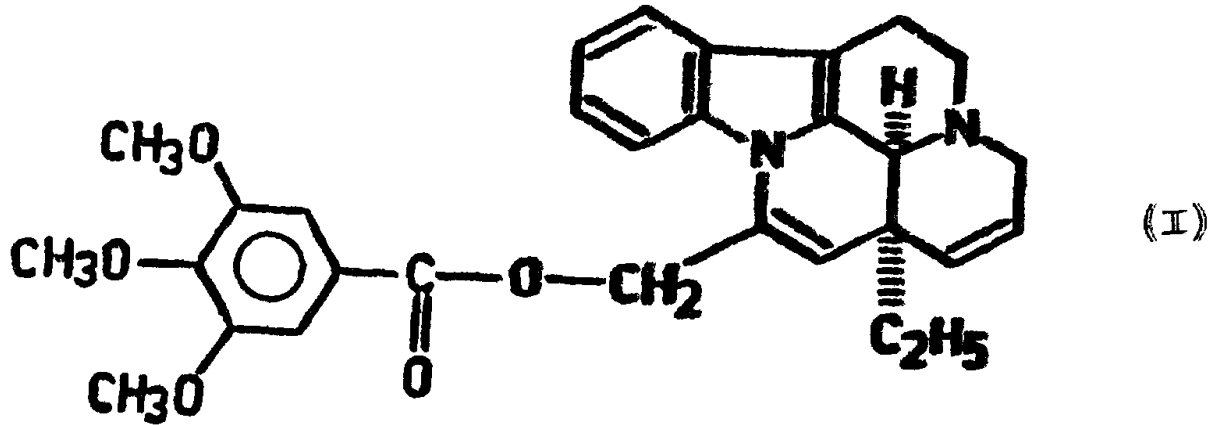
2、权利要求 1 的方法，其中方法 a) 包括用氢化铝锂作复合金属氢化物并在甲苯和四氢呋喃的混合物中进行反应。

3、权利要求 1 的方法，其中方法 b) 包括用二甲氨基一吡啶和 / 或三乙基胺作催化剂和 / 或酸结合剂。

4、权利要求 1 的方法，其中方法 c) 包括用乙酰氯作所说的酰氯。

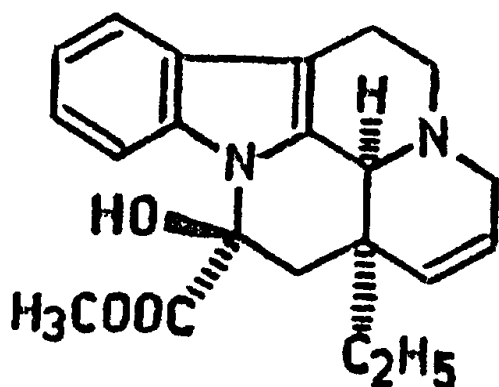
制备阿朴长春蔓胺醇 (Apovincaminol)  
 衍生物的新方法

本发明是关于制备阿朴长春蔓胺醇 (Apovincaminol) 衍生物的新方法。特别是, 本发明是关于制备结构式为 (I) 的 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺醇的 3', 4', 5'-三甲氧基-苯甲酸酯及其酸式加成盐的新方法。



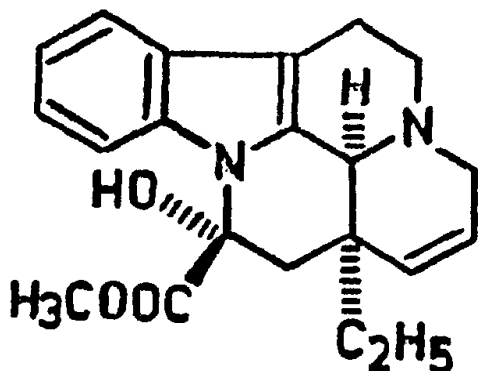
在结构式 (I) 和所有其它结构式中, 虚线表示此取代基是在  $\alpha$  位置上, 箭头表示此取代基是在  $\beta$  位置上, 波纹线表示此取代的立体化学位置不定。

从例如英国专利说明书 2094297 中已知, 结构式为 (I) 的 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺醇的 3', 4', 5'-三甲氧基-苯甲酸酯抑制磷酸二酯酶的活性, 因此对牛皮癣的治疗是满意的。按照引证的英国专利说明



(IIa)

书，制备这种化合物是从以下化合物起始，即从结构式为 (II a) 的 17, 18-脱氢-长春蔓胺或结构式为 (II b) 的 17, 18-脱氢-表长春蔓胺或者是它们的混合物起始。



(IIb)

用适当的脱水剂处理结构式如 (II a) 或 (II b) 的已知起始化合物或者是它们的混合物，得到 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺。然后用选择的还原剂处理，把 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺转化成 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺醇。用 3, 4, 5-三甲氧基-苯甲酸或者其具有可酰化作用的衍生物，酰化所得到的产物，最后得到结构式 (I) 的化合物。

按照实例脱水作用是在甲酸和乙酰氯存在下在氯甲酸溶液中进行，还原作用是在乙醚中用氢化铝锂进行，而酰化作用是在苯溶液中用三甲氧基-苯甲酰氯进行。

在实验中我们发现，上述方法实际上有以下缺点：

1) 当按照英国专利说明书 2, 094, 297 的实例 I 或在类似化合物脱水工艺中已知的其它条件下, 制备 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺酸时, 不能安全地消除结构式 (II a) 和 (II b) 化合物的羟基, 起始的羟基化合物污染了反应所得到的产品。

2) 用大过量的酰化剂进行酰化作用, 从反应混合物中除掉这种酰化剂是困难的。过量的酰化剂可能与晶形产品一起分出, 因此增加了产品的杂质含量。

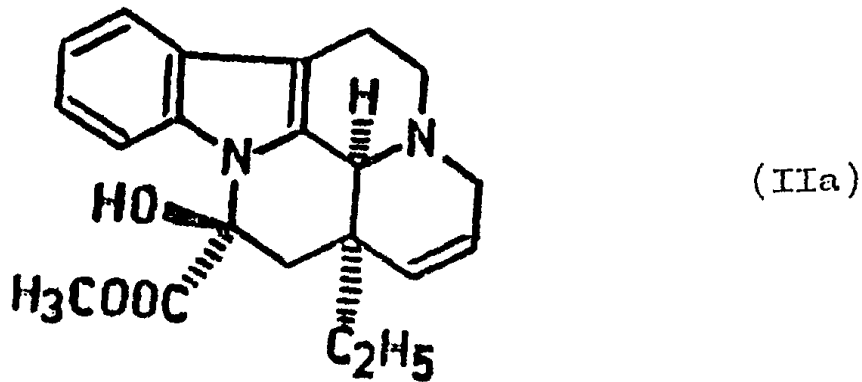
3) 当从结构式 (II a) 和 (II b) 的化合物起始进行多步合成时, 需要分离两种中间体。经多次分离就降低了最后产品的产率。因为这些中间体是易结晶的化合物, 如果留在反应混合物中, 它们会与最后产品一起结晶, 也就是会在最后产品中混进更多的杂质。分离两种中间化合物的另一个缺点是由于对两种中间体进行干燥需要时间, 从而增加了制备时间。

本发明的目的是提供一个简单快速的方法, 这种方法避免了上述缺点。

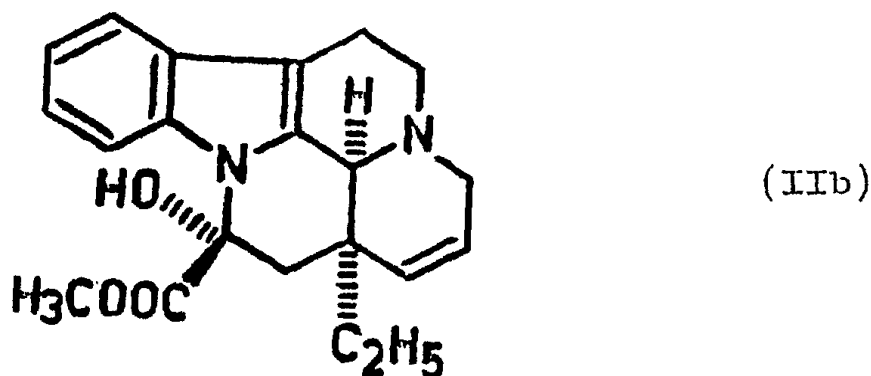
按照本发明, 从结构式 (II a) 和/或 (II b) 通过新的中间体来制备结构式 (I) 的化合物。更可取的是没有分离中间化合物步骤, 并具有好的产率和高纯度。

因此, 本发明是关于制备结构式为 (I) 的 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺醇-3', 4', 5'-三甲氧基-苯甲酸酯的新方法, 这种方法包括:

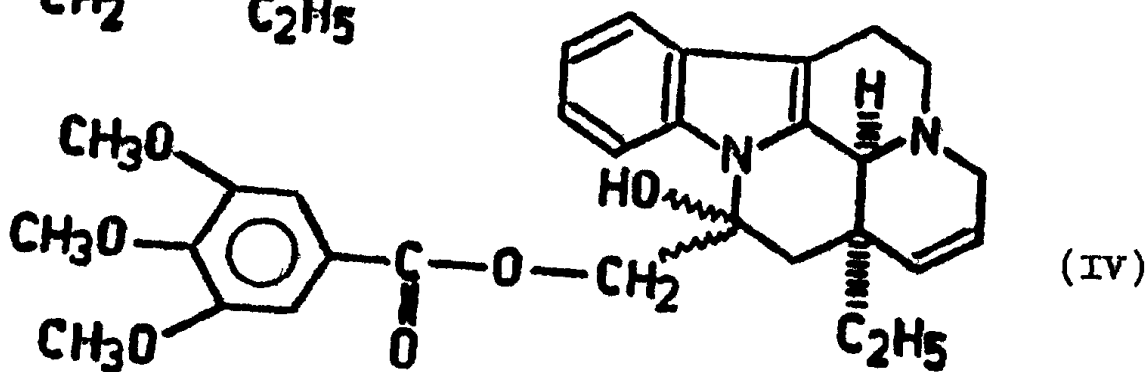
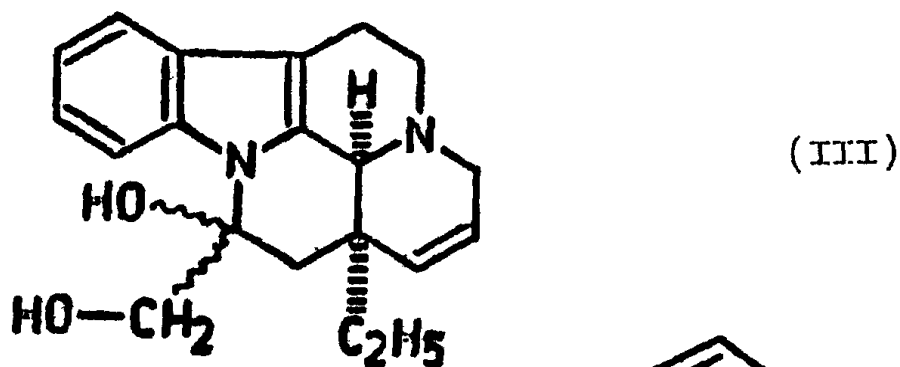
a) 结构式为 (II a) 的 17, 18-脱氢-长春蔓胺和/或结构为 (II b) 的 17, 18-



脱氢一表长春蔓胺，与复合金属氢化物进行反应。



所得的结构式为(III)的羟基长春蔓胺醇衍生物，选用3,4,5-三甲氧基-苯甲酸或其可酰化的衍生物，在任选的催化剂和/或酸结合剂存在下酰化。





在某种酰氯存在下，用甲酸处理所得的结构式为 ( I $\checkmark$  ) 的酰化羟基衍生物，分离出结构式为 ( I ) 的产品。如果要求，也可把它转化成酸式加成盐；或者

b) 在任选的催化剂和/或酸结合剂存在下，用 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酸或它的可进行酰化的衍生物，选择酰化结构式为 ( III ) 的羟基-长春蔓胺醇衍生物，然后在酰氯存在下，用甲酸处理上面得到的结构式为 ( IV ) 的酰化羟基衍生物，分得结构式为 ( I ) 的产品。如果需要，同样可转化成其酸式加成盐；或

c) 在酰氯存在下，用甲酸处理结构式为 ( IV ) 的酰化羟基衍生物，分得结构式为 ( I ) 的产品。如果需要，同样可转化成其酸式加成盐。

按照本发明的方法，类似于英国专利说明书 2, 094,297，结构式 ( II a ) 或 ( II b ) 的化合物或它们的混合物作为起始材料。

作为复合金属氢化物一般是碱金属氢化物，最好用氢化铝锂。还原作用在溶剂中进行，最好在环状醚或甲苯中，或者是在它们的混合物中。作为可酰化的 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酸的衍生物，可用这样的酸本身或相应的酰氯或酸酐。典型的催化剂包括 4-二甲氨基-吡啶，4-吡咯烷基-吡啶和其它的吡啶衍生物，而作为酸结合剂，例如可以用三乙胺，吡啶或其它碱性物质。

按照本发明的最佳实施例，在甲苯和四氢呋喃的混合物中，用氢化铝锂把结构式为 ( II a ) 或 ( II b ) 的化合物或者它们的混合物还原为结构式为 ( III ) 的新化合物。然后，在催化剂存在下，最好是 4-二甲氨基-吡啶，用当量的酰化剂 ( 例如，三甲氧基苯甲酰氯 )，选择性地酰化上述化合物中的羟甲基的伯羟基，得到结构式为 ( IV ) 的新的化合物。选择性酰化作用是基于叔醇和伯醇的不同反应活性。然后这种新化合物通过甲酸和乙酰氯，除去 1 克分子的水，转化成结构式为 ( I )

的 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺醇的三甲氧基-苯甲酸酯。

如果需要, 可以把得到的这种产品转化成酸的加成盐。无机酸加成盐的最好代表性化合物是例如盐酸盐, 硫酸盐和磷酸盐。最好的有机酸加成盐包括例如酒石酸氢盐, 琥珀酸盐, 柠檬酸盐, 抗坏血酸盐。通过把含酸成分的醇、醚或丙酮溶液加到结构式为 (I) 的产品中, 制备这类盐。这类盐的制备在  $\text{PH } 3-6$  之间进行。

本发明方法的主要好处是在下一步反应之前, 不需要分离中间体, 只用萃取或过滤除掉过量的反应物以避免分离产品时, 由于热处理而发生分解。在合成的最后, 易从少量可结晶的付产物中分离出产品, 该产品产率高和纯度好。

本发明的方法可由以下实例进一步说明, 但并不限定本发明的范围。

### 实例 1

A) 把 100.0 克 17, 18-脱氢-长春蔓胺和 17, 18-脱氢-表长春蔓胺悬浮在 435.0 克 (500 毫升) 甲苯中, 将此混合物冷却到  $0^{\circ}\text{C}$ 。然后把 15.0 克氢化铝锂加到反应混合物中, 接着在 10 分钟内加入 88.7 克 (100 毫升) 无水四氢呋喃。加完后, 把此反应混合物加热到  $60-70^{\circ}\text{C}$ 。0.5-1 小时反应终止 [用 3:1 的苯和甲醇混合物, 在硅胶上经薄层色谱 (t.l.c) 监测反应的进展]。然后把反应混合物冷却到  $0^{\circ}\text{C}$ , 并在激烈搅拌下于 20 分钟内加入 50.0 克 (50 毫升) 水。接着把 1320 克 (1000 毫升) 二氯甲烷和 75.0 克干燥的硫酸钠加入所得混合物中。把沉淀的氢氧化铝和硫酸钠滤出, 用两份 100 毫升 (132 克) 二氯甲烷洗涤。得到的二氯甲烷溶液含有 95% 的 17, 18-脱氢-14-羟基-长春蔓胺醇。

B) 把 1.0 克二甲氨基-吡啶和 27.2 克 (36 毫升) 三乙胺

加到在步骤 A ) 中得到的溶液中, 接着, 滴加溶于 924.0 克 (700 毫升) 二氯甲烷中的 1 克分子当量的三甲氧基一苯甲酰氯溶液。加入时间为 1 小时。

用 3 : 1 的苯和甲醇混合物, 以硅胶薄层色谱监测反应的进展。此反应在 2.5 小时内完成。

然后用两份 1000 毫升 2% 的氢氧化钠水溶液洗涤此反应混合物, 接着用两份 1000 毫升的水洗涤, 有机相用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠, 二氯甲烷溶液中含有 83.5% 的 17, 18-脱氢-14-羟基长春蔓胺醇的 3', 4', 5'-三甲氧基一苯甲酸酯。

C) 在室温下, 把 183.0 克 (150 毫升) 干燥的甲酸和 347 克 (250 毫升) 乙酰氯加到步骤 B) 所得的溶液中。搅拌 4 小时后, 进一步把 69.4 克 (50 毫升) 乙酰氯加到此反应混合物中。

通过薄层色谱 (硅胶, 3 : 1 的苯和甲醇混合物) 监测反应的进展。反应终止后 (总共约 6 小时), 把 500 毫升水加入到反应混合物中, 随后在连续搅拌和冷却下, 用浓氢氧化铵调整至 PH 8。分离有机相。水相用 660 克 (500 毫升) 二氯甲烷萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 滤出硫酸钠, 在最高 60°C 的温度下, 真空蒸发滤液。随后, 当蒸馏时, 用干燥乙醇交换溶剂。最后体积约为 150 到 200 毫升。得到的悬浮液在 0 到 5°C 放置 12 小时。过滤出结晶, 用两份 100 毫升冷乙醇洗涤并干燥 (在避光下, 最高温度在 50°C)。得到 114.1 克 17, 18-脱氢-阿朴长春蔓胺醇的 3', 4', 5'-三甲氧基一苯甲酸酯。

产率: 80.3%

熔点: 142-143°C

$[\alpha]_D = +26.5^\circ$  (C=1, 氯仿)

紫外光谱 (EtOH)  $\lambda_{max}$ : 261, 303, 314 nm.

红外光谱 ( K B r )  $\nu_{\max}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ):

1 7 2 2 (  $>C=O$  )

1 6 5 0 (  $>C=C<$  )

1 5 9 1 }  
1 5 0 4 } ( 芳环 骨架 )

1 2 1 5 ( A r - O - C )

1 1 2 8 ( C - O - C )

8 6 5 [ A r ( 1 H ) ]

7 4 3 [ A r ( 4 H ) ]

$^1\text{H}$ -核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ( p p m ):

1 . 0 4 ( t )

H-2 1

1 . 7 8 ( q )

H-2 0

2 . 4 5 - 3 . 6 0 ( m )

H-5, 6, 1 9

3 . 7 3 ( s )

O-CH<sub>3</sub> ( 3', 5' )

3 . 8 5 ( s )

O-CH<sub>3</sub> ( 4' )

4 . 3 1 ( s )

H-3

5 . 2 0 ( s )

H-1 5

5 . 3 4 ( d )

H-1 7

5 . 3 7 ; 5 . 4 8 ( d )

O-CH<sub>2</sub>-

5 . 5 3 ( m )

H-1 8

7 . 0 0 - 7 . 6 5 ( m )

H-9, 1 0, 1 1, 1 2

7 . 2 1 ( s )

H-2', 6'

中间体的物理数据:

A . ) 1 7, 1 8-脱氢-1 4-羟基-长春蔓胺醇

紫外光谱 ( 乙醇 )  $\lambda_{\max}$  ( n m ): 2 3 0, 2 8 2, 2 9 0

红外光谱 ( 溴化钾 )  $\nu_{\max}$  ( 厘米<sup>-1</sup> ): 3 3 8 0 ( O H ),

1653 (C=C), 1105 [C-O(H)], 1038 [C-O(H)], 741 [Ar(4H)]

<sup>1</sup>H-核磁共振 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.01 (t)	H-21
1.64; 1.91 (m)	H-20
2.23 (d)	H-15 (ax)
2.42 (d)	H-15 (eq)
2.45-3.50 (m)	H-5, 6, 19
2.75 (br <sup>*</sup> )	O-H
3.98 (s)	H-3
5.60 (m)	H-18
5.72 (d)	H-17
7.0-7.63 (m)	H-9, 10, 11, 12

B) 17, 18-脱氢-14-羟基-长春蔓胺醇的 3', 4',

5'-三甲氧基-苯甲酸酯

紫外光谱 (乙醇) λ<sub>最大</sub> (nm): 273

红外光谱 (溴化钾) ν<sub>最大</sub> (厘米<sup>-1</sup>):

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

<sup>1</sup>H-核磁共振 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

1.01 (t)	H-21
1.6 (br <sup>宽</sup> )	OH
1.65; 1.93 (m)	H-20
2.31 (d)	H-15 (ax)
2.41 (d)	H-15 (eq)
2.45-3.5 (m)	H-5, 6, 19
3.75 (s)	O-CH <sub>3</sub> (3', 5')
3.85 (s)	O-CH <sub>3</sub> (4')
3.99 (s)	H-3
4.9; 5.0 (d)	O-CH <sub>2</sub>
5.62 (m)	H-18
5.75 (d)	H-17
7.01 (s)	H-2', 6'
7.0-7.7 (m)	H-9, 10, 11, 12

br<sup>宽</sup>: 宽频带, 可由重水交换

## 实例2

重复实例1的方法, 但在步骤C)中得到的17, 18-脱氢-阿朴长春萘胺醇的3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酸酯是被溶解在250毫升乙醇中, 并且把D-酒石酸加到此溶液中, 直至酒石酸盐沉淀完全。

熔点: 110-112°C (分解)

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>N<sub>2</sub> (650):

计算值: N=4.3%;

实验值: N=4.24%。

紫外光谱: λ<sub>最大</sub>(nm): 209, 251, 304, 315。