



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 793404

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 26.07.78 (21) 2640249/23-04

(23) Приоритет - (32) 27.07.77

(31) R 1-642 (33) ВНР

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

C 07 D 519/04//  
A 61 K 31/475

Опубликовано 30.12.80. Бюллетень № 48

(53) УДК 547.94.  
.07(088.8)

Дата опубликования описания 01.01.81

(72) Авторы  
изобретения

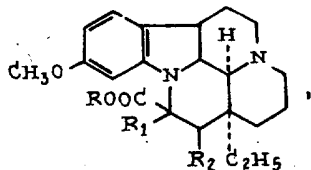
Иностранцы  
Чаба Лоринц, Кальман Сас, Ласло Спорни и Эгон Карпати  
(ВНР)

(71) Заявитель

Иностранное предприятие  
"Рихтер Гедеон Ведьесети Дьяр Р.Т."  
(ВНР)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ВИНЦИНОВОЙ  
КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ ИЛИ ИХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ  
СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу получения новых синтетических производных класса алкалоидов *vinca*, а именно производных винциновой кислоты общей формулы 1.



где R - этил, β -оксиэтил,  
R<sub>1</sub> - гидроксильная группа и R<sub>2</sub> - водород, если R - β-оксиэтил,  
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе образуют углерод-углеродную связь, или их солей, или их четвертичных солей, обладающих ценными фармакологическими свойствами.  
Использование известного метода этерификации карбоновых кислот алкилгалогенидами или алифатическими спиртами в присутствии водоотнимающих средств (1) позволяет получать новые производные винциновой кислоты, обладающие фармакологической активностью [1].

Цель изобретения - расширение ассортимента синтетических производных винкаминовых алкалоидов, обладающих

ценными фармакологическими свойствами.

Цель достигается описываемым способом получения производных винциновой кислоты формулы 1 или их солей, или четвертичных солей, заключающимся в том, что винциновую кислоту подвергают взаимодействию с этиленгалоидгидрином или с этиловым спиртом в присутствии водоотнимающих средств, предпочтительно серной или уксусной кислоты или уксусного ангидрида, после чего целевые продукты выделяют в свободном виде, в виде солей или четвертичных солей известными методами.

Пример 1. Винциновая кислота 1 г (0,0026 моль) винцина растворяют в 50 мл безводного метанола и раствор перемешивают с 0,56 г (0,01 моля) гидроксида калия. Смесь в течение 5 ч кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают до 20-25°C и с помощью ледяной уксусной кислоты доводят до pH 6-7, после чего винциновая кислота сразу же начинает выделяться в виде кристаллов. Смесь с целью достижения полной кристаллизации продукта выдерживают в течение 8-10 ч при 0-2°C, затем кристалличес-

кий продукт отфильтровывают, промывают с 10 мл метанола и сушат. Таким образом получают 0,95 г хроматографически гомогенной винциновой кислоты (98%); т.пл. 214°C.

Вычислено, %: С 68,09, Н 7,07;  
N 7,56.

$C_{23}H_{26}O_4$ .

Найдено, %: С 68,01, Н 7,49;

N 7,58.

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$  (0,1 н) - NaOH,  $c = 1$ ).

$R_f$  (на силикагеле, растворитель: 6:6:20:11 смесь этилацетата, ледяной уксусной кислоты, пиридина и воды) = 0,31.

ИК-спектр: 3700-3200  $cm^{-1}$  ( $\nu$  OH), 3100-2880  $cm^{-1}$  ( $\nu$   $CH_2CH_3$ ), 1630  $cm^{-1}$  ( $\nu$  =C-C), 781, 738  $cm^{-1}$  ( $\gamma$  CH).

Пример 2. Винциновая кислота -  $\beta$ -гидроксиэтилэфир. 4 г (0,01 моля) винциновой кислоты перемешивают с 0,48 г (0,012 моля) твердой гидроокиси натрия и 40 мл этиленхлоргидрина и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Течение реакции наблюдают с помощью тонкослойной хроматографии (адсорбент: силикагель растворитель - смесь: этилацетат: ледяная уксусная кислота: пиридин: вода = 60:6:20:11.

После завершения реакции реакционную смесь охлаждают до 20-25°C, перемешивают со 100 мл 2%-ного водного раствора серной кислоты, затем для достижения pH 8-9 добавляют 20%-ный водный раствор едкого натра. Из содержащего осадок раствора продукт экстрагируют с хлороформом 3 x 50 мл, экстракты хлороформа соединяют, сушат над безводным карбонатом калия, фильтруют и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Остаток после выпаривания растворяют в 15 мл смеси бензол:этанол = 95:5 и раствор хроматографируют на колонне, содержащей 30-кратное количество силикагеля по отношению к весу продукта выпаривания (размер частиц силикагеля 0,05-0,2 мм). Отбирают фракции элюата по 200 мл каждая. Для фракции с 1 по 7 в качестве элюата применяют смесь бензола и этанола 95:5 и для фракции с 8 по 15 применяют смесь бензола и этанола 90:10. Отдельные фракции идентифицируют с помощью тонкослойной хроматографии; фракции с 7 по 15, содержащие необходимый  $\beta$ -гидроксиэтилэфир винциновой кислоты, соединяют и выпаривают при пониженном давлении. Остаток после выпаривания кристаллизуют из 15 мл эфира. Таким образом получают 2,2 г  $\beta$ -оксиэтилэфира винциновой кислоты (49%); 166-168°C.

$R_f = 0,5$  (на силикагеле, растворитель: 60:6:20:11 смесь этилацетата, ледяной уксусной кислоты, пиридина и воды)

$[\alpha]_D^{20} = 63,9^\circ$  ( $c = 1$ , в пиридине).

ИК: 3700-3000  $cm^{-1}$  ( $\nu$  OH,  $\nu$  CH ароматическая), 3000-2800  $cm^{-1}$  ( $\nu$   $CH_2CH_3$ ), 1725  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O), 1220  $cm^{-1}$  ( $\nu_{ас}$  COC), 1180  $cm^{-1}$  ( $\nu$  COC), 810  $cm^{-1}$  ( $\gamma$  CH).

5 Вычислено, %: С 66,7; Н 7,2;  
N 6,7.

$C_{23}H_{30}O_5N_2$ .

Найдено, %: С 66,8, Н 7,1;  
N 6,6.

Пример 3. Винциновая кислота- $\beta$ -оксиэтилэфировый метилиодид.

0,2 г (0,00048 моля)  $\beta$ -гидроксиэтилового эфира винциновой кислоты растворяют в 5 мл метанола и перемешивают с 0,1 г (0,0007 моля) метилиодида. Смесь в течение 5 ч выдерживают при 20-25°C, контролируя реакцию с помощью тонкослойной хроматографии (адсорбент-силикагель, растворитель-смесь хлороформ: этилацетат: метанол 8:1:1). После завершения образования четвертичной соли реакционную смесь выдерживают в течение 9 ч при 0-2°C с целью выкристаллизовывания продукта. Затем кристаллы отфильтровывают, промывают 4-5 мл охлажденного ацетона и осушают. Таким образом получают 0,23 г  $\beta$ -гидроксиэтилового эфира винциновой кислоты (85,7%), 239-243°C.

$[\alpha]_D^{20} = +27,6^\circ$  ( $c = 0,08$  в метаноле).

Пример 4. Этиловый эфир аповинциновой кислоты.

1 г (0,0027 моля) винциновой кислоты перемешивают с 50 мл безводного этанола добавляют 3 мл концентрированной серной кислоты и смесь кипятят в течение 8 ч с обратным холодильником. Течение реакции контролируют с помощью тонкослойной хроматографии. После завершения реакции реакционную смесь охлаждают до 20-25°C и при пониженном давлении стужают до объема 6-8 мл. Концентрат разбавляют водой до 150 мл и добавлением 20%-ного раствора едкого натра доводят pH до 8-9. Из содержащего осадок раствора продукт экстрагируют с помощью 6x50 мл дихлорметана. Органические экстракты соединяют, сушат над безводным карбонатом калия, отфильтровывают и при пониженном давлении выпаривают. Остаток выпаривания растворяют в 5 мл бензола и хроматографируют на колонке, содержащей десятикратное количество окиси алюминия (III) по отношению к весу остатка выпаривания. Колонка элюируется бензолом и отбирают фракции по 10 мл каждая. Содержащие продукт фракции 1-3 соединяют и при пониженном давлении выпаривают. В остатке получают 0,63 г этилэфира аповинциновой кислоты (61% от теоретического).

$[\alpha]_D^{20} = +56,40$  ( $c = 0,7$ , в пиридине).

65  $R_f = 0,77$  адсорбент, силика-

гель; растворитель: 8:2:1 смесь хлороформа, этилацетата и метанола.

ИК-спектр: 3100-3000  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$  СН ароматическая), 3000-2800  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{C}_2\text{H}_5$ ), 1728  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{C}=\text{O}$ ), 1635  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{C}=\text{C}$ ), 1265  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{COC}$ ), 1168  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{COC}$ ), 817  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$  СН).

Пример 5. Тартрат этилэфира аповинциновой кислоты.

К 0,63 г (0,0016 моля этилэфира аповинциновой кислоты добавляют насыщенный винной кислотой этиловый эфир до pH 4-5. Реакционную смесь выдерживают в течение 8-10 ч при 0-2°C для кристаллизации продукта, затем кристаллы отфильтровывают, промывают охлажденным до 0°C этиловым эфиром и осушают. Таким образом получают 0,45 г тартрата этилэфира аповинциновой кислоты (51%), т.пл. 98-104°C.

$[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$  ( $c = 1$ , в пиридине).

$R_f$  адсорбент, силикагель, растворитель 8:2:1 смесь хлороформа, этилацетата и метанола) = 0,77.

Пример 6. Аповинциновая кислота - этиловый эфир - гидросульфат натрия.

0,23 г (0,006 моля) этилового эфира аповинциновой кислоты растворяют в 5 мл бензола. Из 11,5 гидросульфата натрия и 15-20 мл бензола готовят хроматографическую колонку и заполняют бензольным раствором этилового эфира аповинциновой кислоты. Образованную таким образом соль элюируют хлороформом, причем собирают фракции по 10 мл каждая. Содержащие целевой продукт фракции 1-7 соединяют и при пониженном давлении выпаривают. Остаток после выпаривания перемешивают с 6 мл эфира и выдерживают в течение 8 ч при 0-2°C с целью кристаллизации. Таким образом получают 0,24 г гидросульфата натрия этилового эфира аповинциновой кислоты (79% от теоретического), т.пл. 123-127°C.

$f_R$  (адсорбент: силикагель, растворитель: 8:2:1 смесь хлороформа, этилацетата и метанола) = 0,72.

$[\alpha]_D^{20} = 40,3^\circ$

ИК-спектр: 3000-2800  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{C}_2\text{H}_5$ ), 2700-2300  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{C}(\text{OH})$ ), 1740  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{C}=\text{O}$ ), 1230  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{COC}$ ), 1075  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{C}_2\text{H}_5$ ), 848  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$   $\text{C}-\text{O}$ ).

Было установлено, что новые соединения общей формулы 1 обладают избирательным мозговым, сосудорасширяющим действием; по своей эффективности они превосходят большинство описанных соединений. Фармакологическое исследование этих соединений проводят на наркотизируемых с помощью хлоралозуретана (Chloralose-Urethan) собаках. Кровоснабжение конечностей измеряют на бедренной артерии, мозговое кровоснабжение - на внутренней сонной и на позвоночной артерии, сопротивление кровообращения в сосудах

вычисляют из кровяного давления и из соответствующих величин кровоснабжения. Активные вещества во время этих исследований вводят внутривенно в дозах 1 мг/кг. Изменения, обнаруженные по сравнению с замеренными до ввода активных веществ величинами, оценивают в процентном отношении и средние величины, полученные для шести животных приведены в таблице. Для сравнения были указаны в таблице также результаты экспериментальных исследований, полученные с помощью успешно применяемого в настоящее время в терапии винкамина.

Средние величины полученных с помощью внутривенно вводимых доз в 1 мг/кг активного вещества, вычисленных в % изменений.

Активное вещество	A	B	C	D
-------------------	---	---	---	---

20 Винциновая кислота	-2	+2	+5	+5
25 $\beta$ -Оксиэтиловый эфир винциновой кислоты	-8	+2	+6	+41
Винкамин	-19	-17	+19	+1

Обозначения в отдельных столбиках таблицы:

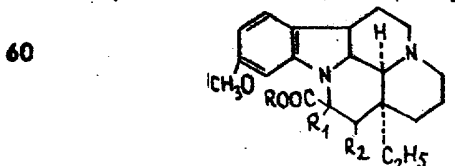
- 30 A - кровяное давление (мм рт.ст.);  
 B - частота пульса;  
 C - кровоснабжение в конечностях (мл/мин);  
 35 D - мозговое кровоснабжение (мл/мин).

Из приведенных в таблице результатов видно, что повышающее мозговое кровообращение действие оказывает особенно заметно  $\beta$ -оксиэтиловый эфир, который по своей эффективности в несколько раз превосходит эффективность винкамина. Стимулирование кровоснабжения в конечностях менее заметно; в первую очередь увеличивается кровоснабжение мозга. Однако, общее воздействие на кровообращение также более значительно чем у известного винкамина.

Изготавливаемые по изобретению новые соединения благодаря своим фармакологическим свойствам можно применять при различных сосудистых заболеваниях, при лечении атеросклероза, а также при лечении гипертонии.

55 Формула изобретения

1. Способ получения производных винциновой кислоты общей формулы



65 где R - этил,  $\beta$ -оксиэтил;

$R_1$  - гидроксильная группа и  $R_2$  - водород, если  $R$  -  $\beta$ -оксиэтил;  
 $R_1$  и  $R_2$  вместе образуют углерод-углеродную связь, или их солей, или их четвертичных солей, отличающихся тем, что винциновую кислоту подвергают взаимодействию с этиленгалоидгидрином или в присутствии водоотнимающих средств с этиловым спиртом и полученный целевой продукт выделяют в свободном виде, в виде солей или четвертичных солей.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве водоотнимающего средства используют серную или уксусную кислоту или уксусный ангидрид.

5 Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

10 1. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., 1968, с. 343-348.

Составитель И. Федосеева  
 Редактор А. Емельянова Техред С. Мигунова Корректор Г. Решетник  
 Заказ 9636/69 Тираж 495 Подписное  
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
 по делам изобретений и открытий  
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5  
 Филиал ППП "Патент", г. Ужгород ул. Проектная, 4