

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11) 187 733

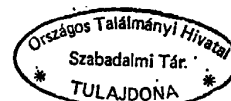
A bejelentés napja: (22) 82. 06. 30.

(21) 2128/82

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 461/00

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 04. 30.

Megjelent: (45) 1987. 12. 23.



Feltaláló(k): (72)

dr. KREIDL János, 15%, MÉSZÁROS Józsefné dr. 4%, okl. vegyészek, dr. CZIBULA László, 12%, VISKY György, 12%, dr. FARKAS Jenőné, 7%, okl. vegyészmérnökök, Budapest, dr. GROÓ Dóra, 16%, dr. PÁLOSI Éva, 12%, dr. KÁRPÁTI Egon, 12%, dr. SZPORNÝ László, 10%, orvosok, Budapest

Szabadalmas: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

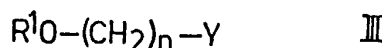
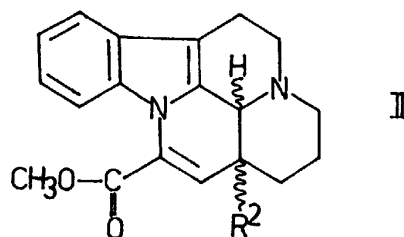
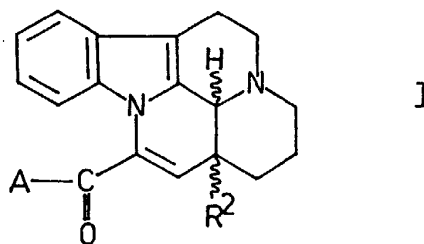
(54)

ELJÁRÁS APOVINKAMINSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új racém és optikailag aktív I általános képletű apovinkaminsav-származékok - mely képletben A jelentése egy $-O-(CH_2)_n-OR^1$ általános képletű csoport, mely utóbbiban R^1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és n értéke 2-4, R^2 jelentése etilcsoport, mimellett a 3-as helyzetű hidrogénatom és $R^2\alpha, \alpha$ és/vagy β, β , illetve α, β és/vagy β, α térállású - és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sói előállítására.

Az új I általános képletű vegyületek értékes gyógyhatással rendelkeznek. Közülük egyesek antihipoxiás, mások perifériás értágító hatást mutatnak.



A találmány tárgya eljárás új racém és optikailag aktív I általános képletű apovinkaminsav-származékok – mely képletben A jelentése egy $—O—(CH_2)_n—OR^1$ általános képletű csoport, mely utóbbiban R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport és n értéke 2–4, R^2 jelentése etil-csoport, mimellett a 3-as helyzetű hidrogénatom és R^2 α, α és/vagy β, β illetve α, β és/vagy β, α térállású – és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására oly módon, hogy valamely II általános képletű apovinkamint – mely képletben R^2 jelentése, valamint a 3-as helyzetű hidrogénatom és R^2 térállása az I általános képletnél megadottakkal egyező – optikai antipódjait, racemátját vagy ezek savaddíciós sóit

a) valamely III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származékkal – mely képletben R^1 és n jelentése az I általános képletnél megadott és Y jelentése hidroxil-csoport – ennek katalitikus mennyiségű alkálifém-mono-glikolátja jelenlétében reagáltatunk, vagy

b) először hidrolizálunk, a kapott apovinkaminsavat, optikai antipódjait, racemátját vagy szervesen savval készített savaddíciós sóit egy halogénezőszerszerrel kezeljük, majd a kapott apovinkaminsav-halogenidét, optikai antipódjait, racemátját vagy ezek savaddíciós sóit valamely III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származékkal – mely képletben R^1 és n jelentése az I általános képletnél megadottakkal egyező és Y jelentése hidroxil-csoport, vagy egy $—OMe$ általános képletű csoport, ahol Me jelentése alkálifématom – reagáltatjuk, vagy

c) először hidrolizálunk, a kapott apovinkaminsavat, optikai antipódjait, racemátját vagy szervesen savval készített savaddíciós sóit egy bázissal kezeljük, a kapott fémsót valamely III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származékkal – mely képletben Y jelentése halogénatom, R^1 és n jelentése az I általános képletnél megadottakkal egyező – reagáltatjuk,

majd kívánt esetben a fenti eljárások bármelyikével kapott I általános képletű apovinkaminsav-származékot – mely képletben A jelentése, R^2 jelentése és térállása, valamint a 3-as helyzetű hidrogénatom térállása az előzőekben megadottakkal egyező –, optikai antipódjait vagy racemátját valamilyen gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóképzésre alkalmas savval kezeljük.

Az új I általános képletű vegyületek biológiailag aktívak, közülük azok, ahol a 3-as helyzetű hidrogénatom és R^2 térállása α, α és/vagy β, β jelentős antihypoxiás hatással, azok pedig, ahol a 3-as helyzetű hidrogénatom és R^2 α, β és/vagy β, α térállású, perifériás értágító hatással rendelkeznek.

A fenti általános képletekben R^1 1–4 szénatomos alkil-csoportként egyenes vagy elágazó láncú csoportokat, így metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, n-butil-, szek-butil, terc-butil-csoportokat, Y halogénatomként bármely halogénatomot, így fluor-, klór-, bróm-, vagy jódatomot, Me alkálifématomként bármely alkálifématomot, így kálium- vagy nátriumatomot jelenthet.

A II általános képletű kiindulási anyagokat a 151 295 számú magyar szabadalmi leírásban ismer-

tett módon, például – vinkaminból dehidratálással állíthatjuk elő.

Azon III általános képletű kiindulási anyagok, melyek képletében Y hidroxil-csoportot jelent, a kereskedelemben beszerezhető anyagok.

Azon III általános képletű kiindulási anyagokat, melyek képletében Y halogénatomot jelent, az Org. Synth. Coll. Vol I. 371. old. (1932)-ben leírtak szerint valamely $R^1O—(CH_2)_n—OH$ általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléterből és tionilkloridból állíthatjuk elő.

A II általános képletű apovinkamin-származék és a III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származék reakcióját célszerűen a III általános képletű vegyület főlegében, mint oldószerben hajthatjuk végre, azonban úgy is eljárhatunk, hogy oldószerként a reagens főlegé helyett valamilyen közömbös szerves oldószert, előnyösen egy aromás szénhidrogént, mint amilyen a benzol, toluol vagy a xilol, alkalmazunk. A reakciót előnyösen az elegy forráspontjával megegyező hőmérsékleten végezzük. A III általános képletű vegyület katalitikus mennyiségben alkalmazott alkálifém-mono-glikolátját, amely olyan III általános képletű vegyületnek felel meg, melyben R^1 és n jelentése az előzőekben megadottakkal egyező és Y jelentése egy $—OMe$ általános képletű csoport, ahol Me jelentése alkálifématom, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely III általános képletű vegyületet – mely képletben Y jelentése hidroxil-csoport, R és n jelentése a fenti – egy alkálifémmel, mint amilyen a nátrium, kálium, lítium, vagy egy alkálifémalkohollal, mint amilyen a nátriummetilát, kálium-tercier-butilát, nátrium-tercier-butilát, vagy egy alkálifémhidriddel, mint amilyen a nátriumhidrid, káliumhidrid, reagáltatunk. A reakciót úgy is végrehajthatjuk, hogy a főlegében lévő III általános képletű vegyületben – mely képletben Y jelentése hidroxil-csoport, R^1 és n jelentése a fenti – katalitikus mennyiségű alkálifémet vagy alkálifémalkoholátot oldunk, majd ehhez az oldathoz adjuk a II általános képletű vegyületet.

A II általános képletű apovinkamin-származék hidrolízisét egy bázis jelenlétében önmagában ismert módon végezzük. Bázisként például valamilyen szervesen bázist, célszerűen egy alkálifémhidroxidot, mint amilyen a nátriumhidroxid, használhatunk, oldószerként pedig valamely 1–6 szénatomos alkanol, mint amilyen a metanol és víz elegyét.

A hidrolízissel előállított apovinkaminsav-származékot halogénezőszerszerként például tionilkloriddal, tionilbromiddal, oxalilkloriddal reagáltathatjuk. A halogénezést valamilyen, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben, például valamilyen halogénezett alifás vagy aromás szénhidrogénben, mint amilyenek a kloroform, széntetraklorid, diklóretán, klórbenzol, hajthatjuk végre. A halogénezési reakciót, kívánt esetben valamilyen katalizátor, mint amilyen a dimetilformamid vagy a piridin, jelenlétében is elvégezhetjük.

A halogénezéssel előállított apovinkaminsav-halogenid-származék és a III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származék – mely képletben Y jelentése hidroxil-csoport, R^1 és n jelentése a fenti – reakcióját célszerűen a III általános

képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származék feleslegében, mint oldószerben hajthatjuk végre. A reakciót azonban úgy is elvégezhetjük, hogy a reagens feleslege helyett valamilyen, a reakció szempontjából közömbös szerves-oldószert alkalmazunk. Ilyen oldószerek lehetnek az adott esetben halogénezett szénhidrogének, mint amilyen a kloroform, diklórmétán vagy a diklóretán vagy a gyűrűs éterek, mint amilyen a dioxán vagy a tetrahydrofurán.

Az apovinkaminsav-halogenid-származék és a III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származék – mely képletben Y jelentése egy —OMe általános képletű csoport, ahol Me jelentése alkálifématom, R¹ és n jelentése a fenti – reakcióját valamilyen, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben, előnyösen egy gyűrűs éterben, mint amilyen a dioxán vagy a tetrahydrofurán, hajthatjuk végre.

Az apovinkaminsav-származék és a bázis reakciójához bázisként valamilyen szerves bázist, célszerűen szilárd alkálifémhidroxidot, mint amilyen a káliumhidroxid vagy nátriumhidroxid, vagy egy alkálifémkarbonátot, mint amilyen a nátrium- vagy a káliumkarbonát, használhatunk. A reakciót például úgy végezhetjük el, hogy az apovinkaminsav-származékot a szilárd alkálifémhidroxid, célszerűen ekvimoláris mennyiségével valamilyen közömbös szerves oldószerben, például valamely 1–6 szénatomos alkanolban, mint amilyen a metanol, vagy egy aromás szénhidrogénben, mint amilyen a benzol vagy a toluol reagáltatjuk és a reakcióelegyet azeotrópos desztilláció útján szárazra pároljuk. A szárazra párolt maradékot, mely a megfelelő alkálifém-só, tisztítás nélkül reagáltathatjuk a III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származékkal – mely képletben Y jelentése halogénatom, R¹ és n jelentése a fenti – valamilyen közömbös szerves oldószerben, célszerűen egy gyűrűs éterben, mint amilyen a tetrahydrofurán, vagy egy aromás szénhidrogénben, mint amilyen a benzol vagy a toluol.

Úgy is eljárhatunk, hogy az apovinkaminsav-származék és a bázis, előnyösen szilárd káliumkarbonát vagy nátriumkarbonát ekvimoláris elegyét, célszerűen a nedvesség kizárása mellett, valamilyen aprotikus dipoláris oldószerben, mint amilyen a hexametilszoforsavtriamid, a dimetilformamid vagy a metil-etil-keton, hajthatjuk végre és az így kapott, megfelelő I általános apovinkaminsav-alkálifém-só-származékot tartalmazó oldathoz adjuk hozzá a III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származékot.

Az I általános képletű vegyületeket megfelelő savakkal reagáltatva azokból gyógyászati elfogadható savaddíciós sókat képezhetünk.

A sóképzéshez például az alábbi savakat használhatjuk. Szerves savak, mint amilyenek a hidrogénhalogénidok, például a sósav vagy a hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, salétromsav, a perhalogénsavak, például a perklorosav stb. Szerves karbonsavak, mint amilyen a hangyasav, ecetsav, propionsav, glikolsav, maleinsav, hidroximaleinsav, fumársav, borostyánkősav, borkősav, aszkorbinsav, citromsav, almasav, szalicilsav, tejsav, fa-

héjsav, benzoésav, fenilecetsav, p-aminobenzoésav, p-hidroxibenzoésav, p-amino-szalicilsav stb. Alkilszulfonsavak, mint amilyen a metánszulfonsav, etánszulfonsav stb. Cikloalifás szulfonsavak, mint amilyen a ciklohexilszulfonsav. Arilszulfonsavak, mint amilyen a p-toluol-szulfonsav, naftilszulfonsav, szulfanilsav stb. Aminosavak, mint amilyen az aszparaginsav, glutaminsav, N-acetil-aszparaginsav, N-acetil-glutársav stb.

A sóképzést valamely közömbös szerves oldószerben, például valamely 1–6 szénatomos alifás alkoholban végezhetjük úgy, hogy a racém vagy optikailag aktív I általános képletű vegyületet a fenti oldószerben oldjuk, majd az oldathoz addig adagoljuk a megfelelő savat, illetve a sav fenti oldószerezrel készített oldatát, míg az elegy kémhatása enyhén savassá válik (körülbelül pH: 5–6 értékig). Ezután a kivált savaddíciós sót a reakcióelegyből valamilyen alkalmas módon, például szűréssel elkülöníthetjük.

A racém I általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon rezolválhatjuk, azonban eljárástunk úgy is, hogy a találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként optikailag aktív II általános képletű vegyületeket alkalmazunk. A találmány szerinti eljárást azonban célszerűen úgy hajthatjuk végre, hogy amennyiben racém I általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani, akkor racém II általános képletű kiindulási anyagokat használunk, ha optikailag aktív I általános képletű vegyületek előállítására a cél, úgy optikailag aktív II általános képletű vegyületekből indulunk ki.

A találmány szerinti eljárással kapott optikailag aktív I általános képletű vegyületeket, illetve racémátjaikat vagy savaddíciós sóikat kívánt esetben további tisztítási műveletnek, például átkristályosításnak, vethetjük alá. Az átkristályosításra alkalmas oldószerek körét a kristályosítandó anyag oldhatósági és kristályosodási tulajdonságai szabják meg.

Azon I általános képletű vegyületek, melyek képletében A jelentése —O—(CH₂)_n—OR¹ általános képletű csoport, R¹, n, R² jelentése, valamint R² és a 3-as helyzetű hidrogénatom térállása az előzőekben megadottakkal egyező, antihypoxiás hatását az alábbi módszerekkel vizsgáltuk.

1. Hypobaricus hypoxia [Baumel T. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 132, 629 (1969)].

24–26 g súlyú vegyesivarú (n = 10) CFLP egereket 16 órás éhezés után az anyagok egyszeri 50 mg/kg-os dózisaival intraperitoneálisan kezelünk. A kezelés után 30 perccel az állatokat exsikkátorba helyezük, melyben a nyomást 25 másodperc alatt 73,3 kPa-ra csökkentjük, s ezen a nyomáson mérjük az állatok túlélési idejét. A kezelés hatására védettnek minősítjük azokat az állatokat, melyek a placeboval kezelt csoport átlag túlélési idejénél 100%-kal tovább élnek.

2. Asphyxiás anoxia [Caillard C. et al.: Life Sci. 16, 1607, (1975)].

Az egereket az 1. módszerben megadottak szerint kezeljük, a kezelés után 30 perccel az állatokat 100 ml-es légmentesen záródó üvegekben helyezük és mérjük az állatok túlélési idejét.

Az egyes anyagokkal kezelt csoportoknál védettnek vesszük azokat az állatokat, melyek a placébóval kezelt csoport átlagos túlélési idejénél 30%-kal tovább élnek.

3. Normobarikus hypoxia.

Az egereket az 1. módszerben megadottak szerint kezeljük, a kezelés után 30 perccel az állatokat 3 literes üveghengerbe helyezük, amelyen keresztül 96% nitrogén és 4% oxigén keverékét áramoltatjuk 3 liter/perc sebességgel. A gázkeverék a henger szemközti oldalán lévő nyíláson szabadon távozhat a rendszerből. Az állatok behelyezésétől a légzőmozgások megszűnéséig eltelt időt mérjük. Azokat az állatokat, amelyek a csupán oldószerrel kezelt csoport átlagos túlélési idejének kétszeresét meghaladó ideig élnek, védettnek tekintjük. Az alábbi táblázatban a túlélési idők átlagát (\pm SE) és a védett állatok %-át adjuk meg.

A táblázatból látható, hogy például a találmány szerinti eljárással előállított (+)-cisz-apovinkaminsav-metoxietilészter ismert, hasonló hatású anyaggal, illetve placébóval összehasonlítva az agy oxigén anyagcserejét előnyösen befolyásolja. Fokozza az oxigén felhasználhatóságot és így az agy oxigénhiányos állapotában gátolja az agyszövet károsodását. Az állatkísérletek különböző módokon előidézett súlyos, elhulláshoz vezető hypoxiás körülmények között történtek. A vizsgálatokból megállapítható volt, hogy az állatok előkezelése a találmány szerinti eljárás vegyületeivel a túlélési időt meghosszabbította, illetve az állatok egy része túlélte az egyébként minden esetben elhullást okozó hypoxiás környezetben való tartást.

Az I általános képletű hatóanyagot a gyógyászatban szokásos, parenterális vagy enterális adagolásra alkalmas, nem toxikus, iners, az ilyen készítményekben használatos szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményekké alakítjuk. Hordozóanyagként például vizet, zselatint, laktózt, tejcukrot, keményítőt, pektint, magnéziumsztearátot, sztearinsavat, talkumot, növényi olajokat, mint amilyen a földimogyoró olaj, oliva olaj stb. alkalmazhatunk. A hatóanyagot a szokásos gyógyászati készítmények formájában, például szilárd (gömbölyített vagy szögletes tablettá, draszté, kapszula, mint amilyen a kemény zselatin kapszula, pirula, kúp stb.) vagy folyékony (például olajos vagy vizes oldat, szuszpenzió, emulzió, szirup, lágy zselatin kapszula, injektálható olajos vagy vizes oldat vagy szuszpenzió stb.) alakban készíthetjük ki. A szilárd vivőanyag mennyisége széles határok között változhat, előnyösen körülbelül 25 mg és 1 g közötti érték. A készítmények adott esetben szokásos gyógyászati segédanyagokat, például tartósítószereket, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, emulgeálószereket, az ozmózis nyomás beállítására szolgáló sókat, puffereket, ízesítőszereket, illatanyagokat stb. is tartalmazhatnak. A készítményt előnyösen olyan dózisegységekben készítjük el, amely megfelel a kívánt beadási módnak. A gyógyászati készítményeket a szokásos módszerekkel készíthetjük el, melyek magukban foglalják például az alkotórészeknek a megfelelő készítményekké alakításához szükséges szitálását, keverését, granulálását és préselését vagy feloldását. A készítményeket további szokásos gyógyszeripari műveleteknek vethetjük alá (példul sterilizálás).

Anyagok	Asphyxiás anoxia		Hypobaricus hypoxia		Normobaricus hypoxia	
	túlélési idő min(átl. \pm SE)	védett állatok %-a	túlélési idő min(átl. \pm SE)	védett állatok %-a	túlélési idő min(átl. \pm SE)	védett állatok %-a
Placebo	15,2 \pm 1,04*	-	64,5 \pm 3,53**	-	5,0 \pm 0,39***	-
Vinkamin	20,1 \pm 1,09	40	129,8 \pm 3,18	40	7,1 \pm 1,12	0
(+)-cisz-apovinkaminsav-metoxietil-észter	22,4 \pm 1,44	70	185,0 \pm 30,52	60	13,5 \pm 0,73	90

* = limit idő: 19,8 min,

** = limit idő: 129 sec,

*** = limit idő: 15,0 min.

Találmányunkat részletesebben az alábbi kiviteli példákkal szemléltetjük az oltalmi kör korlátozása nélkül.

1. példa

(+)-Cisz-apovinkaminsav(3a,16a)

50,5 g (+)-cisz-apovinkamint(3a,16a) 400 ml metilalkohol, 38 g szilárd nátriumhidroxid és 25 ml víz oldatában 30 percen keresztül visszafolyató hő-

50 tő alkalmazása mellett forralunk. Ezután az oldatról a metilalkoholt ledesztilláljuk, majd a maradékot 300 ml vízben oldjuk és 1 mólos vizes citromsav-oldattal pH: 6,50 értékre savanyítunk. A kivált cím szerinti vegyületet szűrjük három részletben összesen 150 ml desztillált vízzel mossuk, szárítjuk.

A hófehér mikrokristályos cím szerinti termék súlya: 46,5 g.

Kitermelés: 95,8%.

Olvadáspont: 260–261 °C (bomlik).

$[\alpha]_D^{20}$: +69° (c = 1, metanol/0,5% ammónia/.

2. példa

(+)-Cisz-apovinkaminsav-klorid-hidrogénklorid(3a,16a)

64,5 g 1. példa szerint előállított (+)-cisz-apovinkaminsavat (3a,16a) 250 ml diklóretánban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0,1 ml dimetilformamidot adunk és 26,2 g tionilkloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük, majd vákuumban szárazra pároljuk és az olajos párlási maradékot 200 ml ciklohexánnal kezeljük, a kapott kristályokat szűrjük, kétszer 30 ml ciklohexánnal mossuk, majd szárítjuk.

Az így kapott cím szerinti vegyület súlya: 70 g.
Olvadáspont: 184–186 °C.

A fenti terméket tisztítás nélkül használhatjuk fel a következő reakciólépéshez.

3. példa

(+)-Cisz-apovinkaminsav-metoxietilészter(3a,16a)

1,8 g 80%-os nátriumhidridet 50 ml etilén-glikolmonometiléterben oldunk és az oldathoz 11,3 g 2. példa szerint előállított (+)-cisz-apovinkaminsav-klorid-hidrogénkloridot adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml vizet adunk hozzá és 100 ml diklórmétánnal extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk és a vizes fázist még egyszer 50 ml diklórmétánnal kirázzuk. Az egyesített diklórmétános fázisokat szilárd, vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk, majd szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A kapott olajos párlási maradékot háromszor 50 ml n-hexánnal kezeljük, a kapott 12,5 g szilárd anyagot szűrjük, 20 ml diizopropiléterből kristályosítjuk.

Az így kapott cím szerinti vegyület súlya: 10,8 g.

Kitermelés: 80%.

Olvadáspont: 102–103 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +128,9° (c=1, kloroform).

4. példa

(+)-Transz-apovinkaminsav-metoxietilészter(3a,16β)hidrogénklorid

100 ml száraz etilén-glikolmonometiléterben 0,2 g fémkáliumot oldunk, az oldathoz 8,4 (0,025 mól) (+)-transz-apovinkaminsav-metilésztert(3a,16β) adunk. Az oldatot 30 percig 60 °C-on keverjük, majd 20–25 Hgmm vákuumban 1 óra alatt az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml vizet adunk hozzá, majd 1 : 1 arányú vizes sósavoldattal pH = 2-re savanyítjuk. A kristály tartalmú elegyet a kristályok oldódásáig melegítjük, majd lassan lehűtve kristályosítjuk. Az elegyet 4 órán át 0 °C-on állni hagyjuk, szűrjük, kétszer 30 ml hideg vízzel fedve mossuk, szárítjuk. A nyers termék súlya: 9,4 g. Az anyagot 60 ml vízből átkristályosítjuk.

Az így kapott cím szerinti vegyület súlya: 8,5 g.

Kitermelés: 82%.

Olvadáspont: 237–238 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +147,3° (c=1, kloroform).

5. példa

(+)-Transz-apovinkaminsav(3a,16β)

33,6 g (+)-transz-apovinkamint(3a,16β) 250 ml metilalkohol, 25 g szilárd nátriumhidroxid és 25 ml víz oldatában 45 percen keresztül visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. Ezután az oldatból a metilalkoholt ledesztilláljuk, majd a maradékot 250 ml vízben oldjuk és 1 mólos vizes citromsav-oldattal pH: 6,60 értékre savanyítunk. A kivált cím szerinti vegyületet szűrjük, négy részletben összesen 160 ml desztillált vízzel mossuk, szárítjuk.

A hófehér cím szerinti amorf anyag súlya: 30,5 g.

Kitermelés: 94,1%.

Olvadáspont: 208–210 (bomlik).

$[\alpha]_D^{20}$: +136,1° (c=1, dimetilformamid).

6. példa

(+)-Transz-apovinkaminsavklorid-hidrogénklorid

100 ml tionilkloridhoz 40 g/0,125 mól 5. példa szerint előállított (+)-transz-apovinkaminsav(3a,16β)-át adunk. Az elegyet 60 °C-on 3 órán át keverjük, ezalatt a szilárd anyag teljesen oldódik. Az oldatot 20 °C-ra hűtjük, 25 ml diizopropilétert adagolunk hozzá, mire sárgás ragacsos kiválás keletkezik. A folyadékot dekantáljuk, és 150 ml diizopropiléterrel jól szétdörzsöljük, majd szűrjük, kétszer 50 ml diizo-propiléterrel pépesítve mossuk, szárítjuk.

Így 45 g enyhén sárga, cím szerinti amorf port kapunk.

Kitermelés: 96%.

Olvadáspont: 171–172 °C.

7. példa

(+)-Transz-apovinkaminsav-metoxietilészter(3a,16β)hidrogénklorid

9,4 g (0,025 mól) a 6. példa szerint előállított (+)-transz-apovinkaminsav-klorid-hidrogénklorid 100 ml száraz etilén-glikolmonometiléterhez adunk, az elegyet 1 órán át 60 °C-on keverjük, majd az oldószert vákuumban desztillációval eltávolítjuk. A maradékot 60 ml forró vízben oldjuk, az oldatot forrón szenezzük, szűrjük, a szűrletet lehűtve kristályosítjuk. A kivált kristályokat szűrjük, kétszer 10 ml hideg vízzel fedve mossuk, szárítjuk. A 9,2 g súlyú nyers terméket 60 ml forró vízben oldjuk, aktív szénrel derítjük, szűrjük, a szűrletet lehűtve kristályosítjuk.

Az így kapott cím szerinti termék súlya: 8,3 g.

Kitermelés: 80%.

Olvadáspont: 237–238 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +147° (c=1, kloroform).

8. példa

(+)-Cisz-apovinkaminsav-metoxietil-észter (3 α , 16 α)

16,1 g 1. példa szerint előállított (+)-cisz-apovinkaminsavat 160 ml vízmentes hexametilfoszforsavtriamidban oldunk, az oldathoz nedveség kizárása mellett 8,3 g finoman elporított szilárd vízmentes káliumkarbonátot adunk, majd szobahőmérsékleten 15 perc alatt 8,3 g metoxietilbromidot adagolunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, majd 300 ml jeges vízre öntjük és négy részletben, összesen 200 ml benzollal extraháljuk. Az egyesített benzolos oldatokat szárítjuk, aktív szénnel derítjük, vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot 30 ml diizopropiléterrel kristályosítjuk.

A cím szerinti vegyület súlya: 14,3 g.

Kitermelés: 75%.

Olvadáspont: 102–103 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +128,2° (c = 1, kloroform).

9. példa

(-)-Cisz-apovinkaminsav (3 β , 16 β)

Mindenben az 1. példában megadottak szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 50,5 g (-)-cisz-apovinkamint (3 β , 16 β) használunk.

Kitermelés: 94,7%.

Olvadáspont: 259–260 °C (bomlik).

$[\alpha]_D^{20}$: -68,7° (c = 1, metanol/0,5% ammónia).

10. példa

(-)-Cisz-apovinkaminsav-klorid-hidrogén-klorid (3 β , 16 β)

Mindenben a 2. példában megadottak szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként megfelelő mennyiségű (-)-cisz-apovinkaminsavat (3 β , 16 β) használunk.

Olvadáspont: 183–185 °C.

11. példa

(-)-Cisz-apovinkaminsav-metoxietil-észter (3 β , 16 β)

Mindenben a 3. példában megadottak szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként megfelelő mennyiségű (-)-cisz-apovinkaminsav(3 β , 16 β)-klorid-hidrogénkloridot használunk.

Kitermelés: 79%.

Olvadáspont: 101–102 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -128,1° (c = 1, kloroform).

12. példa

(-)-Transz-apovinkaminsav-metoxietil-észter (3 β , 16 α)-hidrogénklorid

Mindenben a 4. példában leírtak szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy megfelelő mennyiségű (-)-transz-apovinkaminsav-metilészterből (3 β , 16 α) indulunk ki.

Kitermelés: 81%.

Olvadáspont: 236–237 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -147,1° (c = 1, kloroform).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás új racém és optikailag aktív I általános képletű apovinkaminsav-származékok – mely képletben A jelentése egy $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^1$ általános képletű csoport, mely utóbbiban R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport és n értéke 2–4, R² jelentése etil-csoport, mimellett a 3-as helyzetű hidrogénatom és R² α, α és/vagy β, β illetve α, β és/vagy β, α térállású – és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására azzal jellemezve, hogy valamely II általános képletű apovinkamint – mely képletben R² jelentése, valamint a 3-as helyzetű hidrogénatom és R² térállása az I általános képlet-nél megadottakkal egyező – optikai antipódjai, racemátját vagy ezek savaddíciós sóit

a) valamely III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származékkal – mely képletben R¹ és n jelentése az I általános képlet-nél megadott és Y jelentése hidroxil-csoport – ennek katalitikus mennyiségű alkálifém-mono-glikolátja jelenlétében reagáltatunk, vagy

b) először hidrolizálunk, a kapott apovinkaminsavat, optikai antipódjait, racemátját vagy szervetlen savval készített savaddíciós sóit egy halogénezőszerezrel kezeljük, majd a kapott apovinkaminsav-halogenidet, optikai antipódjait, racemátját, vagy ezek savaddíciós sóit valamely III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származékkal – mely képletben R¹ és n jelentése az I általános képlet-nél megadottakkal egyező és Y jelentése hidroxil-csoport vagy egy $-\text{OMe}$ általános képletű csoport, ahol Me jelentése alkálifématom – reagáltatjuk, vagy

c) először hidrolizálunk, a kapott apovinkaminsavat, optikai antipódjait, racemátját vagy szervetlensavval készített savaddíciós sóit egy bázissal kezeljük, és a kapott fémsót valamely III általános képletű diszjunkt glikol-monoalkiléter-származékkal – mely képletben Y jelentése halogénatom, R¹ és n jelentése az I általános képlet-nél megadottakkal egyező – reagáltatunk,

majd kívánt esetben a fenti eljárások bármelyikével kapott I általános képletű apovinkaminsav-származékokat – mely képletben A jelentése, R² jelentése és térállása, valamint a 3-as helyzetű hidrogénatom térállása az előzőekben megadottakkal egyező –, optikai antipódjaikat vagy racemátját valamilyen gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóképzésre alkalmas savval kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti *b)* eljárás fogantatási módja *azzal jellemezve*, hogy az apovinkaminsav halogénezőszerszerrel végzett kezelését katalizátor jelenlétében végezzük.

3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított racém vagy optikailag aktív I általános képletű apovinkaminsav-származékot – mely képletben A jelentése egy

—O—(CH₂)_n—OR¹ általános képletű csoport, ahol R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport és n értéke 2–4, R² jelentése etil-csoport, mimellett a 3-as helyzetű hidrogénatom és R² α,α és/vagy β,β, illetve α,β és/vagy β,α térállású – vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóit a gyógyászatban szokásos hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

I db ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877678/09)
 87—2221 Dabasi Nyomda, Budapest—Dabas
 Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

7

