



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

262670
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
A 61 K 31/48

(22) Přihlášeno 12 06 86
(21) {PV 4358-86.N}
(32) {31} {33} Právo přednosti od 12 06 85
(2300/85) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 15 07 89

[72]
Autor vynálezu

MEGYERI GÁBOR dr. ing., KEVE TIBOR dr., GALAMBOS JÁNOS dr. ing.,
KOVÁCS LAJOS ing., STEFKÓ BÉLA, BOGSCH ERIK ing., TRISCHLER
FERENC dr., BUDAPEŠŤ (MLR)

[73]
Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT., BUDAPEŠŤ (MLR)

(54) Způsob přípravy 2-brom- α -ergokryptinu

1

Způsob přípravy 2-brom- α -ergokryptinu a jeho adičních solí s kyselinami bromací α -ergokryptinu spočívá podle vynálezu v tom, že se bromace provádí za teploty místnosti směsí dimethylsulfoxidu s bromovodíkem, obsahující nejvýše 0,02 % objemových vody, přičemž směs obsahuje 28 až 47 molů dimethylsulfoxidu na 1 mol bromovodíku a reakční čas bromace je 10 až 15 minut, a popřípadě se takto získaný 2-brom- α -ergokryptin převede na adiční sůl s kyselinou. Sloučenina je terapeuticky používána při léčení amenorey, galaktorey a také při hojení akromegalie.

2

Tento vynález se týká nového způsobu přípravy 2-brom- α -ergokryptinu a jeho adičních solí s kyselinami.

Deriváty, které jsou bromovány na atomu C_2 ergolenového skeletu, jsou známé, terapeuticky užitečné sloučeniny. Nejcennější z těchto sloučenin je 2-brom- α -ergokryptin.

2-brom- α -ergokryptin inhibuje sekreci prolaktinového hormonu a samatotropního (růstového) hormonu. Tato sloučenina je terapeuticky používána při léčení amenorey, galaktorey a také při hojení akromegalie.

Různé typy rakovin, především rakovina prsu, kde hraje důležitou roli aktivace a reaktivity prolaktinu, jsou s výhodou ovlivňovány 2-brom- α -ergokryptinem, který inhibuje prolaktin. Tato sloučenina stimuluje dopaminergické receptory centrálního nervového systému a účinně léčí Parkinsonovu chorobu.

C_2 -bromace ergolenových derivátů byla poprvé popsána F. Troxlerem a A. Hofmannem [Helv. Chim. Acta 40, 2160 (1957)]. Tito autoři používají pro bromaci N-bromsukcinimid.

Příprava 2-brom- α -ergokryptinu byla poprvé popsána ve švýcarském patentovém spise č. 507 249, podle něhož se tato sloučenina získává bromací α -ergokryptinu. Bromace se provádí v inertním rozpouštědle mírným bromočním činidlem, jako je například N-brom-ftalimid, N-bromsukcinimid, N-bromkaprolaktam nebo komplex brom-dioxan, za teploty v rozmezí od 10 °C do 80 stupňů Celsia. Jako inertní apolární rozpouštědlo se používá například dioxan, acetonitril nebo dichlormethan. Bromoční reakce se nechá probíhat 70 minut až 6 hodin.

Ačkoliv se bromoční činidlo používá ve velkém nadbytku, reakce není ani selektivní, ani kvantitativní. Velká část výchozí sloučeniny se rozkládá za vzniku tmavě zabarvených neidentifikovatelných částečně pryskyřičných produktů.

2-Brom- α -ergokryptin se od nezměněné výchozí sloučeniny a od vedlejších produktů oddělí chromatografií na sloupci. V tomto patentovém spise není uveden žádný výtěžek.

Podle NSR patentového spisu č. 2 752 532 se α -ergokryptin bromuje v atmosféře inertního plynu, například pod dusíkem, pyrrolidin-hydrogentribromidem nebo N-bromsacharinem za přítomnosti iniciátoru radikálů, v cyklickém etheru jako rozpouštědle, za teploty místnosti nebo za mírně zvýšené teploty. Ze surové reakční směsi se produkt může izolovat pouze vyčištěním chromatografií na koloně speciálního sorbentu, kterým je sklo typu CPG-65 s velikostí ok drátěného síta 200 až 400 a průměrem pórů 6,9 nm. Bromace se provádí za zvýšené teploty v rozmezí od teploty místnosti do 55 °C. Při teplotě 50 °C proběhne reakce

za třicet minut, naproti tomu za teploty místnosti je nutno pro skončení reakce nechat stát reakční směs dva dny. V příkladech tohoto patentového spisu je uváděn výtěžek 78 až 87 %.

Při reprodukování shora popsaného postupu nebylo možno během našich pokusů ověřit uvedené výtěžky. Během reakce byl jako výchozí materiál spotřebováván α -ergokryptin. Vedle neznámého vedlejšího produktu ve výtěžku 20 až 30 % a 2-brom- α -ergokryptinu ve výtěžku 5 až 10 % byl získán také žádaný 2-brom- α -ergokryptin. Tyto látky se mohou od žádaného 2-brom- α -ergokryptinu odstranit pouze shora uvedeným čištěním chromatografií na koloně shora uvedeného zvláštního adsorbentu.

Shrnutím shora uvedeného vidíme, že společná nevýhoda shora popsaných postupů spočívá v tom, že reakční doba je dlouhá a získaný produkt se musí čistit sloupcovou chromatografií, kterou lze v průmyslovém měřítku realizovat jen s velkými obtížemi.

Cílem tohoto vynálezu je nalézet selektivní bromoční činidlo, které atakuje pouze C_2 atom ergolenového skeletu a jehož použitím by se odstranily nevýhody postupů uvedených v odborné literatuře, např. epimerizace, tvorba vedlejších produktů a tedy i nutné čištění sloupcovou chromatografií.

Podle nového postupu podle tohoto vynálezu se α -ergokryptin bromuje systémem, který sestává z bezvodého dimethylsulfoxidu a bromovodíku za teploty místnosti. Ve srovnání s dosud známými postupy bromace podle vynálezu proběhne za mnohem kratší dobu, tj. za asi 10 až 15 minut, a surová reakční směs neobsahuje žádný výchozí α -ergokryptin.

Překvapivě a neočekávaně bylo zpozorováno, že ani peptidová část molekuly se nerozkládá ani se v silném kyselém prostředí neepimerizuje. Bromace probíhá selektivně na C_2 atomu ergolenového skeletu.

Je důležité, aby se bromace prováděla v bezvodém systému sestávajícím z dimethylsulfoxidu a bromovodíku. Během našich pokusů jsme konkrétně pozorovali, že k substituci aromatického vodíku dochází nejselektivněji v tom případě, když je obsah vody ve směsi nižší než 0,02 objemová procenta. Zvýšením obsahu vody se podporuje tvorba nežádoucích vedlejších produktů.

Je důležité, aby se bromace prováděla v bezvodém systému sestávajícím z dimethylsulfoxidu a bromovodíku. Během našich pokusů jsme konkrétně pozorovali, že k substituci aromatického vodíku dochází nejselektivněji v tom případě, když je obsah vody ve směsi nižší než 0,02 objemová procenta. Zvýšením obsahu vody se podporuje tvorba nežádoucích vedlejších produktů.

Výhodou postupu podle vynálezu jsou také reakční podmínky bromace. Tak v dosud známých bromočních postupech reaguje výchozí sloučenina ve formě báze. Je

dobře známo, že ergotové alkaloidy, jestliže jsou v roztoku přítomny ve formě báze, účinkem tepla nebo skladováním epimerizují, přičemž se vedle výchozího alkaloidu v „in“ formě objevuje terapeuticky neaktivní „inin“ forma.

Podstata způsobu bromace α -ergokryptinu podle vynálezu spočívá v tom, že se bromace provádí za teploty místnosti směsí dimethylsulfoxidu s bromovodíkem, obsahující nejvýše 0,02 % objemových vody, přičemž směs obsahuje 28 až 47 molů dimethylsulfoxidu na 1 mol bromovodíku a reakční čas bromace je 10 až 15 minut. Takto získaný 2-brom- α -ergokryptin se může převést na adiční sůl s kyselinou.

Jako výchozí materiál pro způsob podle vynálezu se může použít sůl alkaloidu. Sůl se vytvoří tak, že se terciární atom dusíku, který je přítomen v D-kruhu alkaloidu, který má být bromován, protonuje bromovodíkem (který se používá v nadbytku vzhledem ke sloučenině, která má být bromována), který tvoří bromoční činidlo s dimethylsulfoxidem. Epimerizaci je zabráněno tím, že se vytvoří stálá sůl. Jelikož bromace není doprovázena epimerizací na C₈ atomu ergolenového skeletu a jelikož fyzikální vlastnosti vytvořeného vedlejšího produktu se význačně liší od vlastností žádané sloučeniny, nevyžaduje konečný produkt 2-brom- α -ergokryptin čištění sloupcovou chromatografií. Stačí pouze izolace krystalizací.

Bromovat způsobem podle vynálezu se však mohou také takzvané směsi surového alkaloidu, které obsahují jiné ergotové alkaloidy nebo soli těchto směsí.

Způsob podle tohoto vynálezu je podrobněji popsán níže.

V suchém dimethylsulfoxidu se absorbuje vypočtené množství plynného bromovodíku. V takto získaném roztoku, který obsahuje bromovodík v dimethylsulfoxidu, se rozpustí výchozí α -ergokryptin nebo směs surového alkaloidu.

K C₂-substituci ergolenového skeletu dochází nejvýhodněji tehdy, jestliže obsah bromovodíku v dimethylsulfoxidu je asi od 0,0003 do 0,0005 molu/ml a jestliže se na 1 mol sloučeniny, která se má bromovat, používá asi 12 ekvivalentů bromovodíku.

Po dvaceti minutách se reakční směs vlije do 5-násobného množství vody. Přidáním báze, s výhodou vodného roztoku amoniaku se roztok zalkalizuje na pH 8 až 9. Vysrážený 2-brom- α -ergokryptin se odfiltruje, promyje a vyčistí rekrytalizací z organického rozpouštědla etherového typu, s výhodou např. z diisopropyletheru.

Jestliže se jako výchozí materiál použije směs surového alkaloidu nebo jeho sůl, pak se získaná směs s 2-bromovaným ergotovým alkaloidem izoluje jako báze shora popsaným způsobem. Při tom se 2-brom- α -ergokryptin od ostatních doprovázejících 2-

-bromovaných alkaloidových derivátů oddělí chromatograficky.

Jestliže je to žádoucí, může se 2-brom- α -ergokryptin připravený způsobem podle tohoto vynálezu převést na adiční sůl s kyselinou. Tyto adiční soli s kyselinami se mohou připravovat v jakémkoliv inertním rozpouštědle jako je například methyl-ethyl-keton. 2-brom- α -ergokryptin se rozpustí ve shora uvedeném rozpouštědle. K tomuto roztoku se přidává příslušná kyselina nebo roztok této kyseliny ve shora uvedeném rozpouštědle, dokud se pH směsi nestane kyselým. Vysrážená adiční sůl s kyselinou se ze směsi oddělí jakýmkoliv vhodným způsobem, například filtrací.

Způsob podle tohoto vynálezu je ilustrován podrobně v následujících neomezuujících příkladech.

Příklad 1

Příprava 2-brom- α -ergokryptinu

Do 70 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se za teploty místnosti zavádí plynný bromovodík. Množství zavedeného bromovodíku se měří titrací 0,1N roztokem hydroxidu sodného. Bromovodík se zavádí tak dlouho, dokud jeho obsah v dimethylsulfoxidu nedosáhne hodnoty 0,0003 až 0,0005 molu/ml roztoku. Potom se v takovém množství takto získané směsi bromovodíku v dimethylsulfoxidu, které obsahuje 12 ekvivalentů bromovodíku, rozpustí 10 g (0,01737 molu) α -ergokryptinu. Reakční směs se míchá 15 minut za teploty místnosti, počítáno od okamžiku, kdy došlo k úplnému rozpuštění ergokryptinu. Potom se reakční směs vlije do 5 objemů vody (vzhledem k objemu dimethylsulfoxidu v reakční směsi). Přidáním vodného roztoku amoniaku se směs zalkalizuje na pH 8 až 9. Vysrážený 2-brom- α -ergokryptin se odfiltruje, promyje dvakrát po 10 ml vody, rozpustí ve 200 ml dichlormethanu a tento roztok se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Po odfiltrování sušícího činidla se k roztoku přidá 200 ml diisopropyletheru. Dichlormethan se oddestiluje za atmosférického tlaku. 2-Brom- α -ergokryptin, který se oddělí od destilačního zbytku, se odfiltruje a promyje. Získá se 8,4 g (výtěžek 74 %), t. t. 215 až 217 °C, $[\alpha]_D^{20} = -190^\circ$ (c, 1,0 %, dichlormethan).

Příklad 2

Příprava methansulfonátu 2-brom- α -ergokryptinu

V 85 ml methylethylketonu se rozpustí 8,4 gramu (0,01285 molu) 2-brom- α -ergokryptinu. K tomuto roztoku se za stálého míchání přikape roztok 1,23 g (molární ekvivalent) methansulfonové kyseliny v 5 ml methylethylketonu. Okamžitě dochází ke krystalizaci.

zaci. Po dvacetiminutovém míchání se vysrážené krystaly odfiltrují a promyjí třikrát po 20 ml methylethylketonu. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 8,7 g (90 %), teplota tání: 192 až 196 °C, $[\alpha]_D^{20} + 95^\circ$ (c, 1,0 %, směs methanolu s dichlormethanem v poměru 1 : 1).

Příklad 3

Příprava methansulfonátu 2-brom- α -ergokryptinu

a) Bromace

Do 300 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se zavádí plynný bromovodík tak dlouho, dokud koncentrace bromovodíku nedosáhne 0,3 až 0,5 mmolu/1 ml dimethylsulfoxidu. Obsah kyseliny se stanoví titrací 0,1N roztokem hydroxidu sodného na methylovou červen jako indikátor.

5,0 g směsi surového ergotového alkaloidu (běžový amorfni prášek, který obsahuje průměrně 48 % α -ergokryptinu a ergokryptininu a 25 % ergosinu při celkovém obsahu alkaloidu 79 %) se rozpustí v roztoku dimethylsulfoxidu s bromovodíkem, a to v takovém množství, aby roztok obsahoval dvanáctinásobek molárního množství bromovodíku vzhledem k průměrně molekulové hmotnosti celkového obsahu alkaloidu v surové směsi. Reakční směs se míchá dvacet minut za teploty místnosti počínaje okamžikem rozpuštění výchozího materiálu, potom se vlije do pětinasobku studené vody (vzhledem k objemu dimethylsulfoxidu). Přidáním 25 % hmot. vodného roztoku amoniaku se pH roztoku upraví na 8. Po jednohodinovém stání se sraženina odfiltruje a promyje studenou vodou. Sraženina se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří.

Suchý odparek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu, který obsahuje 2 % ethanolu a vyčeří se tím, že se nechá projít vrstvou oxidu hlinitého o aktivitě Brockman 3 a tloušťce 5 cm. Roztok, z něhož se oddělily dehtovité vedlejší produkty, se za sníženého tlaku odpaří dosucha. Získá se 2,22 gramu suchého odparku, který obsahuje v průměru 64 % 2-brom- α -ergokryptinu a 2-brom- α -ergokryptininu.

Došlo k 52% konverzi vzhledem k obsahu α -ergokryptinu ve směsi surových ergotových alkaloidů.

b) Epimerizace

Suchý odparek, který byl získán po vyčeření, se rozpustí ve směsi, která obsahuje 10 mililitrů acetonu, 1,20 ml methanolu, 0,22 ml 85% hmot. kyseliny fosforečné a 0,44 ml ledové kyseliny octové. Reakční

směs se zahřívá 3 hodiny na 55 °C, potom se ke směsi, která obsahuje sraženinu, přidá 45 ml acetonu. Sraženina se nechá přes noc usadit. Krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší. Získá se 1,35 g směsi, která obsahuje fosforečnanové soli 2-brom- α -ergokryptinu s bromergosinem. Průměrný obsah 2-brom- α -ergokryptinu v této směsi je 74 %.

Došlo k 70% konverzi vzhledem k celkovému obsahu 2-brom- α -ergokryptinu a 2-brom- α -ergokryptininu ve směsi po bromaci.

Směs solí se suspenduje ve 30 ml dichlormethanu a 30 ml vody. Přidáním roztoku hydrogenuhlčitanu sodného se pH směsi upraví na 8. Dichlormethanová fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje dvakrát 25 mililitry dichlormethanu. Spojené organické fáze se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Roztok se pak odpaří dosucha za sníženého tlaku.

c) Dělení

Suchý odparek se dělí chromatografií na koloně. Jako adsorbent se používá 100-násobek oxidu hlinitého o aktivitě Brockman 3, jako eluční činidlo ethylacetát. Frakce, které obsahují čistý 2-brom- α -ergokryptin, se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 0,88 gramu 2-brom- α -ergokryptinu.

Výtěžek je 88 % vzhledem k obsahu 2-brom- α -ergokryptinu epimerizované směsi fosfátů.

Suchý odparek se rozpustí v 10 ml absolutního methylethylketonu. Přidáním methansulfonové kyseliny se pH tohoto roztoku upraví na hodnotu 3,5 až 4,0 (používá se methansulfonová kyselina ve směsi s methylethylketonem v poměru 1 : 5). Krystalická sraženina se odfiltruje, promyje methylethylketonem, potom diethyletherem a vysuší. Získá se 0,81 g methansulfonátu 2-brom- α -ergokryptinu o t. t. 192 až 196 °C. Toto převedení na sůl probíhá tedy v 80% výtěžku.

Konverse celého procesu je tedy 26% vzhledem k celkovému množství α -ergokryptinu a ergokryptininu ve výchozí surové směsi.

Příklad 4

Příprava methansulfonátu 2-brom- α -ergokryptinu

5,0 g surové směsi fosfátových solí (šedo-hnědý prášek, který obsahuje 37 % α -ergokryptinu a 30 % ergosinu o celkovém obsahu alkaloidu 75 %) (připravené ze surové směsi ergotových alkaloidů epimerizací podle příkladu 3b a následující tvorbou solí známým způsobem) se rozpustí v roztoku, který obsahuje dimethylsulfoxid a bromovodík v množství připraveném a vy-

počteném podle příkladu 3. Reakční směs se míchá dvacet minut počínaje rozpuštěním. Potom se reakční směs zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1. Získá se 1,94 g suchého odparku, který obsahuje 52 % báze 2-brom- α -ergokryptinu (v průměru). Došlo ke 48% konverzi vzhledem k obsahu α -ergokryptinu v surové fosfátové soli.

Chromatografické rozdělení bromované

směsi bází a tvorba soli se provede způsobem popsaným v příkladu 3. Získá se 0,84 gramu methansulfonátu 2-brom- α -ergokryptinu. Konverse je 73% vzhledem k obsahu α -ergokryptinu v bromované směsi bází.

Celková konverse tohoto postupu je 38 % vzhledem k obsahu α -ergokryptinu v surové směsi fosfátů.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2-brom- α -ergokryptinu a jeho adičních solí s kyselinami bromací α -ergokryptinu, vyznačující se tím, že se bromace provádí za teploty místnosti směsí dimethylsulfoxidu s bromovodíkem, obsahující nejvýše 0,02 % objemových vody, přičemž směs obsahuje 28 až 47 molů dimethylsulfoxidu na 1 mol bromovodíku a

reakční čas bromace je 10 až 15 minut, a popřípadě se takto získaný 2-brom- α -ergokryptin převede na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí materiál používá směs bází surových ergotových alkaloidů nebo jejich solí.