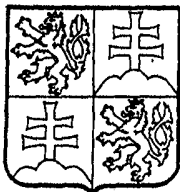


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

271 626

(21) PV 6943-88.W  
(22) Přihlášeno 20 10 88

(40) Zveřejněno 14 11 89  
(45) Vydáno 09 09 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 519/02

(75) Autor vynálezu

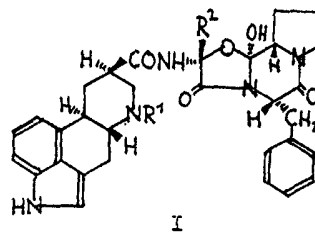
BERAN MILOŠ RNDr. CSc.,  
ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc.,  
KUCHAŘ MIROSLAV ing. CSc.,  
ADAMÍROVÁ HANA, PRAHA

(54)

Způsob výroby derivátů ergopeptinů

(57) Způsob výroby derivátů ergopeptinů

obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl, benzyl, acetyl, methylsulfonyl nebo benzyloxykarbonyl a  $R^2$  značí methyl nebo isopropyl a jejich solí a farmaceuticky přijatelnými kyselinami v případě, že  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl nebo benzyl, kterým se zpřístupňují deriváty ergopeptinů tím, že se vhodné třístupňové sekvenci reakcí podrobí celá molekula 9,10-dihydroderivátu peptidického námelového alkaloidu. Až dosud byly tyto farmakodynamicky účinné deriváty ergopeptinů jen obtížně dostupné reakcí aktivovaných derivátů 6-nor-6-alkyl-9,10-dihydrolysergových kyselin s totálně synteticky připravenými aminocykloly představujícími peptidickou část molekuly námelových alkaloidů, při čemž tento způsob výroby vyžaduje více než dvacet syntetických stupňů.



Vynález se týká nového způsobu výroby derivátů ergopeptinů obecného vzorce I (viz příloha), ve kterém  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl, benzyl, acetyl, methylsulfonyl nebo benzyloxykarbonyl a  $R^2$  značí methyl nebo isopropyl a jejich soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami v případě, že  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl nebo benzyl a  $R^2$  má výše uvedený význam, vyznačující se tím, že ergopeptin obecného vzorce II (viz příloha), ve kterém  $R^2$  má výše uvedený význam se převede reakcí s bromkyanem v inertním rozpouštědle na ergopeptin obecného vzorce III (viz příloha), ve kterém  $R^2$  má výše uvedený význam a tento se hydrogenací převede na ergopeptin obecného vzorce IV (viz příloha), ve kterém  $R^2$  má výše uvedený význam a takto získaný ergopeptin se reakcí s odpovídajícími alkylačními nebo acylačními činidly převede na ergopeptiny obecného vzorce I (viz příloha), ve kterém  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl, benzyl, acetyl, methylsulfonyl nebo benzyloxykarbonyl a  $R^2$  značí methyl nebo isopropyl a takto připravené sloučeniny se popřípadě převedou na soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami v případě, že  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl nebo benzyl.

Deriváty ergopeptinu obecného vzorce I se rozumí deriváty přirozených peptidických námelových alkaloidů v poloze 9,10 dihydrogenovaných. Příprava podobných derivátů ergopeptinu je popsána v patentových spisech NSR 2,544,619 a 2,557,792, a to synteticky reakcí odpovídajících reaktivních substitučních derivátů kyselin 6-nor-6-alkyl-9,10-dihydrolysergových se syntetickými aminocykloly, tj. cyklickými peptidy reprezentujícími peptidickou část derivátů ergopeptinu obecného vzorce I. Reaktivní substituční deriváty kyselin 6-nor-6-alkyl-9,10-dihydrolysergových jsou připravovány parciálně synteticky z přirozené kyseliny D-lysergové v několika syntetických stupních, aminocykloly tj. (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-5 $\alpha$ -benzyl-2 $\beta$ -methyl-3,6-dioxo-10b-hydroxyoktahydro-8H-oxazolo(3,2-a)-pyrrolo(2,1-c)pyrazin, respektive (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-5 $\alpha$ -benzyl-2 $\beta$ -isopropyl-3,6-dioxo-10b-hydroxyoktahydro-8H-oxazolo(3,2-a)pyrrolo(2,1-c)pyrazin jsou připravovány totálně synteticky až ve dvaceti stupních (například Hofmann A. se sp.: *Helv.Chem.Acta* **46**, 2306 (1963)). Podle našeho způsobu výroby se tyto ergopeptiny obecného vzorce I získávají ve třech stupních parciálně syntetickými obměnami prováděnými s celou molekulou 9,10-dihydroderivátu přirozeného peptidického námelového alkaloidu. Náš postup výroby derivátů ergopeptinu obecného vzorce I představuje tedy významné zlepšení a zkrácení výroby těchto derivátů ergopeptinu.

K N-demethylaci ergopeptinů jsme použili klasické Braunovy demethylace terciárních aminů bromkyanem, kterou popsal u derivátů kyseliny lysergové Fehr se sp. (*Helv.Chem.Acta* **53**, 2197 (1970)). Zjistili jsme, že odštěpení kyanskupiny z našich 6-nor-6-kyanderivátů ergopeptinů probíhá nejlépe hydrogenací s Raneyovým niklem ve vodném dioxanu. Fehr se sp. odštěpuje kyanskupinu z 6-nor-6-kyanderivátů 9,10-dihydrolysergové kyseliny hydrogenací s Raneyovým niklem v dimethylformamidu. Odštěpení kyanskupiny zinkem v kyselině octové, také podle Fehra se sp. (citace viz výše), je provázeno značnými ztrátami v důsledku jejich rozkladu. Vhodnou úpravou podmínek N-demethylace s ohledem na charakteristické vlastnosti peptidické části molekuly ergopeptinů, podařilo se nám připravit odpovídající 6-nor-deriváty ergopeptinů obecného vzorce III, které jsme 6-alkylovali, respektive 6-acylovali, za šetrných podmínek za užití běžných metod.

Uvedené deriváty ergopeptinů obecného vzorce I mají zajímavé farmakodynamické vlastnosti a mohou sloužit samy jako léčiva v humánní nebo veterinární medicíně a nebo jako meziprodukty jejich přípravy.

Bližší podrobnosti výroby derivátů ergopeptinů obecného vzorce I podle našeho vynálezu vyplývají z následujících příkladů.

Příprava byla prováděna v atmosféře inertního plynu, argonu nebo dusíku, a za chránění před denním světlem. Teploty tání (rozkladu) jsou udány ve stupních Celsia.

## Příklad 1

## 6-nor-6-kyan-dihydroergotamin

Do roztoku dihydroergotaminu (17,15 g; 29 mmol) v 1 500 ml chloroformu byl za míchání vnesen roztok bromkyanu (5 g; 47 mmol) ve 20 ml chloroformu. Reakční směs byla po 96 h míchání při 20 °C zfiltrována, odpařena za sníženého tlaku a odparek čištěn chromatografií na sloupci silikagelu v chloroformu za užití ethanolu jako elučního činidla. Krystalizací odparku frakce obsahující 6-nor-6-kyan-dihydroergotamin z methanolu bylo získáno 14,21 g 6-nor-6-kyan-dihydroergotaminu t.t. 223 až 225 °C;  $[\alpha]_D^{20} -7,32^\circ$  (c = 0,76, piridin).

Analogickým postupem byl z dihydroergokristinu připraven 6-nor-6-kyan-dihydroergokristin t.t. 194 až 195 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 1,73^\circ$  (c = 0,5, pyridin).

## Příklad 2

## 6-nor-dihydroergotamin

6-NOr-6-kyan-dihydroergotamin (4,58 g; 7,7 mmol) rozpuštěný v 70 ml dioxanu obsahující 10 % obj. vody byl hydrogenován za přítomnosti Raneyova niklu 3 hodiny při 40 °C za normálního tlaku. Po oddělení katalyzátoru byl filtrát odpařen za sníženého tlaku a odparek čištěn chromatografií na sloupci silikagelu v chloroformu s 10 % obj. ethanolu. Krystalizací z acetonu bylo získáno 3,49 g 6-nor-dihydroergotaminu t.t. 182 až 186 °C;  $[\alpha]_D^{20} -39,44^\circ$  (c = 0,5, pyridin).

Analogickým postupem byl z 6-nor-6-kyan-dihydroergokristinu připraven 6-nor-dihydroergokristin. Krystalizát z benzenu taje při 182 až 184 °C;  $[\alpha]_D^{20} -33,71^\circ$  (c = 0,2, pyridin).

## Příklad 3

## 6-nor-6-propyl-dihydroergotamin

Do roztoku 6-nor-dihydroergotaminu (2,26 g; 4 mmol) ve směsi 40 ml methanolu a 12 ml chloroformu byl přidán propionaldehyd (0,51 g; 8,8 mmol) a kyanborohydrid sodný (0,504 g; 8 mmol) a při směsi bylo upraveno kyselinou octovou na 5,2. Po 4 míchání při 20 °C byla reakční směs zředěna chloroformem, vytřepána zředěným vodným roztokem amoniaku a vodou. Organická fáze po vysušení síranem sodným byla odpařena do sucha za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu v soustavě chloroformaceton (3:2). Krystalizací z benzenu bylo získáno 1,72 g 6-nor-6-n-propyl-dihydroergotaminu t.t. 178 až 180 °C;  $[\alpha]_D^{20} -64,2^\circ$  (c = 0,5, pyridin).

Base 6-nor-6-n-propyl-dihydroergotaminu byla rozpuštěna v ethanolu, k horkému roztoku byla přidána kyselina vinná v množství postačujícím k přípravě hydrogenvinanu. Hydrogenvinan 6-nor-6-n-propyldihydroergotaminu t.t. 197 až 198 °C;  $[\alpha]_D^{20} -6,09^\circ$  (c = 0,2, 50% ethanol) se vyloučil po přidání nadbytku diethyletheru. Analogicky jako 6-nor-6-n-propyl-dihydroergotamin byly připraveny: 6-nor-6-n-propyl-dihydroergokristin t.t. 210 až 215 °C (methanol);  $[\alpha]_D^{20} -47,09^\circ$  (c = 0,2, pyridin),

6-nor-6-benzyl-dihydroergotamin t.t. 232 až 233 °C (aceton);

$[\alpha]_D^{20} -91,25^\circ$  (c = 0,2, pyridin),

6-nor-6-benzyl-dihydroergokristin t.t. 205 až 207 °C (aceton);

$[\alpha]_D^{20} -72,55^\circ$  (c = 0,2, pyridin).

## Příklad 4

## 6-nor-6-allyl-dihydroergotamin

Směs roztoku 6-nor-dihydroergotaminu (1,14 g; 2 mmol) ve 40 ml dioxanu, allylbromidu (0,48 g; 4 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (0,67 g; 8 mmol) byla za míchání zahřívána 13,5 h na 50 °C. Odparek reakční směsi byl roztřepán ~~mezi~~ chloroform a vodu. Organická fáze byla vysušena síranem sodným a odparek čištěn chromatografií na sloupci silikagelu v

chloroformu za užití ethanolu jako elučního činidla. Krystalizací z acetonu bylo získáno 0,350 g 6-nor-6-allyl-dihydroergotaminu t.t. 178 až 182 °C  $[\alpha]_D^{20}$  -68,09° (c = 0,2, pyridin)-

Analogicky byly připraveny:

6-nor-6-allyl-dihydroergokristin t.t. 192 až 195 °C (methanol);

$[\alpha]_D^{20}$  -61,16° (c = 0,2, pyridin),

6-nor-6-propargyl-dihydroergotamin t.t. 236 až 237 °C (ethanol);

$[\alpha]_D^{20}$  -66,81° (c = 0,25, pyridin),

6-nor-6-propargyl-dihydroergokristin t.t. 214 až 218 °C (ethanol);

$[\alpha]_D^{20}$  -56,64° (c = 0,2, pyridin),

6-nor-6-ethoxykarbonylmethyl-dihydroergotamin t.t. 171 až 172 °C

(aceton);  $[\alpha]_D^{20}$  -45,44° (c = 0,5, pyridin) a

6-nor-6-ethoxykarbonylmethyl-dihydroergokristin t.t. 158 až 161 °C (diethylether);

$[\alpha]_D^{20}$  -39,38° (c = 0,5, pyridin).

#### Příklad 5

##### 6-nor-6-acetyl-dihydroergotamin

Do roztoku 6-nor-dihydroergotaminu (0,57 g; 1 mmol) v 10 ml pyridinu byl přikapán acetanhydrid (0,81 g; 8 mmol) a směs byla míchána 1 h při 20 °C. Směs byla potom zředěna vodou za vnějšího chlazení. Vyloučená látka byla odsáta a vysušena. Krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,51 g 6-nor-6-acetyl-dihydroergotaminu t.t. 198 až 200 °C;

$[\alpha]_D^{20}$  -103,95° (c = 0,5, pyridin).

Analogicky byl připraven 6-nor-6-acetyl-dihydroergokristin t.t. 191 až 192 °C (ethanol);

$[\alpha]_D^{20}$  -96,1° (c = 0,5, pyridin).

#### Příklad 6

##### 6-nor-6-methylsulfonyl-dihydroergokristin

Směs roztoku 6-nor-dihydroergokristinu (1,19 g; 2 mmol) ve 40 ml dioxanu, triethylaminu (0,22 g; 2,2 mmol) a methylsulfochloridu (0,25 g; 2,2 mmol) byla míchána 7 h při 20 °C a potom odpařena do sucha za sníženého tlaku. Odparek byl roztřepán mezi chloroform a vodu. Odparek chloroformové fáze byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu v chloroformu za užití ethanolu jako elučního činidla. Krystalizací z acetonu bylo získáno 0,53 g 6-nor-6-methylsulfonyldihydroergokristinu t.t. 210 až 212 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  -23,99° (c = 0,2, pyridin).

Analogicky byly připraveny:

6-nor-6-methylsulfonyl-dihydroergotamin t.t. 231 až 233 °C (aceton);  $[\alpha]_D^{20}$  -33,23° (c = 0,2, pyridin),

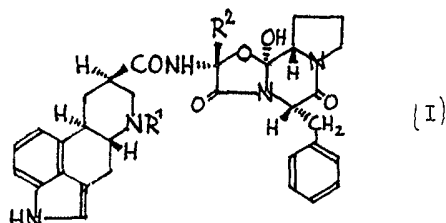
6-nor-6-benzylsulfonyl-dihydroergotamin t.t. 232 až 233 °C (aceton);  $[\alpha]_D^{20}$  -45,31° (c = 0,2, pyridin) a

6-nor-6-benzylsulfonyl-dihydroergokristin t.t. 155 až 160 °C (aceton-voda)

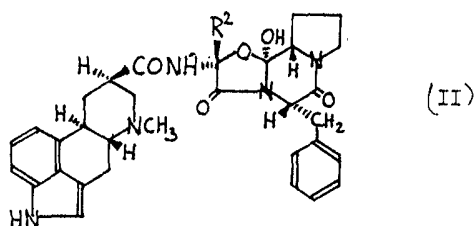
$[\alpha]_D^{20}$  -37,94° (c = 0,2, pyridin).

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

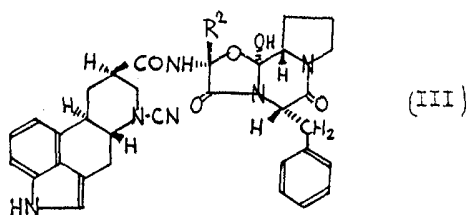
## 1. Způsob výroby derivátů ergopeptinů obecného vzorce I



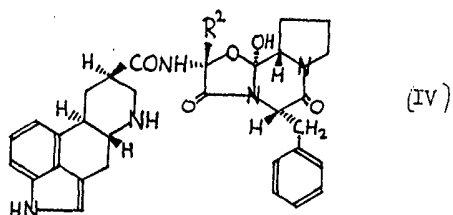
ve kterém  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl, benzyl, acetyl, methylsulfonyl nebo benzyloxykarbonyl a  $R^2$  značí methyl nebo isopropyl a jejich solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami v případě, že  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl nebo benzyl a  $R^2$  má výše uvedený význam, vyznačující se tím, že ergopeptin obecného vzorce II,



ve kterém  $R^2$  má výše uvedený význam se převede reakcí s bromkyanem v inertoním rozpouštědle na ergopeptin obecného vzorce III,



ve kterém  $R^2$  má výše uvedený význam a tento se hydrogenací převede na ergopeptin obecného vzorce IV,

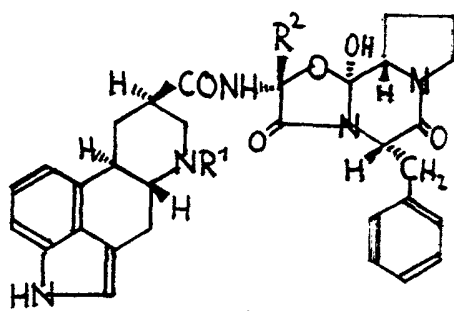


ve kterém  $R^2$  má výše uvedený význam a takto získaný ergopeptin se reakcí s odpovídajícími alkylačními nebo acylačními činidly převede na ergopeptiny obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl, benzyl, acetyl, methylsulfonyl nebo benzyloxykarbonyl a  $R^2$  má výše uvedený význam a takto připravené sloučeniny se popřípadě převedou na soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami v případě, že  $R^1$  značí n-propyl, allyl, propargyl, ethoxykarbonylmethyl nebo benzyl.

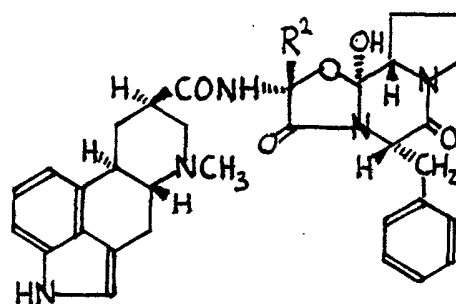
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že reakce bromkyanu s ergopeptinem obecného vzorce II, ve kterém  $R^2$  má výše uvedený význam, se provádí v prostředí chloroformu nebo dichlormethanu při 20 až 40 °C.

3. Způsob výroby podle bodu 1, vyznačující se tím, že hydrogenace ergopeptinů obecného vzorce III, ve kterém  $R^2$  má výše uvedený význam, se provádí v dioxanu obsahujícím 5 až 30 % objemových vody při 30 až 50 °C za normálního tlaku a za přítomnosti Raneyova niklu jako katalyzátoru.

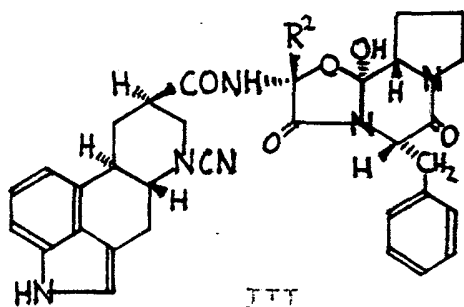
CS 271 626 B1



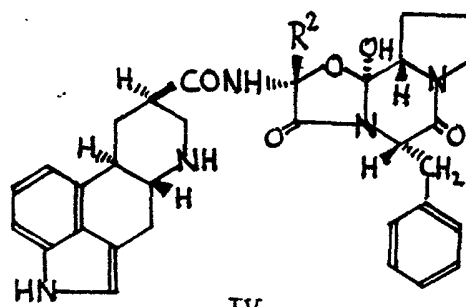
I



II



III



IV