



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 150799

**[C] (45) PATENT WEDDELT
27. DES. 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 457/02

(21) Patentsøknad nr. 791139

(22) Inngitt 04.04.79

(24) Løpedag 04.04.79

(41) Alment tilgjengelig fra 08.10.79

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 10.09.84

(30) Prioritet begjært 05.04.78, Italia, nr 22011 A/78

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av lysergol-derivater.

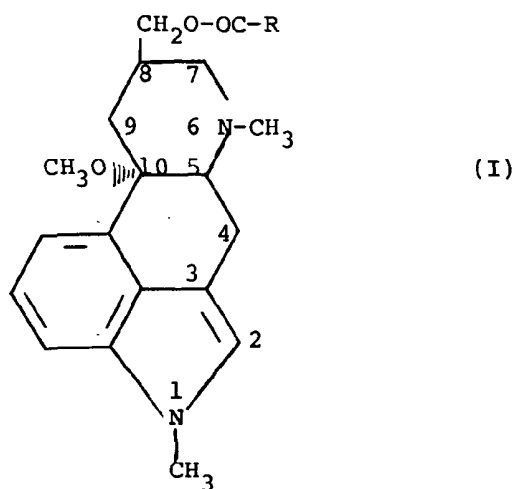
**(71)(73) Søker/Patenthaver ENRICO CORVI MORA,
Via Scalabrini 49,
Piacenza,
Italia.**

(72) Oppfinner Søkeren.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

**(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl. skrift nr 123225,
BRD (DE) off. skrift nr 2022926.**

Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte for fremstilling av derivater av lysergol, mer spesielt derivater av 1-metyl-10-metoksy-lumilysergol, med den generelle formel (I):



hvor

R betyr en nikotiny-, 5-brom-nikotiny- eller furan-2-yl-gruppe.

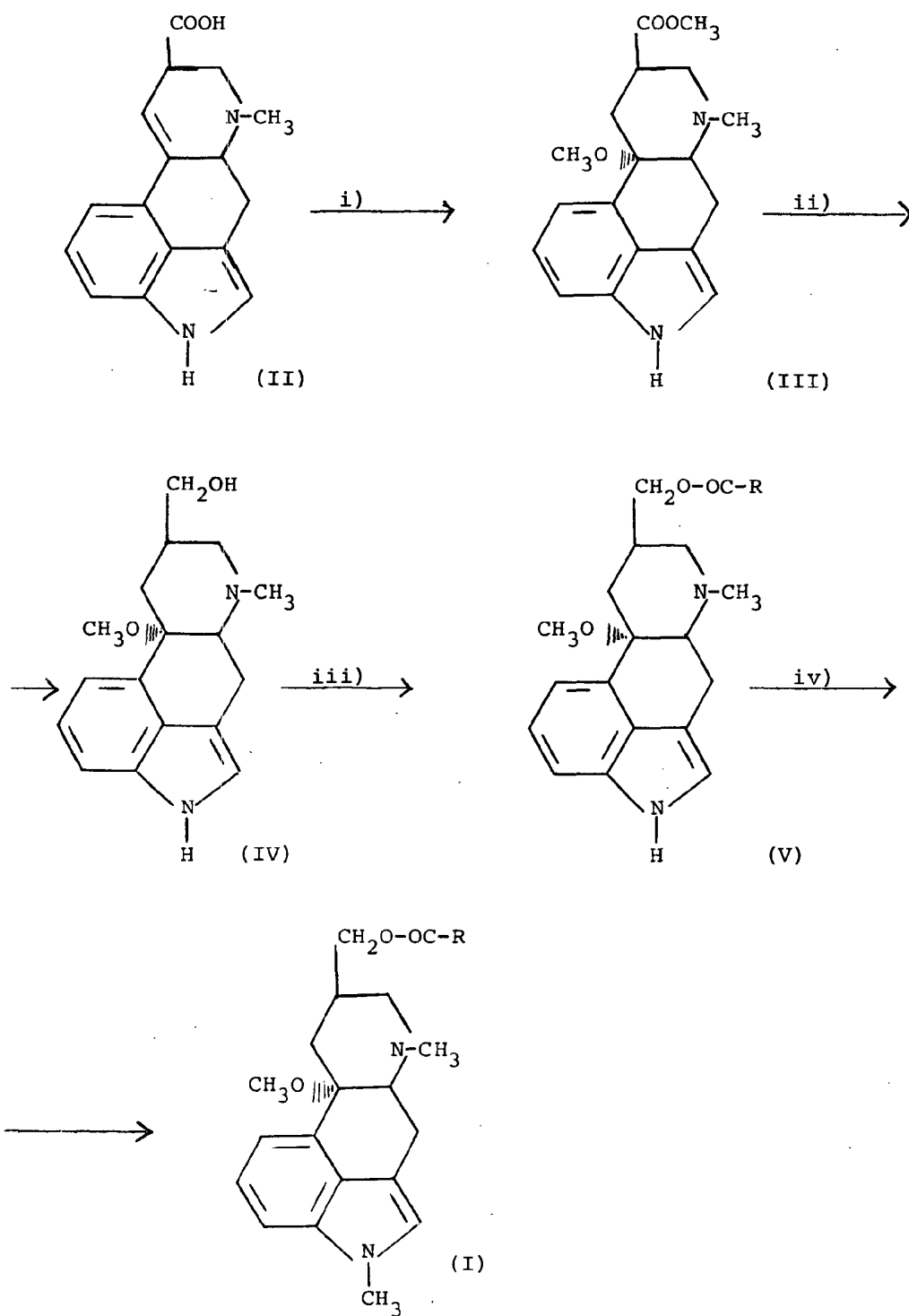
Forbindelsene representert ved formel (I) har interessante farmakologiske egenskaper som en merkbar adrenolytisk og antiserotonisk aktivitet.

Ovennevnte derivater fremstilles tidligere, idet det ble gått ut fra kommersielt tilgjengelig monohydrat lyserginsyre,

150799

2

gjennom følgende reaksjonssekvenser:

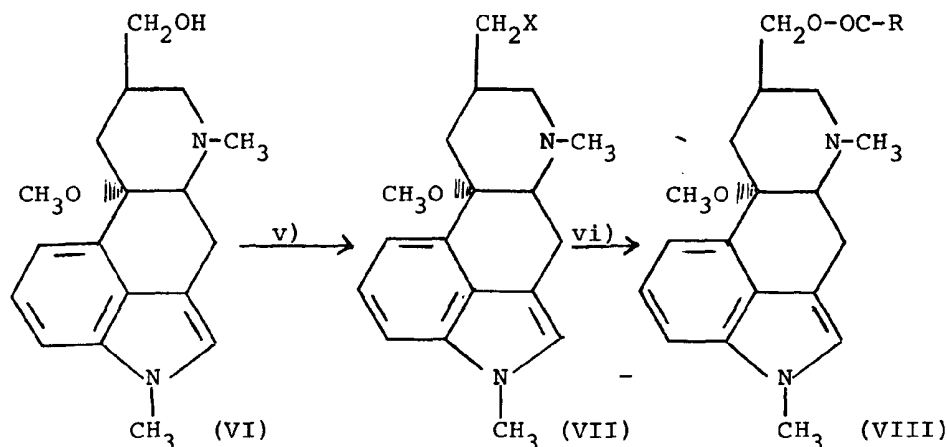


Ifølge trinn (i) overføres lyserginsyre (II) til den tilsvarende 10-metyleter-metylester (III), ved bestråling med ultraviolett lys av en oppløsning av forbindelsen (II) i metanol inneholdende konsentrert H_2SO_4 .

Deretter oppnås 10-metoksy-lumilysergol (IV) ved redusering av esteren (III) med $LiAlH_4$ i tetrahydrofuran. Alkoholen (IV) forestres ved behandling med et derivat av en karboksylsyre $R-COX$, som acylklorider ($X = Cl$) eller tilsvarende anhydrider ($X = O-OC-R$), i nærvær av en tertiær base, f.eks. pyridin eller trietylamin. Deretter blir den således dannede ester (V) alkylert ved 1-stilling med metyljodid i flytende ammoniakk og i nærvær av $NaNH_2$ eller KNH_2 for å gi den ønskede forbindelse (I) (1-metyleringen er også mulig også før forestrings-trinnet (iii)).

Ovennevnte reaksjonsmønster omtales i belgisk patent 633.430 og i fransk patent 2.084.678 og US-patent 3.228.943.

Ifølge en modifikasjon av det generelle reaksjonsmønster i forhold til trinn (iii) angir det franske patent en alternativ forestringsprosess, som vist med følgende skjema:



En slik modifikasjon er nødvendig når R er et radikal omfattende furan og pyrrol-ringer som slik det er kjent, ikke er stabile i nærvær av standard kloreringsmidler, som tionylklorid og fosforoksyklorid. I dette tilfelle, da det er umulig å overføre syren $RCOOH$ til det tilsvarende halogenid $RCOX$ ($X=Cl$) blir alkoholen (VI) overført til alkylkloridene (VII) ved behandling med tosyklorid i pyridin og i nærvær av pyridin hydroklorid (trinn V).

150799

Forbindelsene (VII) omsettes med metalsaltene RCOO^-M^+ av de egnede karboksylsyrer for å gi forbindelsene (VIII) (trinn vi).

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det funnet en ny fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I som er effektiv, enkel og har generell bruk med hensyn til betydningen av substituentene R.

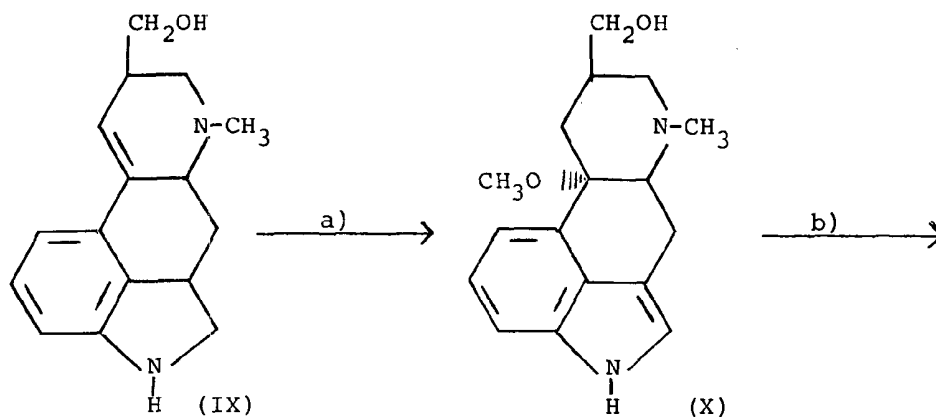
Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen for fremstilling av derivater av 1-metyl-10-metoksy-lumilysergol med den generelle formel (I), hvori R har ovennevnte betydning omfatter følgende trinn:

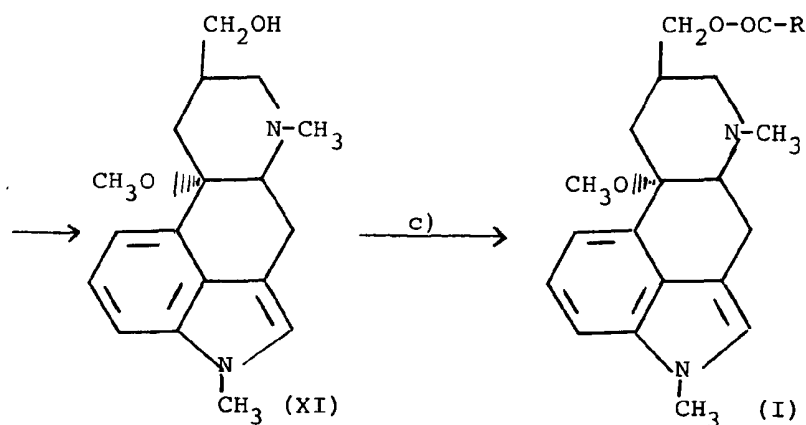
- overføring av lysergol (IX) til 10-alfa-metoksy-lumilysergol (X) ved bestråling av en oppløsning av lysergol;
- metylering av forbindelsen (X) ved indol nitrogenatomet ved hjelp av metyleringsstoffer, idet det oppnås 1-metyl-derivatet;
- omsetning av alkoholen (XI) med en karboksylsyre R-COOH , hvori R har ovennevnte betydning i molekylært overskudd med hensyn til alkoholen.

Lysergol er utgangsreaksjonskomponenten av syntese-reaksjonen og er et naturprodukt, som lett kan fåes ved ekstrahering av frø av noen typer av Ipomoea.

Bruk av slikt råmateriale har noen vesentlige fordeler overfor bruk av lyserginsyre, da lysergol ikke undergår isomerisering ved C-8-stillingen og har allerede den kjemiske funksjon klar for forestring.

Reaksjonsmønsteret av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er angitt som følger:





I henhold til den foretrukne utførelsesform oppløses lysergol (IX) i metanol inneholdende konsentrert svovelsyre i forhold på 5 til 20% v/v og utsettes for stråler av en ultraviolettlampe av kvikksølvutladningstypen eller lignende.

Reaksjonen utføres i en inert gassatmosfære og ved en temperatur mellom 10 og 50°C.

10- alfa-metoksy-lymilysergol (X) isoleres med godt utbytte etter standardbehandling av reaksjonsblandingen.

I trinn b) i henhold til oppfinnelsen utføres metyleringen av indol-nitrogenatomet ved behandling av oppløsningen av forbindelse (X) i dimetylsulfoksyd med metyljodid, i nærvær av et finmalt alkalihydroksyd ved en temperatur mellom 10 og 40°C.

Ved avslutningen av reaksjonen fortynnes reaksjonsblandingen med vann og 1-metyl-10-alfa-metoksy-lumilysergol (XI) ekstraheres ved hjelp av egnede organiske oppløsningsmidler som kloroform. Deretter i trinn c) oppløses alkoholen (XI) i tetrahydrofuran og den resulterende oppløsning supplementeres med karboksylsyren i mengden på 2 til 4 mol pr. mol alkohol (XI), sammen med et lite overskudd av dicyklohexylkarbodiimid som kondensasjonsmiddel.

Reaksjonen utføres ved en temperatur mellom 20 og 40°C, ved slutten av forestringen adskilles dicyklohexylurinstoff ved filtrering, overskuddet av uomsatt syre R-COOH gjenvinnes og reaksjonsproduktet (I) oppnås ved fordampning av oppløsningsmidlet under nedsatt trykk.

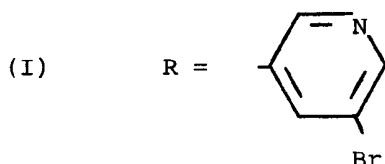
Forestringsmetoden av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen muliggjør karboksylsyren å bli anvendt direkte, uten på forhånd å

150799

overføres til funksjonelle derivater, som tilsvarende syreklorider, anhydrider og metalsalter, således eliminerer problemer og ulemper ved tidligere teknikkens stand. Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av noen ikke begrensende eksempler.

EKSEMPEL 1

1-metyl-10 alfa-metoksy-lumilysergol-8(5'-brom)nikotinat:



a) 10 alfa-metoksy-lumilysergol (X)

50,35 g lysergol oppløses i 1500 ml av en blanding $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (40/7,5 v/v) og eventuell oppvarming av blandingen til 35-40°C.

Oppløsningen fylles i en egnet reaktor for fotokjemiske reaksjoner, og bestrålingen startes idet temperaturen opprettholdes ved 20-40°C i en atmosfære av inertgass. Lyskilden er en Phillip-lampe HPLR-N 250W.

Reaksjonsforløpet kontrolleres ved tynnsjiktskromatografi (TLC) ved anvendelse av silikagel CF_{254} som adsorberingsmiddel, blandingen $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_4\text{OH} = 20/80/0,2$ som elueringsmiddel, og UV-lys ($\lambda=254$ nm) og Van Urk reagens (Stahl nr. 73) som omramningsinnretninger.

Ved slutten av reaksjonen helles reaktorinnholdet i 6 liter isvann, blandingen gjøres alkalisk med NH_4OH (650 ml) og ekstraheres fullstendig med kloroform. De kombinerte organiske ekstrakter vaskes med vann, tørkes over Na_2SO_4 , filtreres og konsentreres til et residu under redusert trykk og ved 30-35°C.

Residuet omkrystalliseres igjen fra acetonitril, idet det oppnås 45 g (utbytte = 80%) med 10 alfa-metoksy-lumilysergol, smp. 183-185°C.

b) 1-metyl-10 alfa-metoksy-lumilysergol (XI)

30,5 g tørr, finmalt KOH og 250 ml dimetylsulfoksyd fylles i en reaktor med mekanisk omrører, termometer og avkjølingsinnretninger.

Blandingen omrøres i 10 minutter og deretter tilsettes 39 g 10 alfa-metoksy-lumilysergol (X): omrøringen fortsettes ved 15-20°C i 45 minutter og deretter tilsettes 9,8 ml CH₃J dråpevis, idet temperaturen holdes ved 25-35°C. Ved avslutning av tilsetningen omrøres reaksjonsblandingen i ca. 45 min. idet reaksjonsforløpet overvåkes ved hjelp av TLC under samme betingelser som i trinn a).

Reaktorinnholdet helles i isvann, utfellingen frafiltreres og filtreringsvæskene ekstraheres deretter fullstendig med CHCl₃.

De kombinerte organiske oppløsninger vaskes med vann, og tørkes deretter over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres til et residu under nedsatt trykk ved 30°C. Råresiduet kombineres med utfellingen fra vann og krystalliseres igjen fra aceton. Det fåes 28-30 g (utbytte= ca. 70%) med 1-metyl-10alfa-metoksy-lumilysergol, smp. 213-216°C.

c) 1-metyl-10 alfa-metoksy-lumilysergol-8(5'-brom)-nikotinat

En oppløsning omfattende 79,4 g av 5 brom-nikotinsyre, 27,05 g 1-metyl-10 alfa-metoksy-lumilysergol (XI) og 900 ml tetrahydrofuran has i en reaktor utstyrt med termometer, omrører og kjøler.

Det tilsettes 20,62 g dicyklohexylkarbodiimid, idet temperaturen holdes ved ca. 30°C.

Reaksjonen overvåkes ved TLC under samme betingelser som angitt ovenfor.

Blandingen avkjøles til 0°C, det utfelte dicyklohexylurea adskilles ved filtrering og filtratet konsentreres til et residu under nedsatt trykk ved 35°C.

Residuet opptas med 800 ml CH₂Cl₂ og blandingen behandles under omrøring med en vannoppløsning mettet med NaHCO₃, for å gjenvinne uomsatt 5-brom-nikotinsyre.

Etter adskilling av fasene, vaskes den organiske fase med vann, tørkes over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres til tørrhet

150799

8

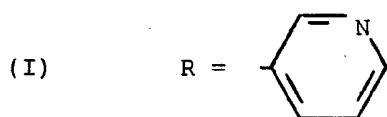
under nedsatt trykk ved 30°C.

Residuet omkrystalliseres fra eter.

Det fåes 40 g (utbytte= ca. 90%) brom-nikotinester av 1-metyl-10 alfa-metoksy-lumilysergol, smp. 135-136°C. Den alkaliske vandige fase gjøres sur til pH 3 med HCl og uomsatt brom-nikotinsyre gjenvinnes ved filtrering. (gjenvinningsutbytte= ca. 75%).

EKSEMPEL 2

1-metyl-10 alfa-metoksy-lumilysergol-8-nikotinat



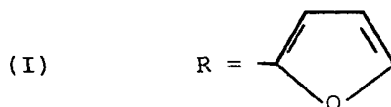
Utgangsmaterialet 1-metyl-10 alfa-metoksy-lumilysergol fremstilles som angitt i Eks. 1 ved hjelp av trinn a) og b), og forestringen utføres under eksperimentelle betingelser tilsvarende trinn c) ved anvendelse av 48,3 g nikotinsyre, 27,04 g av forbindelse (XI), 750 ml tetrahydrofuran og 20,62 g dicyklohexylkarbodiimid.

Ved avslutning av prosessen fåes 32 g (utbytte= 88%) ren ester, smp. 124-126°C.

Gjenvunnet utbytte av uomsatt nikotinsyre er ca. 73%.

EKSEMPEL 3

1-metyl-10 alfa-metoksy-lumilysergol-8-(2'-furan)-karboksylat



I dette tilfelle fremstilles også den ønskede ester ifølge fremgangsmåten ifølge Eks. 1:

Mer spesielt utføres forestringsreaksjonen ved å anvende 13,5 g av forbindelsen (XI), 10,3 g dicyklohexylkarbodiimid,

250 ml THF og 20,34 g piromucinsyre (2-furoinsyre). Til slutt fåes 16 g (utbytte = 90%) av esteren, smp. 142-144°C.

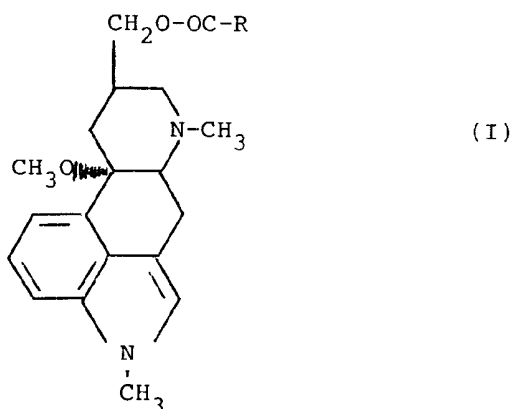
Gjenvinningsutbyttet av uomsatt furan-2-karboksylsyre er ca. 40%.

150799

10

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av lysergol-derivater med den generelle formel

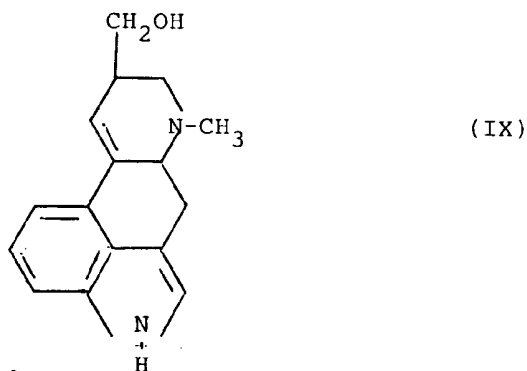


hvor

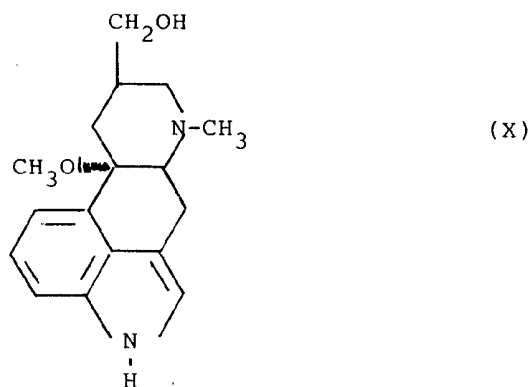
R betyr en nikotinyl-, 5-brom-nikotinyl- eller furan-2-yl-gruppe,

karakterisert ved

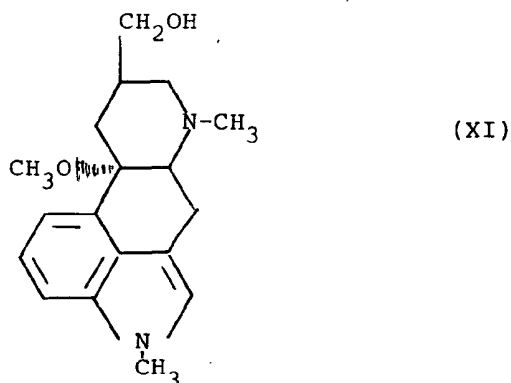
a) overføring av lysergol med formel



med metanol ved bestråling med ultrafiolett lys i nærvær av en konsentrert svovelsyre til 10α-metoksy-lumilysergol med formel



b) metylering av forbindelsen (X) ved indolnitrogenatomet ved hjelp av metyljodid i nærvær av tørt alkalimetall-hydroksyd og dimetylsulfoksyd for å danne et 1-metylderivat med formel



c) omsetning av alkoholen (XI) med en karboksylsyre med formel $R\text{-COOH}$, hvor R har ovennevnte betydning, i et molart overskudd med hensyn til alkoholen og anvendelse av dicykloheksylkarbodiimid som kondenseringsmiddel for å danne forbindelsen med formel I.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at den fotokjemiske reaksjon ifølge trinn a) utføres på en oppløsning av lysergol i en blanding av metanol og svovelsyre inneholdende 5-20% (v/v) av H_2SO_4 i en inert atmosfære, idet det benyttes kvikksølv UV-lamper eller tilsvarende lyskilder og en temperatur mellom 10 og 50°C.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at metyleringen ifølge trinn b) i 1-stillingen i 10 α -metoksy-lumilysergol utføres i nærvær av dimetylsulfoksyd ved en temperatur mellom 10 og 40°C.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at esterdannelsen ifølge trinn c) med 1-metyl-10 α -metoksy-lumilysergol utføres i tetrahydrofuran, idet det benyttes et overskudd av karboksylsyre på mellom 2 eller 4 ganger den støkiometriske mengde og i nærvær av dicykloheksylkarbodiimid som kondenseringsmiddel.