



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

247570

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 457/02

(22) Přihlášeno 15 04 85

(21) PV 2778-85

(40) Zveřejněno 15 05 86

(45) Vydáno 16 05 88

(75)

Autor vynálezu

ČVAK LADISLAV ing., OPAVA, STUHLÍK JOSEF ing., HRABYNĚ,

RODER LUBOMÍR ing., MARKOVIČ LUBOŠ ing., KRAJÍČEK ALOIS PhMr.,

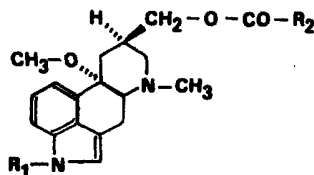
SPÁČIL JIŘÍ PhMr., OPAVA

(54) Způsob přípravy N_1 alkylovaných derivátů dihydrolysergolu

Způsob přípravy N_1 alkylovaných derivátů dihydrolysergolu obecného vzorce I kde R_1 znamená $C_1 - C_4$ alkyl R_2 znamená zbytek organické karboxylové kyseliny zahrnující alifatické, alicyklické nebo aromatické karboxylové kyseliny obsahující nejvýše 10 uhlíkových atomů a nebo heterocyklické karboxylové kyseliny obsahující jeden heterocyklický kruh s jedním atomem dusíku, případně substituovaný halogenem.

Jedná se o látky účinné, zejména s účinkem antiserotoninovým a adrenolytickým. Postupem podle řešení se tyto látky vyrábějí z elymoklavinu, který je dostupný fermentací. Elymoklavin se isomerizuje na lysergol, který se převede na mesyl-, resp. tosyl ester. Tosylát nebo mesylát lysergolu se podrobí fotochemické methoxylaci a vzniklý 10-alfa-methoxyderivát se alkyluje na N_1 za podmínek katalýzy fázového přenosu. N_1 alkylovaný derivát 10-alfa-methoxydihydrolysergolu se potom reakcí se sodnou, draselnou nebo tetraalkylamoniovou solí odpovídající karboxylové kyseliny převede na látku obecného vzorce I.

Vynález se týká způsobu přípravy N_1 alkylovaných derivátů dihydrolysergolu obecného vzorce I



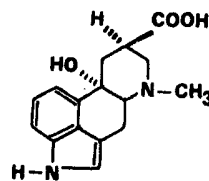
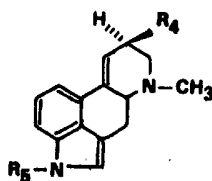
(I)

kde R_1 znamená $C_1 - C_4$ alkyl

R_2 znamená zbytek organické karboxylové kyseliny zahrnující alifatické, alicyklické nebo aromatické karboxylové kyseliny obsahující nejvýše 10 uhlíkových atomů a nebo heterocyklické karboxylové kyseliny obsahující jeden heterocyklický kruh s jedním atomem dusíku, případně substituovaný halogenem.

Sloučeniny obecného vzorce I mají velmi zajímavé farmakologické vlastnosti zejména adrenolytické a antiserotoninové aktivity. Terapeuticky významným představitelem těchto látek je D-1,6-dimethyl-8-beta-(5-bromnikotinoyloxymethyl)-10-alfa-methoxyergolin uváděný pod názvem Nicergolin.

Dosud známé postupy přípravy látek obecného vzorce I vychází z kyseliny lysergové VII a (čs. pat. 144 540), kyseliny lumilysergové VIII (US pat. 3 228 943), lysergolu VII b (EP 4 664) a nebo kyseliny 1-methyllysergové VII c (čs. AO 229 086).



(VIII)

R_4	R_5
(VII a) - COOH	H
(VII b) - CH ₂ OH	H
(VII c) - COOH	CH ₃

Uvedené způsoby přípravy mají některé nevýhody. Podle US patentu 3 228 943 se methylester kyseliny 10-alfa-methoxy lysergové, připravený esterifikací a etherifikací lumilysergové kyseliny nebo fotoadící methanolu na kyselinu lysergovou např. podle čs. patentu 144 540 redukuje hydridem lithno-hlinitým na 10-alfa-methoxydihydrolysergol. Methylací takto získaného alkoholu methyljodidem v kapalném amoniaku v přítomnosti amidu draselného se získá 1-methyl-10-alfa-methoxydihydrolysergol, který se acyluje chloridem organické kyseliny v pyridinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Nevýhodou tohoto postupu je však vznik O-alkyletheru při alkylationi derivátu dihydrolysergolu, s nechráněnou hydroxylovou skupinou, který se z produktu reakce obtížně odstraňuje, dále nízké výtěžky při esterifikaci alkoholu a použitím pro průmyslovou výrobu méně vhodných činidel jako je hydrid lithno-hlinitý a kapalný amoniak.

Podle švýcarského patentu 553 185 se nejdříve provede acylace 10-alfa-methoxydihydrolysergolu chloridem organické kyseliny, která poskytuje vyšší výtěžky esteru 10-alfa-methoxydihydrolysergolu a až poté methylace získaného esteru methyljodidem v kapalném amoniaku. Alkylace je však provázena nežádoucími vedlejšími reakcemi, takže žádaná sloučenina obecného vzorce I se získá v nízkém výtěžku.

Alkylaci lze rovněž provádět ve fázi esteru kyseliny 10-alfa-methoxydihydrolysergové buď v kapalném amoniaku v přítomnosti amidu draselného /L. Bernardi a kol. IL Farmaco Ed. Sci 30, 789 (1975)/, nebo za použití katalyzátorů fázového přenosu alkylhalogenidem nebo dialkylsulfátem (EP 533). Při prvním způsobu dochází k nežádoucím vedlejším reakcím, jejichž produkty snižují výtěžek a ztěžují izolaci produktu. Nevýhodou druhého způsobu jsou velké objemy rozpouštědla a použití nadbytku alkylačního činidla, které způsobuje kvarternizaci terciárního atomu dusíku ergolinového skeletu a tím snížení výtěžku. Většinou výše uvedených nevýhod odstraňuje čs. AO 234 498, podle něhož se alkylace provádí v dichlormethanu alkylhalogenidem nebo dialkylsulfátem v přítomnosti malého násobku vodného roztoku hydroxidu sodného a tetraethylamonium hydroxidu. Stupeň konverze je vyšší než 95 % a kvarternizace terciárního dusíku je potlačena na minimum. Špatně izolovatelný produkt reakce se redukcí borohydridem sodným převede na dobře krystalizující 1-alkyl-10-alfa-methoxydihydrolysergol.

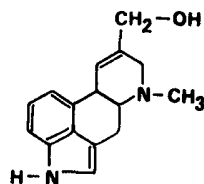
Evropský patent 4 664 řeší přípravu sloučenin obecného vzorce I postupem vycházejícím z lysergolu. Fotoadicií methanolu se získá 10-alfa-methoxydihydrolysergol, který se alkyluje methyljodidem v dimethylsulfoxidu a v přítomnosti práškového hydroxidu draselného a esterifikace 1-methylderivátu se provádí organickou kyselinou v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu. Nevýhodou postupu je vznik vedlejších produktů při methylaci, zejména O-methylderivátu a obtížné odstraňování dicyklohexylmočoviny z produktu po esterifikaci alkoholu.

Autoři čs. AO 229 086 užívají v postupu syntézy D-6-methyl-8-beta-(5-bromnikotinoyl)-10-alfa-methoxydihydrolysergolu jako výchozí surovinu kyselinu 1-methyllysergovou. Fotoadicií methanolu v přítomnosti silné kyseliny se připraví 10-alfa-methoxyderivát, který se redukuje komplexním hydridem jako je hydrid sodnoboritý nebo bis-(2-methoxy-ethoxy)aluminium hydrid sodný. Takto získaný 1-methyl-10-alfa-methoxydihydrolysergol se esterifikuje v inertním rozpouštědle v přítomnosti triethylamimu, chloridem kyseliny bromnikotinové.

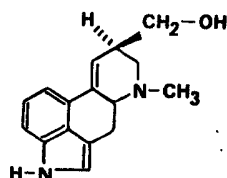
Jiný způsob esterifikace derivátů lysergolu řeší NSR patent 2 752 533. Esterifikace alkoholu se provádí kyselinou 5-bromnikotinovou za použití komplexu imidazolu s trifenylfosfitem. Postup však používá nákladnější pomocné suroviny a produkt esterifikace je nutno izolovat ionexovou chromatografií.

Autoři vynálezu našli nový výhodný postup přípravy látek obecného vzorce I užívající jako výchozí surovinu fermentačně dostupný elymoklavin. Navržený postup odstraňuje některé nevýhody výše uvedených způsobů. Postupem podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I vyrábí tím způsobem, že se:

a) elymoklavin vzorce II izomerizuje v inertním rozpouštědle za přítomnosti Al_2O_3 na lysergol III

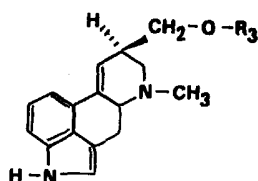


(II)



(III)

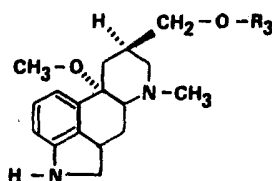
b) lysergol reakcí s chloridem kyseliny p-toluensulfonové nebo methansulfonové v přítomnosti terciární báze převede na tosyl - resp. mesylester lysergolu IV a, b,



(IV a) R_3 znamená $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$

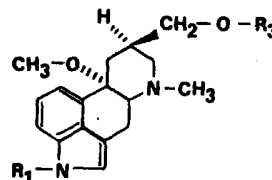
(IV b) R_3 znamená $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$

c) sloučenina IV a, b převede fotoadicí methanolu za přítomnosti silné kyseliny na tosyl(mesyl)ester 10-alfa-methoxydihydrolysergolu V a, b.



(V)

d) získaný 10-alfa-methylether s chráněnou hydroxylovou skupinou vzorce V a, b alkyluje alkylhalogenidem nebo dimethylsulfátem v methylenchloridu za přítomnosti vodného roztoku hydroxidu sodného a katalyzátoru fázového přenosu na tosyl(mesyl)ester 1-alkyl-10-alfa-methoxydihydrolysergolu VI a, b.



(VI)

e) sloučenina VI a, b převede reakcí se solí organické kyseliny v inertním rozpouštědle na sloučeninu obecného vzorce I.

Ve stupni a) postupu podle vynálezu se izomerizace dvojné vazby v poloze 8, 9 do polohy 9, 10 provádí varem elymoklavinu II v roztoku benzenu nebo pyridinu za přítomnosti Al_2O_3 . Produkt izomerace s dvojnou vazbou v poloze 9, 10 se izoluje vymytím odfiltrovaného oxidu hlinitého methanolem. Spojené vymývací podíly se zahustí ke krystalizaci.

Ve stupni b) se lysergol podrobí reakci s tosylchloridem, nebo výhodněji s mesylchloridem (poskytuje vyšší výtěžky a jednotný produkt reakce) v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, nebo benzen za přítomnosti terciární báze, např. triethylaminu. Reakci lze provést i v pyridinu, který zároveň váže vznikající chlorovodík. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí -10 až $+30$ °C. Po ukončení reakce se produkt izoluje známými způsoby.

Ve stupni c) se provádí ozařování methanolickeho roztoku látky IV a, b v přítomnosti silné kyseliny. Jako zdroje ultrafialového záření se používají vysokotlaké rtuťové výbojky, případně germicidní výbojky s luminoflorem s výhodou s maximem vyzařování energie okolo 320 nm. Jako filtr záření o nižší vlnové délce lze s výhodou použít sklo Simax. Jako silná kyselina se používá kyselina sírová, fosforečná, případně silné organické kyseliny jako je kyselina methansulfonová, resp. p-toluensulfonová. Reakce se provádí v rozmezí teploty 0 až +50 °C s výhodou při teplotě místnosti. Při výše uvedeném uspořádání reakce je průběh vysoce stereospecifický a nežádoucího 10-beta-izomeru vzniká méně než 10 %. Reakční doba je závislá na intenzitě záření, koncentraci ozařované látky a čistotě použitých surovin. Reakční produkt se izoluje po alkalizaci směsi extrakcí do organického rozpouštědla jako je methylenchlorid, chloroform nebo toluen. Po odpaření rozpouštědla za vakua se produkt krystaluje z organického rozpouštědla, výhodně z acetonu.

Ve stupni d) postupem podle vynálezu se na roztok látky V a, b v inertním rozpouštědle s výhodou v dichlormethanu působí ekvivalentem alkylhalogenidu nebo dialkylsulfátu v přítomnosti vodného roztoku hydroxidu sodného a kvarterní amoniové soli nebo báze s výhodou v přítomnosti tetraethylamonium hydroxidu. Alkylace se provádí při teplotách -20 °C až +30 °C s výhodou při 0 °C a je ukončena za 2 až 10 minut. Při výše uvedených reakčních podmínkách je dosaženo vysokého stupně konverze a jen v minimální míře dochází ke kvarternizaci dusíkového atomu v poloze 6 ergolinového skeletu. Hlavním přínosem způsobu podle vynálezu je zabránění tvorby O-alkylderivátu, díky ochraně hydroxylové skupiny tosyl- nebo mesylskupinou. Reakční směs se po ukončení reakce s výhodou zpracuje tak, že se vlije do vodného roztoku organické kyseliny jako je kyselina octová, vyjme se do organického rozpouštědla a surový produkt získaný po odpaření rozpouštědla se čistí sloupcovou chromatografií a nebo krystalizací.

Ve stupni e) se získaný produkt VI a, b z předešlého kroku kondenzuje se sodnou, draselnou nebo tetraalkylamoniovou solí karboxylové kyseliny. Reakci je nutno provádět při minimálně 70 °C. Při práci se sodnou nebo draselnou solí je nutno použít polárního rozpouštědla (dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid), při práci s tetraalkylamoniovou solí postačuje rozpouštědlo méně polární (v případě tetraethylamoniové soli - dioxan a v případě tetrabutylamoniové soli postačuje toluen). Zejména výhodné je použití tetraethylamoniové soli v dioxanu. Reakční směs se zpracuje odpařením a tetraethylamoniová sůl se snadno z reakční směsi odstraní extrakcí methylenchloridového roztoku vodou. Získaný ester obecného vzorce I se pak izoluje běžnými metodami. Postup podle vynálezu blíže vysvětlí následující příklad, který však jeho rozsah nijak neomezuje.

P ř í k l a d

100 g elymoklavinu se rozpustí ve 4 000 ml pyridinu. K roztoku se přidá 1 000 g oxidu hlinitého a suspenze se míchá při 70 °C po dobu 48 hodin. Poté se oxid hlinitý odfiltruje a pyridinový roztok se zahustí na odparek. Oxid hlinitý se potom promyje 30 l methanolu. K methanolovému eluátu se přidá pyridinový odparek, roztok se odbarví aktivním uhlím a zahustí se na objem cca 200 ml. Po vychlazení se získá krystal lysergolu, který se izoluje. Získá se 87 g lysergolu, který obsahuje 2 % elymoklavinu.

87 g lysergolu se rozmíchá v 870 ml methylenchloridu a k suspenzi se přidá 100 ml triethylaminu. Suspenze se vychladí na 0 °C a přidá se 65 ml methansulfonfylchloridu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila +5 °C. Reakční směs se míchá ještě 2 hodiny při laboratorní teplotě a potom se přidá 500 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Organická fáze se oddělí, a promyje se vodou, vysuší síranem sodným a zahustí se na objem cca 200 ml. Takto zahuštěný roztok se přečistí pasáží přes sloupec 260 kg oxidu hlinitého; eluuje se methylenchloridem. Funkce obsahující mesylát lysergolu se zahustí na odparek, který se zkrystaluje z acetonu. Získá se 74 g mesylátu (t. t. 280 °C, rozklad; $\alpha_{546}^{20} = 12,1^\circ$; /1 %, chloroform + 10% methanol/).

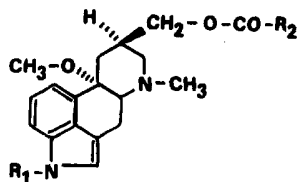
74 g mesylátu lysergolu se rozpustí v 1 500 ml směsi 15 obj. dílů methanolu a 1 obj. dílu koncentrované kyseliny sírové. Roztok se naleje do fotochemického reaktoru (reaktor o objemu 2 000 ml zhotovený ze skla SIMAX a vybavený jednou 250 W středotlakou rtuťovou výbojkou) a ozařuje se po dobu 20 hodin. Reakční směs po ukončení fotochemické methoxylace se naředí 1,5 l methylenchloridu a naleje se za míchání do roztoku 200 ml koncentrovaného amoniaku v 1,5 l vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ještě dvakrát 500 ml methylenchloridu. Spojené methylenchloridové extrakty se promyjí dvakrát 300 ml vody, vysuší se síranem sodným, zahustí se na odparek, který se zkrystalizuje z acetonu. Získá se 59 g mesylátu 10-alfa-methoxydihydrolysergolu (t. t. 280 °C, rozklad; $\alpha_{546}^{20} = 13,7^\circ$, /1 %, chloroform/).

50 g mesylátu 10-alfa-methoxydihydrolysergolu se rozpustí v 1 200 ml methylenchloridu a roztok se vychladí na 0 °C. Připraví se směs 240 ml 20% vodného roztoku tetraethylamonium-hydroxidu a 300 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a směs vychladí se na 0 °C. Oba takto připravené roztoky se smísí a za intenzivního míchání se přidá 18 ml dimethylsulfátu; reakční směs se intenzivně míchá 4 minuty. Potom se oddělí fáze, organická fáze se promyje 4krát 100 ml vody a zahustí se na odparek, který krystalizací z acetonu poskytne 48 g mesylátu 1-methyl-10-alfa-methoxydihydrolysergolu (t. t. 172 °C; $\alpha_{546}^{20} = 19,8^\circ$, /1 %, chloroform/).

48 g mesylátu 1-methyl-10-alfa-methoxydihydrolysergolu se rozpustí ve 250 ml dimethylformamidu a k roztoku se přidá 36 g bromnikotinátu sodného. Reakční směs se zahřívá 1 hodinu na lázni 150 °C teplé. Potom se roztok vychladí na 0 °C a naleje se do 2 500 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Získaná sraženina se odsaje, promyje se vodou a dokonale odsátá sraženina se rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se vysuší síranem sodným, zahustí se na objem cca 100 ml a ten se chromatografuje na sloupci 300 g oxidu hlinitého za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Frakce obsahující čistý produkt se zahustí na odparek, který se rozpustí v 50 ml horkého acetonu a po přidavku 150 ml etheru se získá 55 g krystalického 1,6-dimethyl-8-beta-(5-bromnikotinoyl-oxymethyl)-10-alfa-methoxyergolin - "Nicergolin" (t. t. 137 °C; $\alpha_D^{20} = 19,1^\circ$, /0,5 %, chloroform/).

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy N_1 alkylovaných derivátů dihydrolysergolu obecného vzorce I

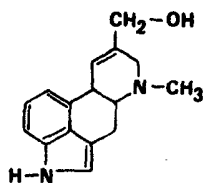


(I)

kde R_1 znamená $C_1 - C_4$ alkyl

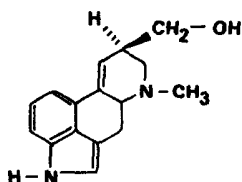
R_2 znamená zbytek organické karboxylové kyseliny zahrnující alifatické, alicyklické nebo aromatické karboxylové kyseliny obsahující nejvýše 10 uhlíkových atomů a nebo heterocyklické karboxylové kyseliny obsahující jeden heterocyklický kruh s jedním atomem dusíku, případně substituovaný halogenem,

vyznačený tím, že se elymoklavin vzorce II



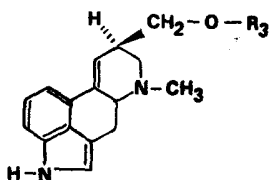
(II)

izomerizuje na lysergol vzorce III s výhodou varem v benzenovém nebo pyridinovém roztoku za přítomnosti Al_2O_3



(III)

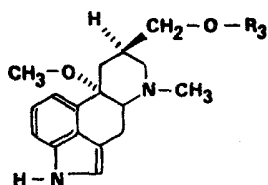
lysergol se převede na látku obecného vzorce IV



(IV)

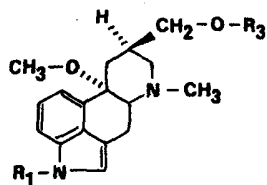
kde R_3 znamená $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$ nebo $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$

ten se fotochemickou methoxylací převede na derivát dihydrolysergolu obecného vzorce V



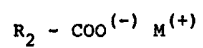
(V)

kde R_3 má výše uvedený význam, který se dále alkyluje za vzniku látky obecného vzorce VI



(VI)

kde R_1 a R_3 mají výše uvedený význam a tato látka poskytne produkt obecného vzorce I reakcí se solí karboxylové kyseliny obecného vzorce



kde R_2 má výše uvedený význam a M znamená sodík, draslík nebo kvarterní amoniový ion.