



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238601

(11)

(32)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 221/18

[22] Přihlášeno 22 12 78

[21] (PV 8857-78)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 22 12 77

(P 27 57 335.9)

Německá spolková republika

[40] Zveřejněno 16 01 85

[45] Vydáno 15 05 87

[72]

Autor vynálezu

HARTENSTEIN JOHANNES dr., STEGEN-WITTENTAL,
SATZINGER GERHARD dr., DENZLINGEN (NSR)

[73]

Majitel patentu

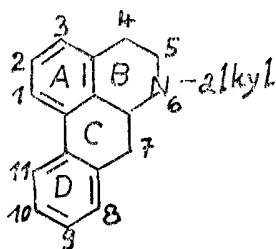
WARNER-LAMBERT COMPANY, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY
(Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy O-methylovaných hydroxyaporfinů

1

Vynález se týká způsobu přípravy O-methylovaných derivátů hydroxyaporfinů, z nichž některé jsou novými sloučeninami.

Aporfiny jsou alkaloidy, které jsou známé již dlouhou dobu. Jejich struktura je odvozena od následujícího skeletu:



(viz: Chem. Reviews, 64, 59-79/1964).

Většina z těchto látek se získává buďto z rostlin, nebo částečnou syntézou. Některé aporfiny se vyznačují zajímavými farmakologickými vlastnostmi. Z tohoto důvodu byly činěny pokusy, zejména v případě izolovaných přírodních produktů, chemickou cestou změnit substituenty v aporfinovém skeletu. Mezi substituenty, které se nejčastěji vyskytují ve sloučeninách aporfinové řady, jsou nejběžnější hydroxylové skupiny a me-

2

thoxylové skupiny. Z tohoto důvodu má největší význam konverze zejména fenolických hydroxylových skupin na jádrech A a D na methoxyskupiny, jelikož lze tímto způsobem získat farmakologicky účinné deriváty aporfinu, z nichž některé jsou novými sloučeninami. Tímto způsobem lze také převést snadno dostupné alkaloidy na deriváty, které byly dosud získatelné pouze obtížně.

Pro úplnou syntézu aporfinů je dále výhodné, jak je uvedeno v patentu Německé spolkové republiky č. 2 337 507, když při rozhodujícím kroku syntézy, kterým je uzavření kruhu benzyltetrahydroizochinolinu, je na sedmé poloze přítomná volná hydroxylová skupina. V tom případě potom zlepšená methylace fenolických skupin výhodným způsobem doplňuje celkovou syntézu se zřetelem na odpovídající 1-methoxyaporfinové deriváty.

Dosud známé způsoby methylace fenolických hydroxylových skupin aporfinových sloučenin, jako je základní reakce fenolátů alkalických kovů s příslušnými methylačními činidly, například s methyljodidem nebo s dimethylsulfátem, však neposkytují uspokojivé výtěžky (viz: Arch. Pharm., 249, 643 a dále, 1911), jelikož aporfiny, jak známo, velmi snadno otevírají pod vlivem acylačních činidel tetrahydropyridinový kruh (B)

(viz: Synthesis, str. 249/1975) a tvoří „methiny“ s otevřenými řetězci.

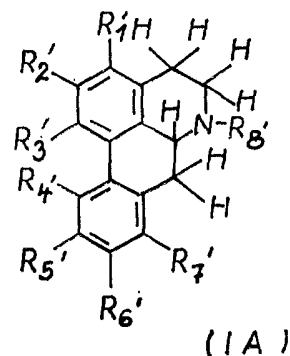
Aby se zabránilo této nežádoucí boční reakci, byla vyvinuta snaha o provedení alkylace pomocí diazomethanu, za reakčních podmínek, které by byly co nejvíce neutrální, přičemž bylo však dosaženo pouze částečných úspěchů. Nevýhodou tohoto způsobu alkylace je navíc vysoká toxicita a obzvláště známé kancerogenní účinnky diazomethanu, který se kromě toho vyznačuje značnou tendencí k explozivité. Proto bylo z bezpečnostních důvodů od použití diazomethanu ve větším provozním měřítku upuštěno. Při provádění alkylace tímto výše uvedeným způsobem je také nutno počítat s tím, že reakční doba může být až 29 dnů, takže o použití diazomethanu pro methylaci v širokém provozním měřítku není možno uvažovat ani z ekonomických důvodů (viz: patent Německé spolkové republiky číslo 2 337 507, příklad 13).

Jelikož dosud nebyla známá methylační činidla, kterých by bylo možno použít v neutrálním prostředí, a kterých by bylo možno využít v širokém měřítku, nebylo dosud možno dosahovat ekonomicky přijatelných výsledků odpovídajících methylovaných aporfinů.

Z dosavadního stavu techniky je známo, že trimethylfenylamoniummethylát je možno použít pro methylaci (viz: Bull. Soc. Chim., 39, 305/1926). V literatuře však bylo mnohokrát uvedeno, že kruhové systémy morfinu a aporfinu se vyznačují odlišným chováním, zejména pokud se týče postupu v zásaditých reakčních podmínkách. Jelikož pouhé štěpení hexahydropyrimidinového kruhu nemá v případě morfinového kruhového systému za následek přímou konverzi na kompletně aromatický kruhový systém fenanthrenu, chybí zde tendence k reakcím směřujícím k otevření kruhu, které jsou typické pro aporfiny. Díky tomu nejsou morfinové alkaloidy, narozdíl od aporfinů, citlivé na podmínky alkalické methylace.

V důsledku silně bazické povahy trimethylfenylamoniových zásad by se tedy předpokládalo, že při použití těchto činidel bude docházet ke změnám v aporfinovém kruhovém systému, doprovázeným rozevíráním tetrahydropyridinového kruhu do energeticky výhodného, rovinného a kompletně aromatického fenanthrenového kruhového systému. Potom by byly tyto sloučeniny pokládány za zcela nevhodné jako činidla pro O-methylaci aporfinových derivátů. Tento chybný předpoklad má bezpochyby za následek to, že až do nynějška byla dávána přednost použití diazomethanu (viz: patent Německé spolkové republiky č. 2 337 507), který má řadu nevýhod.

Podstata způsobu přípravy O-methylovaných hydroxyaporfinů obecného vzorce IA

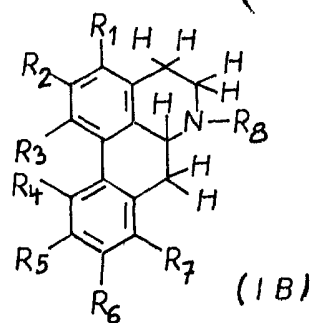


ve kterém znamená přinejmenším jeden ze substituentů

R1' až R7' methoxyskupinu, zatímco ostatní substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu obsahující až 5 atomů uhlíku, fenoxyskupinu nebo benzyloxyskupinu, popřípadě substituovanou alkylem nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, bromem nebo chlorem, přičemž také dvě sousední methoxyskupiny mohou společně tvořit methyldioxyskupinu, a

R8' je nižší alkylová skupina obsahující až 5 atomů uhlíku,

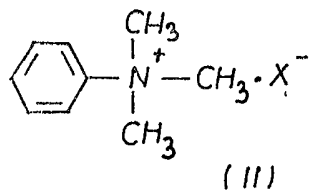
a fyziologicky přijatelných solí těchto sloučenin spočívá podle uvedeného vynálezu v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IB



ve kterém znamená nejméně jeden ze substituentů

R1 až R7 hydroxylovou skupinu zatímco ostatní substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku nebo substituenty inertní za reakčních podmínek, uvedené ve významu R1' až R7', s výhodou methoxyskupiny, přičemž dva z těchto substituentů mohou rovněž tvořit methyldioxyskupinu, a

R8 znamená nižší alkylovou skupinu obsahující až 5 atomů uhlíku, výhodně alkylovou skupinu obsahující až 3 atomy uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce II



ve které znamená

X^- hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu, obsahující až 5 atomů uhlíku,

v inertním rozpouštědle, při teplotě v rozmezí od 100 do 135 °C, přičemž získaný reakční produkt obecného vzorce IA se známým způsobem izoluje, popřípadě se známým způsobem převede na fyziologicky přijatelnou sůl.

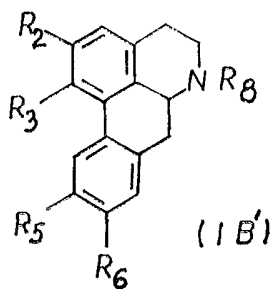
Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je použitým alkylačním činidlem fenyltrimethylamoniummethylát nebo fenyltrimethylamoniummethylát.

Rovněž je výhodné jestliže se O-methylace podle uvedeného vynálezu provádí při teplotách pohybujících se v rozmezí od 110 do 135 °C.

Použitým rozpouštědlem je ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu směs toluenu a/nebo xylenu a dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu a/nebo hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné. Výhodně tvoří podíl polárního rozpouštědla ve směsi rozpouštědel 10 až 20 % objemových.

Podle uvedeného vynálezu bylo zcela neočekávatelně zjištěno, že trimethylfenylaminové zásady jsou vynikajícími O-alkylačními činidly pro aporfiny a přestože mají silně alkalickou povahu, nezpůsobují štěpení v aporfinovém systému, což je značnou výhodou postupu podle uvedeného vynálezu. Tato činidla poskytují ve vysokém výtěžku odpovídající O-methylované deriváty aporfinu bez významnější tvorby bočních reakcí, což patří mezi další výhody tohoto postupu podle uvedeného vynálezu.

Ve výhodném provedení způsobu přípravy O-methylovaných hydroxyaporfinů obecného vzorce IA podle vynálezu se fenolické hydroxylové skupiny sloučenin obecného vzorce IB'



ve kterém znamená

R_8 alkylovou skupinu obsahující nejvýše 5 atomů uhlíku, ve výhodném provedení alkylovou skupinu obsahující až 3 atomy uhlíku, a

R_5 a R_6 znamená hydroxylovou skupinu, zatímco ostatní substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku nebo substituenty, které jsou za reakčních podmínek inertní, uvedené dříve, zvláště methoxylové skupiny, přičemž dva ze substituentů R_2 a R_3 nebo R_5 a R_6 mohou rovněž tvořit methylen-dioxyskupinu,

O-methylující sloučeninou obecného vzorce II, která je uvedena výše, reakční produkt se oddělí a v případě potřeby se převede na fyziologicky přijatelnou sůl.

Způsob O-methylace podle uvedeného vynálezu je specifický pro kyselé hydroxylové skupiny, tj. pro fenolické hydroxylové skupiny, na nearomatických jádrech, které nejsou methylovány. Povaha ostatních substituentů, které mohou být případně přítomny, není nijak zvlášť důležitá, má nanejvýše okrajový význam, ačkoliv za určitých podmínek a okolností musí být počítáno i se sterickými faktory a zejména s koncentrací skupiny, které mohou mít negativní vliv na reakční čas a výtěžek.

Inertními substituenty mohou být například alkoxylové skupiny obsahující až do 5 atomů uhlíku a ve výhodném provedení podle vynálezu obsahující až 3 atomy uhlíku, dále fenoxyllové skupiny, které mohou být substituovány nižšími alkylovými nebo alkoxylovými substituenty. Jednotlivé polohy mohou být též substituovány atomy chloru nebo bromu. Dvě sousední polohy mohou být navíc obsazeny methylen-dioxyskupinami. Substituenty, které se v těchto sloučeninách vyskytují nejčastěji, jsou methoxylové a methylen-dioxyskupiny a atomy chloru. Atom dusíku je obvykle substituován methylovou skupinou (skupina R_8), ale může být na něj vázána rovněž vyšší alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, například ethylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina nebo n-pentylová skupina. Výhodné jsou alkylové skupiny obsahující až 3 atomy uhlíku.

V následující tabulce č. 1 je uveden výběr známých derivátů aporfinů, jejichž fenolické hydroxylové skupiny se mohou methylovat postupem podle uvedeného vynálezu.

Označení jednotlivých sloučenin bylo provedeno následujícím způsobem:

1. 1-hydroxy-2,9,10-trimethoxyaporfin (thaliporfin),
2. 1,9-dihydroxy-2,10-dimethoxyaporfin (isoboldin),
3. 1-hydroxy-2,10,11-trimethoxyaporfin (korydin),

4. 1,11-dihydroxy-2,10-dimethoxyaporfin (korytuberin),
5. 1-hydroxy-2,11-dimethoxyaporfin (isothebain),
6. 1-hydroxy-2-methoxy-9,10-methylen-dioxyaporfin,
7. 1,10-dihydroxy-2,9-dimethoxyaporfin,
8. 1-hydroxy-2-methoxyaporfin (O-demethylnuciferin),
9. 1,10-dihydroxy-2-methoxyaporfin (apoglaziovin),
10. 1-hydroxy-2,10-dimethoxy-9-(3',4'-dimethoxy)fenoxyaporfin (viz patent Německé spolkové republiky č. 2 337 507, meziprodukt hernandalinu),
11. 1,10-dimethoxy-11-hydroxy-2,3-methylen-dioxyaporfin (okokryptin),
12. 10,11-dihydroxyaporfin (apomorfin),
13. 2,9-dihydroxy-1,10-dimethoxyaporfin (boldin),
14. 2-hydroxy-1,9,10-trimethoxyaporfin (O-methylboldin),
15. 11-hydroxy-10-methoxy-1,2-methylen-dioxyaporfin (bulbokapnin),
16. 9-hydroxy-1,2,10-trimethoxyaporfin (N-methylaurotetanin),
17. 11-hydroxy-1,2,10-trimethoxyaporfin (isokorydín),
18. 1,10-dimethoxy-2,11-dihydroxyaporfin,
19. 10-hydroxy-1,2-methylenedioxyaporfin (mekambrolin),
20. 9-brom-2,10-dimethoxy-1-hydroxyaporfin,
21. 1,2-methylenedioxy-8-hydroxyaporfin (desmethylstefanin)
22. 1,2,10-trimethoxy-3,9-dihydroxyaporfin (The Alkaloids, 3, 135/1973).

Tabulka I

Pozice	R ₁ 3	R ₂ 2	R ₃ 1	R ₄ 11	R ₅ 10	R ₆ 9	R ₇ 8	R ₈ 6
Sloučenina číslo								
1	H	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
2	H	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃
3	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
4	H	OCH ₃	OH	OH	OCH ₃	H	H	CH ₃
5	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	H	H	CH ₃
6	H	OCH ₃	OH	H	—O—CH ₂ —O—	—O—CH ₂ —O—	H	CH ₃
7	H	OCH ₃	OH	H	OH	OCH ₃	H	CH ₃
8	H	OCH ₃	OH	H	H	H	H	CH ₃
9	H	OCH ₃	OH	H	OH	H	H	CH ₃
10	H	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	+	H	CH ₃
11	H	—O—CH ₂ —O—	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	H	CH ₃
12	H	H	H	OH	OH	H	H	CH ₃
13	H	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃
14	H	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
15	H	—O—CH ₂ —O—	O—	OH	OCH ₃	H	H	CH ₃
16	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃
17	H	OCH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	H	CH ₃
18	H	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	H	CH ₃
19	H	—O—CH ₂ —O—	O—	H	OH	H	H	CH ₃
20	H	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	Br	H	CH ₃
21	H	—O—CH ₂ —O—	O—	H	H	H	OH	CH ₃
22	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃

+) 3',4'-dimethoxy-fenoxy

Sloučeniny uvedené ve výše uvedené tabulce č. I pod čísly 1, 2, 7, 13, 14 a 16 poskytují stejný konečný produkt, a sice 1,2,9,10-tetramethoxyaporphin, zatímco sloučeniny uvedené v tabulce pod čísly 3, 4, 17 a 18 poskytují izomerický 1,2,10,11-tetramethoxyaporphin.

Výše uvedené hydroxyaporphiny se buď vyskytují v přírodě a/nebo mohou být připraveny syntetickými postupy, které jsou známy z literatury [viz například M. Shamma, *Isoquinoline Alkaloids*, Academic Press, 1972, str. 194 a dále]. Tyto sloučeniny mohou být připraveny jako racemáty, které po provedené O-methylaci mohou být obvyklým způsobem rozštěpeny, například prostřednictvím D- nebo L-kyseliny vinné nebo D- nebo L-kyseliny dibenzoylvinné, nebo to mohou být enantiomery.

Produkty methylace jsou sloučeniny, které mají významné farmakologické vlastnosti nebo mají význam jako meziprodukty pro přípravu fyziologicky účinných látek. Například 1,2,10-trimethoxy-9-(3',4'-dimethoxy)-fenoxyaporphin je meziproduktem pro přípravu hernandalinu, což je klíčová sloučenina používaná pro syntézu talikarpinu, který se používá pro inhibování růstu nádorů [viz patent NSR č. 2 337 507 a 2 161 187].

Zásadité fenyltrimethylamoniové sloučeniny obecného vzorce II mohou být v postupu podle vynálezu použity buď ve formě hydroxidu, nebo ve formě alkoholátu, který obsahuje v alkoholátové části maximálně 5 uhlíkových atomů, přičemž ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se používá methylát. Roztok sloučeniny obecného vzorce II může být připraven obvyklým způsobem z odpovídající soli, jako je fenyltrimethylamoniumchlorid, bromid nebo benzensulfonát, reakcí s hydroxidem nebo alkoholátem alkalického kovu v alkoholovém roztoku s následujícím oddělením příslušné soli alkalického kovu.

Postup O-methylace hydroxyaporphinů obecného vzorce IB se může provádět za použití ekv molárního nebo přebytkového množství methylačního činidla II v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 100 do 150 °C, ve výhodném provedení podle vynálezu v rozmezí od 110 do 135 °C, jak bylo již uvedeno. Methylační činidlo obecného vzorce II se ve výhodném provedení používá v molárním poměru od 1,25 do 2 na každou fenolickou hydroxylovou skupinu, která je určena pro methylaci. Jako vhodná rozpouštědla pro toto použití je možno uvést aromatické uhlovodíky, například toluen, xylen nebo monochlorbenzen nebo dichlorbenzen, které je možno použít buď jako samostatné, nebo ve vzájemné směsi.

V obzvláště výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu sestává použité reakční prostředí ze směsi uhlovodíků, například z toulenu nebo xyleny a polárního rozpouštědla, kterým může být například ethanol, přičemž výhodně se používá dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo he-

xamethyltriamidu kyseliny fosforečné. Vzájemný poměr míchaných složek ve směsi se může pohybovat v širokém rozmezí. Bylo prokázáno, že obzvláště výhodné jsou směsi toulenu a/nebo xyleny s 10 až 20 % objemovými diethylformamidem, dimethylsulfoxidem nebo hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné. Důležitým ukazatelem přednosti použití těchto rozpouštědel je výrazné zkrácení reakčního času.

Při výhodném provedení methylace podle uvedeného vynálezu se nejprve přidává alkoholický roztok fenyltrimethylamoniové soli obecného vzorce II do roztoku nebo suspenze hydroxyaporphinu IB v rozpouštědle při teplotě varu dané azeotropické směsi rozpouštědla a alkoholu, přičemž tato azeotropická směs rozpouštědla a alkoholu se nepřetržitě oddestilovává. Po ukončení přidávek roztoku fenyltrimethylamoniové soli se reakční směs zahřeje na uvedenou teplotu a potom se zahřívá pod zpětným chladičem. Průběh reakce se přitom sleduje metodou chromatografie na tenké vrstvě. Methylace je ukončena zpravidla po uplynutí 30 až 90 minut po zahájení varu pod zpětným chladičem. V případě polyhydroxyaporphinů, které se obtížně methylují, je výhodné přidávat po 15 až 30 minutách po zahájení varu pod zpětným chladičem opět methylační činidlo za výše uvedených podmínek a potom pokračovat odpovídajícím způsobem.

Reakční směs se dále zpracovává tím způsobem, že se vysrážený přebytek hydroxidu fenyltrimethylamonného odfiltruje a z filtrátu se odpaří rozpouštědlo. Dimethylanilin, který se vytváří jako vedlejší produkt, může být z reakční směsi odstraněn parní nebo vakuovou destilací.

Získaný zbytek se vloží do vhodného organického rozpouštědla, například do diethyletheru, methylenchloridu, chloroformu, nebo ve výhodném provedení postupu podle vynálezu do benzenu nebo toluenu a promývá se zředěným vodným roztokem alkalického činidla za účelem odstranění stopového množství fenolických látek. Fenolická frakce, kterou je možno získat po neutralizaci z alkalických promývacích roztoků, se může opět použít pro methylační reakci.

Po vysušení se čišťená organická fáze odpaří ve vakuu. Produkt methylační reakce se ze zbytku izoluje buď přímo, nebo po případném chromatografickém oddělení se produkt nechá vykrystalovat, nebo po převedení na vhodnou sůl, například na hydrochloridovou sůl.

Fyziologicky přijatelné soli O-methylových hydroxyaporphinů mohou být získány obvyklým způsobem, například neutralizací volných zásad fyziologicky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Příkladem těchto kyselin je kyselina chlorovodíková, sírová, vinná, mléčná, citrónová, jablečná, salicylová, malonová, maleinová nebo jantarová.

V dalším textu budou uvedeny praktické příklady provedení postupu O-methylace podle uvedeného vynálezu, které pouze detailně ilustrují tento postup aniž by jej nějakým způsobem omezovaly.

Příklad 1

Příprava 1,2,9,10-tetramethoxyaporfinu.

Postup A:

O-methylace (+)-2,9-dihydroxy-1,10-dimethoxyaporfinu.

Při provádění tohoto postupu se rozpustí 327 miligramů (+)-2,9-dihydroxy-1,10-dimethoxyaporfinu ve směsi sestávající ze 2 mililitrů dimethylformamidu a 20 mililitrů toluenu. Takto získaný roztok žlutavého zabarvení se zahřeje na teplotu 90 až 95 °C. Do takto vzniklého roztoku se za intenzivního míchání a současně oddestilování azeotropické směsi methanolu a toluenu přidává po kapkách v intervalu od 10 do 15 minut 3,5 mililitru 1 N roztoku hydroxidu fenyltrimethylamonného rozpuštěného v methanolu. Po ukončení přidavku se reakční směs zahřívá tak dlouho, dokud teplota odváděného destilátu nedosáhne teploty přibližně 111 °C. Zahřívání potom pokračuje pod zpětným chladičem po dobu dalších 15 až 30 minut.

Analýzou pomocí chromatografie na tenké vrstvě bylo prokázáno, že na konci této reakce není ve směsi přítomen prakticky žádný výchozí materiál. Reakční směs se potom ponechá zchladnout, vysrážený hydroxid fenyltrimethylamonný se odfiltruje a filtrát se odpaří za vakua, vytvořeným pomocí vodní vývěvy. Dimethylanilin, který vzniká při této reakci, se co možná nejúplněji odstraní v rotační odparce při teplotě 70 °C a tlaku 13,3 Pa.

Získaný zbytek se vloží do toluenu a promývá se dvakrát zředěným vodným roztokem hydroxidu draselného a potom vodou. Po vysušení organické fáze a odstranění rozpouštědla se jako zbytek získá žlutavě zbarvený olej. Tento olej se rozpustí v malém množství ethanolu a smísí se s bromovodíkem v množství, které je o málo menší než vypočtené množství, ve formě 48% vodného roztoku. Po určité době stání při teplotě okolí vykrystaluje hydrobromid (+)-1,2,9,10-tetramethoxyaporfinu.

Teplota tání produktu: 221 až 224 °C.

Výtěžek: 366 miligramů (84 % teoretického výtěžku reakce), $[\alpha]_{24}^D = +86,9^\circ$ (0,2 % v ethanolu).

Analýza: $C_{21}H_{26}BrNO_4$

vypočteno:

C 57,81 %, N 3,21 %, H 6,01 %;

nalezeno:

C 57,61 %, N 3,31 %, H 5,88 %.

Spojené vodní fáze se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a poté se smísí s amoniakem. Roztok se extrahuje chloroformem a suší se. Po odstranění organické fáze se získá 43 miligramů směsi dvou izomerických monomethylovaných produktů, tj. 2-hydroxy-1,9,10-trimethoxyaporfinu a 9-hydroxy-1,2,10-trimethoxyaporfinu, které mohou být znovu použity do methylačního procesu.

Jestliže se namísto dimethylformamidu použije pro reakci dimethylsulfoxid nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné, získá se za jinak stejných podmínek výtěžek, který odpovídá v případě první sloučeniny 70 % a v případě druhé sloučeniny 85 % teoretické výtěžnosti reakce.

Postup B:

O-methylace (+)-2-hydroxy-1,9,10-trimethoxyaporfinu.

V tomto postupu B podle uvedeného příkladu se rozpustí 6,5 gramu (+)-2-hydroxy-1,9,10-trimethoxyaporfinu při zahřívání ve 300 mililitrech směsného roztoku sestávajícího z toluenu a ethanolu, které jsou smíchány v poměru 8:2 (objemové díly). Při teplotě lázně v rozmezí od 90 do 95 °C se do roztoku přidá po kapkách a za intenzivního míchání směsi 40 mililitrů 1 N roztoku hydroxidu fenyltrimethylamonného rozpuštěného v methanolu. Tato operace trvá přibližně 10 minut a během přidavků druhé reakční složky se současně oddestilovává azeotropická směs toluenu a ethanolu. Po dokončení přidavku se teplota lázně zvyšuje až do dosažení teploty varu, tj. 111 °C. Potom se další jednu hodinu pokračuje v zahřívání směsi za varu pod zpětným chladičem. Chromatografickou analýzou na tenké vrstvě bylo potvrzeno, že v reakční směsi již není přítomna výchozí látka.

Úprava reakčního produktu byla provedena stejným způsobem zpracování jako v postupu A podle tohoto příkladu.

Výtěžek hydrobromidu (+)-1,2,9,10-tetramethoxyaporfinu: 6,1 gramu, což odpovídá 70% teoretickému výtěžku reakce.

Teplota tání produktu: 221 až 223 °C.

Postup C:

O-methylace (+)-1,9-dihydroxy-2,10-dimethoxyaporfinu.

Podle tohoto provedení se do reakce uvádí obdobným způsobem jako bylo popsáno v postupu A 327 miligramů (+)-1,9-dihydroxy-2,10-dimethoxyaporfinu rozpuštěného ve směsi toluenu a dimethylformamidu a 4 mi-

lilitry 1 N roztoku hydroxidu fenyltrimethylamonného v methanolu.

Další postup se provede stejným způsobem jako bylo uvedeno v postupu A podle tohoto příkladu, přičemž krystalizací produktu z diethyletheru se získá čistý $(\pm)$ -1,2,9,10-tetramethoxyaprofin. Výtěžek reakce činí více než 75 % teoretického množství. Teplota tání produktu je v rozmezí od 138 do 139 °C.

Příklad 2

Příprava vinanu N-n-propyl-1,2,9,10-tetramethoxy-N-noraporphinu.

O-methylace $(\pm)$ -1-hydroxy-N-n-propyl-2,9,10-trimethoxy-N-noraporphinu.

Podle tohoto provedení se stejným způsobem, jako bylo uvedeno v příkladu 1 postup A, se uvádí do reakce 2 gramy $(\pm)$ -1-hydroxy-N-n-propyl-2,9,10-trimethoxy-N-noraporphinu ve směsi s 15 mililitry dimethylformamidu a 200 mililitry toluenu, se 16,5 mililitrem 1 N roztoku hydroxidu fenyltrimethylamonného rozpuštěného v methanolu.

Po zpracování reakční směsi se získá 2,1 gramu žluté viskózní kapaliny. Z chromatografické analýzy na tenké vrstvě bylo zjištěno, že analyzovaná látka sestává z téměř jednotného produktu O-methylace.

Po smísení tohoto produktu s roztokem kyseliny vinné v ethanolu se získá racemický vinan N-n-propyl-1,2,9,10-tetramethoxy-N-noraporphinu. Teplota tání tohoto produktu je v rozmezí od 188 do 189 °C.

Mezi nové a farmakologicky zajímavé sloučeniny, které jsou v rámci uvedeného vynálezu, patří nejen výchozí látka, t.j. N-n-propyl-2,9,10-trimethoxy-N-noraprofin, ale také jeho permethylovaný derivát získatelný postupem podle uvedeného vynálezu.

$(\pm)$ -1-Hydroxy-N-n-propyl-2,9,10-trimethoxy-N-noraprofin, který byl použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

1-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydroisochinolin, viz. Tetrahedron, 23, 2563/1967, získaný z 27 gramů odpovídajícího hydrochloridu, se smísí se 100 mililitry 1-jodpropanu. Reakční směs se za promíchávání a s vyloučením působení světelného záření zvolna zahřeje na teplotu 80 až 85 °C. Nejprve se získá roztok, z kterého se poté vysráží propyljodid. Po proběhnutí reakce v intervalu 3 hodin se produkt odfiltruje, odsaje a promyje acetonem.

V dalším postupu se 27 gramů jodidu 1-(3',4'-dimethoxybenzyl)-2-n-propyl-6-methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydroisochinolinu, získaného shora uvedenou reakcí, suspenduje v 500 mililitrech methanolu a při teplotě přibližně 10 °C se po částech smísí s celkem 6

gramy borohydridu sodného. Sloučenina tím přechází do roztoku. Poté se větší část rozpuštědla oddestiluje ve vakuu a produkt vykristaluje z methanolu při teplotě 0 °C. Získané krystaly se odfiltrují, odsají a potom se promyjí isopropanolem.

Výtěžkem reakce je 17,4 gramu $(\pm)$ -1-(3',4'-dimethoxybenzyl)-2-n-propyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu. Teplota tání produktu je v rozmezí od 71 do 73 °C.

V dalším postupu se 15 gramů takto získaného tetrahydroisochinolinu rozpustí v 75 mililitrech ledové kyseliny octové. Poté se roztok zmrazí v ledové lázni a v rozmezí 5 minut se do něj při teplotě přibližně 5 °C přidává po 6-ti mililitrových dávkách koncentrovaná kyselina dusičná o celkovém objemu 30 mililitrů. Poté se reakční směs přelije do ledové lázně, zalkalizuje se koncentrovaným vodným roztokem čpavku a extrahuje se chloroformem. Po vysušení a odstranění chloroformové fáze se zbytek vykristaluje z methanolu.

Výtěžkem reakce je 10,5 gramu $(\pm)$ -1-(3',4'-dimethoxy-6'-nitrobenzyl)-2-n-propyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu. Teplota tání produktu je v rozmezí od 119 do 120 °C.

V dalším postupu se 10 gramů nitrosloučeniny získané shora uvedeným postupem rozpustí ve 300 mililitrech 80%-ního roztoku ethanolu ve vodě a okyslí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Tím se získá světlehnědý roztok, který se hydrogenuje při teplotě okolí v přítomnosti 5 gramů paládía na dřevěném uhlí. Hydrogenace se skončí po 30 minutách. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se zalkalizuje amoniakem a poté se extrahuje chloroformem. Po úpravě produktu, která se provádí obvyklým způsobem se získá $(\pm)$ -1-(3',4'-dimethoxy-6'-aminobenzyl)-2-n-propyl-6-methoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ve formě sirupovité kapaliny, která je do další reakce přiváděna bez čištění.

Surový produkt se rozpustí ve 150 mililitrech kyseliny sírové o koncentraci 20 % a do takto vzniklého roztoku se za promíchávání a chlazení ledem přidává po kapkách roztok 3,16 gramu dusitanu sodného rozpuštěného v 15 mililitrech vody. Reakční směs se po dobu dalších 30 minut promíchává. Poté se do směsi přidává po částech při teplotě 0 °C 25 gramů práškové mědi. Reakční směs se opět promíchává po dobu 1 hodiny při teplotě okolí, potom se zfiltruje a filtrát se zalkalizuje amoniakem. Po extrakci chloroformem, vysušení a oddestilování organické fáze se zbytek podrobí chromatografickému rozdělení na silikagelu. Jako elučního činidla se použije chloroformu.

Tímto postupem se získá produkt ve výtěžku 2,1 gramu, který je podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě tvořen jedinou sloučeninou a to $(\pm)$ -1-hydroxy-6-n-

-propyl-2,9,10-trimethoxy-N-noraporphinem, ve formě žlutavé pěny. Spektrum nukleární magnetické rezonance vykazuje při použití CDCl_3 následující hodnoty δ (ppm):

8,01, 6,80, 6,54 pro 1H, s,
3,95 (3x OCH_3),
2,2—3,2 (m),
1,6 (m, CH_2),
0,99 (m, CH_3).

Příklad 3

Příprava (—)-10,11-dimethoxyaporphinu.

O-methylace (—)-10,11-dihydroxyaporphinu (apomorphinu).

Podle tohoto postupu se 1,7 gramu (—)-10,11-dihydroxyaporphinu rozpustí v 15 mililitrech dimethylformamidu. Do roztoku se přidá 130 mililitrů toluenu a směs se zahřeje na teplotu 110°C (teplota lázně). Za intenzivního promíchávání se do roztoku přidává po kapkách v rozmezí 30 minut celkem 25,6 mililitru 1 N roztoku hydroxidu fenyltrimethylamonného v methanolu. Současně se oddestilovává azeotropická směs toluenu

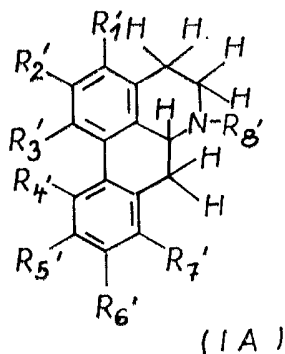
a alkoholu. Po dokončení přidavku druhé reakční složky se teplota lázně postupně zvyšuje na 130°C . Jakmile teplota odebrávaného destilátu dosáhne 110 až 111°C , přidá se do reakční směsi dalších 12,5 mililitru výše popsaného roztoku methylačnického činidla. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 1 hodiny pod zpětným chladičem a zpracuje se stejným způsobem, jako bylo uvedeno v příkladu 1 postup A.

Výsledkem shora uvedeného postupu je (—)-10,11-dimethoxyaporphin, který se získá ve formě žlutavě sirupovité kapaliny. Produkt se dále čistí pomocí chromatografického postupu na zásaditém kysličníku hlinitém (stupeň aktivity III). Jako eluční činidlo se použije směs methylenchloridu a petroletheru v objemovém poměru 1 : 1. Výtěžek reakce činí 1,555 gramu (80 % teoretického výtěžku). Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3) vykazuje následující hodnoty δ (v ppm):

2,5 (3H, s, N-CH_3),
3,83 (3H, s, O-CH_3),
8,1 (1H, dd, C-1-H).
3,65 (3H, s, O-CH_3),
6,63—7,27 (4H, m),

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

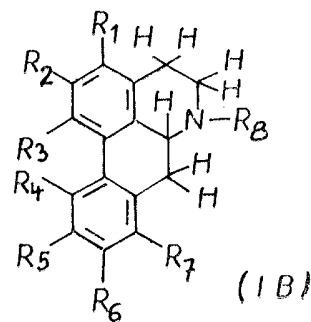
1. Způsob přípravy O-methylovaných hydroxyaporphinů obecného vzorce IA



ve kterém znamená alespoň jeden ze substituentů R_1' až R_7' methoxyskupinu, zatímco ostatní substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu obsahující až 5 atomů uhlíku, fenoxyskupinu a benzyloxyskupinu, popřípadě substituovanou alkylem nebo alkoxykupinou obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, bromem nebo chlorem, přičemž také dvě sousední methoxyskupiny mohou společně tvořit methylenedioxykupinu, a

R_8' je nižší alkylová skupina obsahující až 5 atomů uhlíku, a fyziologicky přijatelných

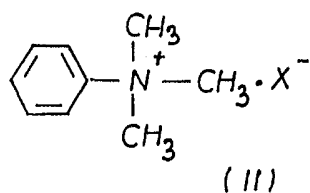
solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IB



ve kterém znamená nejméně jeden ze substituentů

R_1 až R_7 hydroxylovou skupinu, zatímco ostatní substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku a substituenty, které jsou inertní za reakčních podmínek, uvedené ve významu R_1' až R_7' , s výhodou methoxyskupiny, přičemž dva z těchto substituentů mohou rovněž tvořit methylenedioxykupinu, a

R_8 znamená nižší alkylovou skupinu obsahující až 5 atomů uhlíku, výhodně alkylovou skupinu obsahující až 3 atomy uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce II



ve kterém znamená

X^- hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu obsahující až 5 atomů uhlíku, v inertním rozpouštědle, při teplotě v rozmezí od 100 do 135 °C, přičemž získaný reakční produkt obecného vzorce IA se známým způsobem izoluje, popřípadě se zná-

mým způsobem převede na fyziologicky přijatelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že použitým alkylačním činidlem je fenyltrimethylamoniummethylát nebo fenyltrimethylamoniummethylát.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se O-methylace provádí při teplotě v rozmezí od 110 do 135 °C.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že použité rozpouštědlo sestává ze směsi toluenu a/nebo xylenu s dimethylformamidem, dimethylsulfoxidem a/nebo hexamethyltriamidem kyseliny fosforečné.

5. Způsob podle bodu 1 nebo 4, vyznačující se tím, že podíl polárního rozpouštědla ve směsi rozpouštědel tvoří od 10 do 20 % objemových.