

PATENTSCHRIFT 140 044

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11) 140 044 (44) 06.02.80 3(51) C 07 D 457/06
(21) WP C 07 D / 208-934 (22) 08.11.78

(71) siehe (72)

(72) Losse, Günter, Prof. Dr.; Mahlberg, Werner, Dipl.-Chem.;
Wehrstedt, Klaus-Dieter, Dipl.-Chem., DD

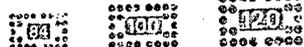
(73) siehe (72)

(74) Technische Universität Dresden, Direktorat für Forschung,
BFN, 8027 Dresden, Mommsenstraße 13

(54) Verfahren zur Herstellung von Lysergyl-Enkephalin-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Oligopeptidderivaten wie beispielsweise Analogen und Derivaten des Enkephalins mit d-Lysergsäure, d-Isolysergsäure und 9,10-Dihydrolysergsäure sowie ihren Abkömmlingen als Na-Acylkomponente, wobei die Amidbildung mittels einer Kombination von Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxybenzotriazol in geeigneten polaren organischen Solventien erreicht wird und die Peptidkomponente vorzugsweise in carboxylgeschützter Ester- oder Amid-Form eingesetzt wird. Bei schonender und einfacher Reaktionsführung wird hierbei die Bildung von Nebenprodukten weitgehend vermieden, wobei die gewünschten Lysergyl-Peptidderivate in hoher Ausbeute und guter Reinheit erhalten werden. Die auf diese Weise durch Abwandlung des Lysergsäure- wie Peptidteiles in der Grundstruktur des Formelschemas erhältliche Verbindungsklasse der Lysergyl-Enkephaline und verwandter Verbindungen besitzt interessante, therapeutisch verwertbare Eigenschaften.

7 Seiten



Verfahren zur Herstellung von Lysergyl-Enkephalin-Derivaten
Int. Cl.². CO7D 457/06

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kondensation von Lysergsäure, Isolysergsäure und 9,10-Dihydrolysergsäure mit Peptiden und Peptidderivaten des Enkephalin-Typen, die neuartige pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Von den endogenen Pentapeptiden Methionin-Enkephalin und Leucin-Enkephalin ^{1,2)} wurden in letzter Zeit zahlreiche Analoge und Derivate synthetisiert ³⁻⁷⁾, unter denen sich die D-Met², Pro⁵-Amide ^{5,6)} sowie einige D-Ala², Met⁵-(O)-ole ⁷⁾ als analgetisch besonders wirksam erwiesen. Demgegenüber weisen die Lysergsäureamide ein breites, durch Abwandlung des Lysergsäure- wie Amidrestes weitgehend variables pharmakologisches Wirkungsspektrum und vielfältige therapeutische Eigenschaften auf ^{8,9)}.

d-Lysergsäure-, d-Isolysergsäure- und 9,10-Dihydrolysergsäure-Derivate konnten bisher nur von Aminosäuren und sehr einfach strukturierten, kurzkettigen Oligopeptiden hergestellt werden ^{8,9)}, wobei herkömmliche, klassische Methoden der Peptidchemie, wie z.B. die Azid-¹⁰⁾, Säurechlorid-¹¹⁾, Mischanhydrid-^{12,13)}, Dicyclohexylcarbodiimid-¹⁴⁾ oder Aktivester-Methode ¹⁵⁾ u.a. auf diese spezielle Fragestellung übertragen wurden. Entsprechende Lysergsäurederivate höherer, komplexer strukturierter Oligopeptide wie die des

Enkephalin-Typen konnten durch diese Methoden bisher nicht gewonnen werden, da wegen der leichten Epimerisierungsmöglichkeit am C₈ der Lysergsäure-Komponente, ungünstigen Löslichkeitsverhältnissen, Zersetzlichkeit unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen oder Nebenreaktionen an den zusätzlichen Funktionen der Peptidkomponente komplexe, nicht mehr reinigungsfähige Gemische entstehen.

Im DD-Patent Nr. 127985 wurde ein Verfahren zur Herstellung von Amid- und Peptiden der d-Lysergsäure und 9,10-Dihydro-d-Lysergsäure beschrieben, das die Amidbildung zwischen beiden Komponenten mittels Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart von N-Hydroxybenzotriazol in wasserfreien, polaren organischen Solventien beschreibt.

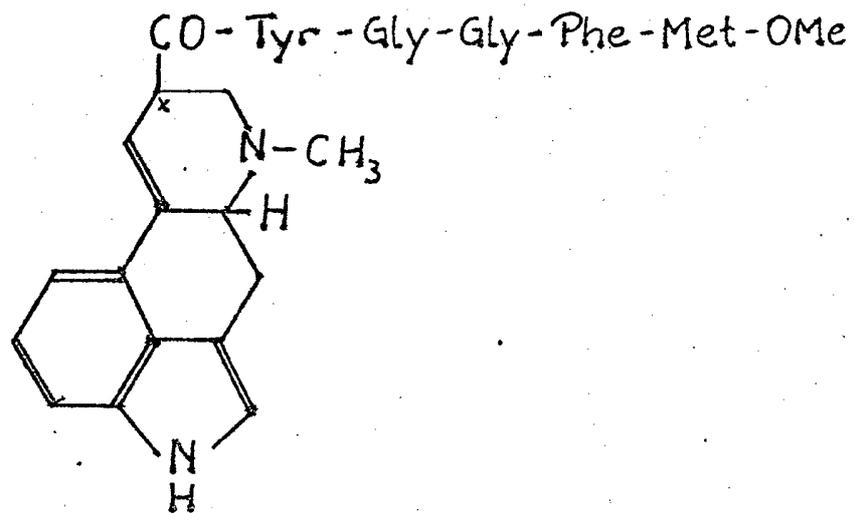
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur N^α-Acylierung komplexer strukturierter Oligopeptide und Oligopeptid-derivate durch Lysergsäure und ihre Umwandlungsprodukte zu finden, das einfach durchführbar ist, zu reinen Endprodukten und hohen Ausbeuten führt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, einen neuen Weg zur synthetischen Erschließung von Lysergyl-Enkephalinen und verwandten Verbindungen zwecks systematischer Durchforschung dieser pharmakologisch interessanten Stoffklasse zu entwickeln.

Es wurde gefunden, daß für die Herstellung von Lysergyl-Enkephalin-Derivaten der allgemeinen Formel



mit Oligopeptiden des Enkephalin-Types als Amid- und d-Lysergsäure, d-Isolysergsäure sowie 9,10-Dihydrolysergsäure als N^{α} -Acyl-Komponente die Amidbildung mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart von N-Hydroxybenzotriazol unter Verwendung von polaren organischen Solventien erfolgt und die Peptidkomponente hierbei bevorzugt in Ester- oder Amidform eingesetzt wird.

Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß es für die Anwendung auf höhere, komplexer strukturierte Oligopeptide, wie z.B. Pentapeptide mit der Grundstruktur der Enkephaline und davon abgeleitete Derivate besonders geeignet ist und speziell dann zu erheblichen verfahrenchemischen Vorteilen wie hohen Ausbeuten und einheitlichen Produkten führt, wenn die Peptidkomponente in carboxylgeschützter, also z.B. in Ester- oder Amid-Form, mit dem Lysergsäure-Derivat zur Reaktion gebracht wird. Als Lösungsmittel dienen hierbei polare organische Solventien mit guten Löslichkeitseigenschaften für die beiden Reaktanden. Zusätzliche Funktionen im Peptidteil brauchen dabei in der Regel nicht durch temporäre Schutzgruppen abgedeckt werden. Setzt man d-Lysergsäure und ihre Derivate ein, so bilden sich in Abhängigkeit von den angewendeten Reaktionszeiten unterschiedliche Anteile an der jeweiligen d-Isolysergyl-Verbindung, die sich bequem durch chromatographische Methoden abtrennen läßt. Auf diese Weise wird ein breites Spektrum an Oligopeptidderivaten des Enkephalin-Types mit d-Lysergsäure, d-Isolysergsäure, 9,10-Dihydrolysergsäure und ihren Derivaten als N^{α} -Acylkomponente

zugänglich. Unter diesen sind einige mit pharmakologisch interessanten Eigenschaften anzutreffen.

Ausführungsbeispiele

1. d-Lyserglyl- und d-Isolyserglyl-Met-Enkephalin

2,68 g (10,0 mMol) d-Lysergsäure /Zers.-Punkt: 205°C, $[\alpha]_D^{20} = +12,6^\circ$ (c = 1,0 in Pyridin)/, 2,06 g (10,0 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid, 1,80 g (15,0 mMol) N-Hydroxybenzotriazol und 6,24 g (10,0 mMol) Met-Enkephalin-methylesterhydrochlorid (Schmp.: 143 - 145°C, $[\alpha]_D^{20} = +12,4^\circ$ (c = 1,0 in Methanol) werden in 50 ml DMF gelöst, mit 1,1 ml (10,0 mMol) N-Methylmorpholin versetzt und 20 Std. bei 20°C im Dunkeln gerührt. Anschließend wird der Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Lösungsmittel bei 0,1 Torr abgezogen und das in 60 - 70proz. Ausbeute erhaltene Rohprodukt mit Essigester gewaschen. Die anschließende Verseifung dieses Gemisches aus d-Lyserglyl- und d-Isolyserglyl-Met-Enkephalinmethylester erfolgt mit 0,1 n NaOH in Dioxan/H₂O 3:1 30 Minuten bei 20°C. Anschließend wird die Lösung mit 1 n HCl auf pH 5 gebracht, bei 10 Torr eingeeengt, der Rückstand mit absolutem Äthanol aufgenommen, durch Chromatographie an Kieselgel die beiden Isomeren getrennt und aus Methanol/Äther umgefällt.

d-Lyserglyl-Met-Enkephalin: Zers.-Punkt: 162 - 164°C,
 $[\alpha]_D^{20} = +23,7^\circ$ (c = 0,2 in Methanol)

d-Isolyserglyl-Met-Enkephalin: Zers.-Punkt: 169 - 171°C,
 $[\alpha]_D^{20} = +10,0^\circ$ (c = 0,2 in Methanol)

2. d-Lyserglyl- und d-Isolyserglyl-D-Met²,Pro⁵-Enkephalin-äthylamid

10,0 mMol d-Lysergsäure, 10,0 mMol Dicyclohexylcarbodiimid, 15,0 mMol N-Hydroxybenzotriazol und 10,0 mMol D-Met²,Pro⁵-Enkephalin-äthylamid-hydrochlorid /Tyr-D-Met-Gly-Phe-Pro-NH-C₂H₅.HCl, Schmp.: 78 - 80°C, $[\alpha]_D^{20} = -13,7^\circ$ (c = 0,8 in Äthanol)/ werden wie unter Beispiel 1 in DMF umgesetzt und das in 50 - 60proz. Ausbeute erhaltene rohe Reaktionsprodukt in die Isomeren getrennt. Die Eluate werden bei 15 Torr eingeeengt, bis pH 5 mit einer

gesättigten methanolischen Maleinsäurelösung versetzt, die Bimaleate mit Äther gefällt und aus Methanol/Äther umkristallisiert.

d-Lysergyl-D-Met²,Pro⁵-Enkephalin-äthylamid-bimaleat:

Schmp.: 138 - 140°C, $[\alpha]_D^{20} = +127,8^\circ$ (c = 0,10 in Äthanol)

d-Isolysergyl-D-Met²,Pro⁵-Enkephalin-äthylamid-bimaleat:

Schmp.: 130 - 132°C, $[\alpha]_D^{20} = -39,5^\circ$ (c = 0,10 in Äthanol)

3. 9,10-Dihydrolysergyl-D-Met²,Pro⁵-Enkephalin-amid
9,10-Dihydrolysergsäure /Zers.-Punkt: $> 280^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -124,3^\circ$ (c = 0,15 in Pyridin)/ wird im gleichen Mengenverhältnis wie in Beispiel 1 und 2 mit Dicyclohexylcarbodiimid, N-Hydroxybenzotriazol und D-Met²,Pro⁵-Enkephalinamid-hydrochlorid (Schmp.: 138 - 140°C, $[\alpha]_D^{20} = -12,0^\circ$ (c = 0,5 in Methanol) 20 Std. bei 20°C in DMF umgesetzt. Nach Abtrennen des Dicyclohexylharnstoffes und Abdampfen des Lösungsmittels bei 0,1 Torr wird mit Essigester gewaschen und das Rohprodukt durch Kieselgel-Chromatographie gereinigt. Das Eluat wird bei 15 Torr eingeeengt, bis zum pH-Wert 5 mit einer gesättigten methanolischen Maleinsäurelösung versetzt, mit Äther das Bimaleat ausgefällt und aus Methanol/Äther umkristallisiert.
9,10-Dihydrolysergyl-D-Met²,Pro⁵-Enkephalin-amid-bimaleat:
Zers.-Punkt: 200°C, $[\alpha]_D^{20} = -18,7^\circ$ (c = 0,6 in Methanol).

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Lysergyl-Enkephalin-Derivaten gekennzeichnet dadurch, daß mit Oligopeptiden des Enkephalin-Types als Amid- und d-Lysergsäure, d-Isolysergsäure sowie 9,10-Dihydrolysergsäure als N^d-Acyl-Komponente die Amidbildung mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart von N-Hydroxybenzotriazol unter Verwendung von polaren organischen Solventien erfolgt und die Peptidkomponente hierbei bevorzugt in Ester- oder Amid-Form eingesetzt wird.

