



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

160 804

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D457/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2147 55

(22) 02.08.79

(44) 14.03.84

(71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, BERLIN;DD;

(72) JOHNE, SIEGFRIED, PROF. DR. DIPL.-CHEM.; SEIFERT, KARLHEINZ, DR. DIPL.-CHEM.;
KAYDAMOV, ELISABETH, DIPL.-CHEM.; DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW DER DDR, INST. F. BIOCHEMIE DER PFLANZEN, BFS, 4010 HALLE/S., WEINBERG 3,
PSF 250

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ERGOLINKETOVERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung ist für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Bedeutung. Ziel ist es, durch partialsynthetische Abwandlung des Ergolins eine Verbesserung bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. eine Ausdehnung auf neue Indikationen zu erreichen. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Ergolinketoverbindungen darzustellen. Erfindungsgemäß erfolgt die Umsetzung in der Weise, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit β -Dichlorvinylketonen der allgemeinen Formel II und Nucleophilen der allgemeinen Formel III zu Ergolinverbindungen der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden (Beispiel: D-6-[Pentan-(1,3)-dion-(1)-yl]-8-methoxycarbonyl-ergolin-I). Die Reaktion wird bei Raumtemperaturen oder unter Erwärmen in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, Acetonitril oder DMF, in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalicarbonats (z. B. Kaliumcarbonat), eines Alkali- oder Erdalkalihydrids (z. B. Natriumhydrid) oder einer tertiären stickstoffhaltigen Base (z. B. Triethylamin, Pyridin) durchgeführt. Formel I bis IV

Verfahren zur Herstellung von Ergolinketoverbindungen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ergolinketoverbindungen der allgemeinen Formel IV.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Neben den über 50 bisher bekannten natürlich vorkommenden Mutterkornalkaloiden, von denen einigen eine große Bedeutung in der Medizin zukommt (so z. B. Ergotamin, Ergocornin, Ergokryptin, Ergocristin, Ergosin), existieren zahlreiche partialsynthetische Ergolinderivate, von denen verschiedene als pharmazeutische Wirkstoffe Anwendung finden. Z. B. wirkt D-6-Methyl-8-cyanomethylergolin als Nidationshemmer, N-(D-6-Methyl-isoergolenyl)-N',N'-diethylharnstoff ist ein Serotonin-Antagonist, und 2-Bromergokryptin wird als Prolactin-Inhibitor eingesetzt.

Trotz der Vielzahl therapeutischer Einsatzmöglichkeiten für diese Verbindungen wird die weitere partialsynthetische Derivatisierung des Ergolins angestrebt, um eine Verbesserung bereits bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. eine Ausdehnung auf neue Indikationen zu erreichen. Deshalb ist die Erfindung für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Bedeutung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

β -Dichlorvinylketone reagieren mit einer Vielzahl von nucleophilen Verbindungen unter Substitution der β -Chloratome. Die Reaktion von β -Dichlorvinylketonen mit aromatischen und ali-

phatischen primären oder sekundären Aminen führt zu β -Diamino-vinylketonen [A. E. POHLAND und W. R. BENSON, Chem. Rev. 66, 161 (1966)].

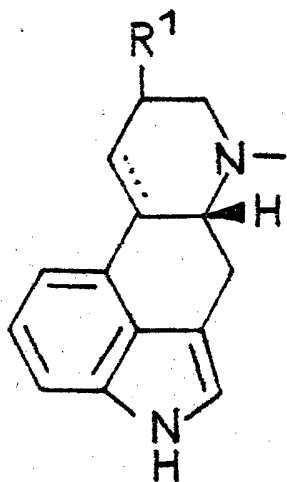
Ergolinketoverbindungen der Formel IV sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, durch partialsynthetische Abwandlung von Ergolinderivaten eine Verbesserung bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. die Erschließung neuer Indikationen zu erreichen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Ergolinketoverbindungen zu synthetisieren. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit β -Dichlorvinylketonen der allgemeinen Formel II und Nucleophilen der allgemeinen Formel III zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umgesetzt. In den Formeln steht R^1 für Alkyl, Hydroxymethyl, Alkoxymethyl, Alkoxycarbonyl oder einen gegebenenfalls substituierten Amidrest, R^2 für Alkyl (Kettenlänge $C_1 - C_8$) oder Aryl (gegebenenfalls mono-, di- oder polysubstituiert) und R^3 für Hydroxyl, eine substituierte Aminogruppe oder einen Ergolinrest



z. B. 8-Methoxycarbonyl-ergolin-I-(6)-yl. Wenn R^3 für Hydroxyl steht, wird ausschließlich die tautomere Ketoform isoliert.

Die Umsetzung erfolgt in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel (z. B. Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid) in Gegenwart von nucleophilen Verbindungen der allgemeinen Formel III. Die Synthese wird unter Zusatz einer tertiären stickstoffhaltigen Base (z. B. Triethylamin, Pyridin), eines Erdalkali- bzw. Alkalihydrids (z. B. Natriumhydrid) oder von Alkali- bzw. Erdalkalicarbonaten, vorzugsweise Kaliumcarbonat, durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur ist in einem weiten Bereich variierbar. Insbesondere wird bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen bei 50 - 100 °C gearbeitet, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen besitzen prolactinhemmende und vasokonstriktorische Eigenschaften.

Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1:

Herstellung von D-6-[Pentan-(1,3)-dion-(1)-yl]-8-methoxycarbonyl-ergolin-I

70 mg (0,26 m Mol) 6-Nor-9,10-dihydrolysergsäuremethylester werden in 6 ml Aceton gelöst und mit 40 mg (0,26 m Mol) Ethyl-3-dichlorvinylketon versetzt. Nach Zugabe von 100 mg (0,73 m Mol) Kaliumcarbonat wird 5 Stunden am Rückfluß erhitzt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel liefert 40 mg (42 %) D-6-[Pentan-(1,3)-dion-(1)-yl]-8-methoxycarbonyl-ergolin-I.

Fp: 181 - 183 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1442, 1633, 1722; MS (m/e): 368 (M^+), 270, 239, 221, 209, 193, 183, 180, 167, 154, 144.

Auf analoge Weise werden beispielsweise folgende Verbindungen erhalten:

D-6- γ -Butan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-methoxycarbonyl-ergolin-I

Fp: 214 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1446, 1633, 1712; MS (m/e): 354 (M^+), 270, 239, 221, 209, 193, 183, 180, 167, 154, 144.

D-6- γ -Methylhexan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-methoxycarbonyl-ergolin-I

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1440, 1622, 1665, 1735; MS (m/e): 396 (M^+), 395, 270, 239, 221, 209, 193, 183, 180, 167, 154, 144.

D-6- γ -Butan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-hydroxymethyl-ergolin-I

IR (KBr, cm^{-1}): 1445, 1620, 1712; MS (m/e): 326 (M^+), 284, 242, 223, 194, 183, 167, 154, 144.

D-6- γ -Pentan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-hydroxymethyl-ergolin-I

IR (KBr, cm^{-1}): 1445, 1620, 1712; MS (m/e): 340 (M^+), 242, 194, 183, 167, 154, 144.

D-6- γ -Methylhexan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-hydroxymethyl-ergolin-I

IR (KBr, cm^{-1}): 1460, 1607, 1664, 1752; MS (m/e): 368 (M^+), 367 (M^+-1), 326, 242, 223, 194, 183, 167, 154, 144.

D-6- β -(4-Chlorphenyl)-propan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-hydroxymethyl-ergolin-I

IR (KBr, cm^{-1}): 1447, 1470, 1623, 1685, 1728; MS (m/e): 422 (M^+), 326, 284, 256, 242, 223, 211, 194, 183, 167, 154, 144, 139.

Beispiel 2:

Herstellung von D-6- β -(4-Chlorphenyl)-propan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-methoxycarbonyl-ergolin-I

60 mg (0,22 m Mol) 6-Nor-9,10-dihydrolysergsäuremethylester werden in 5 ml eines Gemisches von Acetonitril/DMF 1 : 1 gelöst und mit 52 mg (0,22 m Mol) 4-Chlorphenyl- β -dichlorvinylketon versetzt. Nach Zugabe von 5,3 mg (0,22 m Mol) Natriumhydrid wird 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und mit Hilfe der prä-

parativen Dünnschichtchromatographie an Kieselgel gereinigt.
Ausbeute: 36 mg (36 %).

Fp: 189 - 192 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1440, 1620, 1680, 1719;
MS (m/e): 450 (M^+), 408, 284, 270, 252, 239, 209, 193, 183,
154.

Auf analoge Weise wird beispielsweise folgende Verbindung erhalten:

2,2-Bis-(8-methoxycarbonyl-ergolin-I-(6)-yl)-vinyl-methylketon

IR (KBr, cm^{-1}): 1440, 1620, 1710; MS (m/e): 620 (M^+), 404,
298, 284, 270, 252, 238, 223, 209, 193, 167, 154, 144.

Beispiel 3:

Herstellung von D-6- β -Phenyl-propan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-methoxycarbonyl-ergolin-I

50 mg (0,18 m Mol) 6-Nor-9,10-dihydrolysergsäuremethylester werden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit 37 mg (0,18 m Mol) Phenyl- β -dichlorvinylketon versetzt. Nach der Zugabe von 0,5 ml Triethylamin wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht und weitere 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Filtration und Einengen im Vakuum liefert präparative Dünnschichtchromatographie 22,4 mg (29 %) D-6- β -Phenyl-propan-(1,3)-dion-(1)-yl-8-methoxycarbonyl-ergolin-I.

IR (KBr, cm^{-1}): 1450, 1630, 1690, 1728; MS (m/e): 416 (M^+), 374, 284, 270, 239, 209, 183, 167, 154, 147, 144.

Beispiel 4:

Herstellung von D-6- β -Diethylamino-but-(1)-en-(3)-on-(1)-yl-8-methoxycarbonyl-ergolin-I

70 mg (0,26 m Mol) 6-Nor-9,10-dihydrolysergsäuremethylester werden in 5 ml Acetonitril gelöst und 36 mg (0,26 m Mol) Methyl- β -dichlorvinylketon zugetropft. Nach Zugabe von 0,5 ml Triethylamin und 0,2 ml Diethylamin wird 3 Tage bei Raum-

temperatur stehengelassen, filtriert, im Vakuum eingeengt und mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie gereinigt. Ausbeute: 24 mg (23 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 1455, 1640, 1732; MS (m/e): 409 (M^+), 354, 284, 270, 255, 239, 225, 209, 193, 167, 154, 144.

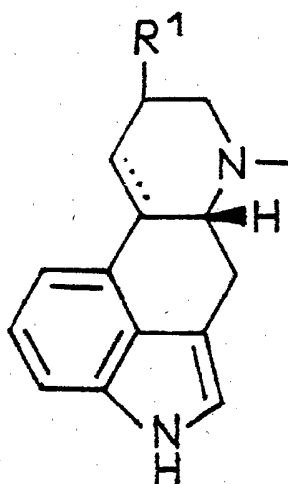
Auf analoge Weise wird beispielsweise folgende Verbindung erhalten:

D-6-[7-Diethylamino-hex-(1)-en-(3)-on-(1)-yl]-8-methoxycarbonyl-ergolin-I

IR (KBr, cm^{-1}): 1446, 1630, 1735; MS (m/e): 437 (M^+), 284, 270, 253, 239, 227, 209, 193, 183, 167, 154, 144.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Ergolinketoverbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit β -Dichlorvinylketonen der allgemeinen Formel II und Nucleophilen der allgemeinen Formel III zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden, wobei in den Formeln R^1 für Alkyl, Hydroxymethyl, Alkoxymethyl, Alkoxy-carbonyl oder einen gegebenenfalls substituierten Amidrest, R^2 für Alkyl (Kettenlänge $C_1 - C_8$) oder Aryl (gegebenenfalls mono-, di- oder polysubstituiert) und R^3 für Hydroxyl, eine substituierte Aminogruppe oder einen Ergolinrest



stehen.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer tertiären stickstoffhaltigen Base, beispielsweise Triethylamin oder Pyridin, stattfindet.
4. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkali-hydrids durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkali-carbonates durchgeführt wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

