

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)
196395

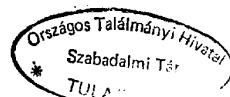
Bejelentés napja: (22) 1986.08.15. (21) (3600/86)

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO₄
C 07 D 457/02

Elsőbbsége: (32) 1985.08.16.
(31) (766,362)
(33) US

Közzététel napja: (41) (42) 1987.05.28.

Megjelent: (45) 1989.04.28.



Feltaláló: (72)
Misner Jerry Wayne, Indianapolis,
Indiana,
US

Szabadalmaz: (73)
Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana
US

(54) ELJÁRÁS 8-(HIDROXI-METIL)-D-ERGOLIN- -6-KARBONITRIL DECIÁNOZÁSÁRA

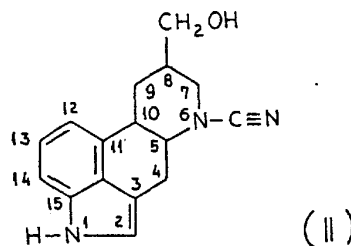
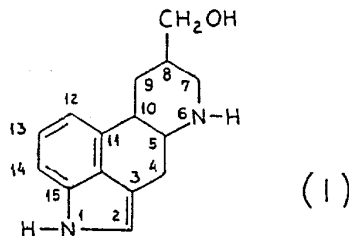
1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület előállítására.

A találmány szerinti eljárás során a (II) képletű vegyületet alkálifémhidroxiddal deciánozzuk, etilén-glikol, propilén-glikol, glicerin vagy ciklohexanol oldószer jelenlétében.

Az előállított közbenső termék pergolid-meziláttá alakítható, amely prolaktin inhibitor és Parkinson kór kezelésében alkalmazható.



196395

A találmány tárgya eljárás 8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitril decianozására.

A szubsztituált ciánamid származékok decianozása a szintetikus szerves kémia fontos eljárása. A reakciót jellemzően a ciánamid vizes savas közegben végrehajtott hidrolizálásával végzik, de ez az eljárás savra érzékeny szubsztrátok esetében nem alkalmazható. A ciánamidok alkálikus közegben végzett decianozását bizonyos esetekben leírták, de ez kevésbé előnyös részben a reakció kivitelezésének nehézségei miatt, amely esetenként a kívánt termék hozamának csökkenését okozhatja. Lásd például az Organic Synthesis Coll. Vol. I., 201-202 közleményt, amely leírja a diallil-ciánamid savas és bázikus körülmények között végrehajtott decianozási reakcióját.

A találmány tárgya eljárás ergolin származékok alkálifémhidroxiddal, alkoholos közegben, magas hőmérsékleten végrehajtott decianozására. Az ergolinok decianozását cink és ecetsav segítségével a szakirodalomban leírták, lásd a 4,246,265 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást. Azonban ez az eljárás melléktermékek keletkezése miatt jelentős mennyiségű hozamcsökkenéssel jár, amelyek a mai feltételezés szerint az ergolin szubsztrát savérzékenysége miatt keletkeznek. A találmány szerinti eljárás kiküszöböli ezt a problémát és a kívánt terméket tiszta formában, magas termeléssel eredményezi az alkoholos oldószert tartalmazó alkálikus reakcióelegyben.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemelve, hogy a (II) általános képletű ciánamidot alkálifémhidroxiddal etilén-glikol, propilén-glikol, glicerin vagy ciklohexanol oldószerekben hidrolizáljuk.

A találmány szerinti eljárás leírásában a mennyiségeket a folyadékok kivételével súlyegységben adjuk meg, a folyadékok mennyiségét térfogategységben közöljük. Valamennyi közölt hőmérséklet érték standard vagy atmoszférikus nyomásra vonatkozik. Jól ismert, hogy a reakció nyomását növelve vagy csökkentve magasabb vagy alacsonyabb reakcióhőmérsékletet érhetünk el. Ennélfogva a találmány szerinti eljárást különböző nyomásértékek alkalmazásával is végezhetjük, és ebben az esetben a leírásban megadott hőmérséklet értékeket ennek megfelelően korrigálni kell.

A találmány szerinti eljárást alkálifémhidroxid, mint például káliumhidroxid, lítiumhidroxid és különösen előnyösen nátriumhidroxid jelenlétében végezzük. Az alkálifémhidroxidot előnyösen szilárd vagy granulált formában alkalmazzuk. Az alkálifémhidroxidot a reakcióelegyben a kiindulási szubsztrátra vonatkoztatva előnyösen ekvimoláris és 5:1 arányú moláris felesleg közötti mennyiségben alkalmazzuk. A reakcióban a kiindulási szubsztrátra vonatkoztatva előnyösen 1,5 és 2,0

mólekvalens, különösen előnyösen 2,0 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk az alkálifémhidroxidot.

A találmány szerinti eljárást olyan alkoholos oldószerekben végezzük, amelynek forráspontja körülbelül 100 °C feletti.

A találmány szerinti eljárást előnyösen standard atmoszférikus nyomáson hajtjuk végre, de a reakció inert atmoszférában, például nitrogén vagy argon atmoszférában is végezhető abból a célból, hogy a nedvesség bejutását a reakcióterbe megakadályozzuk. Mivel a találmány szerinti eljárás terméke vízben oldhatatlan, a reakcióeleggyel kapcsolatba kerülő víz mennyiségét a minimálisra kell csökkenteni.

A találmány szerinti eljárás, amennyiben azt 100 °C és 175 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 120 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, lényegében egy-huszonnégy órán belül befejeződik.

A találmány szerinti reakció befejeződése után a terméket a szokásosan alkalmazott eljárásokkal izolálhatjuk. Jellemzően a terméket egyszerűen a termék oldatból való kicsapásához elegendő mennyiségű víz hozzáadásával, a kicsapódott szilárd anyag leszűrésével, jellemzően vákuumszűréssel, és a szokásos szárításával izolálhatjuk. A kapott terméket kívánt esetben szokásosan alkalmazott eljárásokkal, mint például közönséges oldószerekből való kristályosítással, vagy szilárd hordozón, mint például szilikagélen vagy alumíniumoxidon végrehajtott kromatográfiával tisztíthatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított terméket előnyösen a triviális néven p-ergolid-mezilátként ismert 8-béta-(metiltio-metil)-6-propil-ergolin-monometánszulfonát előállításának közbelső termékeként használhatjuk fel. A pergolid-mezilát prolaktin inhibitor hatású anyag és a Parkinson kör kezelésében alkalmazható. Lásd például a 4,166,182 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást, amelyben a pergolid-mezilát és hasonló vegyületek szintézisét és alkalmazását is leírták.

A találmány szerinti eljárással előállított ergolin-8-metanol számos módszerrel pergolid-meziláttá alakítható. Például az ergolin-8-metanolt előnyösen hangyasav és dimetilformamid elegyében propionaldehiddel reagáltatjuk és a propil-ergolin-származékok állítjuk elő. A C-8 helyzetben található hidroximetil-csoportot könnyen helyettesíthető csoporttal, mint például p-toluolszulfoniloxi-csoporttal vagy metán-szulfoniloxi-csoporttal észterezzük, amelyeket savklorid vagy savanhidrid reagensek alkalmazásával állíthatunk elő. Ezt a vegyületet ezután nátrium-metilmerkaptiddal reagáltatva pergoliddá alakíthatjuk, majd a terméket metánszulfonsavval vagy ennek származékával mint például savkloridjával reagáltatva a megfelelő mezilát sóvá alakíthatjuk.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott kiindulási anyag ismert vegyület és könnyen előállítható elymoclovin Raney nikkal katalizátorral és hidrogénnel végrehajtott reakciójával, majd a kapott termék cianbromiddal történő demetilizésével.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk. A példákban előállított vegyületek azonosítását (8-β)-D-ergolin-8-metanol standard referencia anyaggal történő vékonyrétegekromatográfiás összehasonlítással végeztük. Eluensként metanol:etilacetát:ecetsav (70:30:2, f:f:tf) elegyet alkalmaztunk.

1. példa

Hőmérővel és visszafolyó hűtővel ellátott, 250 ml-es, háromnyakú, gömblobbikba 5,34 g (0,02 mól) (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitrilt, 1,22 g (0,03 mól) 98,7% tisztaságú nátriumhidroxid granulátumot és 50 ml etilén-glikolt mérünk. A kapott elegyet 125 °C-ra melegítjük és további 25 ml etilén-glikolt adunk hozzá. Az elegyet 2 óráig 125 °C-ra melegítjük, majd lassan 35 °C-ra hűtjük.

Az elegyhez 150 ml vizet adunk és a kivált csapadékot vákuumszűréssel elválasztjuk. A kapott szilárd anyagot 75 ml vízzel mossuk, vákuumkamrában éjszakán át, 50 °C-on szárítjuk. 4,87 g (8-β)-D-ergolin-8-metanolt kapunk.

Termelés 100%. O.p.: 199-200 °C. M/e = 242.

A termék tisztasága nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) analízis szerint 93,3%.

2. példa

50 ml-es, háromnyakú, hőmérővel és visszafolyó hűtővel ellátott lombikba 0,53 g (2,0 mmól) (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitrilt, 0,16 g (4,0 mmól) nátriumhidroxid granulátumot és 15 ml etilén-glikolt mérünk. A reakcióelegyet 65 °C-ra melegítjük és három óráig ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 60 óráig körülbelül 25 °C-on állni hagyjuk.

Ezután az elegyet 5 óráig 65 °C-ra, majd 0,5 óráig 125 °C-ra melegítjük. A reakcióelegyet 50 °C hőmérséklet alá hűtjük és 25 ml vizet adunk hozzá. A kivált csapadékot vákuumszűréssel elválasztjuk, 25 ml vízzel átmoszuk és éjszakán át 50 °C-on, vákuumkamrában szárítjuk. 0,45 g (8-β)-D-ergolin-8-metanolt kapunk.

O.p.: 207-208 °C. Termelés: 93,6%.

3. példa

50 ml-es, háromnyakú, hőmérővel és

4

visszafolyó hűtővel felszerelt gömblobbikba 1,07 g (4,0 mmól) (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitrilt, 0,32 g (8,0 mmól) 98,7% tisztaságú nátriumhidroxid granulátumot és 15 ml etilén-glikolt mérünk. A kapott szuszpenziót 2 óráig 125 °C-ra melegítjük, majd további 0,08 g (2,0 mmól) nátriumhidroxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 45 °C-ra hűtjük és 30 ml vizet adunk hozzá. A kivált csapadékot vákuumszűréssel elválasztjuk, 50 ml vízzel mossuk. 0,96 g (8-β)-D-ergolin-8-metanolt kapunk éjszakán át végzett vákuumszárítás után.

O.p.: 198-202 °C. Termelés: 98,9%.

15 A termék tisztasága nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis (HPLC) szerint 98,288%.

4. példa

50 ml-es, háromnyakú, nitrogénbevezetővel, hőmérővel és visszafolyó hűtővel ellátott gömblobbikba 0,53 g (2,0 mmól) (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitrilt, 0,4 g (6,0 mmól) 80%-os káliumhidroxid granulátumot és 20 ml etilén-glikolt mérünk. A szuszpenziót 16 óráig nitrogén atmoszférában 125 °C-ra melegítjük. Ezután 75 °C-ra hűtjük és 30 ml vizet adunk hozzá. A kivált csapadékot vákuumszűréssel elválasztjuk, 15 ml vízzel mossuk és 50 °C-on vákuumkamrában szárítjuk. 0,47 g (8-β)-D-ergolin-8-metanolt kapunk.

35 O.p.: 206-208 °C. Termelés: 97,8%. M/e = 242. Nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis szerint (HPLC) a termék 99,57% tisztaságú.

40 Az 5. példában bemutatjuk, hogy a kivánt termék a találmány szerinti eljárással szennyezett kiindulási anyagból is előállítható.

5. példa

3 l-es, háromnyakú, mechanikus keverővel, hőmérővel és visszafolyó hűtővel ellátott gömblobbikba 133,6 g (0,5 mól) 82,5% tisztaságú (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitrilt, 1,07 l etilén-glikolt és 40,0 g (1,0 mól) nátriumhidroxid granulátumot mérünk. A kapott barna szuszpenziót körülbelül 130 °C-ra melegítjük. 1 óra 10 perc után az elegy hőmérséklete körülbelül 175 °C. Az elegyet körülbelül 40 °C-ra hűtjük és 500 ml vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet körülbelül 5 °C-ra hűtjük jeges/etanolos külső fürdővel, és a kivált csapadékot vákuumszűréssel elválasztjuk. A csapadékot 500 ml vízzel, majd 200 ml acetonnal mossuk. A szilárd anyagot éjjelen át 50 °C-on vákuumkamrában szárítjuk. 110,8 g 82,7% tisztaságú (8-β)-D-ergolin-8-metanolt kapunk.

65

O.p.: 192-195 °C. Termelés: 91,4%.

6. példa

Háromnyakú, 50 ml-es lombikban 0,53 g (2,0 mmól) (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitril, 0,16 g (4,0 mmól) nátriumhidroxid granulátumot és 15 ml propilén-glikol elegyét két óráig, 125 °C-ra melegítjük. Az elegyet ezután 50 °C alá hűtjük és 30 ml vizet adunk hozzá. A kivált csapadékot vákuumszűrővel elválasztjuk és 30 ml vízzel mossuk, majd éjszakán át 50 °C-on vákuumkamrában szárítjuk, 0,3 g (8-β)-D-ergolin-8-metanolt kapunk.

O.p.: 186-188 °C. Termelés: 62,4%.

A termék nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis (HPLC) szerint 91,42% tisztaságú.

7. példa

50 ml-es, háromnyakú gömblombikba 0,53 g (2,0 mmól) (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitril, 0,16 g (4,0 mmól) nátriumhidroxid granulátumot és 15 ml glicerint mérünk. Az elegyet 2 óráig körülbelül 125 °C-ra melegítjük, majd lehűtjük. A reakcióelegyhez 30 ml vizet adunk és a kivált csapadékot vákuumszűrővel elválasztjuk. A szilárd anyagot 30 ml vízzel mossuk, majd éjszakán át 50 °C-on vákuumkamrában szárítjuk. A szilárd anyag 87,864% tisztaságú (8-β)-D-ergolin-8-metanol. Mennyisége 0,48 g, termelés: 99,9%.

O.p.: 180-183 °C.

8. példa

Háromnyakú 50 ml-es gömblombikban 0,53 g (2,0 mmól) (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitril, 0,16 g (4,0 mmól) nátriumhidroxid granulátumot és 15 ml ciklohexanol elegyét két óráig, körülbelül 125 °C-ra melegítjük. Ezután a reakcióelegyet 50 °C alá hűtjük és 30 ml vizet adunk hozzá. A kivált csapadékot vákuumszűrővel elválasztjuk, 30 ml vízzel mossuk és éjszakán át 50 °C-on vákuumkamrában szárítjuk, 0,32 g (8-β)-D-ergolin-8-metanolt kapunk; o.p.: 204-206 °C.

Termelés: 66,6%. A termék tisztasága nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis (HPLC) szerint 84,7%.

Az alábbi példákön bemutatjuk a találmány szerinti eljárás méretnövelt megvalósítását.

9. példa

22 l-es négynyakú, hőmérővel és víz-

szafolyó hűtővel ellátott gömblombikba 913,5 g (3,42 mól) (8-β)-8-(hidroximetil)-D-ergolin-6-karbonitril, 276,0 g (6,9 mól) nátriumhidroxid granulátumot és 10 l etilén-glikolt mérünk. A reakcióelegyet 2 óráig 130 °C-ra melegítjük, majd 100 °C hőmérséklet alá hűtjük. Az elegyhez 5,0 l vizet adunk és 25 °C-ra hűtjük. A kivált csapadékot vákuumszűrővel elválasztjuk, 8 l vízzel, majd 1 dietiléterrel mossuk. A szilárd anyagot éjszakán át 70 °C-on vákuumkamrában szárítjuk. 809,0 g (8-β)-D-ergolin-8-metanolt kapunk. Termelés: 97,7%.

15 További három reakciót végeztünk a 9. példa eljárása szerint, és 2,446 g kívánt terméket állítottunk elő. A négy reakció össztermelése 3,255 g (8-β)-D-ergolin-8-metanol. Termelés 98,3%.

20

Az alábbi eljárásokban bemutatjuk a 9. példában előállított termékből történő pergolid mezilát előállítását.

25

(A) (8-β)-D-ergolin-8-metanol

30

22 l-es, háromnyakú gömblombikba 1085 g (4,48 mól) (8-β)-D-ergolin-8-metanolt és 6,71 l N,N-dimetil-formamidot mérünk. Az oldathoz lassan, a hőmérsékletet külső, hideg fürdő segítségével 25 °C-30 °C között tartva, 967 ml propionaldehidet adagolunk. Ezt követően 1020 ml hangyasavat adunk a reakcióelegyhez, és két óráig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet éjszakán át állni hagyjuk, majd 1 óra 15 percig körülbelül 80 °C-ra melegítjük. Ezután lehűtjük és 21 l víz és 1,9 l 50%-os nátriumhidroxid, valamint 14 l etilacetát elegyébe öntjük. A keverék pH-értékét további 800 ml 50%-os nátriumhidroxid hozzáadással 8,0 értékre állítjuk be. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist 2 l etilacetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük és kétszer 2 l vizes nátriumklorid oldattal mossuk. A szerves oldathoz 650 g aktiv szén adunk és 30 percig keverjük. Ezután leszűrjük és további feldolgozásra félretesszük.

40

45

50

55

60

65

További két reakciót végzünk hasonló, fent leírt eljárás szerint. A három szerves oldatot egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 34 l acetonnal oldjuk és az oldatot két részletre osztjuk. Minden oldatot 436-436 ml metánszulfonsavval elegyítünk és 0 °C-5 °C közötti hőmérsékleten éjszakán át keverünk. A két oldatot ezután egyesítjük és leszűrjük. A szilárd anyagot 6 l acetonnal mossuk és megszáritjuk. A szilárd anyagot 8 l etilacetáttal elegyítjük, és az elegyet 850 ml 50%-os nátriumhidroxid oldattal meg-lúgosítjuk. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist 2 l etilacetáttal mossuk. A szerves oldatokat egyesítjük és vákuumban be-

pároljuk. 2742 g (8-béta,D)-6-propil-ergolin-8-metanolt kapunk.

(B) (8-béta)-6-Propil-D-ergolin-8-metanol-metánszulfonát

22 l-es, négynyakú gömblombikba 2742 g (9,64 mól) (8-béta,D)-6-propil-ergolin-8-metanolt és 15,4 l piridint mérünk nitrogén atmoszférában. Az elegyhez körülbelül 10 °C-ra hűtve, körülbelül 90 perc alatt, a reakcióelegy hőmérsékletét 35 °C alatt tartva 1720 g (15,0 mól) metánszulfonil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet további 90 percig 20 °C-25 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd 64 l víz és 1200 ml ammóniumhidroxid elegybe öntjük. Az elegy pH értékét további 300 ml ammóniumhidroxid hozzáadásával körülbelül 10,0 értékre állítjuk be. A reakcióelegyet két óráig keverjük, majd leszűrjük. A csapadékot 16 l vízzel mossuk és megszáritjuk. 3209 g (8-béta)-6-propil-D-ergolin-8-metanol metánszulfonátot kapunk.

(C) (8-béta)-8-(Metiltio-metil)-6-propil-D-ergolin

22 l-es négynyakú gömblombikba 232 ml metántól 2 l N,N-dimetilformamidban készült oldatát mérjük egy részletben. Ezután 224 g nátrium-metoxidot adunk hozzá és a reakcióelegyet körülbelül 30 percig 0 °C -5 °C hőmérsékleten tartjuk. A keverékhez 1 óra alatt, a hőmérsékletet körülbelül 5 °C alatt tartva, 1070 g (2,95 mól) (8-béta)-6-propil-D-ergolin-8-metanol metánszulfonát 10,3 l N,N-dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd egy óráig 90 °C-ra melegítjük. Az elegyhez vizet adunk és leszűrjük. Két további reakciót végzünk a fenti eljárás szerint. Az egyesített csapadékokat vízzel mossuk és megszáritjuk. 2680 g (8-béta)-8-(metiltio-metil)-6-propil-D-ergolint kapunk.

(D) Pergolid-mezilát

Öt párhuzamos reakciót végzünk az alábbi eljárás szerint.

5

22 l-es négynyakú gömblombikba 536 g (1,7 mól) (8-béta)-8-(metiltio-metil)-6-propil-D-ergolint, és 15 l metanolt mérünk. Az elegyet visszafolyatás melletti forrás hőmérsékletre melegítjük és 30 perc alatt 256 ml metánszulfonsavat csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyhez 170 g Darco-t adunk és 30 percig visszafolyatás melletti forraljuk. Az elegyet leszűrjük és a szűrletet a további négy reakció szűrletével egyesítjük. Az elegyet bepároljuk és leszűrjük. 1355,5 g szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot 16 l metanollal elegyítjük és a kapott oldatot lehűtjük. Az elegyet leszűrjük és a csapadékot megszáritjuk. 2360 g pergolid mezilátot kapunk.

10

15

20

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

25

1. Eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy az (II) képletű vegyületet alkálifémhidroxiddal decianozzuk, etilén-glikol, propilén-glikol, glicerin vagy ciklohexanol oldószer jelenlétében.

30

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként etilén-glikolt használunk.

35

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alkálifémhidroxidként káliumhidroxidot használunk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alkálifémhidroxidként nátriumhidroxidot használunk.

40

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vegyületekben a 8 β -konfigurációjú (II) képletű vegyületből indulunk ki.

1 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.1246.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

196395

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 457/02

