Союз Советских Социалистических Республик

Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 736872

(61) Дополнительный к патенту –

(22) Заявлено 05.12.77 (21) 2548999/23-04

(23) Приоритет – (32) 06.12.76

(31) 50746/76 (33) Италия

Опубликовано 25.05.80 Бюллетень № 19

Дата опубликования описания 26.05.80

(51) М. Кл.[2]
C 07 D 457/02 //
A 61 K 31/48

(53) УДК 547.94.07(088.8)

(72) Авторы изобретения

Иностранцы
Энцо Беакко, Луиджи Бернарди, Энрико ди Салле, Джованни Фалькони и Бьянка Пателли
(Италия)

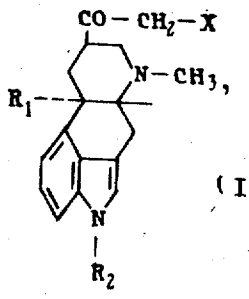
(71) Заявитель

Иностранная фирма
''Фармиталия Карло Эрба С.П.А.''
(Италия)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЭРГОЛИНА

1

Изобретение относится к способу получения новых производных эрголина общей формулы



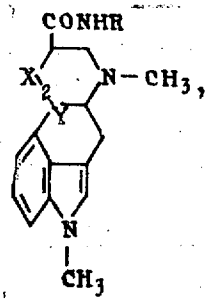
(I)

где R_1 – водород или метокси;
R_2 – водород или метил;
X – окси, R_3COO, $S-R_4$ или NR_5R_6, где R_3 – линейный алкил C_1-C_6 или трет.бутил-фенил, 2,6-диметилфенил, 2,6-диметоксифенил, 5-бром-пиридин, пиррол, пиридин, морфолин, R_4-фенил, пиримидин, 1,3,4-тиазол и R_5, R_6-метил или этил или R_5 и R_6 вместе образуют гетероцикл с атомом азота, к которому они присоединены, пирролидин, морфолин или

2

пиперазин, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Известны амиды 1-метил-9,10-дигидро-d-лизергиновой кислоты формулы

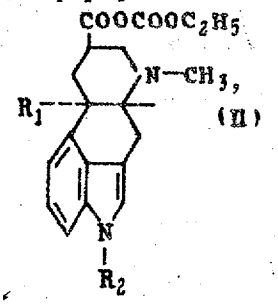


где R – алкил C_3-C_8, включая дегидроксизамещенные алкилы, X ~ Y – группировка – CH=C< или – CH_2-CH<, которые получают взаимодействием реакционноспособного производного 1-метил-9,10-дигидро-d-лизергиновой кислоты с амином формулы H_2N-R [1].

Производные эрголина формулы I в литературе не описаны.

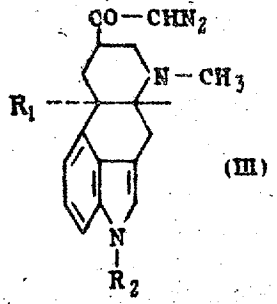
Цель изобретения – расширение ассортимента эрголиновых производных, обладающих биологической активностью.

Это достигается предлагаемым способом, заключающимся в том, что смешанный ангидрид эрголин-8-карбоновой кислоты формулы



(II)

где R_1 и R_2 имеют вышеуказанные значения, подвергают взаимодействию с диазометаном, и полученный таким образом диазокетон формулы



(III)

обрабатывают бромистоводородной кислотой для получения бромкетона формулы I, где X = Br, который подвергают взаимодействию с нуклеофильным агентом MX, где X имеет вышеуказанные значения, M - щелочный металл, такой как натрий или калий, или водород, в среде растворителя, такого как водный ацетон, ацетон/метанол или этанол, или диметилформамид, после чего полученный продукт выделяют в виде свободного основания или в виде соли известными приемами.

Пример 1. 8-Бромацетил-6-метилэрголин.

К суспензии 10,8 дигидролизергиновой кислоты в 200 мл безводного тетрагидрофурана, содержащего 5,6мл триэтиламина добавляют 3,8 мл этилхлорформиата при температуре $-15^{\circ}C$.

Через 6 час суспензию фильтруют и добавляют раствор диазометана, приготовленный из 16 г N-нитрозометилкарбамида. Раствор выдерживают ночь при $10^{\circ}C$, упаривают растворитель в вакууме, остаток растворяют в хлороформе, промывают раствором Na_2CO_3, затем водой.

Выпаривание растворителя дает остаток, который хроматографируют над силикагелем. Получено 5,8 диазокетона, т.пл. 163-165°С. Растворяют его в 200 мл хлороформа и через хлороформенный раствор медленно пропускают газообразную бромистоводородную кислоту до тех пор, пока проходит реакция. Раствор подогревают на водяной бане 5 мин, промывают раствором бикарбоната натрия и выпаривают досуха. Получают 6,4г 8-бромацетил-6-метил-эрголина.

Пример 2. 8-Бромацетил-1,6-диметилэрголин.

Процесс проводят аналогично примеру 1, но применяют 1-метилдигидролизергиновую кислоту. Получают 8-бромацетил-1,6-диметилэрголин. Выход 60%.

Пример 3. 8-Бромацетил-10-метокси-6-метилэрголин.

Процесс проводят аналогично примеру 1, но применяют 10-метоксидигидролизергиновую кислоту. Получают 8-бромацетил-10-метокси-6-метилэрголин. Выход 65%.

Пример 4. 8-Бромацетил-10-метокси-1,6-диметилэрголин.

Процесс проводят аналогично примеру 1, но применяют 10-метокси-1-метилдигидролизергиновую кислоту. Получают 8-бромацетил-10-метокси-1,6-диметилэрголин. Выход 71%.

Пример 5. 6-Метил-8-(5'-бромникотиноилоксиацетил)эрголин.

Раствор 2,5 г калий 5-бромникотината и 2,5 г 8-бромацетил-6-метилэрголина в 60 мл ацетона и 40 мл этанола нагревают при действии обратного холодильника 2 часа. Раствор фильтруют, выпаривают досуха и остаток растворяют в хлороформе. Хлороформенный раствор промывают и растворитель выпаривают в вакууме. Полученный остаток перекристаллизовывают из ацетона. Получают 2,6 г 6-метил-8-(5'-бромникотиноилоксиацетил)-эрголина, т.пл. 185-187°С.

Пример 6. 1,6-Диметил-(5'-бромникотиноилоксиацетил)эрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 5, но применяют 8-бромацетил-1,6-диметилэрголин. Получают 1,6-диметил-(5'-бромникотиноилоксиацетил)эрголин (маслообразный продукт). Выход 60%.

Пример 7. 10-Метокси-6-метил-8-(5'-бромникотиноилоксиацетил)эрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 5, но применяют 10-метокси-6-метил-8-бромацетилэрголин. Получают 10-метокси-6-метил-8-(5'-бромникотиноилоксиацетил)эрголин. Выход 65%.

Пример 8. 6-метил-8-ацетоксиацетилэрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 5, но применяют ацетат калия. Получают 6-метил-8-ацетоксиацетилэрголин, т.пл. 158-160°С. Выход 80%.

Пример 9. 6-Метил-8-оксиацетилэрголин.

Раствор 1,5 г формиата натрия и 1,5 г 8-бромацетил-6-метилэрголина в 60 мл ацетона и 20 мл воды нагревают при действии обратного холодильника 2 часа. Раствор выпаривают досуха, остаток растворяют в хло-

роформе и органическую фазу промывают раствором $NaHCO_3$. Выпаривание хлороформа приводит к остатку, который перекристаллизовывают из смеси ацетона с петролейным эфиром. Получают 0,8 г 6-метил-8-оксиацетилэрголина, т.пл. 202-203°С.

Пример 10. 6-Метил-8-оксиацетилэрголин-2'-пирролкарбоксилат.

Процесс ведут аналогично примеру 5, но применяют калий 2-пирролкарбоксилат. Получают 6-метил-8-оксиацетилэрголин-2'-пирролкарбоксилат, т.пл. 188-190°С. Выход 70%.

Пример 11. 1,6-Диметил-8-оксиацетилэрголин-2-пирролкарбоксилат.

Аналогично примеру 10, но применяют 8-бромацетил-1,6-диметилэрголин. Получают 1,6-диметил-8-оксиацетилэрголин 2' -пирролкарбоксилат, т.пл. 198-200°С. Выход 55%.

Пример 12. 8-Бензоилоксиацетил-6-метилэрголин.

Аналогично примеру 5, но применяют бензоат калия.

Получают 8-бензоилоксиацетил-6-метилэрголин, т.пл. 163-165°С. Выход 70%.

Пример 13. 8-Изоникотиноилоксиацетил-6-метилэрголин.

Аналогично примеру 5, но применяют изоникотинат натрия. Получают 8-изоникотиноилацетил-6-метилэрголин, т.пл. 158-161°С. Выход 65%.

Пример 14. Капроилоксиацетил-6-метилэрголин.

Процесс проводят аналогично примеру 5, но применяют натриевую соль капроновой кислоты. Получают 8-капроилоксиацетил-6-метилэрголин, т.пл. 135-137°С. Выход 58%.

Пример 15. 8-Пивалоилоксиацетил-6-метилэрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 5, но применяют калиевую соль перметилуксусной кислоты. Получают 8-пивалоилоксиацетил-6-метилэрголин, т.пл. 155-156°С. Выход 80%.

Пример 16. 8-Никотиноилоксиацетил-6-метилэрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 5, но применяют натриевую соль никотиновой кислоты. Получают 8-никотиноилоксиацетил-6-метилэрголин, т.пл. 172-174°С. Выход 67%.

Пример 17. 8-(2',6' -диметилоксибензоилоксиацетил)-6-метилэрголин.

Поступают аналогично примеру 5, но применяют калий 2,6-диметоксибензоат. Получают 8-(2',6' -диметоксибензоилоксиацетил)-6-метилэрголин, т.пл. 142-146°С. Выход 50%.

Пример 18. 8-(2',6' -Диметилбензоилоксиацетил)-6-метилэрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 5, но применяют калий (2,6-диметилбензоат). Получают 8-(2',6' -диметилбензоилоксиацетил)-6-метилэрголин, т.пл. 184-186°С. Выход 55%.

Пример 19. 6-Метил-8-(5'-метил-2'-пиримидилмеркапто)ацетилэрголин.

Раствор 220 мг натрий 5-метилпиримидин-2-тиоалата и 500 мг 8-бромацетил-6-метилэрголина в 25 мл диметилформамида выдерживают при 80°С 2 часа. Растворитель выпаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле (для отмывки из адсорбента используют хлороформ). Получают 250 мг 6-метил-8-(5'-метил-2'-пиримидилмеркапто)ацетил эрголина, т.пл. 186-189°С).

Пример 20. 6-Метил-8-(5'-метил-2'-1,3,4-тиазолилмеркапто)-ацетилэрголин.

Процесс проводят аналогично примеру 19, но применяют натрий 5-метил-1,3,4-тиазол-2-тиолат. Получают 6-метил-8-(5'-метил-2'-1,3,4-тиазолилмеркапто) ацетилэрголин, т.пл. 154-157°С. Выход 50%.

Пример 21. 6-Метил-8-морфолиноацетилэрголин.

Раствор 0,9 г 8-бромацетил-6-метилэрголина и 1 мл морфолина в 20мл этанола выдерживают при комнатной температуре 1 час. Растворитель выпаривают в вакууме, остаток растворяют в хлороформе. Хлороформенный экстракт промывают 2 н. NaOH, затем водой. После выпаривания растворителя в вакууме получают остаток, который кристаллизуют из смеси ацетона с петролейным эфиром. Получают 0,7 г 6-метил-8-морфолиноацетилэрголина, т.пл. 178-180°С.

Пример 22. 1,6-Диметил-8-морфолиноацетилэрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 20, но применяют 8-бромацетил-1,6-диметилэрголин. Получают 1,6-диметил-8-морфолиноацетилэрголин. Выход 45%. Для малеата т.пл. 198-200°С.

Пример 23. Метил-8-диэтиламиноацетилэрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 20, но применяют диэтиламин. Получают 6-метил-8-диэтиламиноацетилэрголин, т.пл. 189-191°С. Выход 60%.

Пример 24. 6-Метил-8-пиперидиноацетилэрголин.

Процесс ведут аналогично примеру 20, но применяют пиперидин, получают 6-метил-8-пиперидиноацетилэрголин, т.пл. 168-170°С. Выход 70%.

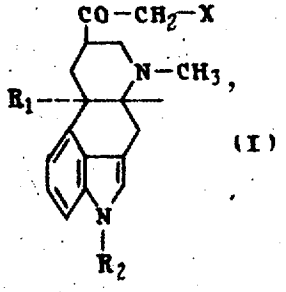
Пример 25. 6-Метил-8-(4-метилпиперазино)ацетилэрголин.

Процесс ведут аналогично 20, но применяют 4-метилэрголин.

Получают 6-метил-8(4-метилпиперазино)ацетилэрголин, т.пл. 198-202°С. Выход 72%.

Формула изобретения

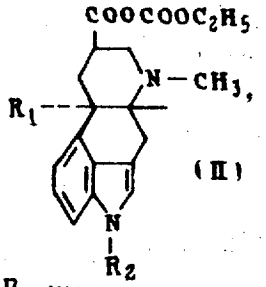
1. Способ получения производных эрголина общей формулы



(I)

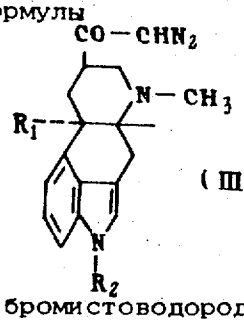
где R_1 - водород или метокси;
R_2 - водород или метил;
X - окси, $COOR_3$, $S-R_4$ или NR_5R_6, где R_3 - линейный алкил C_1-C_6 или трет.бутилфенил, 2,6-диметилфенил, 2,6-диметоксифенил, 5-бромпиридин, пиррол, пиридин, морфолин, R_4 - фенил или пиримидин, 1,3,4-тиазол и R_5, R_6 - метил или этил, или R_5 и R_6 вместе образуют гетероцикл с атомом азота, к которому они присоединены, пирролидин, морфолин или пиперазин,

о т л и ч а ю щ и й с я тем, что смешанный ангидрид эрголин-8-карбоновой кислоты формулы



(II)

где R_1 и R_2 имеют вышеуказанные значения,
подвергают взаимодействию с диазометаном, полученный таким путем диазокетон формулы



(III)

обрабатывают бромистоводородной кислотой для получения бромкетона формулы I, где X = Br, который затем подвергают взаимодействию с нуклеофильным агентом MX, где X имеет значения, указанные выше, M- щелочной металл, такой как натрий или калий, или водород, в среде растворителя, такого как водный ацетон, ацетон/метанол или этанол, или диметилформамид, после чего полученный продукт выделяют в виде свободного основания или в виде соли.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Патент США № 3583982, кл. 260-2855, опублик. 08.06.71.

Составитель И. Федосеева
Редактор Р. Антонова Техред Н.Бабурка Корректор И. Муска

Заказ 2462/49 Тираж 495 Подписное
ЦНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП ''Патент'', г. Ужгород, ул. Проектная, 4