

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1591 74

Int.Cl.³

3(51) C 07 D457/02

C 07 D279/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2303 965

(22) 29.05.81

(44) 23.02.83

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

(72) SEIFERT, KARLHEINZ,DR. DIPL.-CHEM.;HAERTLING, SIGRID,DIPL.-CHEM.;

JOHNE, SIEGFRIED,PROF. DR. SC. DIPL.-CHEM.;DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW DER DDR, INSTITUT F. BIOCHEMIE D. PFLANZEN, BFS, 4020 HALLE/S., WEINBERG 3

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ERGOLIN-2,3-DIHYDROTHIAZINEN

(57) Die Erfindung ist für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Bedeutung. Ziel ist es, durch partialsynthetische Abwandlung des Ergolins eine Verbesserung gekannter Therapiemöglichkeiten bzw. eine Ausdehnung auf neue Indikationen zu erreichen. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Ergolin-2,3-dihydrothiazine darzustellen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Acetylendicarbonsäuredialkylestern der allgemeinen Formel II zu Ergolin-2,3-dihydrothiazinen der allgemeinen Formel III umgesetzt. Die Reaktion wird, ohne zu erwärmen, in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel oder in Lösungsmittelgemischen durchgeführt. Figur

Verfahren zur Herstellung von Ergolin-2,3-dihydrothiazinen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ergolin-2,3-dihydrothiazinen der allgemeinen Formel III.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Neben den 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 Ergolin-Derivate, von denen verschiedene als pharmazeutische Wirkstoffe Anwendung finden.

Die 1,3-Thiazinstruktur ist ebenfalls Bestandteil pharmakologisch wirksamer Verbindungen wie z.B. der Cephalosporinantibiotika.

Trotz der Vielzahl therapeutischer Einsatzmöglichkeiten für diese Verbindungen wird ihre weitere partialsynthetische Derivatisierung 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

Die Reaktion von Thioharnstoffen mit Acetylenverbindungen liefert Thiazin-4-one. So können unterschiedlich substituierte Thiazin-4-one beispielsweise bei der Umsetzung von Acetylendicarbonsäuredialkylestern, Propiol- und Tetrolsäureestern mit Thioharnstoff oder substituierten Thioharnstoffen dargestellt werden (siehe z.B. E. WINTERFELDT und M. NELKE, Chem. Ber. 100, 3671 (1967), Y. KISHIDA und A. TERADA, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo], 16, 1351 (1968)).

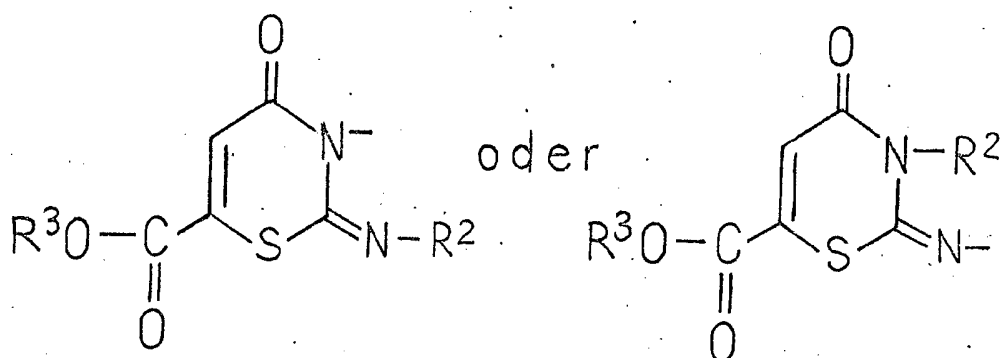
Ergolin-2,3-dihydrothiazine der allgemeinen Formel III sind bisher noch nicht bekannt.

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, Ergolin-2,3-dihydrothiazine der allgemeinen Formel III zu synthetisieren. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Acetylendicarbonsäuredialkylestern der allgemeinen Formel II zu Verbindungen der allgemeinen Formel III umgesetzt. In den Formeln stehen R^1 für Alkyl (Kettenlänge C_1-C_4), R^2 für Alkyl (Kettenlänge C_1-C_4), Phenyl (unsubstituiert, mono-, di- oder polysubstituiert) oder Polymethylenisothiocyanato (Kettenlänge C_2-C_6), R^3 für Alkyl (Kettenlänge C_1-C_3) und R^4 für



Ist R^2 ein Alkyl- oder Polymethylenisothiocyanatorest, so entstehen die Verbindungen der allgemeinen Formeln IIIa und IIIb vorzugsweise im Verhältnis 1:1. Ist R^2 ein unsubstituierter oder substituierter Phenylrest, so werden ausschließlich Ergolin-2,3-dihydro-thiazin-4-one der allgemeinen Formel IIIa erhalten.

Die Umsetzung erfolgt in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem polaren protischen Lösungsmittel wie Methanol, oder auch in Lösungsmittelgemischen, ohne zu erwärmen. Im allgemeinen wird bei Raumtemperatur gearbeitet. Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte erfolgt nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Gradientenelution. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel III sind neu und besitzen Antiparkinson-Wirkung. Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

500 mg (1,4 mMol) D-6-Methyl-8-[(n-propylaminothiocarbonylamino)-methyl]-ergolin-I werden in 15 ml wasserfreiem Methanol gelöst und zu 200 mg (1,4 mMol) Acetylendicarbonsäuredimethylester in 5 ml wasserfreiem Methanol zugefügt. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel, dem steigende Mengen Methanol

zugefügt werden, liefert 482 mg (74 %) eines 1:1-Gemisches von D-6-Methyl-8- $\left[\left(2,3\text{-dihydro-6-methoxycarbonyl-2-n-propyl-imino-1,3-thiazin-4-on-3-yl} \right)\text{-methyl} \right]$ -ergolin-I und D-6-Methyl-8- $\left[\left(2,3\text{-dihydro-6-methoxycarbonyl-3-n-propyl-1,3-thiazin-4-on-2-imino-1-yl} \right)\text{-methyl} \right]$ -ergolin-I.

IR (KBr, cm^{-1}): 1205, 1322, 1396, 1440, 1614, 1652, 1708

MS (m/z): 466 (M^+), 434, 308, 297, 269, 237, 223, 197, 181, 167, 154, 144, 142.

Auf analoge Weise werden beispielsweise folgende Ergolin-2,3-dihydrothiazine erhalten (Beispiele 2-4):

D-6-Methyl-8- $\left[\left(2\text{-ethylimino-2,3-dihydro-6-methoxycarbonyl-1,3-thiazin-4-on-3-yl} \right)\text{-methyl} \right]$ -ergolin-I und D-6-Methyl-8- $\left[\left(3\text{-ethyl-2,3-dihydro-6-methoxycarbonyl-1,3-thiazin-4-on-2-imino-1-yl} \right)\text{-methyl} \right]$ -ergolin-I.

IR (KBr, cm^{-1}): 1205, 1322, 1396, 1440, 1612, 1650, 1708

MS (m/z): 452 (M^+), 420, 237, 223, 197, 167, 154, 144

D-6-Methyl-8- $\left[\left(2\text{-n-butylimino-2,3-dihydro-6-methoxycarbonyl-1,3-thiazin-4-on-3-yl} \right)\text{-methyl} \right]$ -ergolin-I und D-6-Methyl-8- $\left[\left(3\text{-n-butyl-2,3-dihydro-6-methoxycarbonyl-1,3-thiazin-4-on-2-imino-1-yl} \right)\text{-methyl} \right]$ -ergolin-I.

IR (KBr, cm^{-1}): 1205, 1322, 1396, 1440, 1613, 1652, 1707.

MS (m/z): 480 (M^+), 448, 423, 322, 256, 237, 223, 197, 181, 167, 154, 144

D-6-Methyl-8- $\left[\left(2,3\text{-dihydro-2-isothiocyanatopentamethylenimino-6-methoxycarbonyl-1,3-thiazin-4-on-3-yl} \right)\text{-methyl} \right]$ -ergolin-I und D-6-Methyl-8- $\left[\left(2,3\text{-dihydro-3-isothiocyanatopentamethylen-6-methoxycarbonyl-1,3-thiazin-4-on-2-imino-1-yl} \right)\text{-methyl} \right]$ -ergolin-I.

IR (KBr, cm^{-1}): 1205, 1322, 1396, 1440, 1612, 1652, 1705,

2095 (breit), 2180 (breit).

MS (m/Z): 551 (M^+), 519, 495, 481, 423, 407, 393, 297, 281, 237, 223, 207, 197, 186, 181, 167, 154

Beispiel 5:

300 mg (0,92 mMol) D-6-Methyl-8- γ -(methyaminothiocarbonylamino)-methyl-ergolin-I werden in 20 ml eines wasserfreien Gemisches von Methanol/Chloroform/Aceton 1:1:1 gelöst und zu 130 mg (0,92 mMol) Acetylendicarbonsäuredimethylester in 5 ml wasserfreiem Methanol zugefügt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Chromatographie analog Beispiel 1 liefert 290 mg (72 %) eines 1:1-Gemisches von D-6-Methyl-8- γ -(2,3-dihydro-6-methoxycarbonyl-2-methylimino-1,3-thiazin-4-on-3-yl)-methyl-ergolin-I und D-6-Methyl-8- γ -(2,3-dihydro-6-methoxycarbonyl-3-methyl-1,3-thiazin-4-on-2-imino-yl)-methyl-ergolin-I.

IR (KBr, cm^{-1}): 1205, 1322, 1372, 1440, 1615, 1655, 1710

MS (m/Z): 438 (M^+), 406, 297, 237, 223, 214, 182, 187, 154, 144

Auf analoge Weise wird beispielsweise

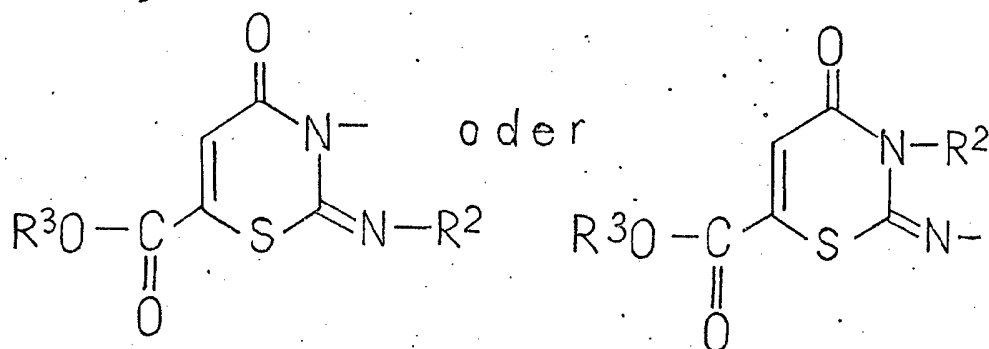
D-6-Methyl-8- γ -(2,3-dihydro-6-methoxycarbonyl-2-phenylimino-1,3-thiazin-4-on-3-yl)-methyl-ergolin-I erhalten (Beispiel 6).

IR (KBr, cm^{-1}): 1205, 1322, 1350, 1393, 1436, 1590, 1612, 1640, 1712

MS (m/Z): 500 (M^+), 468, 297, 276, 237, 223, 206, 167, 154, 144, 135, 132.

Erfindungsanspruch

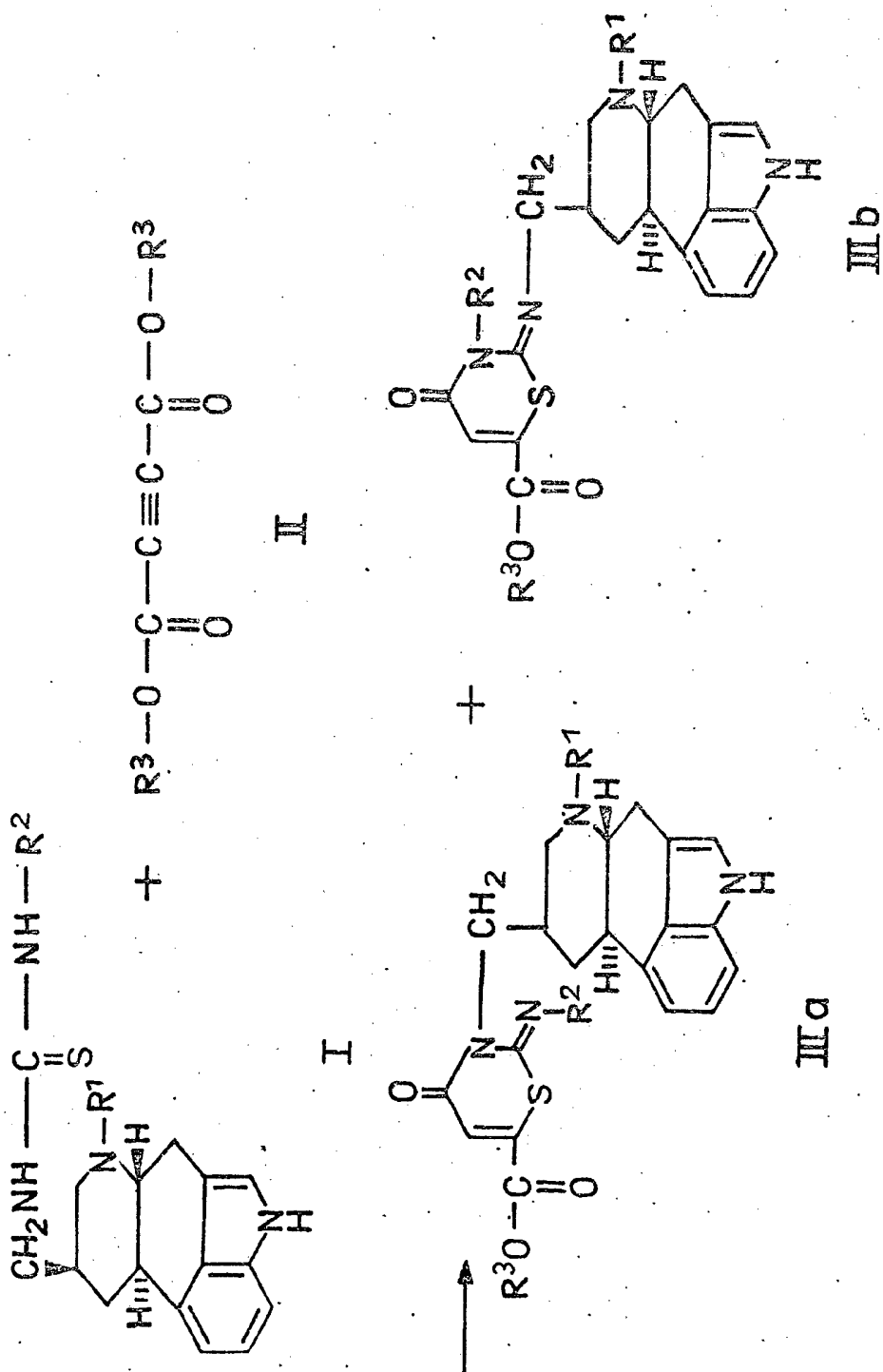
1. Verfahren zur Herstellung von Ergolin-2,3-dihydrothiazinen, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Acetylendicarbonsäuredialkylestern der allgemeinen Formel II in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel oder in Lösungsmittelgemischen zu Verbindungen der allgemeinen Formel III umgesetzt werden, wobei in den Formeln R^1 für Alkyl (Kettenlänge C_1-C_4), R^2 für Alkyl (Kettenlänge C_1-C_4), Phenyl (unsubstituiert, mono-, di- oder polysubstituiert) oder Polymethylenisothiocyanato (Kettenlänge C_2-C_6), R^3 für Alkyl (Kettenlänge C_1-C_3) und R^4 für



stehen.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung ohne Wärmezuführung durchgeführt wird.

Hierzu 2 Seiten Formeln



-8-

-A-

230396 5

