



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 281 387 A5

5(51) C 07 D 457/04  
A 61 K 31/48

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

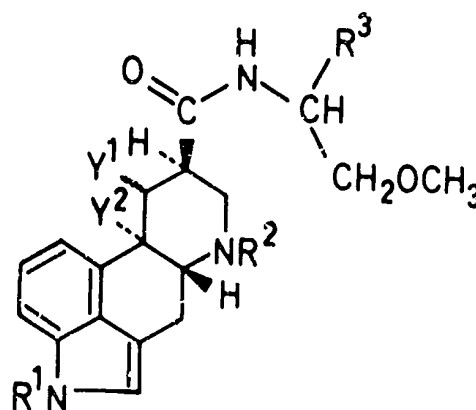
|      |                       |      |          |      |          |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | AP C 07 D / 305 275 2 | (22) | 23.07.87 | (44) | 08.08.90 |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD  
 (72) Rönsch, Hasso, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; John, Siegfried, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Menzky, Helga, DD

(73) siehe (71)

(54) Verfahren zur Herstellung von methylierten Ergometrinderivaten

(55) Mutterkornalkaloide; Ergoline, Ergometrin; selektive O-Methylierung; Diazomethan; Therapie; Hirnleistungsstörungen; Noctropika  
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von O-Methylergometrin-Derivaten der allgemeinen Formel II. Erfindungsgemäß wird ein Ergolin-8-(1-hydroxyalk-2-yl)-carboxamid, wie z. B. 9,10-Dihydroergometrin, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel mit Diazomethan in Gegenwart eines Gewichtsüberschusses eines pulverförmigen Katalysators, z. B. Kieselgel, an der Hydroxygruppe selektiv methyliert. Ergometrin-derivate sind zur Beeinflussung altersbedingter Hirnleistungsstörungen einsetzbar. Formel II



II

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von methylierten Ergometrinderivaten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Ergolin-8-(1-hydroxyalk-2-yl)-carboxamid der allgemeinen Formel I in einem aprotischen organischen Lösungsmittel mit Diazomethan in Gegenwart eines Katalysators unter guter Durchmischung der Reaktionskomponenten zu einem O-Methyl-Derivat der allgemeinen Formel II umsetzt, wobei in den Formeln unabhängig voneinander  
 $R^1$  für Wasserstoff oder Methyl,  
 $R^2$  für Alkyl ( $C_1-C_6$ , geradkettig oder verzweigt) oder Arylalkyl,  
 $R^3$  für Wasserstoff oder Alkyl ( $C_1-C_3$ ) und  
 $Y^1, Y^2$  für je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam für eine Bindung stehen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als aprotische Lösungsmittel aliphatische oder cyclische Ether, Essigester oder Acetonitril verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Katalysator pulverförmiges Kieselgel, Magnesiumsilikat oder Aluminiumoxid verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Katalysator im Verhältnis zum Ausgangsstoff der allgemeinen Formel I in 5- bis 30fachem Gewichtsüberschuß einsetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Diazomethan gasförmig in die Reaktionslösung einleitet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Diazomethan als Lösung in Diethylether einsetzt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 5 und 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Diazomethan in großem molaren Überschuß anwendet.

Hierzu 1 Seite Formeln

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von O-Methylergometrin-Derivaten der allgemeinen Formel II aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen der allgemeinen Formel I.

Eine Reihe natürlich vorkommender Mutterkornalkaloide wie Ergotamin, Ergocornin, Ergocristin und Ergometrin behaupten in der Therapie verschiedener Krankheiten seit langem einen festen Platz. Durch Einführung neuer partialsynthetischer Präparate erfährt die Palette der medizinisch genutzten Ergolinderivate eine ständige Ergänzung und Ausweitung auf neuartige Therapiemöglichkeiten.

Eine moderne Arbeitsrichtung zielt beispielsweise auf die Beeinflussung altersbedingter zentral ausgelöster Störungen durch Mutterkornalkaloide.

**Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Für die Beeinflussung altersbedingter zentral ausgelöster Störungen durch Mutterkornalkaloide gilt Ergometrin durch seine spezifischen Angriffspunkte an den Dopaminrezeptoren des mesolimbischen Systems im ZNS als präklinischer Prototyp, der aber wegen seiner Unfähigkeit, die Blut/Hirn-Schranke zu überwinden, einer geeigneten Strukturmodifizierung bedarf (A. R. Cools, Aging [N.Y.] 23, [1983] 203; Chem. Abstr. 98 [1983] 191050).

Alkoholische Hydroxygruppen lassen sich mit Diazomethan in die entsprechenden Methylether überführen, wenn in Gegenwart von Kieselgel als Katalysator gearbeitet wird (K. Ohno et al., Tetrahedron Lett. 1979, 4405). Über die Umsetzung von Amiden des Ergometrin-Typs oder anderen Ergolinen, die potentiell nicht nur an der primären Hydroxygruppe, sondern auch am N(1) und/oder Amidstickstoff methyliert werden können, mit Diazomethan ist bisher jedoch nichts bekannt.

Bei 8-Hydroxymethyl-ergolinen gelingt eine selektive O-Methylierung über das 8-Mesyloxymethyl-Derivat und anschließende Umsetzung mit Methylatanionen (EP 26671, C07D 457/02). Dieses Verfahren läßt sich aber nicht auf Verbindungen des Ergometrin-Typs anwenden, weil bei diesen die Einwirkung von Alkyl- oder Arylsulfonsäurechloriden zu 8-Oxazolinyl-ergolinen führt (DD 245 665, C07D 457/04). Bisher ist eine selektive Methylierung der primären Hydroxygruppe in der Amidseitenkette von Verbindungen des Ergometrin-Typs noch nicht gelungen.

**Ziel der Erfindung**

Es ist das Ziel der Erfindung, durch chemische Abwandlung des Ergometrinmoleküls neue Ergoline zur Verfügung zu stellen, die für die Medizin von Interesse sind, insbesondere solche, die wie das Ergometrin altersbedingte Hirnleistungsstörungen beeinflussen, aber die Blut/Hirn-Schranke besser überwinden. Ferner soll die Erfindung zur Verbesserung bekannter Therapiemöglichkeiten beitragen.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Ergolin-8-(1-methoxyalk-2-yl)-carboxamiden zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man ein Ergolin-8-(1-hydroxyalk-2-yl)-carboxamid der allgemeinen Formel I in einem aprotischen organischen Lösungsmittel mit Diazomethan in Gegenwart eines Katalysators zum entsprechenden Methylether der allgemeinen Formel II umsetzt.

In den allgemeinen Formeln I und II stehen unabhängig voneinander

$R^1$  für Wasserstoff oder Methyl,

$R^2$  für Alkyl ( $C_1-C_6$ , geradkettig oder verzweigt) oder Aralkyl,

$R^3$  für Wasserstoff oder Alkyl ( $C_1-C_3$ ) und

$Y^1, Y^2$  für je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam für eine Bindung.

Als aprotische organische Lösungsmittel sind besonders aliphatische oder cyclische Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, ferner Essigester oder Acetonitril geeignet. Es ist zweckmäßig, mit getrockneten Lösungsmitteln und Katalysatoren zu arbeiten.

Als Katalysatoren wirken beispielsweise pulverförmige Kieselgele, Magnesiumsilikate und Aluminiumoxide. Für die Umsetzung sind sie in der Form einsetzbar, in der sie auch für die Chromatographie Verwendung finden. Die Kieselgele haben einen mittleren Porendurchmesser von 4 bis 10 nm, insbesondere 6 nm, und eine Korngröße bis zu 0,2 mm. Auch bei Magnesiumsilikat und Aluminiumoxid ist eine Korngröße bis 0,2 mm vorteilhaft. Im Verhältnis zum Ausgangsstoff der allgemeinen Formel I wird der Katalysator im allgemeinen in 5- bis 30-fachem Gewichtsüberschuß in Anwendung gebracht.

Diazomethan wird als Lösung in Diethylether verwendet oder gasförmig in Mischung mit Stickstoff oder anderen Inertgasen in die Reaktionslösung eingeleitet. Um eine möglichst vollständige Umsetzung der Hydroxyderivate der allgemeinen Formel I zu erreichen, ist es erforderlich, Diazomethan in großem molaren Überschuß anzuwenden. Während der Umsetzung wird für eine gute Durchmischung der Reaktionskomponenten gesorgt, z. B. durch Rühren oder Schütteln. Die Reaktionsprodukte lassen sich einfach isolieren und häufig bereits durch Umkristallisation rein darstellen.

Bevorzugtes Ausgangsmaterial für das erfindungsgemäße Verfahren ist das natürliche Mutterkornalkaloid D-Ergometrin (I,  $R^1 = H, R^2 = R^3 = CH_3, Y^1 + Y^2 = \text{Bindung}$ ), das bei der industriemäßigen Kultivierung verschiedener *Claviceps*-Stämme anfällt, bzw. das durch katalytische Hydrierung daraus leicht zugängliche D-9,10-Dihydroergometrin (I,  $R^1 = H, R^2 = R^3 = CH_3, Y^1 = Y^2 = H$ ). Von besonderer Bedeutung als Ausgangsstoffe sind ferner die am N(6) modifizierten Dihydroergometrin-Derivate (I,  $R^1 = H, R^2 = \text{Alkyl}, R^3 = CH_3, Y^1 = Y^2 = H$ ).

Das erfindungsgemäße Verfahren liefert Derivate des Ergometrins bzw. seiner 9,10-hydrierten und/oder N(6)-alkylierten Abkömmlinge, die neu und pharmakologisch wirksam sind. Einige der Ergolin-8-(1-methoxyalk-2-yl)-carboxamide entwickeln interessante <sup>3</sup>NS-Aktivitäten. Darunter befinden sich solche Wirkstoffe, die wie das Ergometrin altersbedingt Hirnleistungsstörungen beeinflussen, aber die Blut/Hirn-Schranke besser überwinden. Dabei werden diese Verbindungen vorzugsweise in Form ihrer pharmakologisch-physiologisch kompatiblen Säureadditionssalze verwendet.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die darin näher angegebenen Bedingungen die Erfindung nicht einschränken sollen und das Verfahren auch für die Herstellung anderer Verbindungen der allgemeinen Formel II anwendbar ist.

## Ausführungsbeispiele

### Beispiel 1

#### 0-Methyl-9,10-dihydroergometrin

(allg. Formel II,  $R^1 = H, R^2 = R^3 = CH_3, Y^1 = Y^2 = H$ )

a) Eine Lösung von 1,47 g 9,10-Dihydroergometrin in 135 ml Tetrahydrofuran (THF) wird mit 27 g Kieselgel 60 (Merck, 0,063–0,2 mm Korngröße) versetzt. Anschließend werden bei Raumtemperatur unter Rühren 400 ml einer Lösung von Diazomethan in Diethylether ( $Et_2O$ ) innerhalb 90 Min. in etwa 10 Portionen (nach Maßgabe des Verbrauchs) zugegeben. Es wird noch 1 Stunde gerührt und überschüssiges Reagens mit 6 ml Wasser zerstört. Nach Filtration und Waschen des Filtrückstandes mit THF wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der kristalline weiße Verdampfungsrückstand (771 mg, 41 % d. Th.) wird aus Methanol/Wasser und/oder THF/Wasser umkristallisiert, Schmp. 265–267°C (Z.),  $[\alpha]_D^{25} -143,3^\circ$  (Pyridin,  $c = 0,6$ ). – IR-Spektrum in  $CHCl_3$ : 1660  $cm^{-1}$  (sek. Amid-CO), 3437  $cm^{-1}$  (Amid-NH), 3481  $cm^{-1}$  (Indol-NH). – <sup>1</sup>H-NMR in  $DMSO-d_6$  (100 MHz, ext. HMD5):  $\delta = 10,22$  (1 H, Indol-NH); 8,03 (1 H, d J = 8, Amid-NH); 7,40 (1 H, d J = 7,5, 13-H); 7,27 (1 H, d x d, 12-H); 7,23 (1 H, s, 2-H); 7,03 (1 H, d J = 7,5, 11-H); 3,56 (3 H, s,  $OCH_3$ ); 2,62 (3 H, s,  $NCH_3$ ) bzw. 1,32 ppm (3 H, d J = 7,  $>CHCH_3$ ). – Massenspektrum: m/z (% Intensität) = 341 (100) M<sup>+</sup>, 326 (18), 310 (12), 298 (15), 296 (31), 253 (51), 225 (82), 223 (79), 209 (59), 167 (78), 155 (57), 144 (63).  $C_{20}H_{27}N_3O_2$  (341,46) Gef.: C 70,65, H 8,06, N 12,24 %, Ber.: C 70,36, H 7,97, N 12,50 %.

b) In eine mit 3 g Kieselgel versetzte Lösung von 196,2 mg 9,10-Dihydroergometrin in 100 ml Essigsäureethylester wird unter Rühren gasförmiges, mit Stickstoff verdünntes Diazomethan eingeleitet, bis ein stabiler Überschuß vorhanden ist. Nach einer weiteren Stunde Rührens wird aufgearbeitet wie unter a) beschrieben. Das Rohprodukt (118,0 mg, 57,7 % d. Th.) wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

c) In einer Lösung von 500 mg 9,10-Dihydroergometrin in 35 ml trockenem THF werden 7,5 g Kieselgel H (Merck) suspendiert, das vorher bei 180° getrocknet worden war. Die Umsetzung mit in  $Et_2O$  gelöstem Diazomethan erfolgt, wie unter a) beschrieben, unter Rühren und liefert 60 % d. Th. kristallines Rohprodukt.

### Beispiel 2

#### 0-Methyl-ergometrin

(allg. Formel II,  $R^1 = H, R^2 = R^3 = CH_3, Y^1 + Y^2 = \text{Bindung}$ )

Einer Suspension von 10 g Kieselgel (Woelm, Wassergehalt 20 %) in einer Lösung von 500 mg Ergometrin in 120 ml THF werden

innerhalb 90 Min. bei Raumtemperatur 150 ml etherischer Diazomethanlösung zugesetzt. Dabei wird ständig geschüttelt. Nach insgesamt 3stündigem Schütteln wird das Reaktionsgemisch mit 1 ml Wasser versetzt und filtriert. Der Verdampfungsrückstand des Filtrats wird an 75 g Kieselgel mit 4 % Methanol in Chloroform chromatographiert. Das so erhaltene amorphe, bräunliche Pulver ist dünnschichtchromatographisch einheitlich. IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$ :  $1658\text{ cm}^{-1}$  (sek. Amid-CO),  $3429\text{ cm}^{-1}$  (Amid-NH),  $3477\text{ cm}^{-1}$  (Indol-NH). –  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  (200 MHz, TMS):  $\delta = 7,96$  (1 H, verbreitert, Indol-NH);  $7,15\text{--}7,25$  (3 H, Aromatenteil);  $6,92$  (1 H, t J  $\sim 2$ , 2-H);  $6,86$  (1 H, d J = 8, 9-H);  $6,44$  (1 H, d J = 4, Amid-HN);  $4,19$  (1 H, m);  $3,38$  (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $3,38$  (2 H, d J = 6,5,  $>\text{CH-CH}_2\text{-O}$ );  $2,61$  (3 H, s,  $\text{NCH}_3$ );  $1,20$  (3 H, d J = 6,5,  $>\text{CHCH}_3$ ); ferner Signale für 5–6 Protonen bei 3,81, 3,45, 3,10 bzw. 2,75 ppm. – Massenspektrum: m/z (% Intensität) = 339 (100)  $\text{M}^+$ , 296 (26), 281 (21), 223 (67), 221 (68), 207 (74), 196 (70), 181 (68), 167 (49), 154 (27), 144 (24).

### Beispiel 3

#### 0-Methyl-N(6)-ethyl-6-nor-9,10-dihydroergometrin

(allg. Formel II,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{Y}^1 = \text{Y}^2 = \text{H}$ )

Eine Lösung von 235 mg N(6)-Ethyl-6-nor-9,10-dihydroergometrin in 20 ml THF wird in Gegenwart von 4,8 g Kieselgel, wie in Beispiel 1 a beschrieben, mit Diazomethan in  $\text{Et}_2\text{O}$  zur Umsetzung gebracht. Das kristalline Rohprodukt (135 mg, 54 % d. Th.) wird aus Aceton umkristallisiert, Schmp.  $237\text{--}239^\circ\text{C}$  [ $\alpha$ ] $^{22}_{\text{D}}$   $-137,7^\circ$  (Pyridin, c = 0,7). – IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$ :  $1662\text{ cm}^{-1}$  (sek. Amid-CO),  $3437\text{ cm}^{-1}$  (Amid-NH),  $3480\text{ cm}^{-1}$  (Indol-NH). – Massenspektrum: m/z (% Intensität) = 355 (69)  $\text{M}^+$ , 340 (10), 329 (9), 310 (8), 267 (17), 239 (57), 237 (43), 209 (29), 188 (22), 167 (42), 155 (40), 144 (100).

|                                                           |       |          |         |           |
|-----------------------------------------------------------|-------|----------|---------|-----------|
| $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (355,49) | Gef.: | C 71,13, | H 8,51, | N 11,70 % |
|                                                           | Ber.: | C 70,96, | H 8,22, | N 11,82 % |

### Beispiel 4

#### 0-Methyl-N(6)-propyl-6-nor-9,10-dihydroergometrin

(allg. Formel II,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{Y}^1 = \text{Y}^2 = \text{H}$ )

Eine Lösung von 710 mg N(6)-Propyl-6-nor-9,10-dihydroergometrin in 75 ml THF wird in Gegenwart von 12 g Kieselgel, wie in Beispiel 1 a beschrieben, mit Diazomethan in  $\text{Et}_2\text{O}$  zur Umsetzung gebracht. Das Rohprodukt wird chromatographiert (vgl. Beispiel 2) und ergibt 459 mg (62 % d. Th.) einer weitgehend reinen Fraktion, die aus Aceton und Methanol/Wasser umkristallisiert wird, Schmp.  $257\text{--}259^\circ\text{C}$  (starke Zers.), [ $\alpha$ ] $^{22}_{\text{D}}$   $-122,2^\circ$  (Pyridin, c = 0,6). – IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$ :  $1654\text{ cm}^{-1}$  (sek. Amid-CO),  $3436\text{ cm}^{-1}$  (Amid-NH),  $3480\text{ cm}^{-1}$  (Indol-NH). –  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{DMSO-d}_6$  (200 MHz, ext. HMDS):  $\delta = 10,60$  (1 H, s, Indol-NH);  $7,78$  (1 H, d J = 7,9, Amid-NH);  $7,11$  (1 H, d J = 7,9, H-13);  $7,00$  (1 H, d x d, 12-H);  $6,96$  (1 H, s, 2-H);  $6,75$  (1 H, d J = 7,0, 11-H);  $3,94$  (1 H, m);  $3,27$  (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $1,04$  (3 H, d J = 6,7,  $>\text{CH-CH}_3$ ) bzw.  $0,86\text{ ppm}$  (3 H, t J = 7,2,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). – Massenspektrum: m/z (% Intensität) = 369 (74)  $\text{M}^+$ , 340 (55), 326 (21), 324 (20), 281 (21), 253 (55), 251 (45), 225 (31), 209 (34), 167 (47), 155 (41), 144 (100).

|                                                           |       |          |         |           |
|-----------------------------------------------------------|-------|----------|---------|-----------|
| $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ (369,51) | Gef.: | C 71,42, | H 8,73, | N 11,07 % |
|                                                           | Ber.: | C 71,51, | H 8,46, | N 11,37 % |

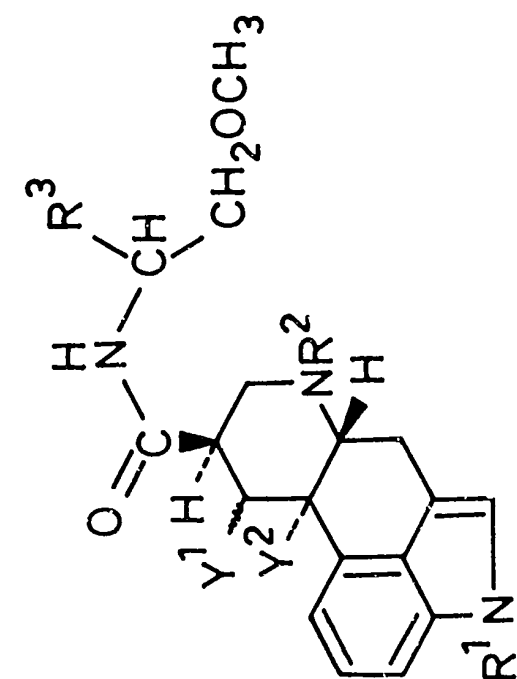
### Beispiel 5

#### N(1),6-Dimethyl-9,10-dihydroergometrin

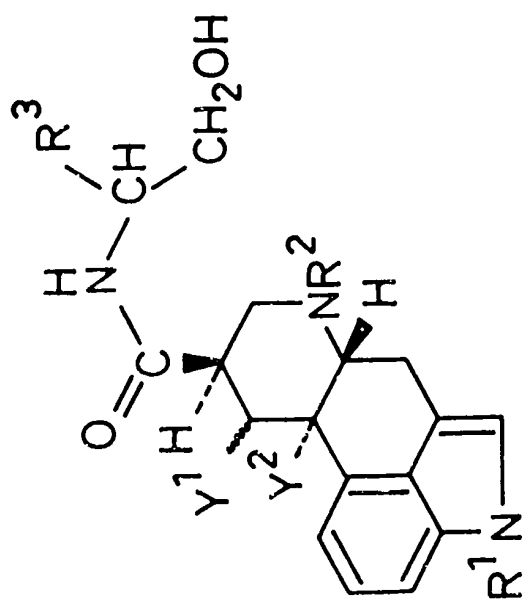
(allg. Formel II,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{Y}^1 = \text{Y}^2 = \text{H}$ )

Die Verbindung wird analog Beispiel 1 aus N(1)-Methyl-9,10-dihydroergometrin hergestellt, aber als Katalysator findet anstelle Kieselgel  $60\text{ Al}_2\text{O}_3$  zur Chromatographie (Merck) Verwendung, Schmp.  $241\text{--}242^\circ$  („Umlagerung“) und  $247\text{--}249^\circ$  (aus Aceton), [ $\alpha$ ] $^{22}_{\text{D}}$   $-136,5^\circ$  (Pyridin, c = 0,5). – IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$ :  $1660\text{ cm}^{-1}$  (sek. Amid-CO),  $3435\text{ cm}^{-1}$  (Amid-NH). –  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz, TMS):  $\delta = 6,50\text{--}7,15$  (4 H, Aromatenbereich);  $3,37$  (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $2,48$  (3 H, s,  $\text{N(6)CH}_3$ ) bzw.  $1,20\text{ ppm}$  (3 H, d J = 6,  $>\text{CHCH}_3$ ); – Massenspektrum: m/z (% Intensität) = 355 (100)  $\text{M}^+$ , 312 (1,5), 310 (7), 267 (21), 239 (69), 237 (65), 223 (45), 211 (19), 208 (24), 195 (40), 181 (88), 168 (69), 158 (93), 144 (74).

|                                                           |       |          |         |           |
|-----------------------------------------------------------|-------|----------|---------|-----------|
| $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (355,49) | Gef.: | C 70,86, | H 8,33, | N 11,68 % |
|                                                           | Ber.: | C 70,96, | H 8,22, | N 11,82 % |



II



I