

199158

申請日期	79.12.10
案 號	79110374
類 別	C07D 451/02

公 告 本

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

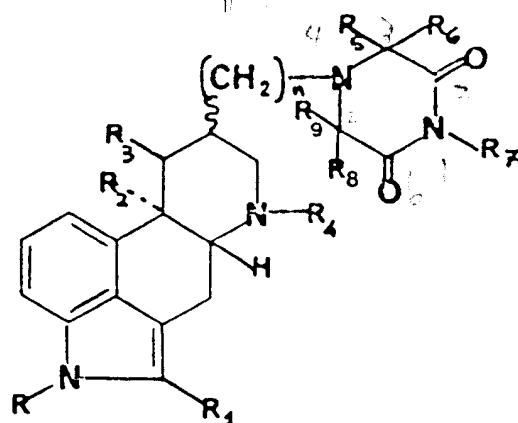
發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 創作名稱	中 文	麥角靈衍生物之製法
	英 文	PROCESS FOR PREPARING ERGOLINE DERIVATIVES
二、發明人 創作人	姓 名	(1) 瑟吉歐·曼特加尼 (MANTEGANI Sergio) (2) 蒂齊諾·班迪拉 (BANDIERA Tiziano) (3) 加布里拉·特拉匡迪 (TRAQUANDI Gabriella) (4) 恩佐·布蘭比拉 (BRAMBILLA Enzo)
	籍 貫 (國籍)	義 大 利
	住、居所	(1) 義大利米蘭市卡羅·皮薩凱恩街57號 (Via Carlo Pisacane 57-20100 Milano, Italy) (2) 義大利(帕維亞)岡波羅市 (C.so Vittorio Emanuele 44-27.25 Gambolò (Pavia), Italy) (3) 義大利米蘭市西利街106號 (Via Cilea 106-20151 Milano, Italy) (4) 義大利(科木)馬里安·科曼斯市多格亞蒂 街41/b號 (Via Togliatti 41/b-22066 Mariano Comense (Como), Italy)
三、申請人	姓 名 (名稱)	法密塔利亞·卡羅艾巴公司 (FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L.)
	籍 貫 (國籍)	義 大 利
	住、居所 (事務所)	義大利米蘭市卡羅·安普那堤街24號 (Via Carlo Imbonati, 24-20159 Milan, Italy)
	代表人 姓 名	維多利諾·費拉奧 (FERRARIO, Vittorino)

五、發明說明(1)

本發明提供一種製備具有式 I 之已知之麥角靈衍生物之製法：



I

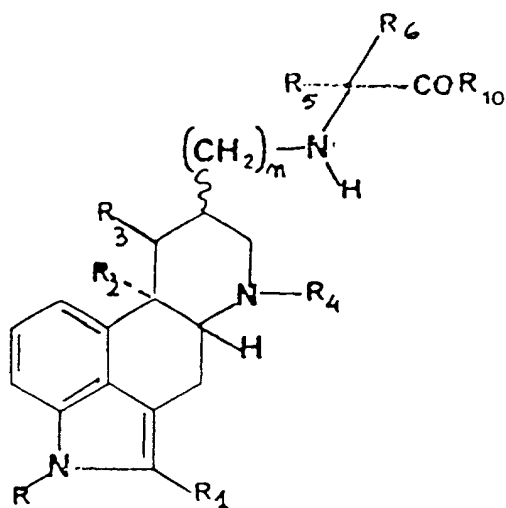
(式中 R 代表氫原子或 C_1-C_3 烷基； R_1 代表氫，氯或溴原子或甲基； R_2 及 R_3 各別代表氫原子或 R_2 與 R_3 共同代表化學鍵； R_4 代表具有 1 至 4 碳原子之烴基； R_5 ， R_6 ， R_8 及 R_9 各自獨立代表氫原子或具有 1 至 4 碳原子之烷基； R_7 代表氫原子，具有 1 至 4 碳原子之烷基，苯基或具有 3 至 7 碳原子之環烷基及 n 為 0，1 或 2)。

於 R_4 之定義中，具有 1 至 4 碳原子之烴基包含烷基，環烷基及不飽和(烯屬及炔屬二者)基。

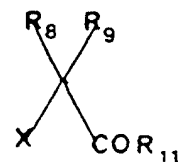
代表性之部分包含甲基，乙基，正內基，異內基，丁基，三級丁基，異丁基，甲基環內基，內烯基及內炔基。

本發明提供一種方法包括 (i) 令式 II 麥角靈與式 III α -鹵基衍生物反應而得式 IV 麥角靈衍生物

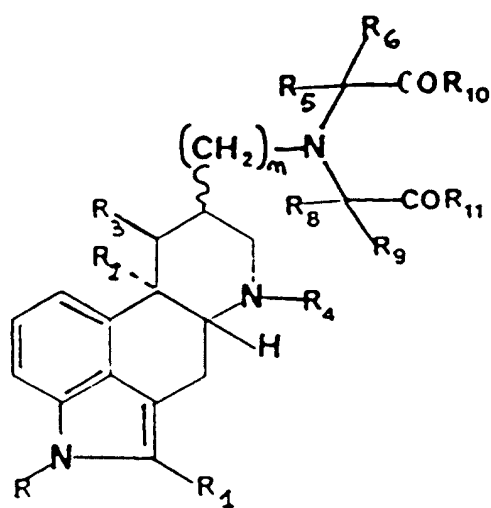
五、發明說明(2)



II



III



IV

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

(式中 n , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_8 及 R_9 具有前述定義, R_{10} 及 R_{11} 各為 C_1-C_4 烷氧基例如乙氧基或甲氧基, 或胺基 $NH-R_7$ 其中 R_7 定義如上; X 為鹵原子如氯或溴; 及 R'_4 代表具有 1 至 4 碳原子之烴基或 N -保護基如乙醯基, 三級丁氧羰基或三氯乙氧羰基);

(ii) 若於所得式 IV 化合物中之 R'_4 為 N -保護基, 則經由脫去保護及烷基化反應將該化合物轉成其中 R'_4 為 C_1-C_4 烴基之式 IV 對應化合物;

(iii) 若所得式 IV 化合物中, R_{10} 及 R_{11} 皆代表烷氧基, 則藉由氨解反應 (ammonolysis), 將該化合物轉成其中 R_{10} 及 R_{11} 皆為胺基之對應式 IV 化合物; 及

(iv) 環化式 IV 化合物, 式中 R_{10} 及 R_{11} 中之至少一者代表胺基 NHR_7 其中 R_7 定義如上。

式 I, II 及 IV 中之波線 (~~~~) 代表 8-位置之取代基可呈 α -組態, 換言之低於環平面; 呈 β -組態, 換言之高於環平面; 或呈二者, 換言之式 I, II 或 IV 衍生物之混合物其中部分具有呈 α -組態之 8-位置取代基而其餘者具有呈 β -組態之 8-位置取代基 (非鏡像異構物混合物)。

縮合方法 (i) 係於有機溶劑如甲苯, 乙腈, 或二甲基甲醯胺內於酸去除劑例如無機碳酸鹽或三乙胺共存之下進行。當反應完成時, 去除溶劑, 及殘渣藉眾所周知之技術藉由結晶或層析純化。

若有需要, 其中 R'_4 為 N -保護基之式 IV 化合物, 可藉著使用鹼, 甲酸或 Zn /粉劑脫去保護, 繼以使用適當鹵化物衍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

生物於酸清除劑共存之下進行烷基化反應而轉成另一種式 IV 化合物其中 R_4' 為 $C_1 - C_4$ 烴基者。

當 n 為 1 及 8-位置取代基係呈 α -組態時，其中 R_4 為 N-保護基之 IV 化合物為較佳起始化合物。

若有需要，其中 R_{10} 及 R_{11} 為烷氧基之式 IV 化合物可藉於適當溶劑如甲醇，乙醇或二甲基甲醯胺內藉著氨解反應而轉成其中 R_{10} 及 R_{11} 皆為胺基之另一種式 IV 化合物。

依據本發明，隨後將式 IV 中間衍生物環化而得式 I 衍生物。特別地，當 R_{10} 及 R_{11} 皆為胺基時環化反應獲得其中 R_7 為氫原子之式 I 麥角靈衍生物，環化反應可藉在適當溶劑如酚，二甲酚或甲酚內於 100° 至 200°C 之溫度範圍內加熱而完成。

當 R_{10} 為烷氧基及 R_{11} 為胺基 $\text{NH}-R_7$ 時，環化而獲得式 I 麥角靈衍生物之反應之進行方式係於真空中於式 IV 化合物之熔點加熱進行；或藉將 COR_{10} 基水解及隨後使用適當縮合劑例如乙酐，氯碳酸烷酯或二咪唑羰基於溶劑如四氫呋喃，1,4-二噁烷或二甲基甲醯胺內於 $50^\circ - 150^\circ\text{C}$ 之溫度範圍內處理而完成。

可用於依據本發明之方法之式 II 及 III 起始化合物為已知化合物，或可藉已確立之程序從已知化合物開始而製備。舉例言之，式 II 化合物及其製法述於吾人之 EP-A-0126968 中。

式 I 化合物及其藥物可接受性鹽為有用之解焦慮，抗精神病及抗巴金森氏病劑，如 EP-A-197,241, US-A-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

4,847,253及國際申請案PCT/EP89/01263所述。藉本方法製備之式I麥角靈衍生物因而可被調配成藥物組成物。組成物中也包括藥物可接受性載劑或稀釋劑。

通式I化合物之製法說明於前述EP-A-0197241。雖然其中所述之方法可產生通式I之衍生物，但本文所述之方法更適用於多方面，允許合成更廣泛的通式I衍生物，特別當 R_2 及 R_3 共同代表化學鍵時尤為然。

下列實施例描述本發明。

實施例1

1-苯基-4-(6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)-甲基哌啶-2,6-二酮

5.08g(0.015m)N-[(6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基]-甘胺酸乙酯及1.03g(0.0075m)碳酸鉀及3.85g(0.018m)N-苯基溴乙醯胺於200ml二甲基甲醯胺之溶液於50℃攪拌4小時。

所得溶液倒入鹽水中及使用乙酸乙酯萃取沉澱。去除溶劑及從乙醇中結晶獲得6.5g N-苯基胺甲醯基甲基-N-[(6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)-甲基]-甘胺酸乙酯，熔點196°-197℃。

6.5g(0.013m)之此種酯於50ml乙醇之溶液使用179ml氫氧化鈉1M處理及所得溶液於80℃加熱30分鐘。使用179ml鹽酸1M酸化後，所得溶液倒入冰水中。過濾出沈澱，然後以水，丙酮洗滌及乾燥而得5.1g N-苯基胺甲醯基甲基-N-[(6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基]-甘胺酸。熔

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

點 252° - 255℃。

於 5g (0.011m) N-苯基胺甲醯基甲基-N-[(6-甲基-9,10-麥角烯-8β-基)甲基]-甘胺酸於 50ml 無水二噁烷之懸浮液內分成數部分加入 1.96g (0.121m) N,N'-二咪唑羰基。所得溶液回流 3 小時。去除溶劑後，殘渣倒入氯仿內及使用 10% 氫氧化銨溶液萃取。有機相以鹽水洗滌及於脫水後蒸發至乾。從丙酮中再結晶後，獲得 4.1g 標題化合物，熔點 240° - 245℃。

實施例 2

4-(6-甲基-9,10-麥角烯-8β-基)甲基哌啶-2,6-二酮

如同實施例 1 操作，但使用溴乙醯胺取代 N-苯基溴乙醯胺，獲得 N-胺甲醯基甲基-N-[(6-甲基-9,10-麥角烯-8β-基)甲基]-甘胺酸乙酯，熔點 172° - 174℃。

由此獲得 N-胺甲醯基甲基-N-[(6-甲基-9,10-麥角烯-8β-基)甲基]-甘胺酸熔點 242° - 243℃。最終以 75% 產率獲得標題化合物，熔點 224-225℃。

實施例 3

4-(1,6-二甲基-9,10-麥角烯-8β-基)甲基哌啶-2,6-二酮

如實施例 2 操作，但使用 N-[(1,6-二甲基-9,10-麥角烯-8β-基)甲基]-甘胺酸乙酯取代 N-[(6-甲基-9,10-麥角烯-8β-基)甲基]-甘胺酸乙酯，獲得 N-胺甲醯基甲基-N-[(1,6-二甲基-9,10-麥角烯-8β-基)甲基]-甘胺酸乙酯熔點 180° - 183℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

由此獲得N-胺甲醯基甲基-N-[(1,6-二甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基]-甘胺酸及最終獲得標題化合物，產率55%，熔點216-218℃。

實施例4

4-(2-溴-6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基哌啶-2,6-二酮

如實施例1操作，但使用溴乙酸乙酯取代N-苯基溴乙醯胺，及使用N-[(2-溴-6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基]-甘胺酸乙酯取代N-[(6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基]-甘胺酸乙酯，獲得N-乙氧羰基甲基-N-[(2-溴-6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基]-甘胺酸乙酯，熔點93°-96℃。

10g此種酯於100ml飽和以氣態氨之甲醇之溶液於室溫老化24小時。將混合物濃縮獲得N-胺甲醯基甲基-N-[(2-溴-6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基]-甘胺醯胺，產率85%，熔點218-221℃。

5g N-胺甲醯基甲基-N-[(2-溴-6-甲基-9,10-麥角烯-8 β -基)甲基]-甘胺醯胺及30g酚之混合物於160℃於氮下加熱30分鐘。

冷卻後，將反應混合物攝取於二乙醚內及沈澱從丙酮中結晶兩次獲得3.9g標題化合物，熔點242°-245℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

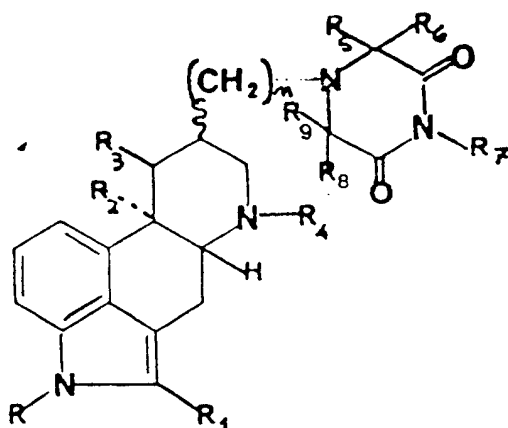
裝

訂

線

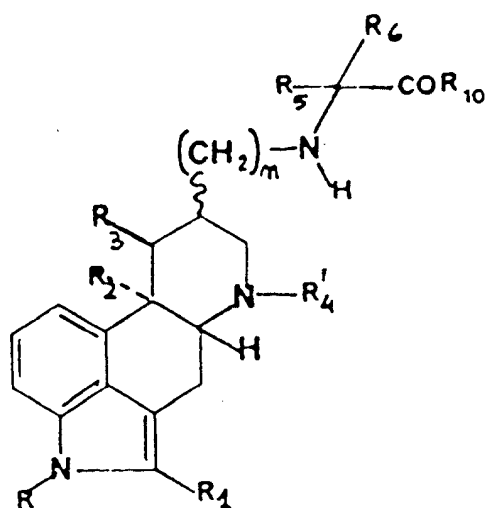
四、中文發明摘要(發明之名稱： 麥角靈衍生物之製法

本發明描述一種式 I 化合物之製法：

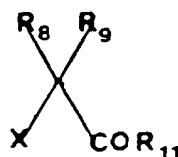


I

(式中 R 代表氫原子或 C₁-C₄ 烷基；R₁ 代表氫，氯或溴原子或甲基；R₂ 及 R₃ 各別代表氫原子或 R₂ 與 R₃ 共同代表化學鍵；R₄ 代表具有 1 至 4 碳原子之烴基；R₅，R₆，R₈ 及 R₉ 各自獨立代表氫原子或具有 1 至 4 碳原子之烷基；R₇ 代表氫原子，具有 1 至 4 碳原子之烷基，苯基或具有 3 至 7 碳原子之環烷基及 n 為 0，1 或 2)；該製法包括令式 II 與 III 化合物反應：



II



III

四、中文發明摘要(發明之名稱：

及隨後將所得化合物環化。式 I 化合物已知可用作解焦慮劑，抗精神病劑及抗巴金森氏病劑。

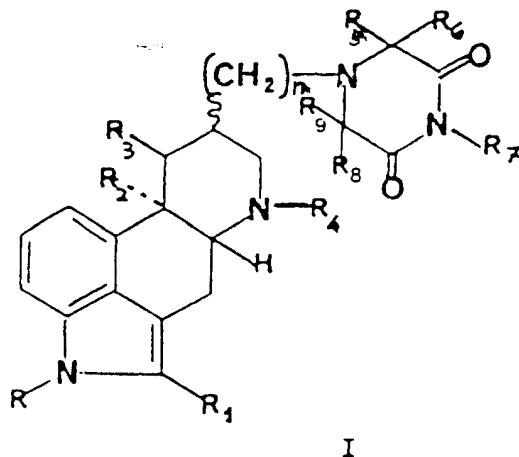
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱：

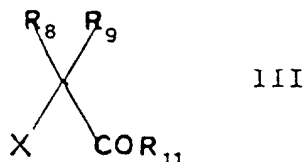
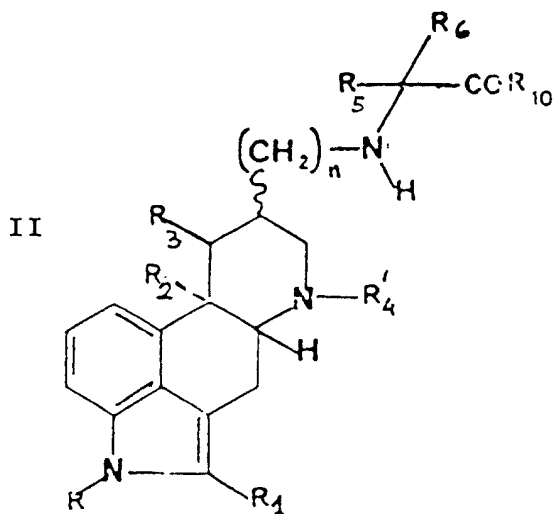
附註：本案已向 英 國(地區) 申請專利，申請日期：1/25/1990 案號：9001774.0

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 麥角靈衍生物之製法：



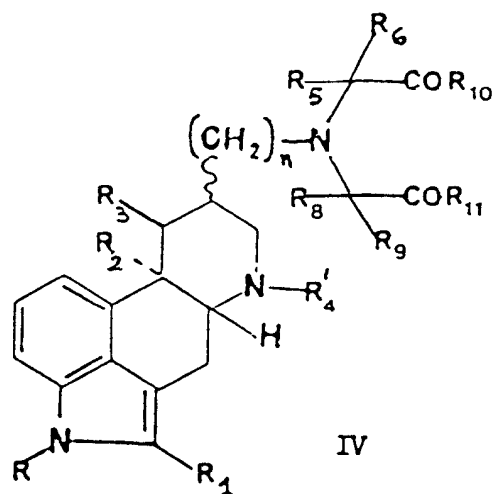
(式中 R 代表氫原子或 C₁-C₃ 烷基；R₁ 代表氫，氯或溴原子或甲基；R₂ 及 R₃ 各別代表氫原子或 R₂ 與 R₃ 共同代表化學鍵；R₄ 代表具有 1 至 4 碳原子之烴基；R₅，R₆，R₈ 及 R₉ 各自獨立代表氫原子或具有 1 至 4 碳原子之烷基；R₇ 代表氫原子，具有 1 至 4 碳原子之烷基，苯基或具有 3 至 7 碳原子之環烷基及 n 為 0，1 或 2)；該製法包括令式 II 麥角靈與式 III α-鹵基衍生物反應：



(式中 n, R, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈ 及 R₉ 具有前述定義

六、申請專利範圍

， R_{10} 及 R_{11} 各代表 C_1-C_4 烷氧基或胺基 NHR_7 其中 R_7 定義如上， X 代表鹵原子， R'_4 代表具有 1 至 4 碳原子之烴基或 N-保護基) 及若有所需藉脫去保護及烷基化反應將所得式 IV 化合物



(式中 R ， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_5 ， R_6 ， R_8 ， R_9 及 n 定義如上及 R'_4 為 N-保護基) 轉成其中 R'_4 為 C_1-C_4 烴基之式 IV 化合物；若有所需，藉氨解反應將其中 R_{10} 及 R_{11} 皆代表烷氧基之式 IV 化合物轉成其中 R_{10} 及 R_{11} 皆為胺基之式 IV 化合物；及環化該式 IV 化合物 (其中 R_{10} 及 R_{11} 中之至少一者代表胺基 NHR_7 其中 R_7 定義如上)。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中式 II 與 III 化合物間之反應係於有機溶劑內於酸去除劑共存之下進行。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之製法，其中之有機溶劑為甲苯，乙腈或二甲基甲醯胺；及酸清除劑為無機碳酸鹽或三乙胺。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之製法，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

式 IV 化合物 (式中 R_{10} 及 R_{11} 皆代表胺基) 之環化反應係經由於溶劑內於由 100° 至 200°C 之溫度下加熱進行。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之製法，其中之溶劑為酚，二甲酚或甲酚。

6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之製法，其中式 IV 化合物 (式中 R_{10} 為烷氧基及 R_{11} 代表所述 NHR_7 基) 之環化反應係藉於式 IV 化合物之熔點真空加熱進行；或藉水解 COR_{10} 羧酸基及隨後使用縮合劑於溶劑內於 50° 至 150°C 之溫度下處理而進行。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之製法，其中之縮合劑為乙酐，氯碳酸烷酯或二咪唑羰基及溶劑為四氫呋喃，1,4-二噁烷或二甲基甲醯胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線