

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

247100
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 04 85

(21) [PV 2525-85]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 04 84
(P 34 13 660.6)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 13 03 86

(45) Vydáno 15 08 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 F 7/10
C 07 D 457/00//
A 61 K 31/695
A 61 K 31/48

(72)

Autor vynálezu

SAUER GERHARD dr., HUTH ANDREAS dr., WACHTEL HELMUT dr.,
SCHNEIDER HERBERT HANS dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73)

Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů 2-(trialkylsilyl)ergolinu

1

Předložený vynález se týká nového způsobu výroby derivátů 2-(trialkylsilyl)ergolinu, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

Deriváty 2-(trialkylsilyl)ergolinu se mohou vyrábět elektrofilní substitucí sloučenin metalovaných v poloze 2. Tento postup nebyl dosud u derivátů ergolinu popsán.

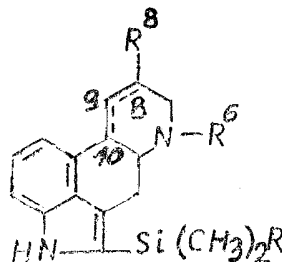
Postup však probíhá jen s neuspokojivými výtěžky.

Úkolem předloženého vynálezu bylo tudíž vypracovat postup výroby derivátů 2-(trialkylsilyl)ergolinu, který by skýtal lepší výtěžky.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že výroba derivátů 2-(trialkylsilyl)ergolinu se dobře daří tehdy, když se na deriváty 2-brom-1-(trialkylsilyl)ergolinu působí v cyklickém etheru alkyllithiem a reakční produkt se přesmykne na odpovídající derivát 2-(trialkylsilyl)ergolinu.

Předmětem předloženého vynálezu je tudíž způsob výroby derivátů 2-(trialkylsilyl)ergolinu obecného vzorce I

2

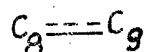


(I)

v němž



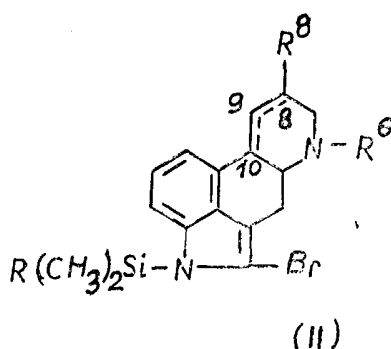
znamenají jednoduchou vazbu uhlík—uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík—uhlík, nikoli však kumulovanou dvojnou vazbu, a substituent v poloze 8 zaujímá α - nebo β -polohu, jestliže



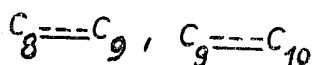
znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík,
R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁶ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R⁸ znamená methylovou skupinu nebo skupinu NH—CO—NEt₃ nebo NH—CS—NEt₃, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých adičních solí s kyselinami, který spočívá v tom, že se na 2-brom-1-(trialkylsilyl)ergolin obecného vzorce II



v němž



R, R⁶ a R⁸ mají shora uvedený význam, působí alkyllithiem při teplotách pod 0 °C, popřípadě za přítomnosti terciárního aminu a potom se popřípadě reakční produkt převede působením kyseliny na fyziologicky snášenlivou adiční sůl s kyselinou.

Postup podle vynálezu se provádí tak, že se 2-brom-1-(trialkylsilyl)ergolin nechá reagovat při nízkých teplotách v cyklickém etheru jako rozpouštědla s alkyllithiem a potom se v prodloužené reakční době přemysle na odpovídající derivát 2-silylergolinu.

Jako alkyllithium přichází v úvahu zejména terc.butyllithium. Používá se v množství od 1 do 5 ekvivalentů.

Nízkými teplotami se rozumí teploty pod 0 °C, zejména teploty v rozmezí od -70 do -20 °C, které se dosahují například pomocí chladičích prostředků, jako je pevný oxid uhličitý v methanolu nebo/a methylenchloridu.

Jako cyklické ethery jsou vhodné zejména tetrahydrofuran a dioxan. Rozpouštědlo se používá ve velkém nadbytku, tj. asi v 10- až 500-násobném množství.

V závislosti na chemické struktuře ergolinu používaného jako výchozí látky se může

k reakční směsi přidávat terciární amin, jako tetramethyldiamin.

Isomerisace je ukončena po několika hodinách, tj. po 2 až 8 hodinách.

Průběh postupu podle vynálezu byl překvapivý v tom, že reakce, při nichž dochází k přesmyku, neprobíhají v jiných rozpouštědlech upotřebitelných při silylačních reakcích, jako je toluen nebo benzen.

Tuto skutkovou podstatu ilustruje následující příklad.

800 mg 2-brom-1-(1-terc.butyldimethylsilyl)-8,9-didehydro-6,8-dimethylergolinu se rozpustí v 50 ml bezvodého toluenu, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu a zbytek se vyjme 75 ml bezvodého, čerstvě destilovaného toluenu pod atmosférou argonu. K tomuto roztoku se přidá 1 ml bezvodého tetramethylethyldiaminu a roztok se ochladí na -90 °C. Potom se přidá 6,0 ml 1,4 M roztoku terc.butyllithia v hexanu (8,4 mmolu) a reakční směs se míchá po dobu 5 hodin. Potom se přidá voda, směs se extrahuje methylenchloridem, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. V kvantitativním výtěžku se izoluje 8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin. Žádaný 8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-trimethylsilylergolin nebylo již možno pomocí NMR spektra prokázat.

Výchozí sloučeniny potřebné pro provádění postupu podle vynálezu jsou buď známé, nebo se mohou vyrábět metodami známými odborníkovi.

Výroba výchozích látek:

Z 27 ml 15% n-butyllithia v hexanu (67 mmolů), 9,1 ml bezvodého diisopropylaminu a 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu se za chlazení ledem připraví roztok lithiumdiisopropylamidu. Tento roztok se ochladí na -20 °C a přikape se k němu roztok 12,7 g bromagroclavinu (30 mmolů) ve 115 ml bezvodého tetrahydrofuranu, směs se míchá po dobu 15 minut při této teplotě a potom se k ní přidá 7,3 ml terc.butyldimethylsilylchloridu (48 mmolů) v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Tato směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a potom se míchá po dobu 2 dnů. Směs se potom rozdělí mezi ethylacetát a roztok hydrogenuhlíčitanu, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla a potom se jako elučního činidla použije směsí methylenchloridu a methanolu. Získá se 2-brom-1-(1-terc.butyldimethylsilyl)-8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin v 83% výtěžku.

$$[\alpha]_D = -161^\circ \text{ (0,5 \% v chloroformu).}$$

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

3-[2-brom-1-(1-terc.butyldimethylsilyl)-9,10-

-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina;

Výtěžek: 72 % teorie.

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina;

Výtěžek: 63 % teorie (z diisopropyletheru)

$[\alpha]_D = +6^\circ$ (0,5 % v chloroformu).

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylthiomočovina;

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylthiomočovina;

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-methyl-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina;

Výtěžek: 65 % teorie

$[\alpha]_D = -80^\circ$ (0,5 % v chloroformu).

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-n-propyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina;

Výtěžek: 77 % teorie

$[\alpha]_D = -5^\circ$ (0,5 % v chloroformu).

Sloučeniny získané postupem podle vynálezu se buď ve formě volných bází, nebo ve formě svých adičních solí s kyselinami, které se popřípadě získají reakcí s fyziologicky snášenlivou kyselinou, jako například s vinnou kyselinou nebo s maleinovou kyselinou, čistí překrystalováním nebo/a chromatografií.

Za účelem tvorby solí se sloučeniny vzorce I rozpustí v malém množství methanolu nebo methylenchloridu a k tomuto roztoku se přidá koncentrovaný roztok žádané kyseliny v methanolu při teplotě místnosti.

Solemi sloučenin vzorce I, které se vyrábějí postupem podle vynálezu, jsou adiční soli s kyselinami, a odvozují se od fyziologicky nezávadných kyselin. Takovými fyziologicky nezávadnými kyselinami jsou anorganické kyseliny, jako například:

chlorovodíková kyselina,
dusičná kyselina,
fosforečná kyselina,
sírová kyselina,
bromovodíková kyselina,
jodovodíková kyselina,
dusitá kyselina nebo
fosforitá kyselina,

nebo organické kyseliny, jako například:

alifatické monokarboxylové nebo
dikarboxylové kyseliny,

fenylsubstituované alkankarboxylové kyseliny,
hydroxyalkankarboxylové kyseliny nebo
alkandikarboxylové kyseliny,
aromatické kyseliny nebo
alifatické nebo
aromatické sulfonové kyseliny.

Fyziologicky nezávadnými solemi těchto kyselin jsou tudíž například následující:

sulfát,
pyrosulfát,
hydrogensulfát,
sulfit,
hydrogensulfit,
nitrát,
fosfát,
monohydrogenfosfát,
dihydrogenfosfát,
metafosfát,
pyrofosfát,
chlorid,
bromid,
jodid,
fluorid,
acetát,
propionát,
dekanoát,
kaprylát,
akrylát,
formiát,
isobutyřát,
kaproát,
heptanoát,
propiolát,
malonát,
sukcinát,
suberát,
sebakát,
fumarát,
maleát,
mandlát,
butin-1,4-dioát,
hexin-1,6-dioát,
benzoát,
chlorbenzoát,
methylbenzoát,
dinitrobenzoát,
hydroxybenzoát,
methoxybenzoát,
ftalát,
tereftalát,
benzensulfonát,
toluensulfonát,
chlorbensensulfonát,
xylensulfonát,
fenylacetát,
fenylpropionát,
fenylbutyrát,
citrát,
laktát,
 β -hydroxybutyrát,
glykolát,
malát,
tartrát,

methansulfonát,
propansulfonát,
naftalen-1-sulfonát nebo
naftalen-2-sulfonát.

Nové sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu jsou biologicky účinnými sloučeninami v oblasti centrálního nervového systému. Tyto sloučeniny mají zejména centrální antidopaminergní účinky nebo/a účinky blokující α_2 -receptory a mohou se tudíž používat v lékařství jako neuroleptika k léčení psychóz schizofrénního typu nebo jako antidepresiva.

Nižšími alkylovými skupinami s až 4 atomy uhlíku jsou takové skupiny, které se odvozují od alifatických uhlovodíků, jako je například:

methylová skupina,
ethylová skupina,
n-propylová skupina,
isopropylová skupina,
n-butylová skupina,
isobutylová skupina a
terc.butylová skupina.

Za účelem použití sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu, jakožto léčiv se tyto sloučeniny převádějí na farmaceutické přípravky, které vedle účinné látky obsahují některou farmaceutickou, organickou nebo anorganickou inertní nosnou látku vhodnou pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako například:

vodu,
želatinu,
arabskou gumu,
mléčný cukr,
škrob,
hořečnatou sůl stearové kyseliny,
mastek,
rostlinné oleje,
polyalkylenglykoly atd.

Farmaceutické přípravky se mohou vyskytovat v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapslí nebo v kapalné formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Popřípadě obsahují také ještě pomocné látky, jako konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufrů.

Následující příklady postup podle vynálezu blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

800 mg 3-[2-brom-1-(terc.dimethylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny (1,5 mmolu) se rozpustí v 75 ml bezvodého, čerstvě destilovaného tetrahydrofuranu pod

atmosférou argonu. K získanému roztoku se přidá 1 ml bezvodého tetramethylethyldiaminu a ochladí se na -80°C (teplota lázně). Potom se přidá 6,0 ml 1,4 M roztoku terc.butyllithia v hexanu (8,4 mmolu). Získá se roztok 3-[(1-terc.butylidimethylsilyl)-2-lithium-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny, který se míchá 5 hodin při teplotě -70°C .

Po zahřátí na teplotu místnosti se přidá voda, provede se extrakce methylenchloridem, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu a methanolu jako elučního činidla. Izoluje se 265 mg 3-[(2-terc.butylidimethylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny (40 % teorie).

Příklad 2

Z 1-(terc.butylidimethylsilyl)-2-brom-8,9-didehydro-6,8-dimethylergolinu se připraví působením terc.butyllithia, jak popsáno v příkladu 1, 2-lithiumderivát v bezvodém tetrahydrofuranu. Tento roztok se potom ponechá míchat po dobu 5 hodin při teplotě -70°C a potom se obvyklým způsobem zpracuje a chromatografuje.

Výtěžek:

65 % teorie 2-(terc.butylidimethylsilyl)-8,9-didehydro-6,8-dimethylergolinu.

$[\alpha]_D = -152^\circ$ (0,5 % v chloroformu).

Stejným způsobem se vyrobí následující 2-silylderiváty:

3-[2-(terc.butylidimethylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylthiomochovina,

3-[2-(terc.butylidimethylsilyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina,

8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-trimethylsilyl-ergolin;

Výtěžek: 60 % teorie

$[\alpha]_D = -177^\circ$ (0,5 % v chloroformu),

1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-trimethylsilyl-8 α -ergolinyl)močovina,

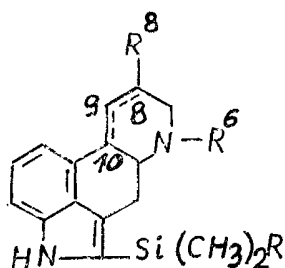
3-(9,10-didehydro-6-methyl-2-trimethylsilyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina,

3-(6-n-propyl-2-trimethylsilyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina,

3-[2-terc.butylidimethylsilyl-6-methyl-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina.

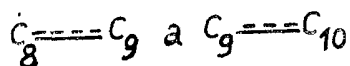
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 2-(trialkylsilyl)-ergolinu obecného vzorce I

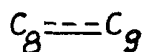


(I)

v němž



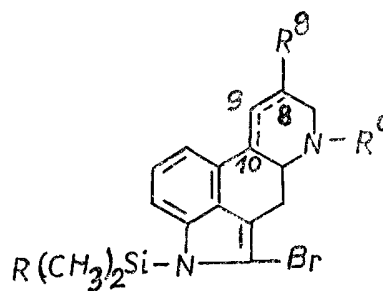
znamenají jednoduchou vazbu uhlík—uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík—uhlík, nikoli však kumulovanou dvojnou vazbu, a substituent v poloze 8 zaujímá α - nebo β -polohu, jestliže



znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík, R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

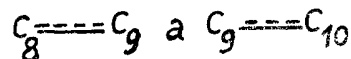
R⁶ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R⁸ znamená methylovou skupinu nebo skupinu NH—CO—NEt₂ nebo NH—CS—NEt₂, jakož i jejich fyziologicky snášenlivých adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na 2-brom-1-(trialkylsilyl)ergolin obecného vzorce II



(II)

v němž



R, R⁶ a R⁸ mají shora uvedený význam, působí alkyllithiem při teplotách pod 0 °C, popřípadě za přítomnosti terciárního aminu a potom se popřípadě reakční produkt převede působením kyseliny na fyziologicky snášenlivou adiční sůl s kyselinou.