

(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 264 430 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 519/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 304 197 5
(31) 2690/86

(22) 26.06.87
(32) 27.06.86

(44) 01.02.89
(33) HU

(71) siehe (73)

(72) Megyeri, Gábor, Dr.; Keve, Tibor, Dr.; Kovács jr., Lajos; Stöfkó, Béla, Dr.; Bogesch, Erik; Kassai, Anna; Trischler, Ferenc, Dr.; Szepesi, Gábor, Dr.; Gazdag, Mária, Dr., HU

(73) Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., 1103 Budapest/Ungarn, Gyömrői ut 19–21, HU

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

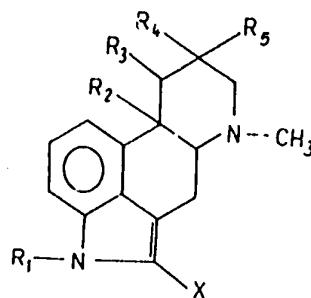
(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Brom- α -ergokryptin

(55) Herstellung, 2-Brom- α -ergokryptin, α -Ergokryptin, Halogenieren, Dimethylsulfoxyd, Trialkylbromsilan, Triarylbromsilan, Bromwasserstoff, Raumtemperatur, Hyperprolactinämie

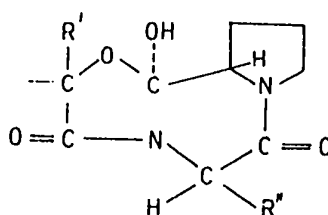
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Brom- α -ergokryptin der allgemeinen Formel I, mit X = Br, $R_1 = H$, $R_2 + R_3 =$ weitere chemische Bindung, $R_4 = H$ und $R_5 = -CO-NH-(a)$, wobei in (a) $R' =$ Isopropyl und $R'' =$ Isobutyl ist, aus α -Ergokryptin oder diesen Stoff enthaltenden Basengemischen durch Halogenieren.

Erfindungsgemäß halogeniert man mit einem aus Dimethylsulfoxyd, einem Trialkylbromsilan oder Triarylbromsilan und gegebenenfalls Bromwasserstoff bestehenden System bei Raumtemperatur, woraufhin man die erhaltenen 2-halogenierten Derivate gegebenenfalls voneinander trennt und/oder gewünschtenfalls zum Säureadditionssalz umsetzt. Bei dem neuen Verfahren erfolgt die 2-Halogenierung besonders vorteilhaft, insbesondere ist die Reaktionszeit kurz.

2-Brom- α -ergokryptin wird vor allem zur Behandlung von Hyperprolactinämie eingesetzt. Formeln (I) und (a)



(I)



(a)

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Brom- α -ergokryptin der allgemeinen Formel (I), worin

X Brom bedeutet,
R₁ für Wasserstoff steht,
R₂ und R₃ zusammen eine weitere chemische Bindung be-
 deuten und
R₄ für Wasserstoff steht,
R₅ eine Gruppe -CO-NH-(a) bedeutet,
 worin R' eine Isopropylgruppe und R'' eine
 Isobutylgruppe darstellt,

und seiner Säureadditionssalze aus ψ -Ergokryptin oder seinem Säureadditionssalz oder aus neben α -Ergokryptin noch sonstige Ergot-Alkaloide enthaltenden rohen Basengemischen oder deren Säureadditionssalzen durch Halogenieren, dadurch gekennzeichnet, daß man mit einem aus Dimethylsulfoxyd, einem Trialkylbromsilan oder Triarylbromsilan und gegebenenfalls Bromwasserstoff bestehenden System bei Raumtemperatur halogenisiert und die erhaltenen 2-halogenierten Derivate gewünschtenfalls in bekannter Weise, vorzugsweise chromatographisch, voneinander trennt und/oder gewünschtenfalls zum Säureadditionssalz umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Trialkylsilan, Trimethylbromsilar einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Triarylbromsilan Triphenylbromsilar einsetzt.

Hierzu 1 Blatt Formeln

Verfahren zur Herstellung von
2-Brom- α -ergokryptin

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
2-Brom- α -ergokryptin.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik:

2-Brom- α -ergokryptin und analoge Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

X für Brom- und
R₁ für Wasserstoffe steht,

worin ferner

R₂ und R₃ zusammen eine weitere chemische Bindung bedeuten
und

R₄ für Wasserstoff steht, während

R₅ eine Gruppe der Formel -CO-NH-(a) bedeutet, worin
R' eine Isopropylgruppe und R'' eine Isobutylgruppe
darstellen, sind allgemein bekannte, pharmakologisch
wirksame Verbindungen, für deren Herstellung zahlreiche
Verfahren bekannt sind.

Die Herstellung des 2-Brom- α -ergokryptins wurde erstmals in der CH-PS 507 249 beschrieben. Es wurde durch Bromieren des α -Ergokryptins hergestellt, und zwar in einem inerten Lösungsmittel mit einem schonenden Bromierungsmittel, zum Beispiel N-Brom-phthalimid, N-Bromsuccinimid, N-Brom-caprolactam oder einem Brom-Dioxan-Komplex bei Temperaturen zwischen 10 und 80°C. Als inertes apolares Lösungsmittel kommen zum Beispiel Dioxan, Acetonitril, Methylenchlorid in Frage. Die Reaktionszeit der Bromierungsreaktion liegt zwischen 70 Minuten und 6 Stunden. Obwohl das Bromierungsmittel in großem Überschuß eingesetzt wird, mußte bei eigenen Versuchen festgestellt werden, daß die Reaktion nicht selektiv ist und nicht umgesetzter Ausgangsstoff zurückbleibt. Auch ist die Reaktion von zahlreichen Zersetzungsprodukten begleitet, die in Form nicht identifizierbarer, dunkler, zum Teil harziger Massen anfallen. Das 2-Brom- α -ergokryptin kann von dem nicht umgesetzten Ausgangsprodukt und den Nebenprodukten nur durch Säulenchromatographie abgetrennt werden. Ferner ist die Entfernung des vielen Lösungsmittels zeitaufwendig, wobei ein Teil des Produktes in die "Inin"-Form übergeht. In der Patentschrift ist keine Ausbeuteangabe enthalten, eigene Messungen wiesen jedoch aus, daß etwa 20 bis 30 % des α -Ergokryptins nicht umgesetzt werden.

Gemäß der DE-PS 2 752 532 wird das α -Ergokryptin unter Inertgasatmosphäre, zum Beispiel unter Stickstoff, mit Pyrrolidonhydrotribromid oder N-Brom-saccharin in einem cyclischen Äther in Gegenwart eines Radikalinitiators bei Raumtemperatur oder unter schwachem Erwärmen bromiert. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt nur durch Säulenchromatographie an einem speziellen Adsorbens isoliert werden. Bromiert wird bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 55°C: bei 50°C verläuft die Reaktion innerhalb von 30 Minuten, bei Raumtemperatur muß das Gemisch jedoch 2 Tage lang stehen gelassen werden. Gemäß der Patentschrift beträgt die Ausbeute

78 bis 87 %. Dies konnte in eigenen Versuchen bestätigt werden. Die Ausgangssubstanz α -Ergokryptin wurde während der Reaktion umgesetzt, aber neben dem gewünschten 2-Brom- α -ergokryptin entstand in einer Menge von 20 bis 30 % ein Nebenprodukt unbekannter Struktur, auch bildeten sich 5 bis 10 % 2-Brom- α -ergokryptinin. Diese Verbindungen konnten nur auf die bereits erwähnte, spezielle säulenchromatographische Weise abgetrennt werden.

Die bekannten Verfahren haben also den gemeinsamen Nachteil, daß die Reaktionszeiten lang sind, die Ausbeute an dem gewünschten bromierten Produkt nicht quantitativ ist und die Reinigung säulenchromatographisch vorgenommen werden muß. Letzteres ist industriell schwer ausführbar.

Ein eigenes, besseres Verfahren zur Herstellung von 2-Brom- α -ergokryptin ist in der BE-PS 904 897 beschrieben. Gemäß diesem Verfahren wird das α -Ergokryptin in wasserfreiem Dimethylsulfoxyd mit trockenem Bromwasserstoffgas bei Raumtemperatur bromiert. Im Vergleich zu den übrigen Verfahren verläuft die Bromierung hierbei erheblich schneller und erfolgt selektiv am 2. Kohlenstoffatom der Ergolinstruktur.

Das Verfahren, das im Laboratorium gute Ergebnisse brachte, ist jedoch schwer in industrielle Maßstäbe umzusetzen, weil speziell abgedichtete Vorrichtungen aus widerstandsfähigem Material erforderlich sind, denn das stark saure Gemisch ist sehr aggressiv. Nachteilig ist auch, daß die Bromierung nur unterhalb eines bestimmten Wassergehaltes mit guter Ausbeute verläuft. Ist mehr Wasser enthalten, so tritt die selektive Bromierung in den Hintergrund und in der Hauptsache läuft eine unerwünschte Oxydation ab. Aus all diesen Gründen erfordert diese Reaktion, wenn sie in größeren Volumina vorgenommen werden soll, zusätzliche Vorrichtungen und technologische Schritte (zum Beispiel die Entfernung des ent-

stehenden und des im System bereits vorhandenen Wassers), was die großtechnische Ausführung des in kleinem Maßstab einfachen Verfahrens sehr erschwert. 2-Brom- α -ergokryptin der allgemeinen Formel (I) und analoge Verbindungen haben antihypoxische Wirkungen. Die pharmakologische Wirkung der halogenierten Nicergolinderivate und das neue 2-Chlor- beziehungsweise 2-Jodnicergolin wurden erstmalig in der BE-PS 904 957 beschrieben.

Unter den 2 halogenierten Ergolinderivaten ist das wertvollste das zur Behandlung der Hyperprolactinämie dienende 2-Brom- α -ergokryptin.

Die übrigen 2-halogenierten Ergolinderivate sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen, zum Beispiel des 2-Brom- α -ergokryptins, der 2-halogenierte Nicergoline und anderer.

Die als R_1 Wasserstoff, als R_2 und R_3 eine chemische Bindung, als R_4 Wasserstoff und als R_5 eine Gruppe $-\text{CO}-\text{NH}-(a)$ enthaltenden sogenannten "Peptidalkaloide" sind bekannte Ergotalkaloide (Albert Hoffmann, Die Mutterkornalkaloide, 1964). Die als R_1 , R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff und als R_5 eine Gruppe $-\text{CO}-\text{NH}-(a)$ enthaltenden "Dihydropetidalkaloide" können aus den natürlichen Peptidalkaloiden durch Hydrieren zum Beispiel gemäß US-PS 2 086 559 hergestellt werden.

Die in 2-Stellung erfolgende Halogenierung von Ergotalkaloiden wurde erstmalig von F. Troxler und A. Hofmann beschrieben (Helv. Chim. Acta 40, 2160 /1957/). Sie halogenierten die sog. Peptidalkaloide mit N-Halogen-succinimid.

Das Chlorieren von Clavinalkaloiden ist in der BE-PS 858 633 beschrieben. Zum Chlorieren werden Thionylchlorid und ein Bortrifluorid-Äther-Komplex verwendet. Das Halogenieren von

Clavinalkaloiden und neue 2-halogenierte Clacinderivate bilden den Gegenstand der HU-PS 190 920 und der unter der Nummer P 0208447 veröffentlichten EP-PA. Gemäß dem dort beschriebenen Verfahren wird mit Salzsäuregas gesättigtem Dimethylsulfoxyd oder mit t-Butylhypochlorit in wasserfreiem Tetrahydrofuran chloriert, zum Bromieren beziehungsweise Jodieren werden elementares Brom beziehungsweise Jod oder N-Brom beziehungsweise N-Jodsuccinimid verwendet.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, ein selektives Halogenierungsverfahren auszuarbeiten, mit dem das Ergolingerüst in 2-Stellung vorteilhafter halogeniert werden kann, als dies bei den bekannten Verfahren möglich ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß die die Grundstruktur (IIa) enthaltenden Ergotalkaloide und ihre Derivate (nachfolgend Ergolinderivate genannt) mit sehr guter Ausbeute und hoher Selektivität in 2-Stellung halogeniert werden können, wenn man als Halogenierungsmittel ein aus Dimethylsulfoxyd, Trialkyl- oder Triarylsilanen und gegebenenfalls einer Halogenwasserstoffsäure bestehendes System verwendet.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein neues Verfahren zur Herstellung von 2-Brom- α -ergokryptin der allgemeinen Formel (I), worin

- X für Brom steht,
- R₁ Wasserstoff ist,
- R₂ und R₃ zusammen eine weitere chemische Bindung bedeuten,
- R₄ für Wasserstoff steht,

R_5 eine Gruppe $-CO-NH-(a)$ bedeutet,
 worin R' eine Isopropylgruppe und
 R'' eine Isobutylgruppe darstellen,

und seiner Säureadditionssalze, aus α -Ergokryptin oder
 seinem Säureadditionssalz oder aus neben α -Ergokryptin
 noch sonstige Ergot-Alkaloide enthaltenden rohen Basenge-
 mischen oder deren Säureadditionssalzen durch Halogenieren.

Erfindungsgemäß wird hierbei so vorgegangen, daß man mit
 einem aus Dimethylsulfoxyd, einem Trialkylbromsilan oder
 Triarylbromsilan und gegebenenfalls Bromwasserstoff beste-
 henden System bei Raumtemperatur halogeniert und die erhal-
 tenen 2-halogenierten Derivate gewünschtenfalls in bekann-
 ter Weise, vorzugsweise chromatographisch, voneinander trennt
 und/oder gewünschtenfalls zum Säureadditionssalz umsetzt.

Im erfindungsgemäßen Verfahren kann man von reinen Ergolin-
 derivaten ausgehen, jedoch ist es auch möglich, als Ausgangs-
 stoff mehrere Alkaloide mit Ergolinstruktur enthaltende sog.
 rohe Alkaloidgemische oder deren Salze zu verwenden.

Bei den als R_5 eine Gruppe $-CO-NH-(a)$ oder eine Methoxycarb-
 onylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel
 (II) (R_1 bis R_4 wie vorher bei (I) definiert) kommt die dia-
 stereomere "Inin"-Form vor, wird von solchen Verbindungen aus-
 gegangen, so stellt man die halogenierten "Inin"-Verbindun-
 gen der allgemeinen Formel (I) her, die dann später in die
 "In"-Form umgewandelt werden können.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Halogenierungsverfahren wird mit
 einem aus Dimethylsulfoxyd, Trialkylhalogensilan oder Tri-
 arylhalogensilan und gegebenenfalls einer Halogenwasserstoff-
 säure bestehenden System halogeniert. Hinsichtlich der Tri-
 alkyl- und Triarylsilane ließ sich kein Literaturhinweis
 dafür finden, daß diese Verbindungen zur Herstellung einer

Kohlenstoff-Halogen-Bindung unmittelbar aus einer Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung bereits verwendet worden sind.

Die vorher genannten halogenierten Silane werden in der Zuckerchemie eingesetzt, wo die Ausbildung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung über die Abspaltung einer vorher aufgebauten Acetoxygruppe verläuft (Chem. Ber. 113, 3075-3085 /1980/). In der genannten Literaturstelle ist die Verwendung von Trimethyljodsilan und Trimethylbromsilan beschrieben. Für die Reaktion wird ein inertes Lösungsmittel, zum Beispiel Toluol, verwendet, und die mehrstündige Reaktion wird bei recht hoher Temperatur (80°C) ausgeführt.

Gemäß der US-PS 3 992 422 werden Steroide mit Trialkylchlor- beziehungsweise Triarylbromsilan chloriert beziehungsweise bromiert. Die Ausbildung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung erfolgt bei der Spaltung des vorher hergestellten Acalderivate.

John W. Gillard und Mervyn Israel (Tetrahedron Letters 22, 513-516) bromieren anomere Glycosylacetate mit Trimethylbromsilan. Auch in dieser Reaktion wird zuerst eine C-O Bindung gespalten und danach die C-Halogen Bindung aufgebaut.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Ergolinderivate selektiv in 2-Stellung halogeniert, indem unmittelbar aus der C-H Bindung die C-Halogen Bindung gebildet wird. Bezogen auf das Trialkyl- beziehungsweise Triarylsilan wird das Dimethylsulfoxyd im Überschuß eingesetzt. Gegebenenfalls wird zusätzlich noch eine Halogenwasserstoffsäure zugesetzt. In dieser Reaktion ist das Dimethylsulfoxyd nicht als inertes Lösungsmittel zu betrachten. Als Trialkylsilan können zum Beispiel Trimethylchlorsilan, Triäthylchlorsilan, Tri-n-propylchlorsilan, Tri-n-butylchlorsilan beziehungsweise die entsprechenden Brom- und Jodverbindungen verwendet werden. Bevorzugt sind Trimethylchlor-, -brom- beziehungsweise -jodsilan.

Als Triarylhalogensilan kommen zum Beispiel Triphenylchlorosilan, -brom- oder -jodsilan in Frage. Als Halogenwasserstoffsäuren werden Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff verwendet, und zwar, auf das Ausgangsalkaloid bezogen, in einer dem 0,1 - 1-fachen der äquivalenten Menge entsprechenden Menge. Bei gleichzeitigem Einsatz einer Halogenwasserstoffsäure ist die Selektivität des Verfahrens besser, die Reaktionsgeschwindigkeit ist größer.

Verglichen mit den vorher beschriebenen bekannten Verfahren ist das erfindungsgemäße Verfahren außerordentlich vorteilhaft. Die Halogenierung verläuft bei Raumtemperatur innerhalb sehr kurzer Zeit, schon innerhalb von 5-20 Minuten. Das als Halogenierungsmittel gewählte System gewährleistet sehr schonende Reaktionsbedingungen, d.h. auch bei einer Übertragung in industrielle Maßstäbe sind keinerlei Spezialvorrichtungen erforderlich, Auch ist das Verfahren weniger empfindlich gegen den Wassergehalt des Dimethylsulfoxyds, was für ein Industrieverfahren außerordentlich von Vorteil ist.

Die hochselektive und frei von Nebenreaktionen verlaufende Halogenierungsreaktion liefert Ausbeuten von 90-95 %, d.h. die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und die Reinigung des Produktes sind einfach, die bei den meisten der bekannten Verfahren unentbehrliche chromatographische Reinigung ist nicht erforderlich.

Wie bereits ausgeführt, wird bei Raumtemperatur halogeniert. Dazu wird dem Dimethylsulfoxyd das entsprechende Trialkyl- oder Triarylhalogensilan in (bezogen auf das Alkaloid beziehungsweise das Alkaloidgemisch) dem 6 bis 12-fachen der äquivalenten Menge zugesetzt, und das Gemisch wird unter

Inertgas, zum Beispiel Stickstoff oder Argon, 5 bis 15 Minuten lang gerührt. Dann wird dem Gemisch die mit Dimethylsulfoxyd hergestellte Lösung der Ausgangsverbindung zugesetzt und das Gemisch weitere 5 bis 20 Minuten lang gerührt. Soll in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure gearbeitet werden, so wird die betreffende Halogenwasserstoffsäure in Form des Gases in Dimethylsulfoxyd gelöst (in bezogen auf das Alkaloid dem 0,1 bis 1-fachen der äquimolaren Menge) und diese Lösung vor dem Zusatz des Trialkyl- beziehungsweise Triarylhalogensilans dem Lösungsmittel zugesetzt. Die Umsetzung wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Ablauf der Reaktion wird das Gemisch auf Wasser gegossen, mit einer Base, zum Beispiel Natronlauge, Natriumhydrogencarbonat oder Ammoniak, vorzugsweise mit Ammoniak, auf einen pH-Wert von 8 bis 9 alkalisch gestellt und dann mit einem nicht wassermischbaren organischen Lösungsmittel, zum Beispiel einem chlorierten Kohlenwasserstoff oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff, vorzugsweise mit Dichlormethan, extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Erforderlichenfalls kann das Produkt durch Umkristallisieren oder chromatographisch gereinigt werden.

Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel (II), in denen als R_5 eine Gruppe $-CO-NH-(a)$ oder eine Carboxylgruppe enthalten ist, können in der diastereomeren "Inin"-Form vorliegen. Wird beim erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoff die diastereomere "Inin"-Form oder ein Alkaloidgemisch eingesetzt, in dem neben den "In"-Form auch die "Inin"-Form vertreten ist, so kann nach dem Halogenieren die "Inin"-Form durch Epimerisieren in einem sauren Medium in die "In"-Form umgewandelt werden. Dazu wird das 2-halogenierte In-Inin-Basengemisch beziehungsweise das Gemisch unterschiedlicher, 2-halogenierter Inin-Basen in einem Gemisch aus Aceton und Methanol gelöst, die homogene Lösung mit Eisessig und Phos-

phorsäure versetzt und das Gemisch erwärmt. Das Gemisch wird über Nacht ~~ab~~engelassen, wobei sich die "2-Halogen-In"-Form kristallin abscheidet. Die Kristalle werden abgetrennt und mit Aceton gewaschen.

Die Mutterlauge und das zum Waschen der Kristalle verwendete Aceton werden unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 5 %iger Weinsäure gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geklärt, filtriert und mit Ammoniak auf einen pH Wert von 8 bis 9 eingestellt. Die ausgefallene "2-Halogen-Inin"-Base bzw. das Basengemisch wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf die oben beschriebene Weise erneut epimerisiert. Die Epimerisierung kann wiederholt vorgenommen werden, selbstverständlich auch vor der Halogenierung.

Aus dem "2-Halogen-In"-Phosphat wird die Base freigesetzt, indem man das Salz in einem Gemisch aus Essigsäure, Aceton und Wasser löst und die Lösung mit Kalilauge auf einen pH Wert von 8-9 einstellt. Die 2-halogenierte In-Base wird mit Dichlormethan extrahiert.

Wird als Ausgangssubstanz ein rohere Basengemisch oder dessen Salz verwendet, so wird das entstandene Gemisch 2-halogenierter Alkaloide in Form der Base isoliert. Das gewünschte 2-halogenierte Alkaloid wird dann chromtaographisch von den Begleitalkaloiden abgetrennt.

Die in einem beliebigen Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens gewonnene Verbindung der Formel (I) kann gewünschtenfalls zu Säureadditionssalzen umgesetzt werden. Die Salzbildung wird in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel in einem aliphatischen Alkohol mit 1-6 Kohlenstoffatomen, oder in einem dipolar-aprotischen Lösungsmittel, wie Äther oder Aceton, vorgenommen. Die Base wird in dem Lösungsmittel gelöst und die Lösung mit der entsprechenden Säure beziehungs-

weise deren mit dem gleichen Lösungsmittel hergestellten Lösung versetzt, bis das Gemisch schwach sauer reagiert. Das ausgefallene Säureadditionssalz kann in geeigneter Weise, zum Beispiel durch Filtrieren, abgetrennt werden.

2-Brom- α -ergokryptin kann in der üblichen Weise zu Arzneimittelpräparaten formuliert werden. Dazu werden die Wirkstoffe mit den in der Pharmazie üblichen, parenteral oder enteral verabreichbaren, nicht toxischen inerten, festen oder flüssigen Träger- und/oder Hilfestoffen vermischt und zu Arzneimittelpräparaten formuliert. Als Trägerstoffe kommen zum Beispiel Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Pflanzenöle, wie Erdnußöl und Olivenöl usw., in Frage. Die Präparate können feste Darreichungsformen sein, wie runde oder eckige Tabletten, Dragees, Kapseln, Gelatinekapseln, Pillen, Suppositorien usw. Die Menge des festen Trägerstoffes kann innerhalb eines weiten Bereiches variieren. Eine Darreichungseinheit enthält zwischen 25 mg und 1 g Trägerstoff. Die Präparate können auch die üblichen Hilfestoffe, zum Beispiel Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- und Emulgiermittel enthalten. Die Präparate werden in an sich bekannter Weise hergestellt, zum Beispiel, indem man die Komponenten siebt, mischt, granuliert und dann zu Tabletten verpreßt. Die Präparate können weiteren, in der Arzneimittelindustrie üblichen Arbeitsgängen unterzogen, zum Beispiel sterilisiert werden.

Die Erfindung wird im folgenden an Hand von Beispielen näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

AusführungsbeispieleBeispiel 12-Brom- α -ergokryptin

1,3 ml Trimethylbromsilan werden zu 40 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd gegeben (bezogen auf die Menge der zu bromierenden Substanz ist dies das Sechsfache der äquivalenten Menge). Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt und dann zu der Lösung 1 g (0,001739 Mol) α -Ergokryptin gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 10 Minuten lang gerührt, dann auf 200 ml Eiswasser gegossen und mit Ammoniak auf einen pH Wert von 8-9 eingestellt. Das Gemisch wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit je 30 ml 10 %iger Kochsalzlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum auf 10 ml eingeengt. Dieser Rückstand wird auf eine Aluminiumoxydeäule aufgebracht, die vorher mit einem 1:1-Gemisch aus Dichlormethan und Äthylacetat befeuchtet wurde. Die ersten 50 ml enthalten das Produkt. Diese Fraktion wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 30 ml Diisopropyläther verdünnt und dann unter atmosphärischem Druck auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt. Die ausfallenden weißen Kristalle werden abfiltriert, gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 1,06 g (0,001617 Mol), 93 %

Schmelzpunkt: 218°C

$[\alpha]_D^{20} = -195^{\circ}$ (c = 1, Dichlormethan)

Beispiel 22-Brom- α -ergokryptin-methansulfonat

1,06 g (0,001617 Mol) 2-Brom- α -ergokryptin-Base werden in 20 ml Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung werden 30 ml Methyläthylketon gegeben. Nach Zusatz einer äquivalenten Menge

(0,152 g) Methansulfonsäure fällt das Methansulfonat aus. Die Kristalle werden abfiltriert, mit 5 ml Methyläthylketon gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 1,1 g (0,001466 Mol), 90,6 %

Schmelzpunkt: 192-196°C

$[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (c = 1, CH₂Cl₂:MeOH = 1:1)

Beispiel 3

2-Brom- α -ergokryptin

1 g α -Ergokryptinphosphat wird auf die im Beispiel 30 beschriebene Weise mit 2,0 ml Trimethylbromsilan bromiert und die 2-Brom- α -ergokryptin-Base abgetrennt.

Ausbeute: 0,9 g (0,001359 Mol), 91,5 %

Schmelzpunkt: 218°C

$[\alpha]_D^{20} = -195^\circ$ (c = 1, Dichlormethan)

Beispiel 4

2-Brom- α -ergokryptin

9,1 ml Trimethylbromsilan werden zu 1000 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt. Dann werden 10 g eines α -Ergokryptin- und Ergosin-Basengemisches zugesetzt, das folgende Zusammensetzung hat: 64,2 % α -Ergokryptin, 28,46 % Ergosin, 2,78 % α -Ergokryptinin und 1,96 % Ergosinin. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten lang gerührt und dann auf 5 Liter Eiswasser gegossen. Der pH-Wert wird mit Ammoniak auf 8,9 eingestellt. Das Gemisch wird mit je 500 ml Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 200 ml 10 %iger Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird an Kieselgel mit Äthylacetat chromatographiert.

Ausbeute (auf das Ausgangsbasengemisch bezogen):

6,3 g (0,00967 Mol), 87 % 2-Brom- α -ergokryptin

Schmelzpunkt: 218°C

2,9 g (0,0046 Mol), 89 % 2-Brom-ergosin

Schmelzpunkt: 183-185°C

Beispiel 5

2-Brom- α -ergokryptin

10 g eines α -Ergokryptinphosphat- und Ergosinphosphatgemisches (enthaltend, auf freie Basen umgerechnet, 48,9 % α -Ergokryptin, 1,9 % α -Ergokryptinin, 28,2 % Ergosin und 1,3 % Ergosinin) werden auf die im Beispiel 33 beschriebene Weise mit 20 ml Trimethylbromsilan bromiert und das 2-Brom- α -ergokryptin isoliert.

Ausbeute: 4,7 g (0,007243 Mol), 85 %

Schmelzpunkt: 218°C

$[\alpha]_D^{20} = -195^\circ$ (c = 1, Dichlormethan)

Beispiel 6

2-Brom- α -ergokryptinin

1 g α -Ergokryptinin-Base wird auf die im Beispiel 30 angegebene Weise mit 1,4 ml Trimethylbromsilan bromiert.

Ausbeute: 1,0 g (0,00151 Mol), 87 %

Schmelzpunkt: 173-184°C

$[\alpha]_D^{20} = +143^\circ$ (c = 1, Chloroform)

Beispiel 7

2-Brom- α -ergokryptinin-oxalat

1 g 2-Brom- α -ergokryptinin wird in 10 ml Äthanol gelöst und zu der Lösung eine Lösung von 0,14 g Oxalsäure (das 1,01-fache der äquivalenten Menge) in 4 ml Äthanol gegeben. Die ausge-

fallenen Kristalle werden abfiltriert, gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 0,9 g (89 %) 2-Brom- α -ergokryptinin

Schmelzpunkt: 183-185°C

$[\alpha]_D^{20} = 384^\circ$ (c = 1, Pyridin)

Beispiel 8

Epimerisierung von 2-Brom- α -ergokryptinin

2 g 2-Brom- α -ergokryptinin werden in einem Gemisch aus 9,0 ml Aceton und 1,0 ml Methanol gelöst. Unter Rühren werden zu der Lösung 0,4 ml Eisessig und 0,2 ml konzentrierte Phosphorsäure gegeben. Das Gemisch wird bei 55°C drei Stunden lang gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit je 10 ml Aceton gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 1,94 g (0,00258 Mol), 74 %

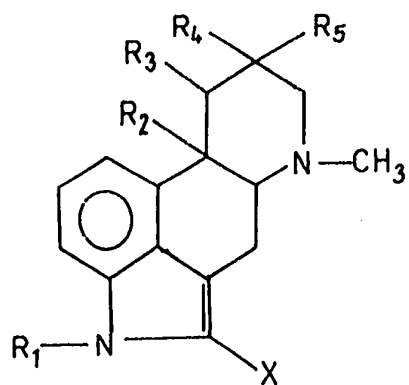
Schmelzpunkt: 191-194°C

Gewinnung der zweiten Fraktion:

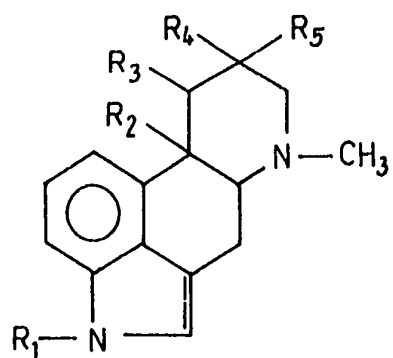
Die Waschflüssigkeiten werden mit der Mutterlauge vereinigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml 5 %iger Weinsäure gelöst, die Lösung bei Raumtemperatur mit 0,5 Aktivkohle geklärt, die Aktivkohle abfiltriert und zweimal mit je 4ml 5 %iger Weinsäure gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden mit Ammoniak auf einen pH-Wert von 8-9 eingestellt, die ausfallende Base wird abfiltriert, dreimal mit je 10 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. Die zweite Fraktion wird wie oben beschrieben epimerisiert.

Ausbeute: 0,3 g (0,0004 Mol), 11,5 %

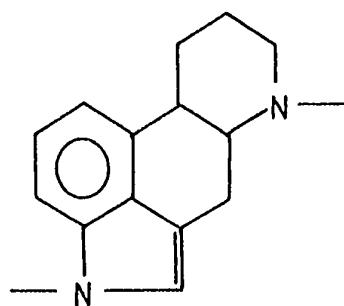
2-Brom- α -ergokryptinin-phosphat



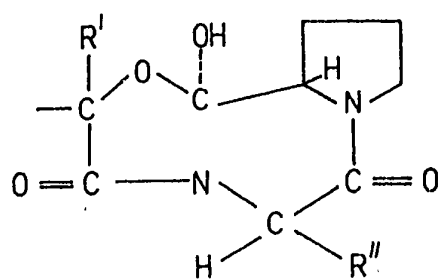
(I)



(II)



(IIa)



(a)